



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**

**PROGRAMA MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES**

**EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS CARDIOVASCULARES DE  
LA ADMINISTRACIÓN DE LIDOCAÍNA Y DEXMEDETOMIDINA POR VÍA  
INTRAVENOSA EN PERROS ANESTESIADOS CON SEVOFLURANO.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS  
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES**

**PRESENTA:**

**RAFAEL MORÁN MUÑOZ**

**El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México, junio 2015.**



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**

**PROGRAMA MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES**

EVALUACIÓN DE LOS PARÁMETROS CARDIOVASCULARES DE  
LA ADMINISTRACIÓN DE LIDOCAÍNA Y DEXMEDETOMIDINA POR VÍA  
INTRAVENOSA EN PERROS ANESTESIADOS CON SEVOFLURANO

## **TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS  
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

PRESENTA:

RAFAEL MORÁN MUÑOZ

COMITÉ DE TUTORES

Tutor Académico

Dr. José Antonio Ibancovich Camarillo.

Tutor Adjunto

Dr. José Mauro Victoria Mora.

Tutor Adjunto

Dr. Marco Antonio de Paz Campos.

El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México, junio 2015.

## *Agradecimientos*

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han hecho posible se pueda culminar con el presente trabajo de doctorado, pero sin duda al *Doctor José Antonio Ibanovich Camarillo* por haberme formado en el área de anestesiología, por su paciencia, por sus conocimientos transmitidos, pero sobre todo por su amistad.

- A los Doctores José Mauro Victoria Mora y Marco Antonio De Paz Campos por haber aceptado ser mis tutores y participar en este proyecto de vida y de trabajo. Al Dr. Mauro Victoria director de nuestra facultad por su confianza y apoyo incondicional.

- A mis amigos del postgrado, *Noé Govea Pérez*, *Carlos Manuel Acevedo Arcique*, *Eduardo Gutiérrez Blanco*, por su amistad.

- A Karina Barrera por su apoyo invaluable.

- Al Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la Universidad Autónoma del Estado de México (HVPE-UAMEX) por las facilidades brindadas para el alojamiento de los modelos de estudio y el uso de sus instalaciones para llevar a cabo la fase experimental.

- A las estancias, internos y residentes del programa de la Especialidad en Medicina y Cirugía en Perros y Gatos del HVPE de la UAEM por su colaboración durante la fase experimental, especialmente Margarita.

- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca otorgada para mis estudios de Doctorado.

- A la Universidad Autónoma del Estado de México por la beca otorgada para el financiamiento de la parte experimental del Doctorado.

### *Dedicatorias*

• A mis padres que hasta el final creyeron en mí, por sus consejos y apoyo incondicional y sobre todo por su amor.

† *Rafael Morán Martínez* (q.e.p.d)

*Inés Muñoz Miranda*

• A mis hermanos *Jessica Inés Morán Muñoz, Juan Luis Moran Muñoz*, por ser mis amigos y por su amor.

• A toda mi familia por haber depositado siempre la confianza en mí.

• A mi *Vale* por su amor y paciencia.

• A la Sra. *Celorio San Román* por su confianza.

• A mi amigo *Abraxas R.* por su amistad.

• A los *animales* utilizados en este proyecto.

## INDICE

---

---

<b>INDICE</b> .....	<b><i>i</i></b>
<b>CAPITULO I</b> .....	<b><i>1</i></b>
1. Introducción.....	1
<b>CAPITULO II</b> .....	<b>5</b>
2. Revisión de literatura.....	5
2.1 Gasto cardíaco.....	5
2.2 Precarga .....	5
2.3 Medición de la precarga .....	6
2.4 La Postcarga.....	7
2.5 Medición de la postcarga .....	7
2.6 Monitorización de la presión arterial.....	8
2.7 Efectos de la anestesia sobre la regulación de la presión arterial.....	10
2.8 Sevoflurano-Isoflurano .....	11
2.9 Curvas ventriculares .....	11
2.9.1 Medidas de las presiones y volúmenes ventriculares .....	12
2.10 Monitorización del gasto cardíaco.....	13
2.10.1 Gasto cardíaco por dilución.....	14
2.10.2 Gasto cardíaco continuo.....	15
2.10.3 Gasto cardíaco mediante termodilución.....	16
2.10.4 Presión capilar pulmonar (PCP) .....	20
2.10.5 Efectos adversos del catéter de Swan-Ganz .....	22
2.11 Técnicas alternativas a la utilización del catéter de Swan-Ganz .....	22
2.12 Sistema NICO2 (Non-Invasive Cardiac Output, Respinonics) .....	22
2.12.1 Sistema <i>PiCCO</i> (Pulsed-induced Contour Cardiac output).....	23
2.12.2 Bioimpedancia eléctrica.....	24
2.12.3 Doppler transesofágico .....	25
2.13 Parámetros cardiovasculares .....	26
2.13.1 Índice cardíaco (CI) .....	26
2.13.2 Índice del volumen sistólico.....	27
2.13.3 Saturación venosa de oxígeno ( $S_{vO_2}$ ) .....	27

2.13.4 Liberación de oxígeno hacia los tejidos (DO <sub>2</sub> ).....	28
2.13.5 Contenido de oxígeno de sangre venosa mixta (CvO <sub>2</sub> ).....	30
2.13.6 Presión venosa central (PVC).....	30
2.13.7 Presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP) .....	31
2.13.8 Índice de resistencia vascular sistémica (IRVS).....	32
2.13.9 Índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo (ITSVI) .....	33
2.13.10 Índice de trabajo sistólico ventricular derecho (ITSVD) .....	33
2.13.11 Índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP) .....	34
<b>CAPITULO III.....</b>	<b>35</b>
3. Justificación .....	35
<b>CAPITULO IV.....</b>	<b>36</b>
4. Hipótesis .....	36
<b>CAPITULO V.....</b>	<b>37</b>
5. Objetivo .....	37
<b>CAPITULO VI.....</b>	<b>38</b>
6. Material y Método.....	38
6.1 Animales .....	38
6.2 Procedimiento Anestésico.....	39
6.3 Instrumentación.....	39
6.4 Monitorización General .....	40
6.5 Monitorización de la presión arterial sistémica.....	40
6.6 Monitorización del Gasto Cardíaco .....	42
6.6.1 Cálculos y Mediciones de los Parámetros Cardiovasculares .....	49
6.7 Grupos de Experimentación.....	50
6.8 Análisis Estadístico .....	52
<b>CAPITULO VII.....</b>	<b>53</b>
7. Resultados.....	53
7.1 Artículo Científico número 1 .....	53
7.2 Artículo científico 2. Correo del editor.....	60
<b>CAPITULO VIII.....</b>	<b>79</b>
8. Discusión .....	79
8.1 Efectos cardiovasculares .....	79

8.2 Gasto Cardíaco e Índice Cardíaco .....	79
8.3 Presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP) .....	81
8.4 Frecuencia cardíaca .....	82
8.5 Resistencia vascular sistémica .....	83
8.6 Liberación de oxígeno a los tejidos $DO_2$ / Consumo de oxígeno tisular $VO_2$ .....	83
8.7 Efectos sobre la concentración alveolar mínima (CAM) .....	84
<b>CAPITULO IX</b> .....	<b>88</b>
9. Conclusiones .....	88
<b>CAPITULO X</b> .....	<b>89</b>
10. Referencias Bibliográficas .....	89



## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Evaluación de la Función Cardiovascular .....	2
--------------------------------------------------------	---

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>LID</b>	<b>Lidocaína</b>
<b>DEX</b>	<b>Dexmedetomidina</b>
<b>FC</b>	<b>Frecuencia cardiaca</b>
<b>IC</b>	<b>Infusión continua</b>
<b>PA</b>	<b>Presión arterial sistólica</b>
<b>PAD</b>	<b>Presión arterial diastólica</b>
<b>PAM</b>	<b>Presión arterial media</b>
<b>PVC</b>	<b>Presión venosa central</b>
<b>POAP</b>	<b>Presión de oclusión de la arteria pulmonar</b>
<b>CI</b>	<b>Índice cardíaco</b>
<b>GC</b>	<b>Gasto cardiaco</b>
<b>LVSW</b>	<b>Trabajo sistólico del ventrículo izquierdo</b>
<b>IRVS</b>	<b>Índice de resistencia vascular sistémica</b>
<b>BAS</b>	<b>Basal</b>
<b>SVI</b>	<b>Índice del volumen sistólico</b>
<b>DO<sub>2</sub></b>	<b>Liberación de oxígeno hacia los tejidos</b>
<b>VO<sub>2</sub></b>	<b>Consumo máximo de oxígeno</b>
<b>Ea</b>	<b>Compliance arterial efectiva</b>
<b>VS</b>	<b>Volumen sistólico</b>
<b>ECG</b>	<b>Electrocardiograma</b>
<b>CAM</b>	<b>Concentración alveolar mínima</b>
<b>VI</b>	<b>Ventrículo izquierdo</b>
<b>PCP</b>	<b>Presión capilar pulmonar</b>
<b>SG</b>	<b>Swan-Ganz</b>
<b>CAP</b>	<b>Catéter de la arteria pulmonar</b>
<b>NICO</b>	<b>Non-invasive cardiac output</b>
<b>PiCCO</b>	<b>Pulsed-induced contour cardiac output</b>
<b>CO<sub>2</sub></b>	<b>Bióxido de carbon</b>
<b>ETCO<sub>2</sub></b>	<b>Concentración espirada de bióxido de carbono.</b>

<b>SpO<sub>2</sub></b>	<b>Saturación de hemoglobina al oxígeno detectada en el pulso</b>
<b>FiO<sub>2</sub></b>	<b>Fracción inspirada de oxígeno</b>
<b>AP</b>	<b>Aceleración pico</b>
<b>VP</b>	<b>Velocidad pico</b>
<b>BSA</b>	<b>Superficie corporal</b>
<b>SVO<sub>2</sub></b>	<b>Saturación venosa de oxígeno</b>
<b>Hb</b>	<b>Hemoglobina</b>
<b>CaO<sub>2</sub></b>	<b>Contenido arterial de oxígeno</b>
<b>PEEP</b>	<b>Presión teleespiratoria al final de la espiración</b>
<b>PAI</b>	<b>Presión de la aurícula izquierda</b>
<b>PTDVI</b>	<b>Presión telediastólica en el ventrículo izquierdo</b>
<b>ITSVI</b>	<b>Índice de trabajo sistólico en el ventrículo izquierdo</b>
<b>ITSVD</b>	<b>Índice de trabajo sistólico en el ventrículo derecho</b>
<b>IRVP</b>	<b>Índice de resistencia vascular pulmonar</b>
<b>FAS</b>	<b>Fosfatasa alcalina sérica</b>
<b>AST</b>	<b>Aspartato amino transferasa</b>
<b>ALT</b>	<b>Alanino amino transferasa</b>
<b>GGT</b>	<b>Gamma glutamil transpeptidasa</b>

## LISTA DE FIGURA E IMÁGENES

FIGURA 1. CÁLCULO DE LA ELASTICIDAD ARTERIAL EFECTIVA (EA) A PARTIR DE LA PRESIÓN TELESISTÓLICA Y DEL VOLUMEN SISTÓLICO. UNA RECTA QUE PASA POR LOS PUNTOS TELESISTÓLICO Y TELEDIASTÓLICO DEL DIAGRAMA PRESIÓN VOLUMEN REPRESENTA LA EA. ....	8
FIGURA 2. ONDA NORMAL DE PRESIÓN ARTERIAL Y SU RELACIÓN CON LA ONDA R DEL ELECTROCARDIOGRAMA, 1, ASCENSO SISTÓLICO; 2 PICO SISTÓLICO DE PRESIÓN; 3, DESCENSO SISTÓLICO; 4, HENDIDURA DÍCROTICA; 5, DESCENSO DIASTÓLICO; 6, PRESIÓN TELEDIASTÓLICA. ....	10
FIGURA 3. LAS MÚLTIPLES MEDICIONES DEL GASTO CARDÍACO Y LOS DATOS QUE DE ESTE SE DERIVAN, JUNTO A LAS PRESIONES DE LLENADO, HACEN POSIBLE CONSTRUIR LAS CURVAS DE FUNCIÓN VENTRICULAR. ....	12
FIGURA 4. CUANDO ENCLAVAMOS UN CATÉTER EN LA CIRCULACIÓN PULMONAR, OBTENEMOS UNA PRESIÓN DENOMINADA PRESIÓN CAPILAR PULMONAR (PCP) PRESIÓN EN LA ARTERIA PULMONAR (PAP) .....	21
FIGURA 5. ENCLAVAMIENTO DE UN CATÉTER EN LA AP .....	21
FIGURA 6. MONITOR SISTEMA NiCO ® NOVAMETRIX NON-INVASIVE CARDIAC OUTPUT MONITOR SET, NICO2, MODEL 7300. ....	23
FIGURA 7. MONITOR HEMODINÁMICO DE MEDICIÓN DEL GASTO CARDIACO, MODELO PHILIPS 1.3, PiCCO® .....	24
FIGURA 8. ANALIZADOR DE BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA, EQUIPO BODY- STAT, MODELO 15-MOD, FIRMA BODYSTAT EE.UU. ....	25
FIGURA 9. EL EXTREMO DEL CATÉTER ARTERIAL PULMONAR DEBE ENCLAVARSE EN LA ZONA PULMONAR 3 PARA PROPORCIONAR UNA DETERMINACIÓN PRECISA DE LA PRESIÓN VENOSA PULMONAR (Pv) O AURÍCULA IZQUIERDA (AI). CUANDO LA PRESIÓN ALVEOLAR (Pa) AUMENTA POR ENCIMA DE Pv EN LA ZONA PULMONAR 2 O POR ENCIMA DE LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR (Pa) EN LA ZONA PULMONAR 1, LA PRESENCIA DE ENCLAVAMIENTO REFLEJARÁ LA PRESIÓN ALVEOLAR EN LUGAR DE LA PRESIÓN INTRAVASCULAR. AD, AURÍCULA DERECHA; AP, ARTERIA PULMONAR; VD, VENTRÍCULO DERECHO; VI, VENTRÍCULO IZQUIERDO. ....	32
IMAGEN 1. CATETERIZACIÓN DE LA VENA CEFÁLICA PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LÍQUIDOS Y FÁRMACOS. ....	39
IMAGEN 2. INDUCCIÓN CON MASCARILLA FACIAL UTILIZANDO SEVOFLURANO A UNA CONCENTRACIÓN DE 5% VAPORIZADO EN OXÍGENO AL 100% A UN FLUJO DE 5 L/MIN. ....	40
IMAGEN 3. CATETERIZACIÓN DE LA ARTERIA DORSAL METATARSIANA PARA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y MEDIA, ASÍ COMO PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS DE SANGRE	

ARTERIAL PARA SU ANÁLISIS GASOMÉTRICO: A, B) ANTISEPSIA C) CATETERIZACIÓN D) CONEXIÓN AL TRANSDUCTOR.....	41
IMAGEN 4. A) COMPONENTES DE LA CABEZA DE TRANSDUCTOR PARA LA MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÉMICA, B) CON CALIBRACIÓN CERO A NIVEL DEL CORAZÓN.....	41
IMAGEN 5. (A) CARACTERÍSTICAS DEL CATÉTER DE TERMODILUCIÓN DE 110 CENTÍMETROS PARA LA MEDICIÓN DEL GASTO CARDIACO. DONDE SE OBSERVAN LOS DIFERENTES PUERTOS: PUERTO AMARILLO O DISTAL PARA EVALUAR LA PRESIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR Y OBTENER MUESTRAS DE SANGRE VENOSA MIXTA, PUERTO AZUL O PROXIMAL PARA LA EVALUACIÓN DE LA PRESIÓN VENOSA CENTRAL Y ADMINISTRAR SOLUCIÓN SALINA FISIOLÓGICA, PUERTO ROJO PARA LA INSUFLACIÓN DEL BALÓN, PARA EVALUAR LA PRESIÓN PULMONAR POR OCLUSIÓN (B), EL PUERTO BLANCO O TERMISTOR PARA EVALUAR LA TEMPERATURA CORPORAL Y LLEVAR A CABO LA TÉCNICA DE TERMODILUCIÓN (C), (D) BALÓN DE OCLUSIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR. ....	42
IMAGEN 6. CATETERIZACIÓN DE LA VENA YUGULAR DERECHA POR MEDIO DE UN CATÉTER DEL NUMERO 17 G, PREVIA ANTISEPSIA DE LA ZONA. ....	43
IMAGEN 7. INTRODUCCIÓN DEL FIADOR A TRAVÉS DEL CATÉTER ENDOVENOSO PARA LA REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA DE SELDINGER PARA LA INTRODUCCIÓN DEL DILATADOR VASCULAR. ....	43
IMAGEN 8. INTRODUTOR ARMADO (INTRODUCER KIT ARROW INTERNATIONAL®) Y COLOCADO POR MEDIO DE LA TÉCNICA DE SELDINGER.....	44
IMAGEN 9. PASO DEL CATÉTER DE SWAN-GANZ A TRAVÉS DE LA VÁLVULA HEMOSTÁTICA DEL INTRODUTOR. ....	44
IMAGEN 10. LA LÍNEA ROJA MUESTRA LAS CARACTERÍSTICAS DE PRESIÓN AL INTRODUCIR EL CATÉTER DE TERMODILUCIÓN SWAN-GANZ (A), AL PASAR POR EL ATRIO DERECHO (B), VENTRÍCULO DERECHO(C) Y AL ENTRAR A LA ARTERIA PULMONAR (D), AL INSUFLAR EL BALÓN PODEMOS OBSERVAR LA GRAFICA CARACTERÍSTICA DE LA PRESIÓN DE OCLUSIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR (E).....	46
IMAGEN 11. ESTUDIO RADIOGRÁFICO QUE CONFIRMA LA POSICIÓN DEL CATÉTER DE FLOTACIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR (SWAN-GANZ) ANCLADO A LA ARTERIA PULMONAR. ....	47
IMAGEN 12. ADMINISTRACIÓN RÁPIDA DE 10 mL DE SUERO SALINO FISIOLÓGICO A TRAVÉS DEL PUERTO PROXIMAL O AZUL. ....	48
IMAGEN 13. (A) JERINGA DE 3 MILILITROS CON HEPARINA DE LITIO (B) OBTENCIÓN DE SANGRE DE LA ARTERIA DORSAL METATARSIANA PARA SU ANÁLISIS GASOMÉTRICO.....	49

## Resumen

La administración de anestésicos inhalatorios deprime la función cardio-respiratoria de manera dependiente de la dosis. En el área de la anestesiología existe un gran interés por la utilización de fármacos capaces de disminuir los requerimientos de los anestésicos inhalatorios. El diseño de este estudio fue cruzado aleatorio prospectivo y experimental. Se incluyeron 6 perros adultos de raza criolla, castrados con un peso de  $21 \pm 3$  Kg. La inducción se llevó a cabo con sevoflurano a través de mascarilla facial. Una vez alcanzando el plano anestésico adecuado cada uno de los pacientes recibió cada uno de los siguientes tratamientos, (Grupo LID) dosis de carga 2 mg/Kg, IV, posteriormente se inició una infusión continua IC) de 100  $\mu$ g/Kg, IV, (Grupo DEX) 2  $\mu$ g/Kg, IV, posteriormente se inició una IFC de 2  $\mu$ g/Kg, IV, (Grupo LID-DEX), en este grupo recibieron una dosis de carga de LID y DEX, 2 mg/Kg y 2  $\mu$ g/Kg, IV, durante un minuto y posteriormente se inició IFC de LID a una dosis de 100  $\mu$ g/Kg/min y (IFC) de DEX a una dosis de 2  $\mu$ g/Kg/hora. La presión arterial sistólica, diastólica y media (PAS, PAD, PAM), presión venosa central (PVC), presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP), gasto cardiaco (GC), trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (LVSW), índice de resistencia vascular sistémica (IRVS), se evaluaron en cada tratamiento, la concentración de sevoflurano se ajustó para cada uno de los tratamientos basados en un estudio previo.

La utilización de (DEX) sola o en combinación (LIDO-DEX) produce disminución de la (FC), e índice cardiaco IC de manera estadísticamente significativa en comparación con el grupo (LIDO) y el valor basal (BAS) ( $p < 0,0001$ ). En el grupo (DEX) la presión de oclusión arterial pulmonar (POAP), (IRVS) aumento de manera estadísticamente significativa, en comparación con el grupo (LID) y el valor basal (BAS) ( $p < 0,0001$ ). La presión (PAD), (IRVS), (POAP), (SVI) aumento de manera estadísticamente significativa en el grupo (LIDO-DEX) en comparación con el grupo (LID) y el valor basal ( $p < 0,0005$ );  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,0001$ ;  $p < 0,001$ ). La liberación de oxígeno a los tejidos ( $DO_2$ ) disminuyó de manera estadísticamente significativa en los grupos DEX, y LIDO-DEX en comparación con el grupo LIDO y el valor basal ( $p < 0,001$ ). La utilización de dexmedetomidina y su combinación con lidocaína con una dosis de impregnación intravenosa seguida de una

infusión continua ocasiona cambios cardiovasculares significativos similares a los observados con la utilización de dexmedetomidina sola en perros anestesiados con sevoflurano.

## **Abstract**

The administration of anesthetics depresses cardiorespiratory function of dose dependent manner. In the area of anesthesiology there is great interest in the use of drugs capable of lowering the requirements of inhaled anesthetics. The study is design prospective randomized cross-over experimental study. 6 adult's mongrel dogs, neutered weighing  $21 \pm 3$  Kg were included. The induction was carried out with sevoflurane. Once reaching suitable anesthetic plane, each of the patients received each of the following treatments (Group 1-LID) loading dose of 2 mg/Kg, IV, subsequently began a continuous infusion of lidocaine (CRI) 100 mg/Kg , IV, (Group 2-DEX) received a dose loading of dexmedetomidine 2 mg/Kg IV, subsequently initiated a CRI of dexmedetomidine 2 mg/Kg IV (Group 3-LID-DEX), in this group received a dose loading of LID and DEX , 2 mg/Kg and 2 mg/Kg, IV, for one minute and subsequently CRI LID start at a dose of 100  $\mu$ g/Kg/min and CRI DEX at a dose of 2 mg/Kg/hour. Systolic, diastolic and mean (SAP, DAP, MAP) invasive arterial blood pressure, central venous blood pressure (CVP), pulmonary artery occlusion pressure(PAOP), cardiac index(CI), left ventricular stroke work (LVSW), systemic vascular resistance index (SVRI) were evaluated in each treatment; sevoflurane concentration was adjusted for each of the treatments based on a previous study.

Using (DEX) alone or in combination (LIDO-DEX) results in decreased (HR), and cardiac index (CI) statistically significant compared with the group (LID) and baseline ( $p < 0.0001$ ). In group (DEX) the pulmonary artery occlusion pressure (PAOP), (SVRI) there is a statistically significant increase compared with the group (LIDO) and baseline value ( $p < 0.0001$ ). The blood arterial pressure (DAP), (SVRI), (PAOP), (SVI), increased statistically significantly in the (LIDO-DEX) group compared with the group (LIDO) and baseline value ( $p < 0.0005$ );  $p < 0.0001$ ;  $p < 0.0001$ ;  $p < 0.001$ ). The release of oxygen to the tissues ( $DO_2$ ) statistically significantly decreased in DEX groups and LIDO-DEX compared to LIDO group and baseline value ( $p < 0.001$ ). Lidocaine and dexmedetomidine using its combination with an intravenous dose of impregnation followed by continuous infusion



causes significant cardiovascular changes, similar to those observed with the use of dexmedetomidine alone, in dogs anesthetized with sevoflurane.

### **1. Introducción**

La transición de la conciencia a la inconsciencia es una enorme imposición sobre la fisiología de cualquier individuo y por lo tanto, debería llevarse a cabo con gran cuidado y monitorización adecuada.

La administración de agentes anestésicos por lo general es segura y bien tolerada en pacientes sanos. Sin embargo, en un paciente con alteraciones fisiológicas, se encuentran predispuestos a complicaciones, aumentando el riesgo anestésico debido principalmente a la interacción que existe entre los cambios fisiológicos del individuo y la farmacodinamia de los agentes anestésicos.

Los anestésicos poseen diferentes efectos sobre la función del aparato cardiorrespiratorio, modificando la frecuencia cardíaca, la contractibilidad miocárdica, el gasto cardíaco, la presión sanguínea, el tono vasomotor, la perfusión tisular periférica, a su vez que disminuyen la función pulmonar, incrementado la mezcla de sangre venosa que se acompaña de disminución de la concentración de oxígeno en sangre (Haskins 2006).

La evaluación del estado cardiopulmonar, debe integrarse en todos los pacientes antes de ser sometidos a un procedimiento anestésico. No existe un parámetro único capaz de determinar la función cardiovascular en su totalidad. Por lo que es importante evaluar el mayor número de parámetros posibles con el objetivo de poder determinar el funcionamiento del aparato cardiovascular (Haskins *et al* 2005).

Los agentes anestésicos poseen diferentes mecanismos de acción sobre el aparato cardiorrespiratorio. La evaluación del aparato cardiovascular por lo general siempre inicia con la evaluación del retorno venoso y de la presión de precarga, tabla 1.

Tabla 1. Evaluación de la Función Cardiovascular

---

***Evaluación de la Precarga:***

Estado de hidratación.  
Fácil visualización de distensión de la vena yugular.  
Presión venosa central.  
Presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP).  
Diámetro de la vena cava por medio de estudio radiográfico.  
Diámetro diastólico final por medio de ecocardiografía.

***Postcarga (Flujo sanguíneo):***

Calidad del pulso  
Evaluación del tono vasomotor: Color de las membranas mucosas, tiempo de llenado capilar.  
Presión sanguínea.  
Gasto Cardíaco.

***Perfusión tisular:***

Diuresis trans-anestésica.  
Acidosis metabólica.  
Lactato.  
Baja concentración de oxígeno en sangre venosa central.  
Relación de extracción de oxígeno arterial-venosa.

---

Una vez que el corazón ha sido llenado con una cantidad adecuada de sangre, este debe contraerse con la fuerza suficiente para crear el volumen de eyección. La mayoría de los

agentes anestésicos disminuyen la precarga y las postcarga independientemente de la contractibilidad miocárdica (Frink *et al.* 1992; Suzer *et al.* 1998).

De los agentes anestésicos inhalatorios el desflurano parece ser el menos depresor del aparato cardiovascular seguido del sevoflurano, isoflurano, halotano y enflurano (Yamada *et al.* 1994).

La bradicardia inducida por los agentes anestésicos por lo general se compensa con un aumento del tono vasomotor con el objetivo de poder mantener la tensión arterial.

El gasto cardiaco es producto de la precarga, contractibilidad y frecuencia cardiaca, los cuales son factores determinantes para el flujo de sangre del corazón a los tejidos. La tensión arterial está determinada entre un equilibrio del gasto cardiaco y la resistencia vascular sistémica. La presión arterial es un importante parámetro de la perfusión cerebral y coronaria.

La resistencia vascular sistémica es importante por dos razones: (1) regula la presión arterial (2) regula la perfusión tisular periférica (Crowe 2005, Muir 2005).

La liberación de oxígeno es producto del índice cardiaco y el contenido de oxígeno en sangre y representa la efectividad del aparato cardiorrespiratorio con respecto al flujo de oxígeno sistémico. Durante el transcurso del evento quirúrgico, pueden existir cambios en la concentración de hemoglobina, oxigenación sanguínea, precarga y temperatura corporal, lo cual tienen un fuerte impacto sobre la liberación de oxígeno hacia los tejidos. Cuando la liberación de oxígeno disminuye existen varios mecanismos compensatorios que pueden proteger contra la hipoxia tisular. Primero ocurre un incremento en la extracción de oxígeno; inicialmente hay una disminución de la liberación de oxígeno, incremento en la extracción de oxígeno y por lo tanto la oxigenación de los tejidos es mantenida (Haskins 2006).

Tiene gran relevancia el poder administrar fármacos que al ser administrados en conjunto con los anestésicos inhalados puedan disminuir la concentración alveolar mínima con el objetivo de evitar el efecto depresor sobre el sistema cardiovascular.

El objetivo del presente trabajo fue el de evaluar los efectos cardiovasculares que se producen al administrar la combinación lidocaína y dexmedetomidina por vía intravenosa

por medio de una dosis de carga, seguido de una infusión continúa en perros anestesiados con sevoflurano.

### **2. Revisión de literatura**

#### **2.1 Gasto cardíaco**

La medición del gasto cardiaco (GC) sin duda es un método útil para medir la capacidad del corazón como bomba. Sin embargo, refleja el estado global de todo el sistema circulatorio (no sólo del corazón) y este depende, fundamentalmente, de la precarga, postcarga, frecuencia cardíaca y contractibilidad miocárdica. Sin embargo, la medición del gasto cardiaco sólo ofrece una valoración limitada de la función ventricular y de la contractibilidad cardíaca (Álvarez, 2004). El gasto cardiaco (GC) se define como la cantidad de sangre que bombea el corazón hacia la aorta por minuto. Esto equivale a la cantidad de sangre que fluye a través del torrente circulatorio en ese mismo tiempo. Este valor hemodinámico es muy importante, ya que refleja 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 de volumen sistólico, multiplicado por el número de veces que se contrae por minuto. 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 y a factores de acoplamiento vascular (Precarga y Postcarga). La contractibilidad es proporcional al volumen sistólico (Thurmon *et al.*, 2003).

#### **2.2 Precarga**

El funcionamiento de la bomba cardíaca está estrechamente ligado a las condiciones de llenado. El retorno venoso va a determinar la tensión de la pared ventricular al comienzo de la sístole y con ello el estiramiento de las fibras miocárdicas. Por lo general se acepta que el volumen telediastólico es la medición más válida de la precarga ventricular.

Starling anunciaba la ley del corazón en 1918 para un corazón aislado de toda conexión nerviosa: la fibra miocárdica, cuando es estirada, se contrae más enérgicamente hasta una distensión óptima, la cual la fuerza desarrollada es menor. Esta propiedad fundamental del corazón se basa en la relación longitud-tensión activa del miocardio, según la cual la fuerza de contracción y el grado de acortamiento, o ambos, dependen de la longitud inicial del músculo, que a su vez depende de la disposición de los filamentos de actina y de miosina en el interior de los sarcómeros (Gordon *et al.* 1966).

El aumento del volumen de llenado estira las fibras miocárdicas, acrecienta la fuerza de contracción y aumenta el volumen de eyección sistólico y el trabajo miocárdico (relación de Frank-Starling). La precarga viene determinada por el grado de estiramiento de las fibras miocárdicas al principio de cada contracción, es decir, por el volumen telediastólico ventricular. Entre los factores que afectan a la precarga están el volumen sanguíneo total, el tono venoso, la posición del cuerpo, el tipo de ventilación, la presión intratorácica, la presión intrapericárdica y la acción bombeadora del músculo esquelético (Gilsanz 1989). El llenado ventricular se efectúa en un 80-85% en la fase mesodiástole y en un 15-20% en la telediástole gracias a la sístole auricular. La pérdida de una contracción auricular eficaz (fibrilación auricular) disminuye el llenado ventricular y puede tener consecuencias adversas en caso de deterioro de la función diastólica. Las elevaciones de la frecuencia cardíaca disminuyen la duración de la diástole y por tanto pueden reducir la precarga.

### **2.3 Medición de la precarga**

Se suele utilizar la presión de enclavamiento pulmonar (PAOP) o la presión diastólica de la arteria pulmonar por medio del catéter de Swan-Ganz, que presenta una buena correlación con la presión en la aurícula izquierda. Aunque la medida de la presión venosa central (PVC) es la aproximación menos fiel al volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. Hoy en día ha cobrado popularidad la ecografía transesofágica que ofrece una medida apropiada para la medición de los volúmenes ventriculares.

## **2.4 La Postcarga**

Esta se define como 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 postcarga 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).

## **2.5 Medición de la postcarga**

No hay un consenso para la definición de la postcarga, para su medición se han propuesto varios métodos (Sun & Schwarzenberger 2010).

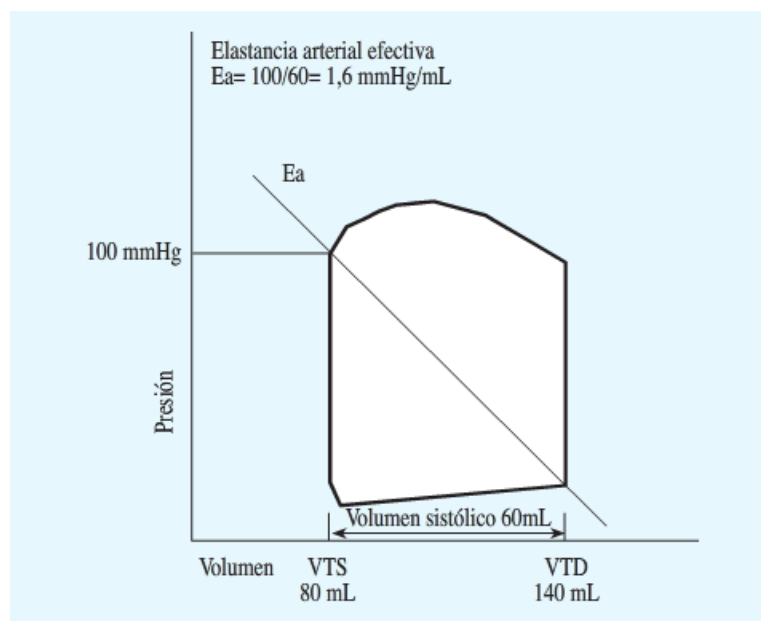
La tensión ejercida sobre la pared durante la sístole, tal como la define la ley de Laplace ( $T = Pr/2h$ , donde  $T$ = tensión,  $P$ = presión,  $r$ = radio y  $h$ = grosor de la pared), constituye una estimación de la resistencia a la eyección ventricular. Se suelen hacer las medidas (ventriculografía, ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, etc.), simultáneamente con la presión interventricular, al final de la sístole y hacia la mitad de la pared del ventrículo izquierdo.

La impedancia arterial (cociente entre cambio de la presión arterial media y flujo aórtico medio) puede valorarse a partir de la resistencia vascular sistémica (RVS). La determinación de la RVS representa una versión muy simplificada de la impedancia arterial, puesto que ignora el componente pulsátil de la eyección ventricular; sin embargo es uno de los índices más utilizados en clínica. El 93% de la impedancia a la eyección del ventrículo izquierdo se debe a la RVS.



Suga y cols. (1973) definen la respuesta vascular al vaciamiento del ventrículo como complianza arterial efectiva ( $E_a$ ). En el diagrama de presión-volumen, si se calculan los valores de la presión telesistólica (PTS) y del volumen sistólico (VS), se obtiene una relación que se corresponde con la  $E_a$  y nos sirve como índice de postcarga:  $E_a = PTS / VS$  (Figura 1). La recta que pasa por los puntos telesistólico y telediastólico de esta curva se corresponde con las variaciones de la complianza máxima de la aorta en su origen ( $E_a$ ). A mayor pendiente de esta recta mayor postcarga y viceversa.

La reducción de la postcarga se ha convertido en un punto clave en el tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca. Un corazón normal, aumenta su volumen sistólico cuando aumentan las resistencias periféricas totales; sin embargo un ventrículo insuficiente empeora su función ante el mismo procedimiento.



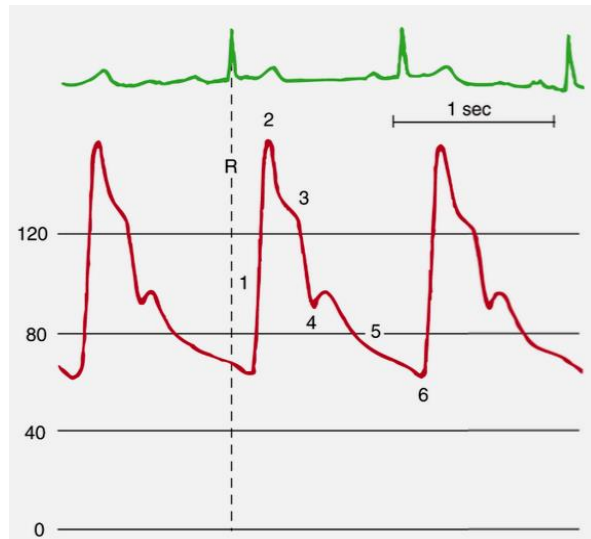
*FIGURA 1. Cálculo de la elasticidad arterial efectiva ( $E_a$ ) a partir de la presión telesistólica y del volumen sistólico. Una recta que pasa por los puntos telesistólico y telediastólico del diagrama presión volumen representa la  $E_a$ .*

## 2.6 Monitorización de la presión arterial

La monitorización de la presión arterial en los pacientes anestesiados comenzó hace más de 60 años. Al igual que la frecuencia cardíaca, la presión arterial es un signo vital

cardiovascular fundamental y una parte esencial de la monitorización de los pacientes críticos y anestesiados. La importancia de la monitorización de este signo vital está subrayada por el hecho de que los mínimos para la monitorización anestésica básica obligan a medir la presión arterial al menos cada 5 minutos en todos los pacientes anestesiados. (American Society of Anesthesiologist 2005). La medición la podemos realizar de forma invasiva a través de catéter en distintos sitios de abordaje (arteria radial, femoral, metatarsiana) o bien por métodos no invasivos por vía transcutánea, sin acceso directo a los vasos. En clínica, se dispone en la actualidad de tres métodos de medida diferente: esfigmomanometría con la ayuda de un maguito y medida directa a través de un catéter intravenoso (Athanasios *et al.* 2010). La onda de presión arterial sistémica es el resultado de la eyección de la sangre desde el ventrículo izquierdo hacia la aorta durante la sístole, seguido de la distribución de este volumen sistólico por las arterias periféricas durante la diástole. Los elementos sistólicos siguen la onda R del ECG y consta de una elevación pronunciada de la presión, un pico y un descenso correspondiente al periodo de eyección sistólica del ventrículo izquierdo. El descenso de la onda de la presión arterial está interrumpido por la hendidura dicrotica, pero luego continúa su descenso durante la diástole, después de la onda T del ECG y alcanza su punto más bajo al final de la diástole (telediastólico). La hendidura dicrotica registrada directamente en la aorta central se denomina incisura, esta se halla definida con claridad y se encuentra sin duda relacionada con el cierre de la válvula aortica, (Figura 2). Braunwald y cols. (1996). En cambio, la onda arterial periférica suele mostrar una hendidura dicrotica más tardía y más suave que solo se aproxima al momento del cierre de la válvula aortica y depende más de la propiedades de la pared arterial. La pantalla de la cabecera del enfermo muestra los valores numéricos de las presiones del pico sistólico y del punto más bajo telediastólico. La medición de la presión media resulta más compleja y depende del algoritmo empleado por el dispositivo de monitorización. En términos muy sencillos, la fórmula de la PAM presión arterial sistólica menos la presión arterial diastólica, más un tercio de la presión arterial diastólica.

$$PAM = PAD + 1 / 3 (PAS-PAD)$$



*FIGURA 2. Onda normal de presión arterial y su relación con la onda R del electrocardiograma, 1, ascenso sistólico; 2 pico sistólico de presión; 3, descenso sistólico; 4, hendidura dicrotica; 5, descenso diastólico; 6, presión telediastólica.*

## **2.7 Efectos de la anestesia sobre la regulación de la presión arterial**

Hace más de dos décadas Bristow (1969), publicó que la anestesia deprimía el control barorreflejo de la frecuencia cardíaca en el hombre. La administración de fármacos vasodilatadores, que actúa sobre la precarga y postcarga, producen una caída de la presión arterial. En pacientes con función ventricular normal, con el fin de mantener el gasto cardíaco y si los barorreflejos están íntegros, producirá un aumento reflejo de la frecuencia cardíaca que intentará mantener el gasto cardíaco. Tenemos que recurrir a actuar sobre receptores beta con el fin de bloquearlos y eliminar esta respuesta refleja.

Los halogenados tienen un efecto depresor neto dependiente de la concentración. Es importante conocer el grado en que cada fármaco anestésico altera los barorreflejos para realizar el adecuado control hemodinámico (Marty & Reves 1989).

## **2.8 Sevoflurano-Isoflurano**

Con la aparición de nuevos anestésicos halogenados siempre se busca que las alteraciones a nivel cardiovascular sean menores comparativamente con los ya existentes. Se busca que controlen o no deterioren la hemodinámica del paciente y que puedan ser utilizados en cualquier terreno. Todos como se dijo inicialmente, producen depresión de la contractibilidad miocárdica dosis-dependiente, pero es evidente en los diferentes estudios que de alguna manera, y comparado con el halotano, producen menos alteraciones. En pacientes que mantenían tensiones arteriales normales el aumento a 2 CAM no presentaba efectos cardiovasculares adversos (Malan *et al.* 1995; Deryck 2010).

La acción depresiva de los anestésicos se ejerce, esencialmente, a nivel central, disminuyendo la intensidad de la respuesta simpática. Esta acción central se traduce, habitualmente, en alteración de los mecanismos fisiológicos de control de la presión arterial.

## **2.9 Curvas ventriculares**

Las múltiples mediciones del gasto cardíaco y los datos que de este se derivan, junto a las presiones de llenado, hacen posible construir las curvas de función ventricular, (Figura 3). (Gilsanz 1989; Sun & Schwarzenberger 2010). La ley del corazón de Frank-Starling relaciona la precarga con el volumen sistólico. El valor de la precarga se coloca en el eje horizontal y el eje vertical debe de representar el trabajo ventricular. Se debe de estudiar por separado la función de ambos ventrículos y no se debe de combinar una medida del corazón derecho con una del izquierdo. La mejor medida de la precarga del ventrículo izquierdo (VI) es el volumen telediastólico del VI, pero clínicamente se suele emplear la presión de oclusión de la arteria pulmonar medida por medio del catéter de Swan-Ganz. Pueden emplearse otras medidas teniendo en cuenta sus limitaciones. En lugar del trabajo miocárdico se suelen colocar variables como la presión arterial, el gasto cardíaco, el volumen sistólico y el trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (fáciles de medir con un

catéter Swan-Ganz para gasto cardíaco). Todo aquello que aumenta la contractibilidad, desplaza la curva hacia arriba y a la izquierda. En cambio, las enfermedades o fármacos que deprimen el corazón, la desplazan hacia abajo y a la derecha.

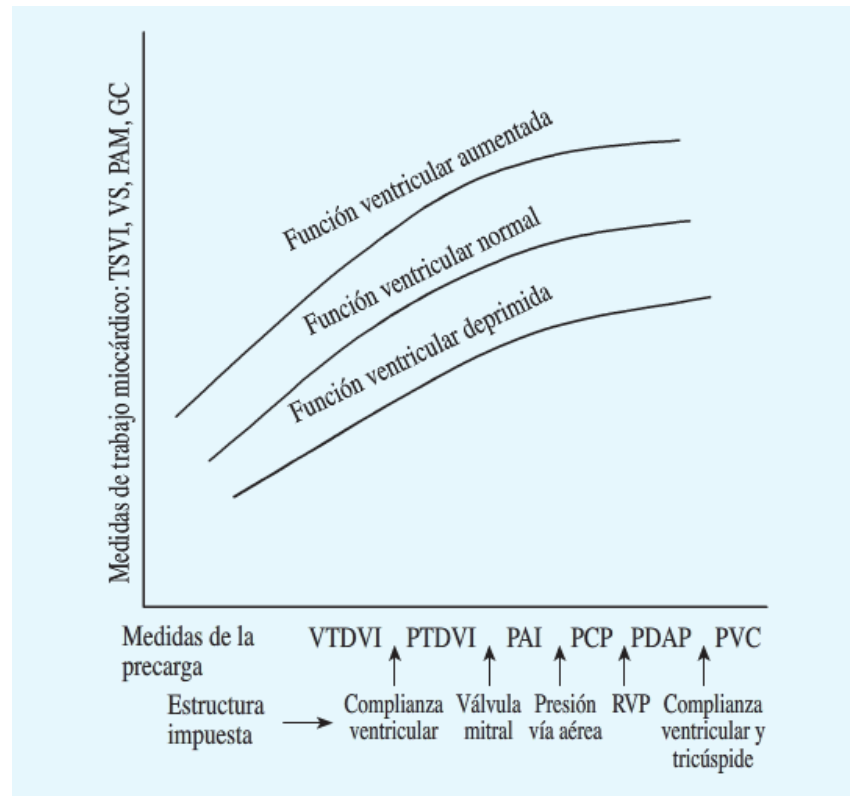


FIGURA 3. Las múltiples mediciones del gasto cardíaco y los datos que de este se derivan, junto a las presiones de llenado, hacen posible construir las curvas de función ventricular.

### 2.9.1 Medidas de las presiones y volúmenes ventriculares

Las presiones son más fáciles de medir que los volúmenes y el cateterismo derecho permite la monitorización continua de la PVC, las presiones ventriculares derechas y las presiones en la arteria pulmonar. Este tipo de cateterismo nos da información de las presiones del corazón derecho y sobre su precarga PVC, pero la asimilación de la PVC a la precarga del VI no es fiable porque la circulación pulmonar tiene un lecho vascular fácilmente distensible (complianza elevada) y reclutable. Se admite, no obstante, que la

presión de oclusión de la arteria pulmonar (PCP) es asimilable a la presión de la aurícula izquierda y a la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

La medida de los volúmenes ventriculares derechos puede ser realizada, en la práctica, con un catéter de Swan-Ganz provisto de un termistor de respuesta rápida; el cálculo de la fracción de eyección permite determinar el volumen telesistólico y el volumen telediastólico del ventrículo derecho, pero no del ventrículo izquierdo. Se pueden medir los volúmenes por métodos radiográficos, isotópicos o ecográficos. Los métodos radiográficos están abandonados. Las medidas isotópicas son válidas, pero se necesita una ganmacámara y un centro de medicina nuclear disponible a diario. La proximidad del esófago al corazón permite, por ecocardiografía transesofágica (ETE), obtener imágenes sobre la anatomía del corazón y sobre la función del ventrículo izquierdo global o segmentaria (Marcucci *et al.* 2008).

Se logra hacer las medidas de los ejes de las cavidades y extrapolar los volúmenes siguiendo un método matemático. Las medidas concuerdan bien con las obtenidas con otras técnicas angiográficas e isotópicas. La ETE también permite calcular la fracción de acortamiento de los diámetros ventriculares que es un índice de función ventricular fiable, concordante con la fracción de eyección obtenida por angiografía.

## **2.10 Monitorización del gasto cardiaco**

La Cateterización de la arteria pulmonar se describió por primera vez en 1945 (ChatterjeeK *et al.* 2009; Dexter L. *et al.* 1947), como una técnica útil para la valoración de la insuficiencia mitral. En 1970 (Swan HJ, Ganz W. *et al.* 1970), se introdujo el (SG) como herramienta diagnóstica que podía utilizarse en las unidades de cuidados intensivos. El catéter de Swan-Ganz (SG), proporciona datos hemodinámicos con mayor sensibilidad diagnóstica que los datos clínicos en la valoración de la gravedad del fallo cardíaco (Chatterjee K. *et al.* 2009; Stevenson LW. *et al.* 1989). Pone en evidencia datos que no pueden sospecharse desde un punto de vista clínico en la evaluación perioperatoria en pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad vascular asociada (Babu SC. *et al.* 1980).

Presenta, además, una mayor precisión en la estimación de la precarga que la presión venosa central (PVC) en pacientes con disfunción sistólica ventricular (Mangano DT. 1980; Crexells C. *et al.* 1975). Todos estos datos hacen pensar que su información podría influir positivamente en el pronóstico de los pacientes. Desde la introducción del catéter de SG, la termodilución se ha convertido en el *estándar de oro* para la medición del gasto cardíaco (GC) en la práctica clínica. El termistor situado en la arteria pulmonar mide la temperatura sanguínea y obtiene una curva de dilución a partir de la cual se calcula el GC mediante la ecuación de Stewart-Hamilton. Además de su capacidad de monitorizar las presiones, sin duda, las características más significativas del catéter de la arteria pulmonar (CAP), es la capacidad para determinar el gasto cardíaco por el modelo de termodilución. La medida del gasto cardíaco proporciona una valoración global de la circulación y cuando se combina con otras medidas (frecuencia cardíaca, presión arterial, PVC, PAP), permiten el cálculo de relevantes variables circulatorias adicionales, como la resistencia vascular sistémica (RVS), las RVP y el trabajo sistólico ventricular. Tres factores han dirigido los esfuerzos para medir el gasto cardíaco en la práctica clínica. El primero es el reconocimiento de que muchos pacientes críticos, el bajo gasto cardíaco produce una morbilidad y mortalidad significativas (Dupont H. *et al.* 1996). El segundo que la valoración clínica del gasto cardíaco es con frecuencia imprecisa y en particular, muchos pacientes gravemente enfermos con un GC muy disminuido tienen una presión arterial sistémica normal. (Linton RAF. *et al.* 2002). En tercer lugar, las técnicas más recientes para la determinación del GC son menos invasivas que la monitorización mediante el CAP, de ahí que pudiera beneficiar a muchos pacientes enfermos sin los riesgos inherentes a la monitorización invasiva (Linton RAF *et al.* 2002).

### **2.10.1 Gasto cardíaco por dilución**

Es una técnica que se fundamenta 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). Gracias al empleo de un catéter central, la medición por dilución es un método rápido para medir el gasto cardiaco, aunque requiere extracciones periódicas de sangre para su determinación. La dilución del indicador ha sido empleada para el diagnóstico de corto circuitos 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).

### **2.10.2 Gasto cardiaco continuo**

El conocer el gasto cardíaco de forma continua conlleva una serie de ventajas tales como:

- Monitorización precoz
- Administración racional de tratamientos
- Reduce manipulación técnica
- Descenso de complicaciones
- Tendencias fiables

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 cardíaco mediante una fórmula de Stewart-Hamilton modificada, correlacionando el calor administrado y los cambios de temperatura (Yelderman *et al.*, 1992b; Dollar *et al.*, 1992). 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).

### **2.10.3 Gasto cardíaco mediante termodilución**

Como anteriormente se ha mencionada la medición del GC mediante la técnica de termodilución se ha convertido en el estándar clínico y ello debido a su facilidad de ejecución y a la larga experiencia clínica de su empleo en diferentes contextos. Para comprender mejor este tipo de monitorización del gasto cardiaco es necesario describir los catéteres de arteria pulmonar (CAP) o de Swan-Ganz. Desde su creación en los setentas han sufrido diversas modificaciones para ampliar sus cualidades. En la actualidad este catéter puede proporcionar datos de la funcionalidad cardiaca (gasto cardíaco, precarga, postcarga) y de la oxigenación tisular (aporte y consumo de oxígeno). El CAP presenta las siguientes características más destacables (Borralló & Martínez, 2004): a) Es radiopaco, flexible, de policloruro de vinilo 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. El llenado del balón ocluye el flujo de sangre a través de la arteria pulmonar y da la *presión de enclavamiento de la arteria pulmonar* (POAP) que se relaciona con la precarga de corazón izquierdo. Este 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). 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 siguiente ecuación desarrollada por Stewart (1897) y Hamilton (1932), obteniendo el gasto cardiaco.

$$GC = \frac{I \times 60}{CM \times K \times t}$$

GC = gasto cardíaco (l/min.)

I = cantidad de colorante inyectado (mg)

Cm = concentración media del indicador (mg/l)

t = duración total de la curva (seg.)

K = factor de calibración (mg/ml/mm de deflexión)

El GC es inversamente proporcional al área bajo la curva. Cuanto mayor es el gasto cardíaco, más rápidamente se diluye el bolo frío, y menor es la variación de temperatura que muestra la curva de termodilución. En ausencia de corto circuito intracardiaco se considera que el flujo de sangre en la arteria pulmonar es proporcional al gasto cardíaco (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 cardíaco, es una práctica que puede alterarse por diferentes factores: 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 cardíaco. 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 observa bradicardia severa y arritmia tras la inyección rápida de indicadores fríos, debido a 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 (Borrillo & Martínez, 2004). Lo ideal es hacer la inyección en menos de 4 segundos (Marino, 1993). Temperatura del bolo. En pacientes con un gasto cardíaco 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, 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

cronotrópico negativo (Fang *et al.*, 1996). En pacientes con un gasto cardíaco elevado o disminuido hay más controversia. Se ha comprobado como en perros con un gasto cardíaco disminuido la termodilución mediante bolos fríos supone una sobreestimación del valor real del gasto cardíaco (Tournadre *et al.*, 1997). Otros autores en cambio no observan diferencias entre emplear bolos fríos o a temperatura ambiente, en pacientes con un gasto cardíaco 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 (Borralló & Martínez, 2004). 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 cardíaco entre el empleo de glucosa 5%, suero salino 0,9%, poligelina 3.5% o hidroxietilalmidón 6% (Hillis *et al.*, 1985). 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. Además de estos factores hay circunstancias en las cuales el gasto cardíaco no puede ser medido de manera fiable con la termodilución. Estas situaciones son:

*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 cardíaco 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 y/o síndrome de Distrés respiratoria agudo ARDS y que son ventilados mecánicamente y con presión positiva teleespiratoria PEEP (Artucio *et al.*, 1997).

*CORTO CIRCUITO INTRACARDIACO (SHUNT INTRACARDIACOS)*. En casos de corto circuito 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 corto circuito izquierda-derecha (Borralló & Martínez, 2004).

#### **2.10.4 Presión capilar pulmonar (PCP)**

Cuando enclavamos un catéter en la circulación pulmonar, obtenemos una presión denominada presión capilar pulmonar (Figura 4), que será muy parecida a la presión en la aurícula izquierda. La PCP se encuentra, de esta forma, como la presión más distal de las cavidades derechas.

Clínicamente, conseguimos medir la PCP gracias a los catéteres Swan-Ganz (Figura 5), que consiguen el enclavamiento mediante un balón en el extremo distal. Con el balón inflado evitamos que el extremo distal del catéter reciba el impulso de la arteria pulmonar.

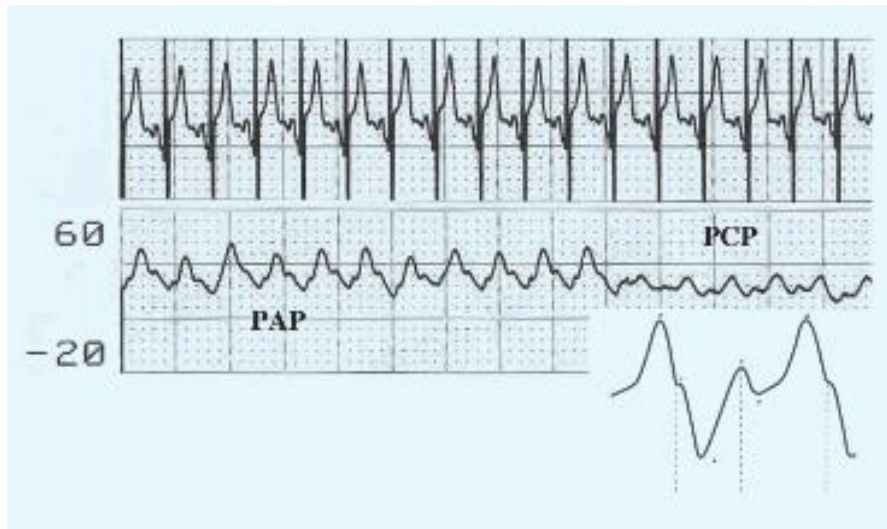


FIGURA 4. Cuando enclavamos un catéter en la circulación pulmonar, obtenemos una presión denominada presión capilar pulmonar (PCP) Presión en la arteria pulmonar (PAP)

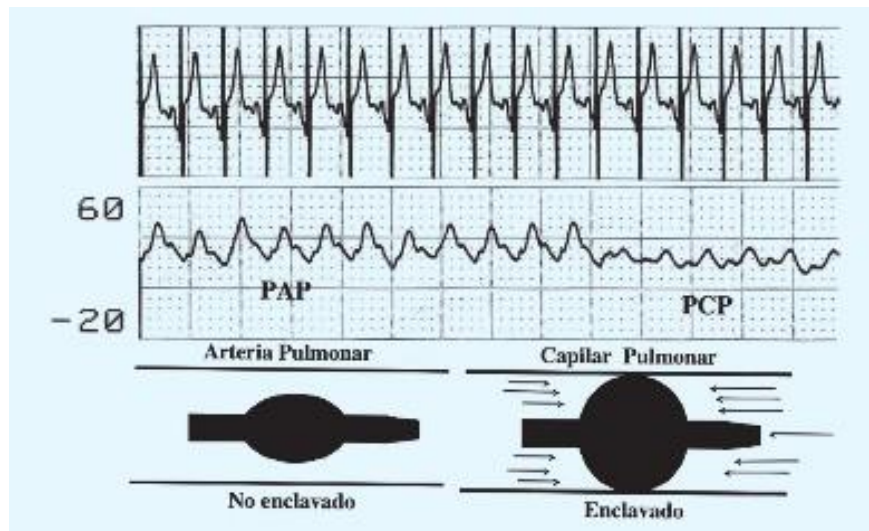


FIGURA 5. Enclavamiento de un catéter en la AP

### **2.10.5 Efectos adversos del catéter de Swan-Ganz**

Es importante mencionar que el catéter de arteria pulmonar (CAP) es un elemento muy importante en el diagnóstico 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 utilización conlleva riesgos tales como: Arritmias (Sprung *et al.*, 1981; Gwak *et al.*, 2007), bloqueos cardiacos (Morris *et al.*, 1987; Weissman & Altus, 1989) anudamientos (Bossert *et al.*, 2006), infartos pulmonares (Smart, 1990) trombosis (Lange *et al.*, 1983), infecciones (Mermel & Maki, 1994) perforaciones de la arteria pulmonar (Bossert *et al.*, 2006), son las principales complicaciones asociadas al empleo del Swan-Ganz.

### **2.11 Técnicas alternativas a la utilización del catéter de Swan-Ganz**

Podemos medir el gasto cardiaco mediante otros procedimientos técnicos, que se han implantado en la práctica clínica.

### **2.12 Sistema NICO2 (Non-Invasive Cardiac Output, Respirationics).**

El monitor NICO mide el GC basándose en los cambios en la relación existente entre la eliminación de CO<sub>2</sub> y el CO<sub>2</sub> tele-espírorio (ETCO<sub>2</sub>) tras un periodo breve de rehinhalación parcial de CO<sub>2</sub>. La medida del gasto cardiaco se efectúa gracias a un sensor que recoge en la vía aérea, el flujo, la presión, la concentración del CO<sub>2</sub> y posteriormente combinando los datos, la eliminación del CO<sub>2</sub>. A partir de estas variables mediante el método de Fick aplicado al CO<sub>2</sub> producido en el organismo y eliminado en el intercambio gaseoso a través del pulmón, calcula el gasto cardiaco. El sensor se conecta al tubo endotraqueal y a la pieza en "Y" del circuito ventilatorio. A través de él, automáticamente se producen los periodos breves de rehinhalación, consiguiéndose una cifra continua de gasto cardiaco (Figura 6). Este sensor obliga a la intubación y por tanto solo puede utilizarse en pacientes ventilados mecánicamente, bien en quirófanos, en unidades de

cuidados intensivos o en las salas de urgencias. El valor del gasto cardíaco proporcionado es el resultante de añadir al flujo sanguíneo capilar pulmonar la fracción de gasto cardíaco correspondiente al corto circuito intrapulmonar el cual es calculado a partir de la relación  $SpO_2/FiO_2$ . En un estudio reciente se puso de manifiesto que el monitor NICO infraestima el corto circuito de manera considerable con respecto al valor de este calculado a partir de la gasometría de sangre arterial y sangre venosa mixta. En un trabajo reciente realizado por J.L. Jover *et al* (2005) observo que la medición del gasto cardíaco por rehinhalación en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca infraestima a la obtenida a través del catéter de la arteria pulmonar (Swan-Ganz). El error porcentual obtenido del 37% hace pensar que el método evaluado no puede sustituir al tradicional.



FIGURA 6. Monitor sistema NiCO ® Novamatrix Non-Invasive Cardiac Output Monitor Set, NICO2, Model 7300.

### 2.12.1 Sistema PiCCO (Pulsed-induced Contour Cardiac output)

El PiCCO es un sistema de monitorización hemodinámica invasiva capaz de medir el GC por termodilución transpulmonar y estimar la precarga promedio del volumen sanguíneo intratorácico (Sakka SG. *et al.*, 2000). Existe evidencia de que el volumen sanguíneo intratorácico es independiente de las variaciones de la presión intratorácico y la



distensibilidad ventricular, razón por la que podría ser mejor estimador de la precarga cardíaca que la presión pulmonar enclavada (Buhre W. *et al.*, 2000; Sakka S. *et al.*, 1999), especialmente en pacientes bajo soporte ventilatorio mecánico invasivo (Linchtwarck-Aschoff *et al.* 1992). Este método requiere la inserción de un catéter venoso central con un sensor capaz de medir la temperatura de la solución inyectada y un catéter arterial que posee un sensor de temperatura en su extremo distal. El monitor PiCCO calcula el GC por análisis de la curva de termodilución transpulmonar usando la ecuación de Stewart-Hamilton (von Spiegel *et al.*, 1996; Gust *et al.*, 1998). A partir de la curva se obtiene el tiempo medio de tránsito y el tiempo de la pendiente de descenso exponencial del indicador térmico. El producto del GC por el tiempo medio de transito es igual al volumen térmico intratorácico total y el producto del GC por la pendiente de descenso exponencial es el equivalente al volumen térmico pulmonar total (Figura 7). La resta de ambos corresponde al volumen de las 4 cámaras cardíacas al final de la diástole.

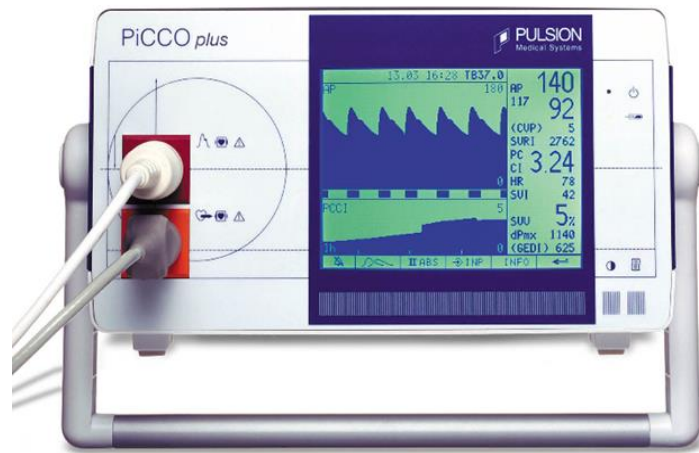


FIGURA 7. Monitor hemodinámico de medición del gasto cardiaco, modelo Philips 1.3, PiCCO ®

### 2.12.2 Bioimpedancia eléctrica

Otra técnica no invasiva es la medición del gasto cardiaco mediante la onda de impedancia, esta técnica fue introducida por (Kubicek *et al.* 1966). 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 esterno-xifoidea (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 (Figura 8).



*FIGURA 8. Analizador de bioimpedancia eléctrica, equipo Body- stat, modelo 15-MOD, firma Bodystat EE.UU*

### **2.12.3 Doppler transesofágico**

El doppler transesofágico es una técnica que 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 (Borrallo & 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 eyeción 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) 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).

## **2.13 Parámetros cardiovasculares**

### **2.13.1 Índice cardiaco (CI)**

El CI se ha utilizado para normalizar el amplio rango de gasto cardiaco obtenido en la población media, la superficie corporal total se obtiene mediante una fórmula compleja que incorpora la altura y el peso del paciente.

$$CI = CO/BSA$$

$$CO = \text{Gasto cardiaco}$$

$$BSA = \text{Superficie corporal en m}^2$$

Este valor se utiliza para representar el tamaño o masa corporal y en teoría, también es la cantidad del flujo sanguíneo necesaria para una perfusión global adecuada. En un estudio de (Reeves *et al.* 1961) sobre gasto cardiaco en voluntarios normales, afirmaron que el índice cardiaco constituye un indicador poco sensible del flujo sanguíneo normal. Observaron una diferencia arteriovenosa de oxígeno relativamente constante a lo largo de un rango de niveles de gasto cardiaco y captación de oxígeno. Este hallazgo se consideró un signo de la autorregulación del gasto cardiaco. Sugiriendo que el gasto cardiaco no considera las grandes variaciones de la captación prevista basal de oxígeno debidas a diferencias de edad y sexo o la variación interindividual del índice metabólico y que se basa en la superficie corporal total, un dato biométrico cuya relación fundamental con el flujo sanguíneo no está clara. Es evidente la importancia de conocer el hábito corporal del

paciente y su historia clínica a la hora de interpretar y tratar cambios de la función cardíaca. Sin embargo, probablemente no esté justificado tomar arbitrariamente un valor normal del IC como indicador universal de buena función cardiovascular en todos los pacientes.

### **2.13.2 Índice del volumen sistólico**

El segundo factor que determina el gasto cardiaco el índice del volumen sistólico cardiaco está determinado por el acortamiento de las fibras miocárdicas, el cual depende de la precarga la postcarga y la contractibilidad (Flacke JW. *et al.* 1990)

### **2.13.3 Saturación venosa de oxígeno (S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>)**

Otro parámetro derivado del catéter de la arteria pulmonar es la saturación venosa de oxígeno (S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>). El conocimiento de la importancia de la S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> se origina en los inicios de la historia de la medicina, habiendo observado ya Hipócrates que la presencia de venas oscuras indicaba mal pronóstico (Major Rh. *et al.*, 1965). La S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> constituye probablemente un valor de mayor importancia sobre la función cardiaco que el propio gasto cardiaco, puesto que refleja si este satisface las necesidades metabólicas tisulares. Sin embargo en el S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>, influyen otros factores importantes que deben tenerse en cuenta al interpretar este parámetro. Estos factores pueden comprenderse fácilmente a partir de la fórmula de la S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>.

$$S_vO_2 = S_aO_2 - VO_2 / GC \times 1.34 Hb$$

Así S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> es función de 1) el nivel de saturación arterial de oxígeno, S<sub>a</sub>O<sub>2</sub>; 2) el índice del consumo de oxígeno, VO<sub>2</sub>; 3) el gasto cardiaco GC, y 4) la concentración de hemoglobina (Hb). En 1959 se demostró la correlación entre la S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> y la función cardiaca y estudios sobre S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> realizados en pacientes críticos en 1962 demostraron que este parámetro es un signo precoz de suficiencia o fracaso hemodinámico (McArthur KT. *et al.*, 1962). Diversos avances en técnicas de oximetría fotométrica de reflexión han permitido incorporar esta tecnología al interior de un CAP posibilitando así la determinación de

$S_vO_2$ . Una ventaja de este método consiste en permitir la valoración continua de la función cardiaca. La principal utilidad de monitorizar la  $S_vO_2$  permita una valoración cuantitativa inmediata de la influencia de un fenómeno fisiológico a una intervención sobre el aparato cardiovascular y representa fielmente una balanza del equilibrio entre el aporte y la demanda oxígeno siendo los valores normales entre 65-80%. Las desviaciones reflejan alteraciones del aporte ( $SaO_2$ , GC, Hb) o del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), por lo tanto un descenso en la saturación de sangre venosa mixta puede indicar una serie de situaciones.

- 1) Descenso del gasto cardíaco.
- 2) Descenso del contenido arterial de oxígeno.
- 3) Aumento del consumo de oxígeno.
- 4) Descenso de la capacidad del transporte de oxígeno (disminución de hemoglobina).

Mientras que si permanece invariable el consumo de oxígeno y el contenido arterial del mismo, los cambios de la  $S_vO_2$  equivalen a cambios del GC.

La desventaja de esta forma de monitorización se refleja en la ecuación antes mencionada y esto se debe al hecho de que múltiples parámetros independientes tengan influencia en la determinación de  $S_vO_2$ . Cambios rápidos del nivel de hemoglobina, la oxigenación arterial o el consumo de oxígeno disocia rápidamente la  $S_vO_2$  del parámetro con el que se le compara con mayor frecuencia es decir el gasto cardiaco. En el choque séptico en presencia de derivaciones arterio-venosas anatómicas la monitorización de la  $S_vO_2$  pierde claramente valor diagnóstico (Norfleet EA. *et al.*, 1985). Por otra parte la adición de determinación  $S_vO_2$  incrementa considerablemente el costo del CAP.

#### **2.13.4 Liberación de oxígeno hacia los tejidos ( $DO_2$ )**

Desde 1775 Joseph Priestley reconocía como el oxígeno es necesario para el mantenimiento de la vida. La liberación de oxígeno hacia los tejidos ( $DO_2$ ), se refiere al oxígeno aportado hacia los tejidos por unidad de tiempo. Esto se expresa en ml/min y frecuentemente se corrige por masa corporal en (ml/Kg/min) o por el área de superficie

corporal (ml/min/m<sup>2</sup>). La DO<sub>2</sub> es producto del índice cardiaco y el contenido de oxígeno en sangre y representa la efectividad del aparato cardiorrespiratorio con respecto al flujo de oxígeno sistémico. Durante el transcurso del evento quirúrgico, pueden existir cambios en la concentración de hemoglobina, oxigenación sanguínea, precarga y temperatura corporal, lo cual tienen un fuerte impacto sobre la liberación de oxígeno hacia los tejidos. Cuando la liberación de oxígeno disminuye existen varios mecanismos compensatorios que pueden proteger contra la hipoxia tisular. Primero ocurre un incremento en la extracción de oxígeno; inicialmente hay una disminución de la liberación de oxígeno, incremento en la extracción de oxígeno y la oxigenación de los tejidos es mantenida (Haskins 2006).

Es de suma importancia, encontrar fármacos que al ser administrados en conjunto con los anestésicos inhalados puedan disminuir la concentración alveolar mínima del anestésico, a la vez de no tener efectos negativos sobre el sistema cardiovascular del paciente, lo cual permite utilizar dosis mínimas de anestésico de mantenimiento disminuyendo los efectos depresores sobre el sistema cardiovascular. El contenido arterial de oxígeno (CaO<sub>2</sub>) corresponde a la suma del oxígeno unido a la hemoglobina con el oxígeno disuelto en el plasma.

$$CaO_2 = (Hgb \times 1.39 \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$$

La relación del DO<sub>2</sub> y el VO<sub>2</sub>, está determinada por el cociente de extracción (CE). En condiciones de normalidad el VO<sub>2</sub> no depende del DO<sub>2</sub> sin embargo cuando la DO<sub>2</sub> cae por debajo de aproximadamente 8 ml/min/Kg, la VO<sub>2</sub> se hace dependiente de la DO<sub>2</sub>. Se conoce como DO<sub>2</sub> crítico puesto que asumimos que si está descendiendo caerá el VO<sub>2</sub> (Alvarez EJ, *et al.* 2001). La relación VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> normal esta por tanto definida por una curva bifásica en la que existe una parte de la misma en la que el VO<sub>2</sub> no depende del DO<sub>2</sub>, no todos los paciente mantienen la misma relación entre el VO<sub>2</sub> y DO<sub>2</sub> es decir esta curva puede ser patológica y presentar morfología totalmente diferente tal como puede suceder en un paciente séptico (Alvarez EJ, 2001; Huang YC. 2005), la dependencia patológica de VO<sub>2</sub> ha sido descrita en numerosos pacientes críticos como pueden ser: Distrés respiratorio, choque séptico, choque cardiogénico, choque hipovolémico, insuficiencia respiratoria aguda, hipertensión pulmonar, cirrosis y en el postoperatorio de revascularización miocárdica.

### **2.13.5 Contenido de oxígeno de sangre venosa mixta (CvO2)**

Es un parámetro que se obtiene de muestras de sangre de la arteria pulmonar o aurícula derecha. El valor normal de SvO2 es de 70-75%. Puede medirse directamente o lo que es frecuente, calcularlo en base a la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SvO2) y la cantidad de hemoglobina. Para medir SvO2 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 SvO2 (Olsen *et al.*, 1994). CvO2 se calcula de la siguiente manera:

$$CvO2 = (Hb \times SvO2 \times 1.34) + (PvO2 \times 0.0031)$$

### **2.13.6 Presión venosa central (PVC)**

En términos estrictos la PVC es la presión sanguínea en el punto de unión de la vena cava y la aurícula derecha. Refleja la fuerza de llenado de la aurícula y el ventrículo o las grandes venas del tórax, abdomen y la porción proximal de las extremidades inferiores forman un reservorio distensible que admite un porcentaje considerable del volumen sanguíneo. Por tanto la PVC depende considerablemente del estado del volumen intravascular, así como del tono intrínseco de dichos vasos. La capacidad funcional de las cámaras cardíacas derechas constituye otro determinante de la PVC. Por tanto la monitorización de la PVC se utiliza para valorar el volumen sanguíneo tanto como la función del corazón derecho. Los estudios de la onda de PVC permite diagnosticar o confirmar diversos estados patológicos, la fibrilación produce una contracción auricular ineficaz y por tanto ausencia de la onda (O'Rourke RA. 1964). El valor registrado de la PVC constituye normalmente una única lectura del valor medio de la onda al final de la respiración. La ventilación mecánica tendría una influencia importante sobre la PVC y debe de tomarse en cuenta en el momento de interpretar estos datos. La tendencia de cambio de la PVC durante la anestesia y la intervención quirúrgica resulta muy útil a la hora de

determinar el efecto de las pérdidas hemáticas o líquidas y controlar el tratamiento de la reposición. La respuesta de la PVC a los bolos de líquido puede aportar información sobre el estado global del volumen de líquidos la distensibilidad venosa y la función y eficacia de las cámaras derechas del corazón. Con frecuencia se usa la monitorización de la PVC en casos que implican gran desplazamiento de líquido como son la cirugía cardiovascular, intervenciones de cirugía abdominal mayor y traumatismos masivos.

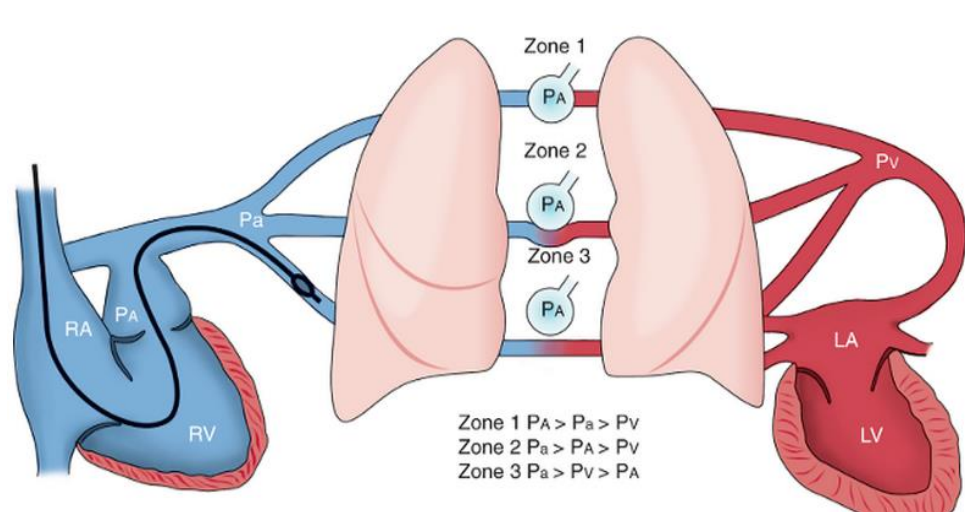
### **2.13.7 Presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP)**

La introducción del CAP dirigido por flujo hace más de dos décadas (Swan HJC. *et al.* 1970), represento un nuevo avance en nuestra capacidad de definir y controlar el estado hemodinámico. Con este catéter es posible medir con facilidad la presión de la AP, así como la PVC. La determinación del GC con la técnica de termodilución constituye un uso igualmente importante de la monitorización cardiovascular. La presión de enclavamiento del catéter pulmonar (PECP) u/o presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP) se realiza para determinar distintas variables hemodinámicas como el GC, la saturación venosa mixta de oxígeno y lo más destacable las presiones diastólicas y de enclavamiento de la arteria pulmonar, además de proporcionar en la mayoría de los casos una estimación exacta del llenado diastólico (precarga) del corazón izquierdo. Esta inferencia se basa en la proporcionalidad entre la AP y la presión en la aurícula izquierda (PAI) y la telediastólica en el ventrículo izquierdo (PTDVI). Cuando el CAP flota hasta la posición de enclavamiento el balón inflado en su extremo aísla el orificio que monitoriza la presión distal de la presión de la arteria pulmonar PAP retrógrada. West y cols. Describieron un modelo fisiológico de la vascularización pulmonar consistente en tres zonas que se basan en las relaciones dependientes de la gravedad entre la PAP, la presión venosa pulmonar y la presión alveolar (Katz ES. *et al.* 1992). Este modelo de zonas pulmonares proporciona una explicación útil sobre la situación en las que la CAP puede no proporcionar una estimación adecuada de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. En la zona West 1, la presión



alveolar es superior a la presión venosa y arterial pulmonar, mientras que en la zona West 2, es intermedia entre esas dos presiones.

Un CAP situado en la zona 1 y 2 del pulmón estará influido por la presión alveolar y la presión resultante tendrá una escasa relación con la presión del llenado del ventrículo izquierdo. Por tanto, el extremo del CAP debe estar situado en la zona 3 para una correcta determinación del POAP, (Figura 9). En el trayecto del CAP con balón en su extremo dirigido por la corriente sanguínea hasta su posición en la arteria pulmonar se registran ondas de presión características, las cuales tienen que ser interpretadas a través de un monitor por personal entrenado.



**FIGURA 9.** El extremo del catéter arterial pulmonar debe enclavarse en la zona pulmonar 3 para proporcionar una determinación precisa de la presión venosa pulmonar (Pv) o aurícula izquierda (AI). Cuando la presión alveolar (Pa) aumenta por encima de Pv en la zona pulmonar 2 o por encima de la presión arterial pulmonar (Pa) en la zona pulmonar 1, la presencia de enclavamiento reflejará la presión alveolar en lugar de la presión intravascular. AD, aurícula derecha; AP, arteria pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

### 2.13.8 Índice de resistencia vascular sistémica (IRVS)

El índice de resistencia vascular sistémica IRVS es un parámetro que refleja las resistencias vasculares periféricas. Se calcula a través del gradiente de presiones desde la

aorta hasta la aurícula derecha, y está inversamente relacionada con el flujo sanguíneo (índice cardíaco).

$$\text{IRVS} = (\text{PAM} - \text{PVC}) \times 80 / \text{IC}$$

La evidente similitud entre el aparato cardiovascular y un circuito eléctrico ha permitido desarrollar una relación entre la presión arterial y el flujo sanguíneo con la fórmula de la ley Ohm:  $E$  (voltaje) = (intensidad)  $\times$   $R$  (resistencia). La caída de la presión arterial a lo largo del lecho vascular equivale al producto del flujo sanguíneo que lo atraviesa y la resistencia del flujo que ejerce el lecho. A partir de esta ecuación puede obtenerse otra que exprese la resistencia del aparato cardiovascular, si bien puede utilizarse esta fórmula para calcular el lecho vascular regional, su aplicación más habitual consiste en determinar el IRVS global y la resistencia vascular pulmonar (RVP). La estimación del IRVS resulta útil para determinar la influencia del tono vascular sobre la función cardíaca (McGregor M, *et al.* 2000). El IRVS es importante por dos razones: (1) regula la presión arterial (2) regula la perfusión tisular periférica (Crowe 2005, Muir 2005).

### **2.13.9 Índice de trabajo sistólico ventricular izquierdo (ITSVI)**

Este parámetro refleja el trabajo realizado por el ventrículo para eyectar la sangre hacia la aorta. Dependerá de la fuerza o presión ejercida (presión arterial media menos presión capilar) y del volumen eyectado (volumen sistólico), por lo que se puede calcular con los datos aportados por el CAP (Álvarez J 1989).

$$\text{ITSVI} = (\text{PAM} - \text{PCP}) \times \text{IVS} (\times 0.0136)$$

### **2.13.10 Índice de trabajo sistólico ventricular derecho (ITSVD)**

El índice del trabajo sistólico del ventrículo derecho (ITSVD), es un parámetro que refleja de forma similar, el trabajo necesario para mover el volumen sistólico a través de la circulación pulmonar. Se calcula a partir de la presión arterial pulmonar media, la presión

venosa central y del valor del volumen sistólico, el cual es representado por la siguiente formula (Sun LS *et al.* 2010).

$$ITSVD = (PAP - PVC) \times IVS (\times 0.0136)$$

### **2.13.11 Índice de resistencia vascular pulmonar (IRVP)**

El papel de los agentes farmacológicos en la determinación de las presiones y las resistencias vasculares pulmonares es complicado ya que muchos agentes vasoactivos tienen tanto efecto directos sobre los vasos sanguíneos pulmonares como indirectos, a través de modificaciones del GC y del flujo sanguíneo pulmonar. Las modificaciones de la presión y del índice resistencia vascular pulmonar IRVP, pueden tener efectos significativos sobre el intercambio de gases o de líquidos en el pulmón. Un IRVP puede provocar un incremento de la presión arterial pulmonar si se mantiene constante el GC y se promueve una mayor extravasación de líquidos al intersticio pulmonar.

Las modificaciones regionales del IRVS son particularmente importantes, ya que pueden alterar la distribución relativa del flujo sanguíneo dentro del pulmón y provocar alteraciones de ventilación-perfusión, acompañándose en el intercambio gaseoso. Paralelamente, las resistencias pulmonares son proporcionales al gradiente a través de la vasculatura pulmonar, desde la arteria pulmonar hasta la aurícula izquierda (representada por la PCP), e inversamente proporcional al índice cardíaco.  $IRVP = (PAP - PCP) \times 80 / IC$  250-340  $\text{din}\cdot\text{seg}\cdot\text{m}^2/\text{cm}^5$ . El IRVS puede alterarse mediante mecanismos diferentes. Un GC mayor (flujo pulmonar incrementado, una elevación de la aurícula izquierda o ambos mecanismos, pueden provocar cambios pasivos del diámetro de los vasos pulmonares. (Price HL. *et al.* 1969; Marshall BE. E *et al.* 1971).

### **3. Justificación**

Evaluar los cambios cardiovasculares que ocurren con la utilización de la combinación de lidocaína y dexmedetomidina en perros anestesiados con sevoflurano.

### **4. Hipótesis**

La combinación de lidocaína y dexmedetomidina son capaces de mejorar los cambios cardiovasculares ocasionados por la utilización única de dexmedetomidina.

### **5. Objetivo**

Evaluar el efecto cardiovascular de la combinación de lidocaína y dexmedetomidina con una dosis de impregnación seguido de una infusión continua en perros anestesiados con sevoflurano.

### 6. Material y Método

Este estudio fue aprobado por el comité de ética para la utilización de animales con fines de experimentación de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México, con número de registro No. DCARM-1412

#### 6.1 Animales

En este estudio se utilizaron 6 perros adultos con una edad de 1 – 2 años con un peso de  $18 \pm 5$  Kg (media  $\pm$  ds), los cuales fueron incluidos en un estudio experimental prospectivo aleatorizado cruzado, simple ciego. En cada perro se utilizó un periodo de descanso de dos semanas entre cada tratamiento. Cada individuo fue estudiado en tres ocasiones. Con el objetivo de que cada perro recibiera uno de los tratamientos en una sola ocasión se generaron números de datos aleatorizados por medio de computadora.

Para determinar el estado de salud de cada perro en todos los animales se realizó examen físico general en donde se realizó estudio electrocardiográfico (ECG), se tomaron muestras de sangre para realizar hemograma completo así como para determinar los siguientes analitos en la química sanguínea: urea, creatinina, fosforo, albumina, glucosa, fosfatasa alcalina sérica (FAS), aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), gama glutamil transpeptidasa (GGT), y en todos los animales se obtuvo un muestra de orina para realizar examen general de orina y pruebas para diagnóstico de dirofilariasis y parásitos gastrointestinales.

Una vez que se determinó un adecuado estado de salud los perros fueron vacunados contra distemper, parvovirus, hepatitis infecciosa y leptospira, los animales se mantuvieron en jaulas del Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado México durante un mes antes de realizar el estudio. Se realizó ayuno de sólidos pero no de líquidos durante 8 horas antes de realizar cada procedimiento anestésico.

## 6.2 Procedimiento Anestésico

En todos los animales se cateterizó la vena cefálica previa antisepsia de la zona por medio de un catéter del número 20G, con el objetivo de proporcionar terapia de líquidos con suero salino fisiológico (Solution CS; Pisa Farmacéutica, México<sup>®</sup>) a una velocidad de infusión de 3mL/Kg/hora, así como para la administración de medicamentos (*figura 1*). La inducción anestésica se realizó por medio de mascarilla facial utilizando sevoflurano (Forane; Baxter Laboratories, USA<sup>®</sup>) a una concentración del 5%, utilizando un flujo de oxígeno de 5 litros/minuto (*figura 2*). Una vez alcanzado el plano anestésico deseado se realizó la intubación orotraqueal por medio de un tubo de diámetro interno adecuado previamente seleccionada. El tubo orotraqueal fue conectado a un circuito de reinhalación con un flujo de oxígeno de 100 mL/Kg/min el cual se disminuyó a 50 mL/Kg/minuto después de 10 minutos. La anestesia fue mantenida en todos los animales con sevoflurano vaporizado en oxígeno al 100%.



*IMAGEN 1. Cateterización de la vena cefálica para la administración de líquidos y fármacos.*

## 6.3 Instrumentación

### *Ventilación mecánica*

Para mantener niveles de CO<sub>2</sub> espirado (EtCO<sub>2</sub>) entre 32 a 45 mmHg (4.4-5.9 kPa) en todos los animales se instauró ventilación por presión positiva intermitente VPPI,



por medio de un ventilador en modo presu etrico (Dr ager Vamos; Dr ager Medical, L ubeck, Germany  ).



*IMAGEN 2. Inducción con mascarilla facial utilizando sevoflurano a una concentración de 5% vaporizado en oxígeno al 100% a un flujo de 5 L/min.*

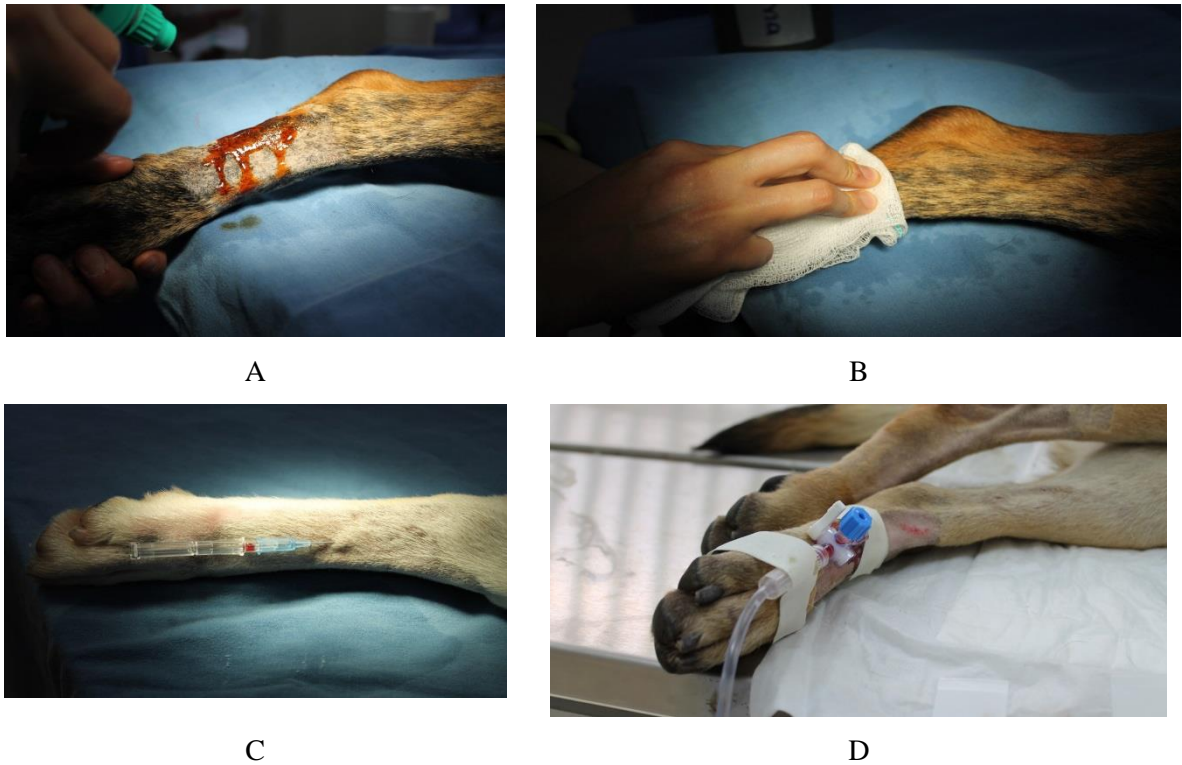
#### **6.4 Monitorización General**

En todos los perros se monitorizo la frecuencia cardiaca (FC) por medio de la colocación de electrodos, frecuencia respiratoria a través de espirometría, oximetría de pulso ( $SpO_2$ ) colocando un sensor por infrarrojos en la arteria sublingual, temperatura corporal por medio de termómetro esofágico, fracción inspirada ( $F_i$ ) y espirada (FET) de sevoflurano a través de un analizador de halogenados conectado en la parte proximal del tubo endotraqueal.

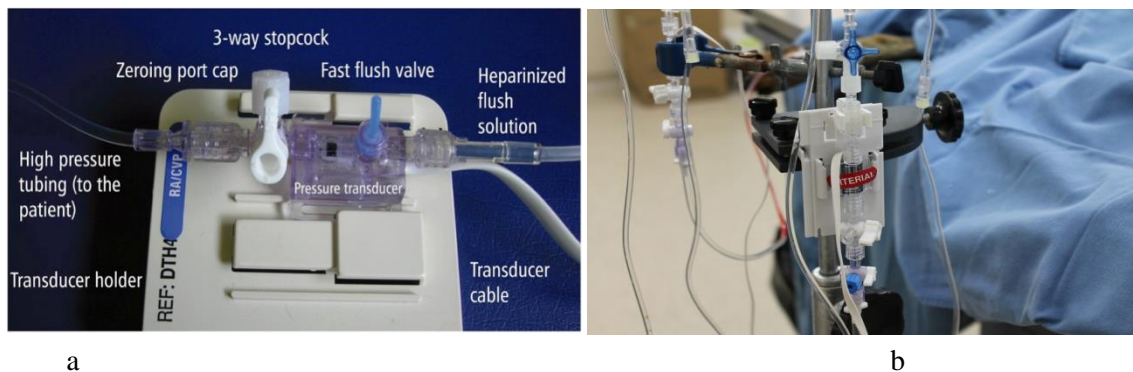
#### **6.5 Monitorización de la presión arterial sistémica**

Todos los animales fueron colocados en posición de decúbito lateral y se cateterizo la arteria dorsal metatarsiana por medio de un catéter de número 20 G previa antisepsia de la zona (*figura 3*). Una vez cateterizada la arteria el catéter se lavó con una solución de suero salino fisiológico previamente prepara con heparina a una concentración de 5 UI por mililitro. El catéter se conectó a un transductor el cual fue calibrado a aire ambiente a nivel

del corazón, para la monitorización de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM). (Figura 4).



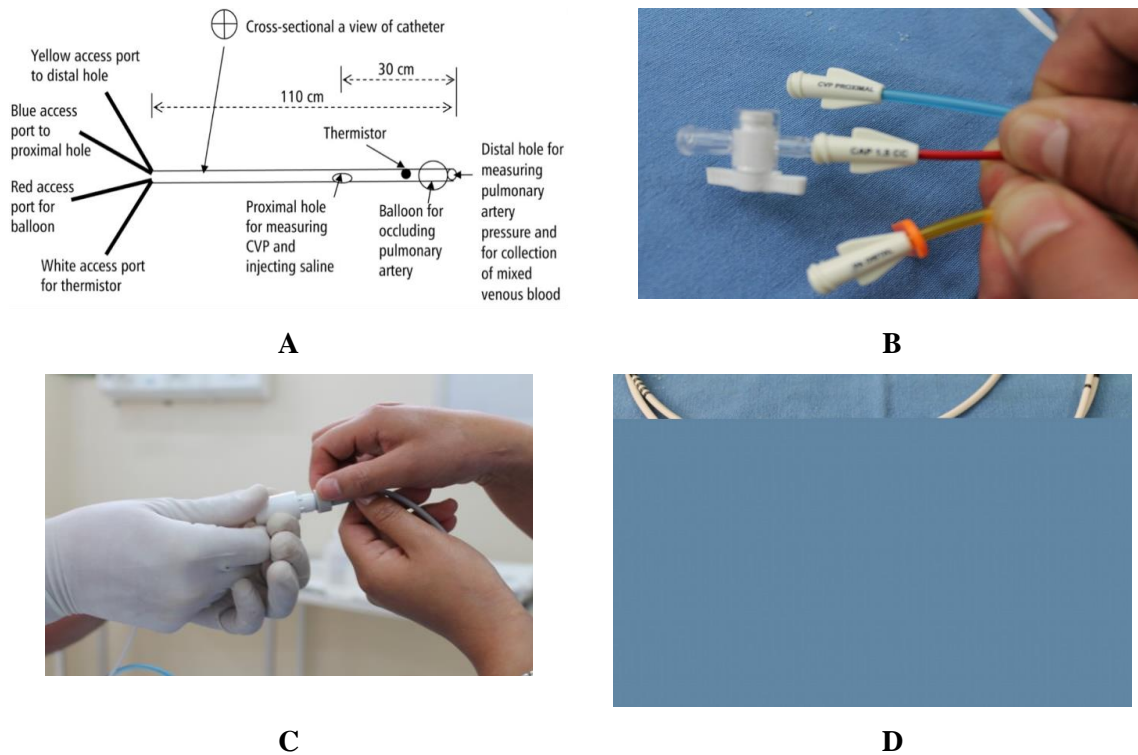
**IMAGEN 3.** Cateterización de la arteria dorsal metatarsiana para medición de la presión arterial sistólica, diastólica y media, así como para la obtención de muestras de sangre arterial para su análisis gasométrico: a, b) antisepsia c) cateterización d) conexión al transductor.



**IMAGEN 4.** a) Componentes de la cabeza de transductor para la medición de la presión arterial sistémica, b) con calibración cero a nivel del corazón.

## 6.6 Monitorización del Gasto Cardíaco

Un catéter de termodilución Swan-Ganz del número 7 Fr y de 4 lúmenes (Balloontipped, thermodilution output catheter, Arrow International, NC, USA<sup>®</sup>), (*figura 5*) fue introducido de manera percutánea en la vena yugular derecha previa antisepsia de la zona (*figura 6*). Para ello se utilizó un introductor hemostático (Introducer Kit Arrow International<sup>®</sup>) el cual fue introducido en la vena yugular por medio de la técnica de Seldinger (*figura 7, 8, 9*). El puerto amarillo o distal se conectó a un transductor de presión para poder evaluar las características gráficas en el monitor al momento de introducir el catéter de flotación de la arteria pulmonar (Swan-Ganz).



*IMAGEN 5. (a) Características del catéter de termodilución de 110 centímetros para la medición del gasto cardíaco. Donde se observan los diferentes puertos: puerto amarillo o distal para evaluar la presión de la arteria pulmonar y obtener muestras de sangre venosa mixta, puerto azul o proximal para la evaluación de la presión venosa central y administrar solución salina fisiológica, puerto rojo para la insuflación del balón, para evaluar la presión pulmonar por oclusión (b), el puerto blanco o termistor para evaluar la temperatura corporal y llevar a cabo la técnica de termodilución (c), (d) balón de oclusión de la arteria pulmonar.*

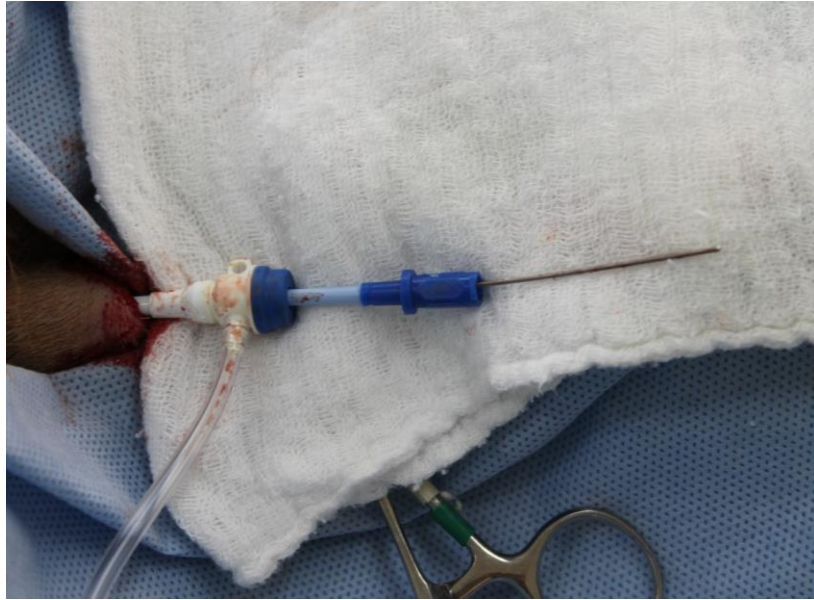


*IMAGEN 6. Cateterización de la vena yugular derecha por medio de un catéter del número 17 G, previa antisepsia de la zona.*

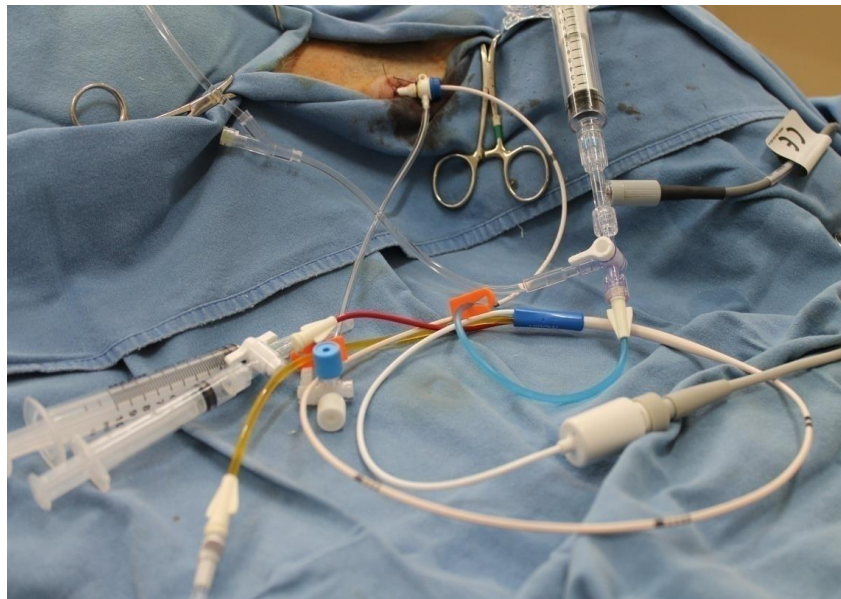


*IMAGEN 7. Introducción del fiador a través del catéter endovenoso para la realización de la técnica de Seldinger para la introducción del dilatador vascular.*





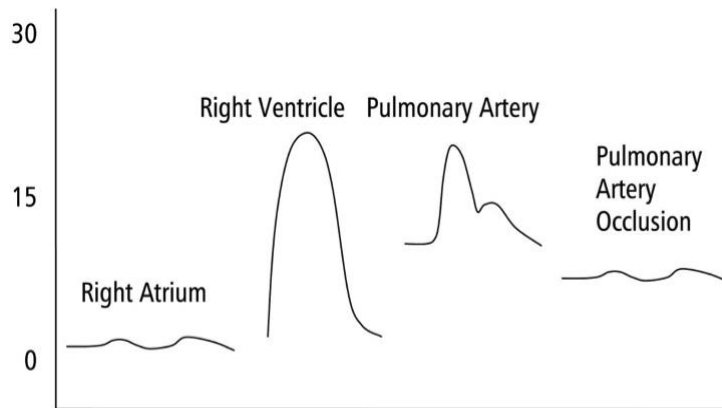
*IMAGEN 8. Introducitor armado (Introducer Kit Arrow International®) y colocado por medio de la técnica de Seldinger.*



*IMAGEN 9. Paso del catéter de Swan-Ganz a través de la válvula hemostática del introducitor.*

La primera grafica de presión que observamos es al entrar a la aurícula derecha, al pasar por el ventrículo derecho se observa una gráfica de mayor presión lo que indica la entrada del catéter al ventrículo derecho para posteriormente anclarse en la arteria

pulmonar. Una vez que el catéter se encuentra en la arteria pulmonar el balón se insufla con 0.5 – 1 ml de aire para poder obtener la gráfica característica de aplanamiento, que ocasiona la presión pulmonar por oclusión de la arteria pulmonar (*figura 10; a, b, c, d, e*). La adecuada colocación del catéter de flotación de la arteria pulmonar se confirmó por medio de estudio radiográfico lateral de tórax (*figura 11*).



a



b



c

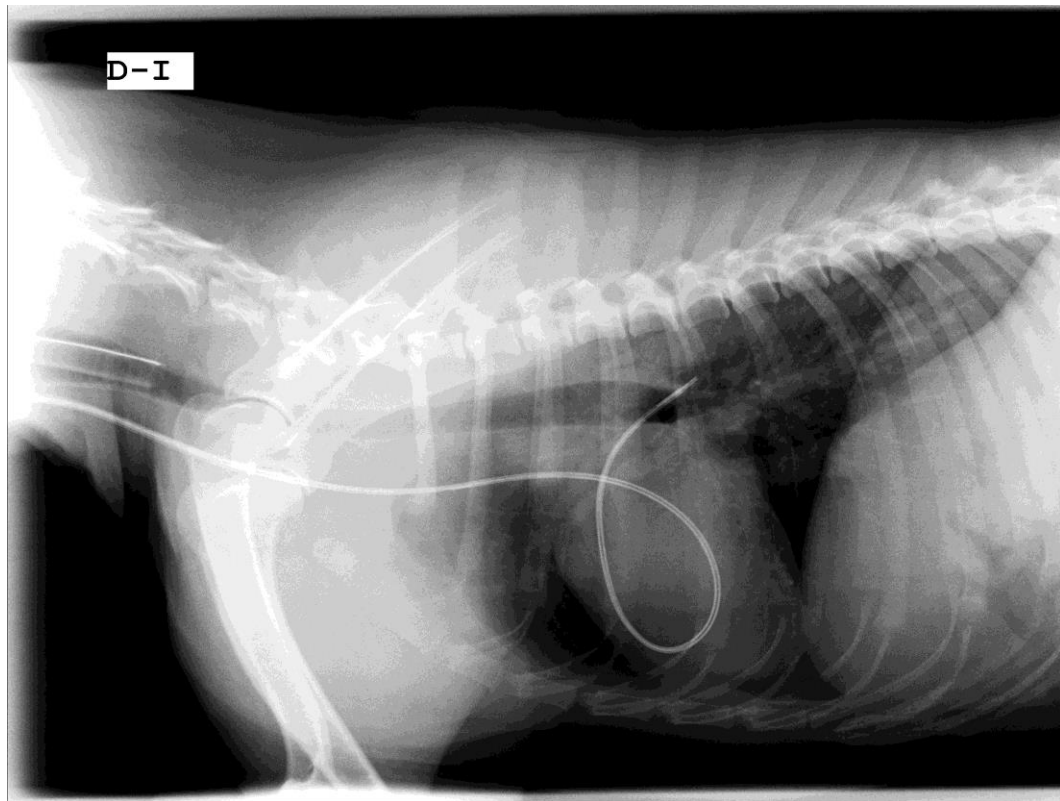


d



e

IMAGEN 10. La línea roja muestra las características de presión al introducir el catéter de termodilución Swan-Ganz (a), al pasar por el atrio derecho (b), ventrículo derecho(c) y al entrar a la arteria pulmonar (d), al insuflar el balón podemos observar la gráfica característica de la presión de oclusión de la arteria pulmonar (e).



*IMAGEN 11. Estudio radiográfico que confirma la posición del catéter de flotación de la arteria pulmonar (Swan-Ganz) anclado a la arteria pulmonar.*

Fueron colocados 1 transductor al puerto distal (amarillo) para evaluar la presión pulmonar media (PPM) y la presión pulmonar por oclusión de la arteria pulmonar (POAP), y otro transductor fue colocado en el puerto proximal (azul) para evaluar la presión venosa central (PVC). Todos los transductores de presión fueron calibrados a cero exponiendo el transductor a aire ambiente a nivel del corazón.

La presión por oclusión de la arteria pulmonar, (presión pulmonar o presión en cuña) (POAP) fue obtenida insuflando el balón distal del catéter de Swan- Ganz al final de la espiración. Para la evaluación del gasto cardíaco se administró un volumen de 10 mL de solución salina fisiológica a una temperatura de 0–4°C de manera rápida a través del puerto proximal al final de la espiración (*figura 12*). Se realizaron tres mediciones consecutivas en donde no existiera una variación mayor al 20% entre cada una, y el promedio obtenido fue



considerado como el gasto cardiaco (GC L/min) (*figura 12, 13*). Las muestras de sangre arterial y de sangre venosa mixta fueron obtenidas de manera anaeróbica de la arteria dorsal metatarsiana y de la arteria pulmonar respectivamente para evaluar pH, presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO<sub>2</sub>), presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>), bicarbonato (HCO<sub>3</sub>), hematocrito (Hto), lactato y glucosa (*figura 14*).

El termistor del catéter de Swan-Ganz fu utilizado para monitorizar la temperatura corporal (T°), la cual fue mantenida entre 37.5-38.8°C, por medio de tapetes de circulación de aire. Cada análisis de gases sanguíneos fue corregido en base a la temperatura corporal.



*IMAGEN 12. Administración rápida de 10 mL de suero salino fisiológico a través del puerto proximal o azul*

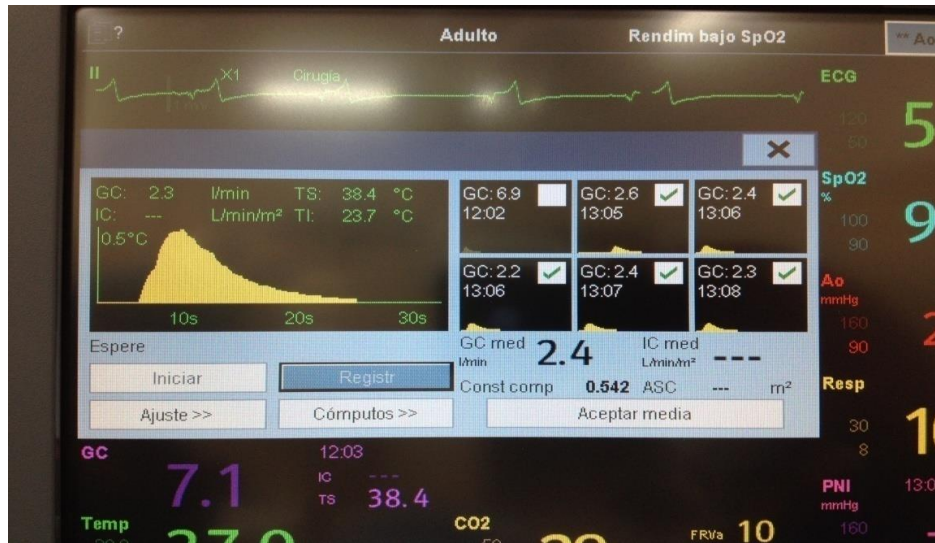


IMAGEN 13. Curva de termodilución en el monitor que proporciona el gasto cardíaco en diferentes tiempos, (Model: BeneView T8. Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. China).



IMAGEN 14. (a) Jeringa de 3 mililitros con heparina de litio (b) Obtención de sangre de la arteria dorsal metatarsiana para su análisis gasométrico

### 6.6.1 Cálculos y Mediciones de los Parámetros Cardiovasculares

Una vez terminada la instrumentación, la fracción espirada de sevoflurano (FetSev) fue mantenida a una concentración de 1.8 % durante 30 minutos en base a un estudio previo (Morán *et al.*, 2014). Este momento fue considerado como el tiempo basal y se realizaron las siguientes mediciones: frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD), presión arterial media (PAM), gasto cardíaco (GC), presión

pulmonar arterial pulmonar media (PAPM), presión de oclusión de la arteria pulmonar (POAP), presión venosa central (PVC), temperatura corporal, y se toman muestras de sangre arterial y sangre venosa mixta para su análisis gasométrico.

El índice cardiaco (IC), índice de eyección (IE), resistencia vascular sistémica (RVS), resistencia vascular pulmonar (RVP), índice de trabajo ventricular izquierdo (ITVI), índice de trabajo ventricular derecho (ITVD), liberación de oxígeno a los tejidos ( $DO_2$ ) y consumo de oxígeno tisular ( $VO_2$ ) fueron evaluados en base a las siguientes formulas:

$IC = GC/SC (m^2)$ , en donde  $GC$  = a gasto cardiaco en L/minuto y  $SC$  = superficie corporal en  $m^2$ .

$IE = IC/FC$ , en donde  $IC$  = índice cardiaco en L/minuto/ $m^2$  y  $FC$  = frecuencia cardiaca en latidos minuto.

$RVS = (PAM - PVC) \times 79.92/IC (m^2)$ , en donde  $PAM$  = presión media arterial media en mmHg y  $PVC$  = presión venosa central en mmHg.

$RVP = (PMAP - POAP) \times 79.92/IC (m^2)$ , en donde  $PMAP$  = presión media de la arteria pulmonar en mmHg, y  $POAP$  = presión de oclusión de la arteria pulmonar en mmHg.

$ITVI = IE \times PAM \times 0.0144$ .

$DO_2 = CaO_2 \times (CO (m^2) \times 10)$ , en donde  $CaO_2$  = contenido de oxígeno en sangre arterial en mL/dL.

$VO_2 = (CaO_2 - CmvO_2) \times (CO (m^2) \times 10)$ , en donde  $CmvO_2$  = contenido de oxígeno en sangre venosa mixta en mL/dL.

## 6.7 Grupos de Experimentación

Una vez evaluados los valores basales los animales fueron distribuidos aleatoriamente para recibir uno de los siguientes tratamientos:

**Grupo Lidocaína (LIDO):** Los animales pertenecientes a este grupo se les administro una dosis de carga de lidocaína a 2 mg/Kg por vía intravenosa e inmediatamente después se inició una infusión continua de 100  $\mu$ g/Kg/min de lidocaína.

**Grupo Dexmedetomidina (DEX):** Los animales pertenecientes a este grupo se les administro una dosis de carga de dexmedetomidina de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  por vía intravenosa e inmediatamente después se administró una infusión continua de dexmedetomidina a una dosis de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ .

**Grupo Lidocaína + Dexmedetomidina (LID-DEX):** Los animales pertenecientes a este grupo reciben una dosis de carga de lidocaína y dexmedetomidina a una dosis de carga de 2  $\text{mg}/\text{Kg}$  y 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  por vía intravenosa respectivamente. Inmediatamente después se inicia con una infusión continua de lidocaína a una dosis de 100  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  y una infusión continua de dexmedetomidina a una dosis de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ .

En todos los grupos las dosis de carga fueron diluidas en agua inyectable hasta alcanzar un volumen total de 3 mL.

Los tratamientos en infusión continua fueron diluidos en solución salina fisiológica hasta alcanzar un volumen total de 60 mL, los cuales fueron administrados por medio de una bomba de infusión (Colleague; Baxter Healthcare, IL, USA).

Una vez administrados los tratamiento, la fracción espirada de sevoflurano (FESev) se disminuyó a  $1.38\pm 0.08\%$ ,  $1.10\pm 0.23\%$  y  $0.78\pm 0.14\%$  para el grupo LID, DEX y LID-DEX respectivamente, basados en un estudio previo. Todos los parámetros cardiovasculares y gasométricos fueron evaluados 60 minutos después de haber iniciado el tratamiento en base a la vida media ( $t_{1/2}$ ) de cada fármaco.

Una vez concluido el estudio se suspendió la administración de la infusión continua y de sevoflurano, cuando los perros presentaban reflejo deglutorio se retiraba el tubo endotraqueal, y se les administro 2  $\text{mg}/\text{Kg}$  de carprofeno por vía subcutánea cada 24 horas durante dos días. Todos los perros fueron dados en adopción al concluir la investigación.

## **6.8 Análisis Estadístico**

Todos los datos fueron expresados como media y desviación estándar ( $m \pm ds$ ). El análisis estadístico se realizó por medio del software GraphPad 6 (GraphPad Software, Inc CA, USA). Se utilizó una prueba de D' Agostino-Pearson para evaluar la normalidad de los datos. Los datos fueron evaluados por medio de un análisis de varianza (ANOVA) sola vía para medidas repetidas y una prueba post-hoc Holm-Sidak cuando se encontró significancia estadística. El valor de significancia fue aceptada con un valor de  $p < 0.05$ .

## 7. Resultados

### 7.1 Artículo Científico número 1

FULL PAPER *Surgery*

#### Effects of Lidocaine, Dexmedetomidine or Their Combination on the Minimum Alveolar Concentration of Sevoflurane in Dogs

Rafael MORAN-MUÑOZ<sup>1</sup>, J. A. IBANCOVICH<sup>1\*</sup>, Eduardo GUTIERREZ-BLANCO<sup>2</sup>, Carlos M. ACEVEDO-ARCIQUE<sup>1</sup>, J. Mauro VICTORIA MORA<sup>1</sup>, Francisco J. TENDILLO<sup>3</sup>, Martin SANTOS-GONZALEZ<sup>3</sup> and Kazuto YAMASHITA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Veterinary Anesthesiology, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

<sup>2</sup>Department of Preventive Medicine and Animal Health, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Autónoma de Yucatán, Mérida, México

<sup>3</sup>Medical and Surgical Research Unit, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Manuel de Falla 1, Madrid Spain

<sup>4</sup>Department of Small Animal Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine Rakuno Gakuen University, Ebetsu, Hokkaido Japan

(Received 6 August 2013/Accepted 12 February 2014/Published online in J-STAGE 27 February 2014)

**ABSTRACT.** The aim of this study was to determine the effects of lidocaine (LIDO) and dexmedetomidine (DEX) or their combination (LIDO-DEX), administered by constant-rate infusion (CRI), on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. Seven healthy mongrel dogs were used with a 2-week washout interval between treatments in this study. Anesthesia was induced with propofol and maintained with sevoflurane in oxygen, and MAC of sevoflurane was determined after 90 min equilibration period in the dogs (SEV-MAC<sub>BASAL</sub>). Then, sevoflurane MAC was determined again in the dogs after 45 min equilibration period of one of the following treatments: an intravenous loading dose of lidocaine 2 mg/kg followed by 6 mg/kg/hr CRI (SEV-MAC<sub>LIDO</sub>); an intravenous loading dose of dexmedetomidine 2 µg/kg followed by 2 µg/kg/hr CRI (SEV-MAC<sub>DEX</sub>); or their combination (SEV-MAC<sub>LIDO-DEX</sub>). These SEV-MACs were determined in duplicate. Data were analyzed using ANOVA and *post hoc* Tukey test when appropriate. The SEV-MAC<sub>BASAL</sub> was 1.82 ± 0.06%, SEV-MAC<sub>LIDO</sub> was 1.38 ± 0.08%, SEV-MAC<sub>DEX</sub> was 1.22 ± 0.10%, and SEV-MAC<sub>LIDO-DEX</sub> was 0.78 ± 0.06%. The CRI administration of lidocaine, dexmedetomidine and their combination produced a significant reduction in the MAC of sevoflurane by 26.1 ± 9.0% ( $P < 0.0001$ ), 43.7 ± 11.8% ( $P < 0.0002$ ) and 54.4 ± 9.8% ( $P < 0.0001$ ), respectively. The MAC reduction was significantly greater after the CRI combination of lidocaine and dexmedetomidine when compared with lidocaine CRI ( $P < 0.0001$ ) or dexmedetomidine CRI treatments ( $P < 0.025$ ).

**KEY WORDS:** canine, dexmedetomidine, lidocaine, minimum alveolar concentration (MAC), sevoflurane.

doi: 10.1292/jvms.13-0407; *J. Vet. Med. Sci.* 76(6): 847–853, 2014

Sevoflurane is a volatile anesthetic with a low blood-gas partition coefficient and produces a rapid induction and recovery of anesthesia [16]. During last decade, clinical use of sevoflurane has been spreading in veterinary practice. Sevoflurane is minimally metabolized and easily cleared in animals, however, it should be remembered that sevoflurane has a dose-dependent depressant effect on cardiorespiratory function in dogs [22]. Because of these side effects, sevoflurane must be carefully titrated, and vigilant monitoring should be employed to avoid excessive anesthetic depth. The term of balanced anesthesia usually refers to the use of different drugs in combination to provide hypnosis, analgesia and muscle relaxation [25]. Administration of analgesic drugs as a part of the balanced anesthesia is sparing with requirements of anesthetic drugs, including sevoflurane, thereby reducing their depressant effects on the cardiovascular system and improving the quality of anesthesia [24].

Minimum alveolar concentration (MAC) is defined as the partial pressure of a gas that produces immobility in 50% of individuals exposed to a supramaximal noxious stimulation [12]. The MAC is the standard measure to evaluate inhaled anesthetic potency [27]. Lidocaine is a sodium channel blocker, and its intravenous infusion can be spared with anesthetic requirements in dogs undergoing surgery [9, 19, 31]. It is also reported that the intravenous infusion of lidocaine decreases the MAC of isoflurane [21, 36] and sevoflurane [7, 11, 20] in a dose-dependent manner in dogs. Studies in humans and in dogs suggest that low doses of alpha<sub>2</sub>-adrenergic agonists may produce the sparing effects of anesthetic requirements and analgesia with minimal impact on cardiovascular function [1–3, 24]. In dogs, dexmedetomidine has been shown to reduce the anesthetic requirement for induction and maintenance of general anesthesia [2, 8, 24, 34]. Therefore, it is expected that the balanced anesthesia using a combination of lidocaine and dexmedetomidine infusion may decrease sevoflurane requirement and therefore may reduce the incidence of its side effects.

The aim of the present study was to evaluate the effects of constant rate infusion (CRI) of a combination of lidocaine and dexmedetomidine on the MAC of sevoflurane in dogs. The authors suggest the hypothesis that the combination of lidocaine with dexmedetomidine significantly reduces the MAC of sevoflurane in dogs.

\*CORRESPONDENCE TO: IBANCOVICH, J. A., Department of Veterinary Anesthesiology, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.  
e-mail: ibanvet@gmail.com

©2014 The Japanese Society of Veterinary Science

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives (by-nc-nd) License <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>>.



## MATERIALS AND METHODS

**Animals and experimental protocol:** Seven adult mixed-breed neutered dogs, age 1–2 years, three males and four females and body weight (mean  $\pm$  SD)  $18.1 \pm 9$  kg, were included in a prospective randomized cross-over experiment with a 2-week washout period between treatments. Dogs were considered to be healthy on the basis of medical history, physical examination, complete blood count (CBC) and serum biochemical analysis. Food but not water was withheld 8 hr prior to each anesthetic procedure. This study was planned as a randomized crossover trial. Each dog was anesthetized three times and received one of the following three treatments: 1) an intravenous (IV) loading dose (LD) of 2 mg/kg lidocaine (Lidocaina 2% Inyectable; Pisa, México) followed by lidocaine 6 mg/kg/hr CRI (LIDO), 2) LD of 2  $\mu$ g/kg IV dexmedetomidine (Dexdomitor, Orion Corporation, Espoo, Finland, 0.5 mg/ml) followed by dexmedetomidine 2  $\mu$ g/kg/hr CRI (DEX) and 3) LDs of lidocaine 2 mg/kg IV and dexmedetomidine 2  $\mu$ g/kg IV followed by lidocaine 6 mg/kg/hr and dexmedetomidine 2  $\mu$ g/kg/hr CRI (LIDO-DEX). Loading doses were diluted up to a final volume of 3 ml with sterile water and administered IV over 1 min. Treatments were diluted up to 60 ml with saline 0.9% and delivered as a CRI accordingly. All CRIs were started immediately after bolus administration using a syringe infusion device (Colleague, Baxter Healthcare Corporation Medication Delivery, Deerfield, IL, U.S.A.). The sevoflurane MAC was determined before (SEV-MAC<sub>BASAL</sub>) and during one of the three CRI treatments (SEV-MAC<sub>LID</sub>, SEV-MAC<sub>DEX</sub> and SEV-MAC<sub>LID-DEX</sub>) in each dog. This study was approved by the animal research ethics committee of the Universidad Autonoma de Mexico with protocol number 2267/2010.

**Anesthetic procedure and instrumentation:** A 20-gauge catheter was aseptically placed into the cephalic vein. Anesthesia was induced with an intravenous administration of propofol (Fresofol 1%, Fresenius Kabi, Pimble, Australia) at a dose of 6 mg/kg. Orotracheal intubation was performed in all dogs with an appropriately sized, cuffed endotracheal tube that was attached to a circle anesthetic rebreathing system (Fabius Dragër Medical GmbH 23542, Lübeck, Germany). Anesthesia was maintained with sevoflurane (Sevorane Abbott Laboratories, Bogota, Colombia) vaporized in 100% oxygen with a flow rate of 2 l/min (Dragër medical, AG&CO, KGaA, Lubeck, Germany, Dragër Vapor 2000). All dogs were administered lactate Ringer's solution at a flow rate of 3 ml/kg/hr through the catheter by the use of an infusion pump (Colleague, Baxter Healthcare Corporation Medication Delivery) and mechanically ventilated with intermittent positive-pressure ventilation (IPPV) (Fabius Dragër Medical GmbH Lübeck) to maintain eucapnia (35–40 mmHg of end-tidal CO<sub>2</sub>) during the anesthesia. End-tidal concentration of sevoflurane SEVO (ET<sub>SEV</sub>) and ET<sub>CO<sub>2</sub></sub> was continuously monitored by a side-stream infrared gas analyzer (Dräger Vamos, Dräger Medical GmbH). Dogs were placed in lateral recumbency, and a 22-gauge catheter was aseptically placed in the dorsal metatarsal artery and attached to an electrical transducer (DTX Plus DT-4812, Becton Dickinson Critical

Care Systems Pte Ltd., Singapore) connected to a multi-parameter monitor (WL Surgivet V9212SR 2009-01, Smith Medical PM Inc., Waukesha, WI, U.S.A.). Systolic, diastolic and mean arterial blood pressures (SAP, DAP and MAP, respectively) were continuously monitored via a blood-pressure transducer system connected to the dorsal pedal artery (DTX plus<sup>®</sup> DT 4812, Becton Dickinson Critical Care Systems Pte Singapore Ltd.). The zero reference point of the pressure transducer was set at the level of the heart. Heart rate and rhythm (EGG lead II) and pulse oximetry were also continuously monitored by placing the electrodes at the level of the elbows and left patella and an infrared sensor attached to the dog's tongue, respectively (WL Surgivet V9212SR 2009-01, Smith Medical PM Inc.). A circulating warm-water blanket was used to maintain the esophageal temperature between 37.5 and 38.5°C.

**MAC determination:** Following the propofol induction, the dogs had been anesthetized for at least 90 min as an initial equilibration period at an ET<sub>SEV</sub> of 2.7% to minimize the effects of propofol. The determination of SEV-MAC<sub>BASAL</sub> for each dog was started after the initial equilibration period. Once the SEV-MAC<sub>BASAL</sub> was determined, dogs were received the CRI treatment of lidocaine, dexmedetomidine or combination. The SEV-MAC<sub>LID</sub>, SEV-MAC<sub>DEX</sub> and SEV-MAC<sub>LID-DEX</sub> were determined after 45 min equilibration period of the CRI treatments [15, 36]. Cardiovascular parameters and other variables were recorded immediately before the determination of minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane.

MAC was determined by use of a previously described technique. Noxious stimulation was applied by clamping a paw of the third or fourth digits. The clamping technique was performed with 24-cm sponge forceps (with protective plastic tubing on each jaw) clamped to the first notch until gross purposeful movement was detected or a period of 60 sec elapsed [35]. A negative response included the lack of movement of head and limbs, muscle rigidity, shivering, tail movement, coughing, swallowing or an increase in spontaneous respiratory efforts during controlled ventilation. When a positive response was elicited, the ET<sub>SEV</sub> was increased by 0.1% and maintained at this concentration for at least 20 min, and the noxious stimulus procedure was repeated. When a negative response was detected, the ET<sub>SEV</sub> was decreased by 0.1% and maintained at this concentration for at least 20 min, and the noxious stimulus procedure was repeated. The procedure was continued until purposeful movement ceased (increase in anesthetic concentration) or returned (decrease in anesthetic concentration). The sevoflurane MAC was calculated as a mean value between the highest ET<sub>SEV</sub> at which the purposeful movement was detected and the lowest ET<sub>SEV</sub> at which the purposeful movement was not detected. In each dog, the sevoflurane MAC was evaluated in duplicate.

The sevoflurane MAC values were corrected to sea level by use of the formula (barometric pressure of location/760 mmHg)  $\times$  obtained MAC value. The mean barometric pressure was obtained from the official city meteorological station for the altitude at which the experiment was performed (2,680 m above sea level) and was 556 mmHg. Once the ex-

periment had been finalized, the dogs were recovered from anesthesia and administered 4 mg/kg carprofen (Rimadyl, Pfizer Animal Health BV, Capelle a/d I Jssel, The Netherlands) subcutaneously every 24 hr for 2 days.

**Statistical analysis:** Statistical analysis was performed using computer software (SigmaStat 3.5 program, Systat Software Inc., Point Richmond, CA, U.S.A.). The Shapiro-Wilk test was used for assessment of data normality. Data are reported as means  $\pm$  standard deviations (SD). A repeated-measures ANOVA was used to evaluate percentage change in sevoflurane MAC before and after the CRI treatments, time to MAC determination and extubation time. A post-hoc Tukey test was used where appropriate. Values were considered significantly different when  $P < 0.05$ .

The interaction of lidocaine and dexmedetomidine was used to evaluate whether change in cardiorespiratory data and MAC values departed from an additive model. The changes observed in dogs treated with lidocaine and dexmedetomidine (SEV-MAC<sub>LID-DEX</sub>) were compared with those observed in groups (SEV-MAC<sub>LID</sub> and SEV-MAC<sub>DEX</sub>) by use of two-way repeated-measures ANOVA, if a significant difference was obtained with a significant interaction, the drug interaction between SEV-MAC<sub>LID-DEX</sub> and SEV-MAC<sub>LID</sub>, SEV-MAC<sub>DEX</sub> was judged to be synergistic. If the interaction term was not significant, the main effects of lidocaine and dexmedetomidine was judged to be additive. For all analyses, values of  $P < 0.05$  were considered significant [18, 39]. Values are expressed as mean  $\pm$  SD.

## RESULTS

Times to SEV-MAC<sub>BASAL</sub> determination were  $174 \pm 24$  min,  $196 \pm 18$  min and  $181 \pm 19$  min for dogs receiving the LIDO, DEX and LIDO-DEX CRI treatments, respectively. Times to SEV-MAC<sub>LID</sub>, SEV-MAC<sub>DEX</sub> and SEV-MAC<sub>LID-DEX</sub> were  $172 \pm 24$  min,  $194 \pm 17$  min and  $181 \pm 18$  min, respectively. These times were not significantly different when groups were compared.

The LIDO, DEX and LIDO-DEX CRI treatments significantly decreased the sevoflurane MAC (Table 1). The SEV-MAC<sub>BASAL</sub> of all treatments was  $1.82 \pm 0.06\%$ . The SEV-MAC<sub>LID</sub> was  $1.38 \pm 0.08\%$ , SEV-MAC<sub>DEX</sub> was  $1.22 \pm 0.10\%$ , and SEV-MAC<sub>LID-DEX</sub> was  $0.78 \pm 0.06\%$ . The SEV-MAC<sub>LID-DEX</sub> was significantly lower compared with the SEV-MAC<sub>LID</sub> or SEV-MAC<sub>DEX</sub> ( $P < 0.05$ ). The LIDO, DEX and LIDO-DEX CRI treatments significantly decreased the sevoflurane MAC by  $27.3 \pm 8.0\%$ ,  $41.0 \pm 12.0\%$  and  $54.14 \pm 8.0\%$  for all treatments, when compared with SEV-MAC<sub>BASAL</sub> ( $P < 0.05$ ). Therefore, it indicates that sparing effects of the combination lidocaine with dexmedetomidine were additive.

All dogs recovered smoothly from anesthesia and were extubated within 10 min after the discontinuation of sevoflurane anesthesia. Extubation time was  $361 \pm 17$  min,  $384 \pm 20$  min and  $372 \pm 19$  min for LIDO, DEX and LIDO-DEX, respectively. These values were not significantly different when groups were compared.

The statistical interaction of change in heart rate between LIDO+DEX and LIDO, DEX groups was significant

( $P < 0.0001$ ) (Table 2). Therefore, it indicates that effects of the combination of lidocaine with dexmedetomidine were additive. The statistical interaction of the % change in MAC was significant between LIDO-DEX and LIDO, DEX groups. Therefore, it indicates that sparing effects of the combination with lidocaine and dexmedetomidine on MAC were additive.

## DISCUSSION

In this study, the CRI treatments using lidocaine (2 mg/kg IV followed by 6 mg/kg/hr CRI) or dexmedetomidine (2  $\mu$ g/kg IV followed by 2  $\mu$ g/kg/hr) produced significant and clinically meaningful reductions in the sevoflurane MAC. In particular, the CRI combination of lidocaine and dexmedetomidine was synergistic and reduced the sevoflurane MAC by half in dogs. In addition, the recovery from anesthesia was smooth and uneventful in all dogs. Therefore, the combination of lidocaine and dexmedetomidine infusions is expected to provide a clinically useful balanced anesthesia in dogs anesthetized with sevoflurane. However, the combination of lidocaine and dexmedetomidine infusions coincidentally produced significant cardiovascular changes, such as a decrease in heart rate and an increase in blood pressure. A further study will be necessary to clarify the cardiovascular effects in dogs receiving the CRI combination of lidocaine and dexmedetomidine.

The sevoflurane MAC in dogs is reported at a range from 2.1% to 2.4% in most previous studies [13–15, 17, 20, 38]. The baseline MAC of sevoflurane in our study was 1.82% (i.e. SEV-MAC<sub>BASAL</sub>), which is approximately 14–20% less than that reported in these previous studies, but very similar to that reported by Seddighi *et al.* [30] (1.78% of the sevoflurane MAC) and Wilson *et al.* [38] (1.9% of the sevoflurane MAC). However, the MAC of an inhalational anesthetic can differ substantially among animals of the same species [34]. Factors affecting variability in MAC include the type of noxious stimulus, subjectivity in interpretation of purposeful movement, differences in the anatomical site of stimulation and differences in physiological variables, such as PaCO<sub>2</sub>, body temperature, arterial blood pressure and age of the test subjects [26, 39, 40]. Variation within this study was minimized by using a one observer (MRS) and maintaining temperature, ETCO<sub>2</sub> and arterial blood pressure within the physiological range.

In dogs, continuous infusion of lidocaine has been shown to reduce the MAC of inhalational anesthetics, such as isoflurane and sevoflurane, in a dose related fashion [20, 36]. Valverde *et al.* [36] reported that lidocaine infusion reduced the isoflurane MAC by 18.7% at an infusion rate of 3 mg/kg/hr CRI and 43.3% at an infusion rate of 12 mg/kg/hr CRI. Matsubara *et al.* [20] reported that lidocaine infusion reduced the sevoflurane MAC by 15% at an infusion rate of 3 mg/kg/hr CRI and 37% at an infusion rate of 12 mg/kg/hr CRI. In the present study, the lidocaine infusion at 6 mg/kg/hr CRI reduced the sevoflurane MAC by 26.1%. This is similar to a previous study reported by Wilson *et al.* [38] where lidocaine infusion at 6 mg/kg/hr CRI reduced the sevoflurane



Table 1. Mean  $\pm$  standard deviations of the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane and percentage of MAC reduction recorded in dogs after a constant-rate infusion (CRI) of lidocaine or dexmedetomidine or their combination

The CRI treatment	SEV-MAC <sub>BASAL</sub> (%)	SEV-MAC during the CRI treatment (%)	MAC reduction (%)
LIDO	1.90 $\pm$ 0.2%	1.38 $\pm$ 0.08*	27.3 $\pm$ 8.0*
DEX	1.82 $\pm$ 0.17%	1.10 $\pm$ 0.23*	40.5 $\pm$ 12.0*
LIDO-DEX	1.82 $\pm$ 0.17%	0.78 $\pm$ 0.14* <sup>†</sup>	54.1 $\pm$ 8.0* <sup>†</sup>

MAC of sevoflurane was determined after 90 min equilibration period in the dogs (SEV-MAC<sub>BASAL</sub>). Then, sevoflurane MAC was determined again in the dogs after 45 min equilibration period of one of the following treatments: an intravenous loading dose of lidocaine 2 mg/kg followed by 6 mg/kg/hr CRI (LID); an intravenous loading dose of dexmedetomidine 2  $\mu$ g/kg followed by 2  $\mu$ g/kg/hr CRI (DEX); or their combination (LID-DEX). The % reduction in the sevoflurane MAC after treatments was calculated from (SEV-MAC during the CRI treatment - MAC<sub>BASAL</sub>  $\times$  100). \*Significantly different from MAC<sub>BASAL</sub> ( $P < 0.05$ ). <sup>†</sup>Significantly different from LIDO and DEX treatments ( $P < 0.05$ ). Sparing effect of these combination (LIDO-DEX) on sevoflurane MAC was additive.

Table 2. Cardiorespiratory parameters observed during the determination of minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs

Variables	MAC <sub>B</sub>	MAC <sub>T1</sub>	MAC <sub>T2</sub>	MAC <sub>T3</sub>
Heart rate (beats/min)	118 $\pm$ 5	110 $\pm$ 5*	83 $\pm$ 9**	76 $\pm$ 22**
Systolic blood pressure (mmHg)	99 $\pm$ 8	106 $\pm$ 3	99 $\pm$ 8	104 $\pm$ 7
Diastolic blood pressure (mmHg)	68 $\pm$ 5	71 $\pm$ 4	73 $\pm$ 3	79 $\pm$ 3**
Mean arterial pressure (mmHg)	78 $\pm$ 4	83 $\pm$ 2	82 $\pm$ 3	87 $\pm$ 4**
Oxygen saturation (SpO <sub>2</sub> , %)	97.4 $\pm$ 1	97 $\pm$ 2	97.5 $\pm$ 1	95.5 $\pm$ 0.2
Esophageal temperature (°C)	38.1 $\pm$ 0.5	37.8 $\pm$ 0.5	38.4 $\pm$ 0.5	38.2 $\pm$ 0.2
End-tidal CO <sub>2</sub> (mmHg)	36.2 $\pm$ 2	35.8 $\pm$ 1.0	36.5 $\pm$ 1	36.0 $\pm$ 1

Data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation for  $n=7$  dogs. Cardiovascular parameters and other variables were recorded immediately before the determination of minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane. The time determination for the MAC basal (MAC<sub>B</sub>) was 174  $\pm$  24 min, 196  $\pm$  18 min and 181  $\pm$  19 min, respectively, for lidocaine, dexmedetomidine or the combination. The time determination for the MAC treatments groups (MAC<sub>T</sub>) was 172  $\pm$  24 min, 194  $\pm$  17 min and 181  $\pm$  18 min, respectively. Treatment 1 (T<sub>1</sub>) lidocaine, treatment 2 (T<sub>2</sub>) dexmedetomidine and treatment 3 (T<sub>3</sub>) lidocaine and dexmedetomidine combination. The MAC<sub>T1</sub> was 1.38  $\pm$  0.08%, the MAC<sub>T2</sub> 1.10  $\pm$  0.23% and the MAC<sub>T3</sub> 0.78  $\pm$  0.14%. \*Significant differences compared to baseline. +Significantly differences compared to LIDO group. \*\*Significantly differences compared to DEX group. Statistical significance ( $P < 0.05$ ).

MAC by 29%. While the mechanisms of MAC reduction by lidocaine infusion are still not well known, there are some possibilities. Analgesia produced by lidocaine infusion may be due to a mechanism at the level of the supraspinal or spinal cord [4], which may be expected to cause a decline in the MAC with inhalant anesthetics. Another serious theory is that the mechanism acts at the level of the voltage-dependent sodium channels in the central nervous system [26, 27]. In addition, there are some reports of inhibition of potential action on the excitability of the cells in the nervous system [6], which may explain both the analgesic properties and the ability of lidocaine to reduce the MAC [6]. The mechanism for MAC reduction with lidocaine is unclear. Whether it is associated with the analgesic or sedative effects of lidocaine is unknown. While lidocaine's analgesic effects may be responsible for the sparing effect on volatile anesthetic MAC, it is also possible that the MAC reduction resulted from the sedative effects of lidocaine as drugs with sedating actions, such as acepromazine, also reduce MAC [10, 27].

Dexmedetomidine infusion reduces the MAC of isoflurane in dogs [11, 24]. Pascoe *et al.* [24] reported that dexmedetomidine

infusion reduced the isoflurane MAC by 18% at an infusion rate of 0.5  $\mu$ g/kg/hr CRI following a loading dose of 0.5  $\mu$ g/kg IV and 59% at an infusion rate of 3  $\mu$ g/kg/hr CRI following a loading dose of 3  $\mu$ g/kg IV. Ebner *et al.* [11] reported that dexmedetomidine infusion reduced the isoflurane MAC by 30% at an infusion rate of 0.5  $\mu$ g/kg/hr CRI without loading dose. As so far the authors know, there is no study investigating the effects of dexmedetomidine infusion on the sevoflurane MAC in dogs. In our study, dexmedetomidine infusion at 2  $\mu$ g/kg/hr CRI following a loading dose of 2  $\mu$ g/kg IV produced 43.6% of reduction in the MAC of sevoflurane in dogs. This is similar to the results of a previous study reported by Pascoe *et al.* [24] that investigated the effects of dexmedetomidine infusion on isoflurane MAC in dogs. The possible central mechanism that explains the reduction of MAC inhaled anesthetic induced by  $\alpha_2$  agonists is the reduction in the releasing of nor-epinephrine in the CNS caused by presynaptic stimulation by  $\alpha_2$ -adrenergic receptors and neural hyperpolarization induced by post-synaptic activation of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors [28, 29, 32, 33].

Lidocaine is a sodium channel blocker that produces an-

algnesia by inhibition of potential action on the excitability of the cells in the nervous system [6]. Dexmedetomidine is an  $\alpha_2$ -adrenergic agonist that produces analgesia by activation of dorsal horn  $\alpha_2$ -receptors [1, 2]. Because of the different mechanisms of analgesic properties, it is expected that the combination of lidocaine and dexmedetomidine may produce an additive analgesic effect. In the present study, the combination of lidocaine (2 mg/kg IV followed by 6 mg/kg/hr CRI) and dexmedetomidine (0.5  $\mu$ g/kg IV followed by 2  $\mu$ g/kg/hr CRI) infusions provided a significant reduction in the sevoflurane MAC by 54.4% in the dogs. As mentioned above, we also observed that the lidocaine infusion alone (2 mg/kg IV followed by 6 mg/kg/hr CRI) reduced the MAC by 26.1% and the dexmedetomidine infusion alone (0.5  $\mu$ g/kg IV followed by 2  $\mu$ g/kg/hr CRI) reduced the MAC by 43.6% in the same dogs [18]. The interaction between lidocaine and dexmedetomidine infusions on the sevoflurane MAC reduction was judged to be additive in dogs. It is considered that the combination of lidocaine and dexmedetomidine infusions produces an additive interaction on the anesthetic requirements in dogs.

The cardiovascular effects observed in our dogs were similar to those in previous reports in dogs [5, 26, 37]. Valverde *et al.* [36] reported that lidocaine infusions (3 and 12 mg/kg/hr CRI following 2 mg/kg IV) did not induce clinically significant changes in heart rate and arterial blood pressure in dogs anesthetized with isoflurane. Nunes de Moraes *et al.* [23] reported there were not any detrimental cardiovascular effects related to an infusion of lidocaine at 7.2 mg/kg/hr during isoflurane anesthesia in healthy dogs or dogs with aortic stenosis. Matsubara *et al.* [20] reported that lidocaine infusions (3 and 12 mg/kg/hr CRI following 2 mg/kg IV) did not induce clinically significant changes in heart rate and arterial blood pressure in dogs anesthetized with sevoflurane. In the present study, minimal effects were observed on heart rate and blood pressure in dogs receiving the lidocaine infusion alone. Therefore, it is considered that the lidocaine infusion has minimal side-effects on cardiovascular function of dogs anesthetized with isoflurane or sevoflurane.

On the other hand, an administration of dexmedetomidine resulted in a decrease in heart rate and cardiac output and an increase in systemic vascular resistance in dogs [37]. Pascoe *et al.* [24] reported that heart rate decreased with increasing doses of dexmedetomidine infusion, while blood pressure increased in dogs anesthetized with isoflurane. Ebner *et al.* [11] also reported that dexmedetomidine infusion (0.5  $\mu$ g/kg/hr CRI) induced decreases in heart rate and cardiac output and increases in arterial blood pressure and systemic vascular resistance in dogs anesthetized with isoflurane. In the present study, it was also observed that the dexmedetomidine infusion induced a decrease in heart rate; however, the increase in arterial blood pressure was only observed in the LIDO-DEX group. A decrease of heart rate is commonly observed after the administration of dexmedetomidine due to an increased systemic vascular resistance induced by  $\alpha_2$ -adrenergic receptor. Pypendop & Versteegen (1998) [25], investigating the dose dependency of these effects in dogs, found that medetomidine caused qualitatively similar

hemodynamic changes, irrespective of dose between 1 and 20  $\mu$ g kg<sup>-1</sup> IV, although these changes were less at doses of 1 and 2  $\mu$ g/kg. This could explain, because, in our study not observed a significant increase in blood pressure.

As so far the authors know, the interaction between systemic lidocaine and dexmedetomidine on cardiovascular function has not been clarified in dogs. In the present study, the combination of lidocaine and dexmedetomidine infusions produced cardiovascular changes, such as a decrease in heart rate and an increase in arterial blood pressure, compared to the CRI administration of lidocaine alone. Sevoflurane has a dose-dependent depressant effect on cardiovascular function, such as a decrease in cardiac output in dogs [20]. We speculate that these cardiovascular changes induced by a preservation of cardiac output as a benefit from the additive sparing effect on the sevoflurane MAC were produced by the combination of lidocaine and dexmedetomidine infusions. The preserved cardiac output might cause a significant increase in arterial blood pressure and a baroreflex followed by a significant decrease in heart rate. However, we did not measure cardiac output in the present study. A further study will be necessary to clarify the cardiovascular effects in dogs receiving the CRI combination of lidocaine and dexmedetomidine.

In conclusion, the combination of lidocaine and dexmedetomidine infusions is expected to provide a clinically useful balanced anesthesia in dogs anesthetized with sevoflurane.

The sparing effects of lidocaine with dexmedetomidine on sevoflurane MAC reduction in dogs were additive.

However, significant cardiovascular changes were coincidentally observed in our dogs receiving the CRI combination. A further study will be necessary to clarify the cardiovascular effects in dogs receiving the CRI combination of lidocaine and dexmedetomidine.

**ACKNOWLEDGMENT.** To the Mexican National Center for Science and Technology (CONACYT) for funding this research for MSc studies.

## REFERENCES

1. Aantaa, R., Kanto, J., Scheinin, M., Kallio, A. and Scheinin, H. 1990. Dexmedetomidine, an  $\alpha_2$ -adrenocceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery. *Anesthesiology* **73**: 230-235. [Medline] [CrossRef]
2. Aantaa, R., Jaakola, M. L., Kallio, A. and Kanto, J. 1997. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. *Anesthesiology* **86**: 1055-1060. [Medline] [CrossRef]
3. Aho, M., Erkola, O., Kallio, A., Scheinin, H. and Korttila, K. 1992. Dexmedetomidine infusion for maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg.* **75**: 940-946. [Medline] [CrossRef]
4. Bach, F. W., Jensen, T. S., Kastrup, J., Stigsby, B. and Dejgard, A. 1990. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain* **40**: 29-34. [Medline] [CrossRef]

5. Bloor, B. C., Frankland, M., Alper, G., Raybound, D., Weitz, J. and Schurtiff, M. 1992. Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **263**: 690–697. [Medline]
6. Butterworth, J., Cole, L. and Marlow, G. 1993. Inhibition of brain cell excitability by lidocaine QX314, and tetrodotoxin: a mechanism for analgesia from infused local anesthetics? *Acta Anaesthesiol. Scand.* **37**: 516–523. [Medline] [CrossRef]
7. Bjorling, D. E. and Rawlings, C. A. 1984. Induction of anesthesia with tiopental lidocaine combination in dogs with cardiopulmonary disease. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* **20**: 445–448.
8. Campagnol, D., Teixeira Neto, F. J., Giordano, T., Ferreira, T. H. and Monteriro, E. R. 2007. Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **68**: 1308–1318. [Medline] [CrossRef]
9. Columbano, N., Sexy, F., Careddu, G. M., Sotgiu, G., Rossi, G. and Driessen, B. 2012. Effects of lidocaine constant rate infusion of sevoflurane requirement, autonomic responses, and postoperative analgesia in dogs undergoing ovarioectomy under opioid-based balanced anesthesia. *Vet. J.* **193**: 448–455. [Medline] [CrossRef]
10. Doherty, T. J., Redua, M. A., Queiroz-Castro, P., Egger, C., Cox, S. K. and Rohrbach, B. W. 2007. Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the dose. *Br. Vet. J.* **152**: 519–535.
11. Ebner, L. S., Lerche, P., Bednarski, R. M. and Hubbell, J. A. 2013. Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-letamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **74**: 963–970. [Medline] [CrossRef]
12. Eger, E. I., Saidam, L. J. and Brandstater, B. 1965. Minimum alveolar anesthetic potency. *Anesthesiology* **26**: 756–763. [Medline] [CrossRef]
13. Galloway, D. S., Ko, J. C., Reaugh, H. F., Mandsager, R. E., Payton, M. E., Inoue, T. and Portillo, E. 2004. Anesthetic indices of sevoflurane and isoflurane in unpremedicated dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **225**: 700–704. [Medline] [CrossRef]
14. Greene, S. A., Benson, G. J., Tranquilli, W. J. and Grimm, K. A. 2002. Relationship of canine bispectral index to multiples of sevoflurane minimal alveolar concentration using patch or subdermal electrodes. *Comp. Med.* **52**: 424–428. [Medline]
15. Gutierrez-Blanco, E., Victoria-Mora, J. M., Ibanovich-Camarillo, J. A., Sauri-Arceo, C. H., Bolio-González, M. E., Acevedo-Arcique, C. M., Marin-Cano, G. and Steagall, P. V. 2013. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine, during ovariohysterectomy in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **40**: 599–609. [Medline] [CrossRef]
16. Haitjema, H. and Cullen, L. 2001. Clinical experience with sevoflurane in dogs. *Aust. Vet. J.* **79**: 339–341. [Medline] [CrossRef]
17. Kazama, T. and Ikeda, K. 1988. Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* **68**: 435–437. [Medline] [CrossRef]
18. Ko, J. C. H., Lange, D. N., Mandsager, R. E., Payton, M. E., Bowen, C., Kamata, A. and Kuo, W. C. 2000. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *JAVMA* **217**: 1025–1028. [Medline] [CrossRef]
19. Kurata, J. 2010. Deep hypnosis as a sign of “imbalance” in balanced anesthesia. *Anesth. Analg.* **110**: 663–665. [Medline] [CrossRef]
20. Matsubara, L. M., Oliva, V. N., Gabas, D. T., Oliveira, G. C. and Cassetari, M. L. 2009. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **36**: 407–413. [Medline] [CrossRef]
21. Muir, W. W., Wiese, A. J. and March, P. A. 2003. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine, ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am. J. Vet. Res.* **64**: 1155–1160. [Medline] [CrossRef]
22. Mutoh, T., Nishimura, R., Kim, H. Y., Matsunaga, S. and Sasaki, N. 1997. Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane, and isoflurane, in dogs. *Am. J. Vet. Res.* **58**: 885–890. [Medline]
23. Nunes de Moraes, A., Dyson, D. H., O’Grady, M. R., McDonell, W. N. and Holmberg, D. L. 1998. Plasma concentrations and cardiovascular influence of lidocaine infusions during isoflurane anesthesia in healthy dogs and dogs with subaortic stenosis. *Vet. Surg.* **27**: 486–497. [Medline] [CrossRef]
24. Pascoe, P. J., Raekallio, M., Kuusela, E., Mckusick, B. and Granholm, M. 2006. Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **33**: 97–103. [Medline] [CrossRef]
25. Pypendop, B. H. and Versteegen, J. 1998. Haemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet. Surg.* **27**: 612–622. [Medline] [CrossRef]
26. Pypendop, B. H. and Ilkiw, J. E. 2005. The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesth. Analg.* **100**: 97–101. [Medline] [CrossRef]
27. Quasha, A. L., Eger, E. I. and Tinker, J. H. 1980. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* **53**: 315–334. [Medline] [CrossRef]
28. Rehberg, B., Xiao, Y. H. and Duch, D. S. 1996. Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology* **84**: 1223–1233. [Medline] [CrossRef]
29. Savola, M. K., MacIver, M. B., Doze, V. A., Kendig, J. J. and Maze, M. 1991. The alpha-2-adrenoreceptor agonist dexmedetomidine increases the apparent potency of the volatile anesthetic isoflurane in rats *in vivo*. *Brain Res.* **548**: 23–28. [Medline] [CrossRef]
30. Seddighi, M. R., Egger, C. M., Rohrbach, B. W., Cox, S. K. and Doherty, T. J. 2009. Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **36**: 334–340. [Medline] [CrossRef]
31. Steagall, P. V., Teixeira Neto, F. J., Minto, B. W., Campagnol, D. and Correa, M. A. 2006. Evaluation of the Isoflurane-Sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **229**: 522–527. [Medline] [CrossRef]
32. Thornton, C., Lucas, M. A., Newton, D. E., Doré, C. J. and Jones, R. M. 1999. Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers. 2: Auditory and somatosensory evoked responses. *Br. J. Anaesth.* **83**: 381–386. [Medline] [CrossRef]
33. Triltsch, A. E., Welte, M., Von Homeyer, P., Grosse, J., Genähr, A., Moshirzadeh, M., Sidiropoulos, A., Konertz, W., Kox, W. J. and Spies, C. D. 2002. Bispectral index-guided sedation with dexmedetomidine intensive care: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled phase II study. *Crit. Care Med.* **30**: 1007–1014. [Medline] [CrossRef]
34. Uilenreef, J. J., Murrell, J. C., McKusick, B. C. and Hellebrekers,

- L. J. 2008. Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet. Anaesth. Analg.* **35**: 1–12. [Medline] [CrossRef]
35. Valverde, A., Morey, T. E., Hernandez, J. and Davies, W. 2003. Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalational anesthetics in dogs and rabbits. *Am. J. Vet. Res.* **64**: 957–962. [Medline] [CrossRef]
36. Valverde, A., Doherty, T. J. and Hernandez, W. D. 2004. Effect of intravenous lidocaine on isoflurane minimum alveolar concentration in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **31**: 264–271. [Medline] [CrossRef]
37. Vickery, R. G., Sheridan, B. C., Segal, I. S. and Mase, M. 1988. Anaesthesia and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane anesthetized dogs. *Anesth. Analg.* **67**: 611–615. [Medline] [CrossRef]
38. Wilson, J., Doherty, T. J., Egger, C. M., Fidler, A., Cox, S. and Rohrbach, B. 2008. Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* **35**: 289–296. [Medline] [CrossRef]
39. Yamashita, K., Okano, Y., Yamashita, M., Umar, M. A., Kushiro, T. and Muir, W. W. 2008. Effects of Carprofen and meloxicam with or without Butorphanol on the Minimum Alveolar Concentration of Sevoflurane in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **70**: 29–35. [Medline] [CrossRef]
40. Yamashita, K., Iwasaki, Y., Umar, M. A. and Itami, T. 2009. Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* **71**: 1509–1512. [Medline] [CrossRef]



## 7.2 Artículo científico 2. Correo del editor

### Veterinary Research Communications

#### Cardiovascular effects of the combination of lidocaine and dexmedetomidine in dogs anesthetized with sevoflurane

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Cardiovascular effects of the combination of lidocaine and dexmedetomidine in dogs anesthetized with sevoflurane
Article Type:	Original Article
Keywords:	Cardiovascular; dexmedetomidine; lidocaine; sevoflurane; dogs
Corresponding Author:	J A Ibancovich, DVM, PhD Universidad Autonoma del Estado de Mexico Toluca, Estado de Mexico MEXICO
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidad Autonoma del Estado de Mexico
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Rafael Moran-Muñoz, DVM
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Rafael Moran-Muñoz, DVM J A Ibancovich, DVM, PhD Carlos M Acevedo-Arcique, DVM, PhD Sergio Recillas Morales, DVM, PhD Eduardo Gutierrez-Blanco, DVM, PhD Julio R Chavez-Monteagudo, DVM
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	Universidad Autónoma del Estado de México (DCARM-1412) Rafael Moran-Muñoz J A Ibancovich
Abstract:	Evaluate the hemodynamic effects produced by the combination of lidocaine and dexmedetomidine in sevoflurane- anesthetized dogs, six adult mixed breed neutered dogs, age 2-4 years old, three males and three females. Heart rate (HR), systemic and pulmonary arterial pressure (SAP, DAP, MAP), central venous pressure (CVP), pulmonary artery occlusion pressure (PAOP), cardiac index (IC), left ventricular stroke work (LVSW), systemic and pulmonary vascular resistance index (SVRI), (PVRI) were measured at each treatment through the Swan-Ganz catheter, sevoflurane concentration was adjusted for each treatments based on previous study. In sevoflurane-anesthetized dogs the combination of lidocaine and dexmedetomidine at a constant rate infusion produces hemodynamic effects similar to dexmedetomidine alone at a constant rate infusion. These effects are characterized by a decreased in heart rate and cardiac output as well as an increased in systemic vascular resistance.

Manuscript

[Click here to download Manuscript: Manuscript.doc](#)

[Click here to view linked References](#)

1	
2	
3	
4	1 Title Page
5	
6	2 <i>Cardiovascular effects of the combination of lidocaine and dexmedetomidine in dogs anesthetized with</i>
7	3 <i>sevoflurane</i>
8	
9	4 Moran-Muñoz R. DVM. Department of Veterinary Anesthesiology, Faculty of Veterinary Medicine,
10	5 Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.
11	
12	6 Ibancovich JA. PhD. Department of Veterinary Anesthesiology, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad
13	7 Autónoma del Estado de México, Toluca, México. <a href="mailto:ibanvet@gmail.com">ibanvet@gmail.com</a> . Telephone: 7222965548, Fax:
14	8 7222965549. (Corresponding Author)
15	
16	
17	9 Acevedo- Arcique CM. PhD. Department of Preventive Medicine and Animal Health, Faculty of Veterinary
18	10 Medicine, Universidad Autónoma de Yucatan, Merida, México.
19	11
20	12 Gutierrez-Blanco E. PhD. Department of Preventive Medicine and Animal Health, Faculty of Veterinary
21	13 Medicine, Universidad Autónoma de Yucatan, Merida, México.
22	14
23	15 Recillas-Morales S. PhD. Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine,
24	16 Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.
25	
26	17 Chavez-Monteagudo JR. DVM. Department of Veterinary Anesthesiology, Faculty of Veterinary Medicine,
27	18 Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.
28	19
29	
30	20
31	21
32	
33	22 <b>Keywords:</b> Cardiovascular; dexmedetomidine; lidocaine; sevoflurane; dogs.
34	
35	23
36	
37	24
38	
39	25
40	
41	26
42	
43	27
44	
45	28
46	
47	29
48	
49	30
50	
51	31
52	
53	32
54	
55	33
56	
57	34
58	
59	35
60	
61	
62	
63	
64	
65	

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**36 Abstract**

37 Evaluate the hemodynamic effects produced by the combination of lidocaine and dexmedetomidine in  
38 sevoflurane-anesthetized dogs, six adult mixed breed neutered dogs, age 2-4 years old, three males and three  
39 females. Heart rate (HR), systemic and pulmonary arterial pressure (SAP, DAP, MAP), central venous  
40 pressure (CVP), pulmonary artery occlusion pressure (PAOP), cardiac index (IC), left ventricular stroke work  
41 (LVSW), systemic and pulmonary vascular resistance index (SVRI), (PVR) were measured at each treatment  
42 through the Swan-Ganz catheter, sevoflurane concentration was adjusted for each treatments based on  
43 previous study. In sevoflurane anesthetized dogs the combination of lidocaine and dexmedetomidine at a  
44 constant rate infusion produces hemodynamic effects similar to dexmedetomidine alone at a constant rate  
45 infusion. These effects are characterized by a decreased in heart rate and cardiac output as well as an  
46 increased in systemic vascular resistance.

**47 Introduction**

48 Inhalation anesthetics have been widely used for maintenance of anesthesia in veterinary medicine. One of the  
49 main advantages of using these drugs the rapid control of depth anesthetic, because it allow take a quick  
50 recovery (Steffey & Howland 1977). However, a major concern is the cardiopulmonary depression that  
51 occurs with high concentrations of inhaled anesthetics such as sevoflurane. The high-risk patients or animals  
52 with systemic diseases may develop severe cardiovascular depression if anesthesia is maintained with an  
53 inhaled anesthetic alone for a prolonged time. The alpha 2- adrenergic agonists are also analgesic, however,  
54 they have profound effects on the cardiovascular system at doses used commonly in veterinary practice  
55 (Pypendop & Verstegen 1998). Studies in humans and in dogs suggest that low doses of alpha2-adrenergic  
56 agonists may produce the sparing effects of anesthetic requirements and analgesia with minimal impact on  
57 cardiovascular function (Aantaa et al. 1990; Aho et al. 1992; Pascoe et al. 2006). Lidocaine is the most  
58 commonly used local anesthetic in veterinary medicine (Lemke & Dawson 2000). It has been administered  
59 intravenously (IV) during surgery as a supplement for general anesthesia (Vesal et al. 2011) and several  
60 studies have evaluated its effect on the minimum alveolar concentration (MAC) of inhaled anesthetics  
61 (Dzikiti et al. 2003; Muir et al. 2003; Pypendop et al. 2005; Doherty et al. 2007). These studies demonstrate a

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

62 decrease in inhalation anesthetic requirements in dogs, with minimal cardiovascular adverse effects (Doherty  
63 & Frazier 1998; Valverde et al. 2004) and intrinsic analgesic properties (Murrell et al. 2005; Robertson et al.  
64 2005). The clinical changes induced by a continuous infusion of lidocaine have been reported for dogs, cats  
65 and horses (Moraes et al. 1998; Pypendop et al. 2005; Ringer et al. 2007; Valverde et al. 2010).

66 The purpose of this study was to investigate the cardiovascular effects observed in dogs anesthetized with  
67 sevoflurane response to the combination of lidocaine and dexmedetomidine at bolus 2 mg/kg and 2 µg/kg  
68 intravenously followed 100 µg/kg/h and 2 µg/kg/h respectively.

69

70 **Materials and Methods**

71 *Animals and experimental protocol:* Six adult (2-4 years old) mixed breed neutered dogs, three male and  
72 three female with average body weights of 18.4 ± 5 kg (mean ± SD); were included in a prospective  
73 randomized cross-over experiment with a two-week washout period between treatments. Dogs were  
74 considered to be healthy on the basis of medical history, physical examination, complete blood count (CBC)  
75 and serum biochemical analysis. Food but not water was withheld for 8 hours prior to each anesthetic  
76 procedure. Each dog was anesthetized three times and received one of the following three treatments separate  
77 occasions: T1 (LIDO) intravenous loading dose of 2 mg/kg lidocaine (Lidocaina 2% Inyectable: Pisa,  
78 México) followed by a CRI of 100 µg/kg/hr of lidocaine; T2 (DEX) included dexmedetomidine bolus of 2  
79 µg/kg IV (Dexdomitor, Orion Corporation, Espoo, Finland, 0.5 mg/ml) followed by (a CRI) of 2 µg/kg/hr, T3  
80 (LIDO+DEX) included a bolus of 2 mg/kg IV lidocaine and a bolus of 2 µg/kg IV dexmedetomidine followed  
81 by a CRI 100 µg /kg/hr and 2 µg/kg/hr of lidocaine and dexmedetomidine respectively. Loading doses were  
82 diluted up to a final volume of 3 ml with sterile water, and anesthesia was induced with IV administration  
83 over 1 minute. Treatments were diluted up to 60 ml with 0.9% saline and delivered as a CRI accordingly. All  
84 CRIs were started immediately after bolus administration using a syringe infusion device (Colleague, Baxter  
85 Healthcare Corporation Medication Delivery, Deerfield, IL, U.S.A.). The Animal Research Ethics Committee  
86 of the Universidad Autónoma de Mexico approved this study with protocol number DCARM-1412.

87



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

88 *Anesthetic procedure and instrumentation:* A 20-gauge catheter was aseptically placed into the cephalic  
89 vein. Anesthesia was induced mask by facemask using sevoflurane. Orotracheal intubation was performed in  
90 all dogs with an appropriately sized, cuffed endotracheal tube that was attached to a circular anesthetic  
91 rebreathing system (Fabius Dragër Medical GmbH 23542, Lübeck, Germany). Anesthesia was maintained  
92 with sevoflurane (Sevorane Abbott Laboratories, Bogota, Colombia) vaporized in 100% oxygen with a flow  
93 rate of 2 l/min (Dragër medical, AG&CO, KGaA, Lubeck, Germany, Dragër Vapor 2000). All dogs were  
94 administered lactate Ringer's solution at a flow rate of 3 ml/kg/hr through the catheter by the use of an  
95 infusion pump (Colleague, Baxter Healthcare Corporation Medication Delivery) and mechanically ventilated  
96 with intermittent positive-pressure ventilation (IPPV) (Fabius Dragër Medical GmbH Lübeck, Germany) to  
97 maintain eucapnia (35–40 mmHg of end tidal CO<sub>2</sub>) during the anesthesia. A side-stream infrared gas analyzer  
98 (Dräger Vamos, Dräger Medical GmbH) continuously monitored the end-tidal concentration of sevoflurane  
99 (ET<sub>SEV</sub>) and (ET<sub>CO2</sub>). The heart rate and rhythm (EGG lead II) and pulse oximetry were also continuously  
100 monitored by placing the electrodes at the level of the elbows and left patella and an infrared sensor attached  
101 to the dog's tongue, respectively. (BeneView T8, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.  
102 China) Dogs were placed in a lateral recumbent position and a 22-gauge catheter was aseptically placed in  
103 the dorsal metatarsal artery (catheters were flushed with 2 ml of heparinized saline after placement) for direct  
104 monitoring of the pressure and the collection of arterial blood to determine pH and blood gases. A 7- Fr 4  
105 lumen 110 cm Swan-Ganz catheter (Arrow balloon thermodilution set; Arrow International, NC, USA) was  
106 introduced through a jugular vein using an introducer (Introducer kit; Arrow International). The distal port of  
107 this catheter was connected to a pressure transducer and advanced into the pulmonary artery using the  
108 characteristic pressure changes associated with the right ventricle and pulmonary artery on the monitor. A  
109 transducer was attached to the arterial catheter for measurements of systemic arterial systolic, diastolic and  
110 mean pressure. The zero reference point of the pressure transducer was set at the level of the heart (DTX  
111 plus® DT 4812, Becton Dickinson Critical Care Systems Pte. Ltd Singapore). Transducers were connected to  
112 the distal and proximal ports of the Swan-Ganz catheter to allow measurement of mean pulmonary arterial  
113 pressure (mPAP) at the distal port, pulmonary arterial occlusion pressure (PAOP) at the distal port, and  
114 central venous pressure (CVP) at the proximal port. All pressure transducers were zeroed at the level of the  
115 manubrium. The Swan-Ganz catheter was used to measure cardiac output (CO) by thermodilution (COM-1

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

116 cardiac output computer; Edwards Life sciences, CA, USA). For this purpose 5 mL of dextrose (5%, 1–4 °C)  
117 was rapidly hand-injected into the proximal port of the Swan-Ganz catheter at end-expiration. At each  
118 measurement time, three consecutive measurements that were within 10 % of each other were recorded and  
119 the average taken as CO (L minute<sup>-1</sup>). The thermistor on the Swan-Ganz catheter was used to measure the core  
120 body temperature (T<sup>o</sup>) which was maintained between 37.5 and 38 °C. Each blood gas measurement was  
121 corrected based on the body temperature. Arterial blood (0.6 mL) samples were collected anaerobically in  
122 syringes with lithium heparin (A-Line; BD) for measurements of pH, arterial partial pressure of carbon  
123 dioxide (PaCO<sub>2</sub>), packed cell volume (PCV), bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), arterial partial pressures of oxygen (PaO<sub>2</sub>),  
124 lactate, glucose and standard base excess, obtained from the catheter placed in the dorsal metatarsal artery.  
125 Samples of mixed venous blood were taken from the distal port of the Swan-Ganz using a blood gas analyzer  
126 (GEM Premier 3000; Instrumentation Laboratory, UK). The gas analyzer was calibrated before each  
127 experiment by using two aqueous buffered solutions containing precise concentrations of carbon dioxide and  
128 oxygen.

### 130 Measurements and calculation

131 Subsequently the FET<sub>SEV</sub> was adjusted to 1.8 ± 0.1, and the concentration was maintained for 30 minutes  
132 these values were used as the baseline the following measurements. Included cardiac index (CI) in L minute<sup>-1</sup>  
133 m<sup>-2</sup>, stroke volume index (SVI) in mL beat<sup>-1</sup> kg<sup>-1</sup>, pulmonary vascular resistance (PVR) in dynes seconds  
134 cm<sup>5</sup>, left ventricular stroke work (LVS<sub>W</sub>) in centijoules (cJ) and systemic vascular resistance (SVR) in dynes  
135 seconds cm<sup>5</sup>. Calculations were based on the following formulas: CI = CO/BSA, where BSA (body surface  
136 area) = weight<sup>0.6667</sup>/10; SVI = (CO/HR)/BW (body weight); PVR = [(mPAP – PAOP)/CO] × 80; LVS<sub>W</sub> =  
137 SVI · (MAP – PAOP) · 0.013332 and SVR = (MAP – CVP) · 80/CO (Valverde et al. 1991; Muir 2007), and  
138 DO<sub>2</sub> = CaO<sub>2</sub> × (CO (mL) × 10), where CaO<sub>2</sub> = oxygen content arterial in mL/dL; VO<sub>2</sub> = (CaO<sub>2</sub> - CmvO<sub>2</sub>) × (CO  
139 [m<sup>3</sup>] × 10), where CmvO<sub>2</sub> = oxygen content mixed-venous in mL/dL. At the completion the study, the CRI of  
140 the drugs was discontinued, the dogs were disconnected from the anesthesia machine and extubated when a  
141 swallowing reflex was present. After recovery, the dogs received 4 mg/kg carprofen (Rimadyl®, Pfizer  
142 Animal Health BV, Capelle a/d IJssel, The Netherlands) subcutaneously every 24 h for two days. All dogs

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

143 were given op for adoption once is completed. The  $FE_{SEV}$  was decreased to for each of the treatments  
144 respectively to  $1.38\pm 0.08$ ,  $1.10\pm 0.25$  and  $0.78\pm 0.14$  based on previous studies. (Moran et al.2014).

145  
146 *Statistical analysis*  
147

148 Statistical analysis was performed using Prism 6.0 computer software. The Shapiro-Wilk test was used for the  
149 assessment of data normality. Data are reported as means  $\pm$  standard deviations (SD), were determined for  
150 each parameter. Data were examined with repeated measures of one-way analysis of variance (ANOVA). The  
151 Holm-Sidak test following was used to compare values to correct for multiple comparisons between  
152 treatments (Holm S. 1979). Statistical significance was accepted at a  $p<0.05$ .

153  
154 **Results**

155 The heart rate and CI were significantly decreased by the administered doses of dexmedetomidine ( $p<0.0001$ ;  
156  $p<0.0001$ , respectively), and LID-DEX ( $p<0.0001$ ;  $p<0.0001$ , respectively), in all treatments when compared  
157 with the baseline values. Diastolic arterial blood pressure (DAP) was significantly greater in the DEX and  
158 LID-DEX groups ( $p<0.0005$ ). Stroke volume index (SVI) was significantly higher DEX group when  
159 compared to that in the baseline and the LID-DEX group, the DEX group SVI values were high with respect  
160 to basal values and those of the lidocaine group ( $p<0.001$ ;  $p<0.001$ ). Pulmonary arterial occlusion pressure  
161 (PAOP) measurement was higher in the DEX and LID-DEX compared with basal and lidocaine group. The  
162 SVRI measurements were significantly higher in the DEX and LID-DEX groups compared with the baseline  
163 ( $P<0.0001$ ). Baseline values and each treatment are presented in (Table 1).

164 Blood gas values, lactate an glucose were not significantly different between groups (Table 2)

165  
166  
167  
168  
169  
170  
171

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

172 **Discussion**

173 In this study intravenous administration of lidocaine or its combination with dexmedetomidine produced  
174 hemodynamic effects in dog's anesthetized with-sevoflurane. Cardiac output is a parameter that is modified  
175 significantly after the use of drugs that act as agonists of  $\alpha_2$ -adrenergic receptors. Such a response was  
176 reflected by increases in the PAOP, RVS and a subsequent physiological decrease of baroreceptor mediated  
177 heart rate, which is perpetuated due to a reduction in sympathetic tone (Sinclair 2003; Lin et al 2008), in this  
178 study the cardiac output decreased statistically significantly in the dexmedetomidine group (by 44%) and in  
179 the lidocaine-dexmedetomidine group (by 40%), when compared with that of the lidocaine and baseline  
180 groups, there was only a of 6% difference in cardiac output between these two groups. These results are very  
181 similar to those previously reported (Lin et al. 2008) of an approximate 30 % decreased in cardiac output,  
182 with no respiratory effects and maintenance of adequate tissue oxygenation in dogs anesthetized with  
183 isoflurane with a loading dose of dexmedetomidine of  $25\mu\text{g}/\text{m}^2$  equivalent to 1.2 mg /kg IV, followed a 1.2  
184 mg/kg /hr.

185 A statistically significant decreased in cardiac output (19-58%, respectively) was also observed when  
186 compared to baseline when dexmedetomidine was administered in a loading dose of 0.5 and 3 mg/kg  
187 followed by a continuous infusion of 0.5 and 3 mg/kg/h in dogs anesthetized with isoflurane (Pascoe et al.  
188 2014). These results suggesting that cardiovascular changes from dexmedetomidine administration only occur  
189 with than a 1.2 mg/kg /h dose and that a dose of  $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  is associated with minimal cardiovascular effects.

190 Lin et al. (2008) investigated a loading dose of  $25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}^2$  followed by a continuous infusion of  $25\mu\text{g}/\text{kg}/\text{m}^2/\text{h}$ , equivalent to 1.2 mcg/kg/h in dogs anesthetized with isoflurane. A 30% decrease in cardiac  
191 output was observed with increased mean arterial pressure (MAP) and systemic vascular resistance (SVR).

193 The decreased cardiac outputs in the dexmedetomidine group and (44%) and in the lidocaine-  
194 dexmedetomidine group (40%) observed in this study were associated with a loading dose of 2 mg/kg  
195 intravenously, followed by a continuous infusion of 2 mg/kg/hr. I important were observed changes at the  
196 level of cardiac output and SVR similar to those reported by Lin et al., (2008). It has been postulated that the  
197 decreased cardiac output when using dexmedetomidine alone could be due to the decrease in heart rate.



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

198 However other reports have suggested mechanisms including direct effects on myocardial contractility  
199 (Flacke et al. 1990), increased afterload, increased SVR and decreased sympathetic tone (Bloor et al. 1992).

200 Furthermore the cardiac index is another parameter that decreased statistically significantly in our study  
201 similar to the cardiac output in the DEX group (by 44%) and the combination lidocaine-dexmedetomidine  
202 group (by 42%). Therefore there is a of 5% difference between the two groups; that is very similar to that  
203 reported (Pascoe et al. 2014) when using doses of 0.5 and 3 mg/kg/h in dogs anesthetized with isoflurane.  
204 There was a decrease in cardiac index of 17 and 56 % respectively resulting in a difference of almost 30%  
205 between the two groups.

206 Another study evaluated the dose dependency of the hemodynamic effects of IV medetomidine (MED) CRI  
207 during isoflurane anesthesia (Kaartinen et al. 2010). The loading dose of MED was administered IV at 0.2,  
208 0.5, 1.0, 1.7, 4.0, or 12 mg/kg/h followed by CRI bolus administration of the same dose amounts. Heart rates  
209 showed dose-dependent decreases with increasing dose. A maximum heart rate decreased approximately 45%  
210 was observed at a dose of 4 mg/kg/h. Doses within the 0.2-1.7 mg/kg/h range were associated with fewer  
211 cardiovascular effects and the heart rate decreased reached approximately 36% in the upper end of this dose  
212 range. However the greatest hemodynamic effects were associated with the 1.7 mg/kg/h dose relative to the  
213 three lowest doses. The doses of dexmedetomidine used in our study were 2 mg/kg/h which are similar to  
214 those used by Kaartinen et al. (2010)

215 Pascoe et al. (2014) reported that the plasma concentration of dexmedetomidine required to reduce the heart  
216 rate 50% (Inhibitory Concentration: 50%) was 0.45 ng/mL<sup>-2</sup> and the IC<sub>50</sub> of plasma was 0.75 ng/mL<sup>-2</sup>. The  
217 plasma concentration of dexmedetomidine were not measured in our study; however, 50% reductions  
218 in the cardiac index in the dexmedetomidine and the lidocaine-dexmedetomidine groups can be  
219 correlated with concentrations similar to those reported by Pascoe et al. (2014).

220 The mean pulmonary arterial occlusion pressure (PAOP) increased statistically significantly (by 52%) in the  
221 dexmedetomidine group and in the lidocaine-dexmedetomidine group (by 50%), when compared with that  
222 of the lidocaine and baseline groups. Similar increases in pulmonary pressure have been observed in several  
223 studies using alpha-2 adrenergic (Bruno et al 2001; Lin et al. 2008; Pascoe et al. 2006) are used.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

224 Lin et al. (2008) observed a 47% increase in the PAOP with a loading dose of dexmedetomidine of 1 µg/kg  
225 followed by a CRI of 1 mg/kg/h in dogs anesthetized with isoflurane. However statistically significant  
226 increases in the PAOP were observed in dogs anesthetized with isoflurane with all doses of romifidine using a  
227 loading doses of, 5, 10, 25, 50, 100 µg/kg/h (Bruno et al. 2001) PAOP increases were exacerbated with doses  
228 of 25, 50, 100 µg/kg/h followed by CRI.

229 In our study, statistically significantly increases in the PAOP were also observed at doses of 2 µg/kg/h  
230 followed by in both the lidocaine-dexmedetomidine and dexmedetomidine groups. But in a study of (Bruno et  
231 al. 2001), which evaluated the cardiovascular effects of romifidine in dogs anesthetized with isoflurane using  
232 a loading dose of 5, 10, 25, 50, 100 µg/kg, intravenously, then initiating a continuous infusion of 5, 10, 25,  
233 50, 100 mg/kg/hr, we observed statistically significant increase in pressure in the pulmonary artery occlusion  
234 with all doses so, however, with doses of 25, 50, 100 mg/kg/hr, continuous infusion the effect of increased  
235 PAOP is exacerbated.

236 In our study, at doses of 2 µg/kg/h continuous infusion increased statistically significantly in the PAOP, in  
237 group lidocaine-dexmedetomidine and dexmedetomidine, similar to that observed by (Bruno et al. 2001) was  
238 observed.

239 Additionally, in another study when they used a dose of 3 mg/kg/hr increasing the PAOP was 53%, similar to  
240 that observed in the present study. Occlusion pressure PAOP pulmonary artery, the increase is associated with  
241 decreased CO (Sheriff et al. 1993).

242 Heart rate, is another parameter that decreases in a statistically significant manner after the use of agonists of  
243 α<sub>2</sub>-adrenergic receptors as observed in our study in the dexmedetomidine and lidocaine-dexmedetomidine  
244 groups, (35% and 44% decreased respectively), in comparison to the lidocaine and baseline groups.  
245 Although all agonists of adrenergic α<sub>2</sub> receptors produce bradycardia, the mechanism by which this occurs is  
246 due to decreased sympathetic tone and increased systemic vascular resistance (SVR), (Pascoe et al. 2006;  
247 Talke et al. 2001).The use of dexmedetomidine CRI alone significantly causes bradycardia (Lin et al. 2008;  
248 Pascoe et al. 2006; Congdon et al. 2013), f which is similar to that observed in our study, in the  
249 dexmedetomidine group.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

250 Systemic vascular resistance (SVR) increased following administration of dexmedetomidine in the  
251 dexmedetomidine and lidocaine-dexmedetomidine groups when compared with the lidocaine and baseline  
252 groups. Similar results of 51% SVR increases were previously reported when using a 1.2 mg/kg loading dose  
253 of dexmedetomidine followed by a CRI of 25  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  in dogs anesthetized with isoflurane (Pypendop et al  
254 2011; Lin et al 2008). Pascoe et al. (2014) observed 65% SVR increases using 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  doses of  
255 dexmedetomidine, such increases may be related to the direct effects of agonist of alpha-2 adrenergic  
256 receptors on the smooth muscle of blood vessels (Hyman and Kadowitz 1985; Ruffolo 1985; Duka et al.  
257 2001; Willems et al. 2001; Gornemann et al. 2007, 2009).

258 It has been observed that dexmedetomidine decreases  $\text{O}_2$  requirements throughout the body and blood flow to  
259 vital organs to levels above minimum ranges associated with hypoperfusion, indicating that redistribution GC  
260 induced by dexmedetomidine does not affect tissue oxygenation (Murrell et al. 2005).

261 It is noteworthy that in our study, the release of oxygen to tissues ( $\text{DO}_2$ ) decreased significantly in the DEX g  
262 and combination LID-DEX groups in comparison that in the LID and baseline groups, without a release of  
263 oxygen  $\text{DO}_{2,\text{crit}}$  to critical tissues. This change in the  $\text{DO}_2$  is due to the decrease in  $\text{CO}$ , which contributed to a  
264 significant difference in  $\text{DO}_2$  despite the increase in the oxygen content in the blood, (Pascoe et al, 2014; Lin  
265 et al 2008). This is consistent with a lack of increased in lactate despite an almost 48% decreased 48% in  $\text{DO}_2$   
266 and suggests that there was no suffering at the cellular level (Lin et al. 2008; Pascoe 2008, 2014).

267 This can be explained by the Fick principle where a decrease in the  $\text{DO}_2$  is compensated by an increase in  
268 oxygen extraction  $\text{Ca-vO}_2$  to meet the demand of  $\text{O}_2$  to tissues and therefore the  $\text{VO}_2$  remains relatively  
269 constant. However, once the  $\text{DO}_2$  drops below a critical level ( $\text{DO}_{2,\text{crit}}$ ), the  $\text{Ca-vO}_2$  cannot show a  
270 compensatory increase and consequently decreases the  $\text{VO}_2$  and  $\text{DO}_2$  dependent and directly converts the cells  
271 to an anaerobic mechanism. Therefore, blood lactate increases with the decreasing base deficit and tissue  
272 oxygen extraction ( $\text{SvO}_2$ ) (Johnson 2004).

273 Minor changes were observed in the cardiovascular function in the lidocaine group. The results obtained in  
274 our study using a loading dose of 2 mg/kg followed by a CRI of lidocaine 100 mg/kg /min, are consistent  
275 with those of Nunes de Moraes et al. (1998).

1  
2  
3  
4 276 In conclusion the combination of lidocaine-dexmedetomidine continuous infusion produces significant  
5  
6 277 hemodynamic changes resulting in decreased cardiac output, heart rate and increased systemic vascular  
7  
8 278 resistance pressure and pulmonary artery occlusion in dogs anesthetized with sevoflurane.  
9  
10 279  
11  
12 280 **ACKNOWLEDGMENT**  
13  
14  
15 281 We thank the Mexican National Center for Science and Technology (CONACYT) for funding this doctoral  
16  
17 282 research studies.  
18  
19 283  
20  
21 284  
22  
23 285  
24  
25 286  
26  
27 287  
28  
29 288  
30  
31 289  
32  
33 290  
34  
35 291  
36  
37 292  
38  
39 293  
40  
41 294  
42  
43 295  
44  
45 296  
46  
47 297  
48  
49 298  
50  
51 299  
52  
53 300  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65



1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

**Conflict of Interest Statement**

301  
302  
303  
304  
305  
306  
307  
308  
309  
310  
311  
312  
313  
314  
315  
316  
317  
318  
319  
320  
321  
322  
323  
324  
325

The Autonomous University of State of México awarded financing obtained for conducting this research in order to strengthen the research in México, and training of researchers in veterinary science.

The Autonomous University of the State of Mexico with the number DCARM-1412 registered the research.

Therefore the authors declare that they have no conflict of interest.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

326

327 **References**

328 Aantaa, R., Kanto, J., Scheinin, M., Kallio, A. and Scheinin, H (1990) Dexmedetomidine, an alpha-2-  
329 adrenoceptor agonist, reduces anesthetic requirements for patients undergoing minor gynecologic surgery.  
330 *anesthesiology*; 73: 230–235.  
331  
332 Aho, M., Erkola, O., Kallio, A., Scheinin, H. and Korttila, K (1992) Dexmedetomidine infusion for  
333 maintenance of anesthesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesth. Analg* 75: 940–946  
334  
335 Bloor, B. C., Frankland, M., Alper, G., Raybound, D., Weitz, J. and Schurriff, M (1992) Hemodynamic and  
336 sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther*; 263: 690–697.  
337  
338 Bruno, H., Pypendop, Jhon, P., et al (2001) Cardiovascular effects of romifidine in dogs. *Vet Res.* 62: 490-  
339 495.  
340  
341 Congdon JM, Marquez M, Niyom S et al. (2013) Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base  
342 balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 464–471.  
343  
344 Doherty TJ, Frazier DL (1998) Effect of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration  
345 in ponies. *Equine Vet J*; 30, 300–303  
346  
347 Doherty, T. J., Redna, M. A., Queiroz-Castro, P., Egger, C., Cox, S. K. and Rohrbach, B. W (2007) Effect of  
348 intravenous lidocaine and ketamine on the dose. *Br. Vet. J*;152: 519–535.  
349  
350 Duka I, Gavras I, Johns C (2000) Role of the postsynaptic alpha(2)-adrenergic receptor subtypes in  
351 catecholamine- induced vasoconstriction. *Gen Pharmacol*; 34, 101–106  
352  
353 Dziki TB, Hellebrekers LJ, Van Dijk P (2003) Effects of intravenous lidocaine on isoflurane concentration,  
354 physiological parameters, metabolic parameters and stress-related hormones in horses undergoing surgery. *J*  
355 *Vet Med A*; 50, 190–195  
356  
357 Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC, et al. (1990) Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha 2-  
358 adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *J Cardiovasc Pharmacol*; 16: 616–623.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

359 Gornemann T, von Wenckstern H, Kleuser B (2007) Characterization of the postjunctional alpha 2C-  
360 adrenoceptor mediating vasoconstriction to UK14304 in porcine pulmonary veins. *Br J Pharmacol*;151, 186-  
361 194  
362 Gornemann T, Villalon CM, Centurion D (2009) Phenylephrine contracts porcine pulmonary veins via  
363 alpha(1B)-, alpha(1D)-, and alpha(2)-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol* ; 613, 86-92  
364  
365 Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian Journal of Statistics*  
366 6(2): 65-70.  
367  
368 Hyman AL, Kadowitz PJ (1985) Evidence for existence of postjunctional alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors  
369 in cat pulmonary vascular bed. *Am J Physiol* ; 249, H891- H898.  
370  
371 Johnson KL, (2004) Diagnostic measures to evaluated oxygenation in critically ill adults: implications and  
372 limitations *AACN Clin Issues* 15, 506-524.  
373  
374 Kaartinen J, Pang D, Moreau M et al. (2010) Hemodynamic effects of an intravenous infusion of  
375 medetomidine at six different dose regimens in isoflurane-anesthetized dogs. *Vet Ther* 11, E1-E16.  
376  
377 Lemke KA, Dawson SD (2000) Local and regional anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* ; 30,  
378 839-857.  
379  
380 Lin GY, Robben JH, Murrell JC, et al (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during  
381 and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*; 35, 141-153.  
382  
383 Moran-Muñoz R, Ibanovichi J, Gutierrez -Blanco E, et al. (2014) Effects of lidocaine, dexmedetomidine or  
384 the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* ; 76: 847-853.  
385  
386 Muir WW, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-  
387 ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J*  
388 *Vet Res* 64; 1155-1160.  
389  
390 Muir WW (2007) Cardiovascular System. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia* (4th edn). Tranquilli WJ,  
391 Thurmon JC, Grimm KA (eds). Blackwell Publishing, Oxford, UK. pp. 79-81.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

392 Murrell JC, Hellebrekers LJ (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects  
393 and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg*; 32; 117-127.

394 Nunes de Moraes, A., Dyson, D. H., O'Grady, M.R., McDonell, W. N. and Holmberg, D. L. (1998) Plasma  
395 concentrations and cardiovascular influence of lidocaine infusions during isoflurane anesthesia in healthy  
396 dogs and dogs with subaortic stenosis. *Vet. Surg.* :27: 486-497.  
397

398 Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E et al. (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane  
399 and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs.  
400 *Vet Anaesth Analg* 33, 97-103.  
401

402 Pascoe PJ (2014) The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane  
403 anesthesia. *Vet Anaesth Analg* Jul 31. doi: 10.1111/vaa.12220.  
404

405 Pypendop B, Verstegen J. (1998) Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: A dose titration study.  
406 *Vet Surg*; 27, 612-622.

407 Pypendop, B. H, Ilkiw, J. E. (2005). The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum  
408 alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesth. Analg.* 100: 97-101.  
409

410 Pypendop BH, Barter LS, Stanley SD et al. (2011) Hemodynamic effects of dexmedetomidine in  
411 isoflurane-anesthetized cats. *Vet Anaesth Analg* 38, 555-567.  
412

413 Ringer SK, Kalchofner K, Boller J (2007) A clinical comparison of two anaesthetic protocols using lidocaine  
414 or medetomidine in horses. *Vet Anaesth Analg* ; 34, 257-268.  
415

416 Robertson SA, Sanchez LC, Merrit AM et al. (2005) Effects of systemic lidocaine on visceral and somatic  
417 nociception in conscious horses. *Equine Vet J* 37, 122-127.  
418

419 Ruffolo RR Jr (1985) Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular  
420 system. *Pharmacol Biochem Behav* ; 22, 827-833.  
421

422 Sheriff DD, Zhou XP, Scher AM (1993) Dependence of cardiac filling pressure on cardiac output during rest  
423 and dynamic exercise in dogs. *Am J Physiol*: 265, H316- H322.  
424

425 Sinclair MD. (2003) A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of  
426 medetomidine in small animal practice. *Can Vet J*; 44; 885-897.

1  
2  
3  
4 427 Steffey EP, Howland D (1977) Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res*: 38, 1833-6.  
5  
6 428 Talke PO, Lobo EP, Brown R, et al (2001) Clonidine-induced vasoconstriction in awake volunteers. *Anesth*  
7 *Analg*; 93;271-276.  
8 429  
9  
10 430 Valverde A, Dyson DH, Cockshutt JR et al. (1991) Comparison of the hemodynamic effects of halothane  
11 431 alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. *Am J*  
12 432 *Vet Res* 52, 505-509  
13  
14 433  
15 434 Valverde A, Doherty T, Hernandez J et al. (2004) Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration  
16 435 of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 31, 264-271.  
17  
18 436  
19 437 Valverde A (2010) Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Vet Clin Equine* 26, 515-532.  
20  
21 438  
22 439 Vesal N, Spadavecchia C, Steiner A (2011) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine infusion  
23 440 during umbilical surgery in calves. *Vet Anaesth Analg* ; 38; 451-460  
24  
25 441  
26 442 Willems EW, Valdivia LF, Saxena PR (2001)The role of several alpha(1)- and alpha(2)-adrenoceptor  
27 443 subtypes mediating vasoconstriction in the canine external carotid circulation. *Br J Pharmacol* ; 132, 1292-  
28 444 1298.  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65

table

[Click here to download table: Table 1.doc](#)

**Table1.** Mean  $\pm$  SD of the cardiovascular parameters of ten dogs anesthetized with lidocaine, dexmedetomidine or the combination lidocaine-dexmedetomidine. Dogs were treated with an intravenous loading dose of (T1-LID), lidocaine 2 mg/kg followed by 6 mg/kg/hr CRI; an intravenous loading dose of (T2-DEX), dexmedetomidine 2  $\mu$ g/kg followed by 2  $\mu$ g/kg/hr CRI; or their combination (T3-LID-DEX) in dogs anesthetized with sevoflurane.

Parameters	Basal	T1-LID	T2-DEX	T3-LID-DEX
FE <sub>sev</sub> %	1.82 $\pm$ 0.17	1.3 $\pm$ 0.08	1.1 $\pm$ 0.23	0.78 $\pm$ 0.14
HR (beats minute <sup>-1</sup> )	111 $\pm$ 1.8	115 $\pm$ 2.8	68 $\pm$ 4.8*	74 $\pm$ 2.2**
CO (ml/minute)	3.3 $\pm$ 0.03	3.3 $\pm$ 0.1	1.88 $\pm$ 0.1**	1.98 $\pm$ 0.08**
CI (L minute <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )	4.8 $\pm$ 0.04	4.7 $\pm$ 0.16	2.69 $\pm$ 2.6**	2.8 $\pm$ 0.08**
SAP (mmHg)	117.6 $\pm$ 2.3	117 $\pm$ 2.3	118 $\pm$ 6.7	117 $\pm$ 3.3
DAP (mmHg)	76.6 $\pm$ 2.3	80.8 $\pm$ 2.58	87 $\pm$ 5.2**	91 $\pm$ 6.2**
MAP (mmHg)	77 $\pm$ 1.9	85 $\pm$ 9	86 $\pm$ 7	81 $\pm$ 2.4
CVP (cm H <sub>2</sub> O)	3.2 $\pm$ 0.4	3.4 $\pm$ 0.2	4.2 $\pm$ 1	4 $\pm$ 1
SVI (mL beat <sup>-1</sup> kg <sup>-1</sup> )	1.7 $\pm$ 0.02	1.74 $\pm$ 0.04	1.8 $\pm$ 0.05*	1.8 $\pm$ 0.01**
mPAP (mmHg)	13.8 $\pm$ 0.44	13.6 $\pm$ 0.54	14.5 $\pm$ 0.7	14.2 $\pm$ 0.44
PAOP (mmHg)	5.6 $\pm$ 0.5	7 $\pm$ 1	11.6 $\pm$ 1.1**	11 $\pm$ 0.7**
T (°C)	38.2 $\pm$ 0.4	38.1 $\pm$ 0.5	38.1 $\pm$ 0.6	38.2 $\pm$ 0.5
PCV (%)	41 $\pm$ 4	42 $\pm$ 2	44 $\pm$ 3	44 $\pm$ 4
SVRI (dynes seconds cm <sup>-5</sup> )	2043 $\pm$ 123	2113 $\pm$ 287	4461 $\pm$ 441**	4636 $\pm$ 422**
PVR (dynes seconds cm <sup>-5</sup> )	127 $\pm$ 20	128 $\pm$ 21	180 $\pm$ 23	132 $\pm$ 53
LVS <sub>W</sub> (cj)	1.9 $\pm$ 0.05	1.8 $\pm$ 0.07	1.9 $\pm$ 0.1	2 $\pm$ 0.1
DO <sub>2</sub> (mL minute <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )	561 $\pm$ 28	542 $\pm$ 37	369 $\pm$ 2.2**	380 $\pm$ 7.3**
VO <sub>2</sub> (mL minute <sup>-1</sup> m <sup>-2</sup> )	92 $\pm$ 7.7	93 $\pm$ 10	99 $\pm$ 5.6	101 $\pm$ 6.1

\*Significant difference from baseline. \*\* Significant difference with respect to the lidocaine group (p<0.05).

table

[Click here to download table: Table 2.doc](#)

Table 2. Acid-Base, respiratory and oxygenation variable (mean  $\pm$  SD) recorded in sevoflurane-anesthetized dogs administered lidocaine, dexmedetomidine or the lidocaine-dexmedetomidine combination. Treatments included an intravenous loading dose of (T1-LID), 2 mg/kg followed by 6 mg/kg/hr CRI; an intravenous loading dose of (T2-DEX), 2  $\mu$ g/kg followed by 2  $\mu$ g/kg/hr CRI; or their combination (T3-LID-DEX).

Parameters	Basal	T1-LID	T2-DEX	T3-LID-DEX
Ph	7.3 $\pm$ 0.05	7.3 $\pm$ 0.08	7.3 $\pm$ 0.09	7.3 $\pm$ 0.04
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	36.6 $\pm$ 0.5	35.2 $\pm$ 0.4	36 $\pm$ 0.7	36 $\pm$ 0.8
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	501 $\pm$ 27.15	485 $\pm$ 34.12	488 $\pm$ 46	503 $\pm$ 20.6
HCO <sub>3</sub> (mmol L <sup>-1</sup> )	23 $\pm$ 2	22 $\pm$ 2	22 $\pm$ 1	23 $\pm$ 2
Lactate (mmol L <sup>-1</sup> )	1.08 $\pm$ 0.08	1.06 $\pm$ 0.08	1.1 $\pm$ 0.1	1.04 $\pm$ 0.1
Glucose (mg dL <sup>-1</sup> )	91 $\pm$ 2.1	89 $\pm$ 3.9	99 $\pm$ 11	96 $\pm$ 4.1

### 8. Discusión

#### 8.1 Efectos cardiovasculares

Los resultados del presente estudio concluyen que la administración de un bolo intravenoso de lidocaína y dexmedetomidina seguido de una infusión continua produce cambios importantes en la fisiología cardiovascular y en los parámetros hemodinámicos evaluados en los grupos DEX y LID-DEX, cuando se comparó con el grupo LID y el valor basal. En lo que respecta a la concentración alveolar mínima CAM en perros anestesiados con sevoflurano, se observó una disminución estadísticamente significativa en los grupos DEX y LID-DEX en comparación con el grupo LID y su valor basal. Lo cual difiere con la hipótesis planteada en el inicio del estudio.

#### 8.2 Gasto Cardíaco e Índice Cardíaco

El gasto cardíaco es un parámetro que se modifica de manera importante tras la utilización de fármacos como son los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, la cual se reflejó por el aumento de la PAPO, RVS y por la posterior disminución fisiológica mediada por barorreceptores de la frecuencia cardíaca, la cual se perpetúa debido a una reducción del tono simpático (Sinclair 2003; Lin *et al.* 2008), en el presente estudio el gasto cardíaco disminuyó de manera estadísticamente significativa en el grupo DEX en un 44% y en el grupo LID-DEX en un 40%, cuando fue comparado con el grupo LID y valor basal, se observó solo una diferencia del 6 % entre ambos grupos, esto es muy similar a lo reportado por el trabajo de Lin y cols, (2008), cuando los perros fueron anestesiados con isoflurano con una dosis de carga de dexmedetomidina de  $25\mu\text{g}/\text{m}^2$ , lo que equivale a  $1.2\ \mu\text{g}/\text{Kg IV}$ , para posteriormente iniciar una infusión continua a  $1.2\ \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ , en donde se observó una



disminución del gasto cardiaco casi del 30 % , con nulos efectos a nivel respiratorio, así como adecuada oxigenación hacia los tejidos.

En un estudio realizado por Pascoe y cols, 2014, en donde se estudió a la dexmedetomidina a una dosis de carga de 0.5 y 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , seguido de una infusión continua de 0.5 y 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  en perros anestesiados con isoflurano, se observó disminución del gasto cardiaco de manera estadísticamente significativa en un 19% - 58% respectivamente al comparar con su valor basal , esto sugiere que los cambios cardiovasculares de la dexmedetomidina solo ocurren con dosis superiores a 1.2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ . La dosis de 0.5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  ocasiono mínimos efectos cardiovasculares.

Lin y cols, 2008 investigaron que una dosis de carga de 25  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{m}^2$  seguido de una infusión continua de 25  $\text{mcg}/\text{Kg}/\text{m}^2/\text{hr}$ , equivalente a 1.2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  en perros anestesiados con isoflurano, se observó una disminución del 30% del gasto cardiaco con un incremento de la presión arterial media (PAM) y de la resistencia vascular sistémica (RVS).

En nuestro estudio observamos una disminución del gasto cardiaco en un en el grupo DEX en un 44 % y en el grupo LID-DEX del 40%, si bien nosotros utilizamos una dosis de carga de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  por vía intravenosa, seguido de una infusión continua de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ , en donde hemos podido observar cambios importantes a nivel del gasto cardiaco y de la resistencia vascular sistémica similar a lo reportado por Lin y cols, (2008), en donde solo se utilizó dexmedetomidina.

Se ha postulado que la disminución del gasto cardíaco por parte de la dexmedetomidina pudiera deberse a la disminución de la frecuencia cardíaca, aunque se han sugerido otros mecanismos incluyendo efectos directos sobre la contractilidad miocárdica (Flacke *et al.* 1990), el aumento de la postcarga, aumento de la resistencia vascular sistémica y disminución del tono simpático (Bloor *et al.* 1992).

Por otro lado el índice cardiaco IC es otro parámetro que disminuyo de manera estadísticamente significativa es nuestro estudio de manera similar al gasto cardíaco, en el grupo DEX en un 44% y su combinación LID-DEX en un 42% existiendo una diferencia del 5% entre ambos grupos, esto es muy similar a lo reportado por el trabajo de (Pascoe *et al.* 2014) cuando utilizo dosis de 0.5 y 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ , en perros anestesiados con isoflurano

observo una disminución del índice cardiaco del 17 y 56% respectivamente existiendo una diferencia de casi el 30% entre ambos grupos.

Sin embargo en otro estudio (Kaartinen *et al* 2010) donde evaluaron los efectos hemodinámicos de la medetomidina en pacientes anestesiados con isoflurano a dosis de carga de 0.2, 0.5, 1.0, 1.7, 4.0, 12  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  en infusión continua previo a la administración de un bolo de carga con las dosis antes mencionadas se observó una disminución del índice cardiaco del 45%, de las dosis anteriormente mencionadas las que menos efectos cardiovasculares ocasionaron a nivel cardiovascular fueron las dosis de 0.2-1.7  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  en infusión continua. En nuestro estudio las dosis utilizadas de dexmedetomidina fueron de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ , similares a la del estudio realizado por Kaartinen en 2010.

Pascoe y cols. (2014) reportan que la concentración plasmática de dexmedetomidina necesaria para disminuir el índice cardiaco en un 50%, (IC50), concentración inhibitoria es de 0.45  $\text{ng}/\text{mL}^{-2}$  y la concentración plasmática necesaria para disminuir la frecuencia cardiaca en 50% (IC50) es de 0.75  $\text{ng}/\text{mL}^{-2}$ , si bien en nuestro estudio no realizamos medición de concentraciones plasmáticas de la dexmedetomidina, el índice cardiaco bajo en un 50% en el grupo DEX y de la combinación LID-DEX lo cual puede correlacionarse con las concentraciones plasmáticas del estudio realizado por Pascoe en 2014.

### **8.3 Presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP)**

La presión de oclusión de la arteria pulmonar (PAOP) aumento de manera estadísticamente significativa en el grupo DEX en un 52% y en el grupo LID-DEX en un 50%, cuando se comparó con el grupo LID y el valor basal. Este aumento de la presión pulmonar se ha observado en varios estudios en donde se utilizan agonistas de los receptores alfa dos adrenérgicos (Bruno *et al.* 2001; Lin *et al.* 2008; Pascoe *et al* 2006).

Lin y cols. (2008) observo que una dosis de carga de dexmedetomidina a una dosis de 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  seguido de una infusión continua de 1  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  en perros anestesiados con isoflurano la POAP aumento en un 47%. Sin embargo en un estudio de Bruno y cols.

(2001), donde evaluaron los efectos cardiovasculares de la romifidina en perros anestesiados con isoflurano, utilizando dosis de carga de 5, 10, 25, 50, 100  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , por vía intravenosa, para posteriormente iniciar una infusión continua de 5, 10, 25, 50, 100  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ , se pudo observar aumento de manera estadísticamente significativa de la POAP con todas las dosis, sin embargo, con dosis mayores de 25  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ , en infusión continua el efecto de aumento de la POAP se exagera.

En nuestro estudio, con dosis de 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  en infusión continua se observó un aumento de manera estadísticamente significativa en la PAOP, en los grupos DEX y LID-DEX, similar a lo observado por, Bruno y cols, 2001.

Por otra parte en otro estudio cuando utilizaron dosis de 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  el incremento de la PAOP fue en un 53%, similar a lo observado en el presente estudio. La presión de oclusión de la arteria pulmonar PAOP, el aumento está asociado a la disminución del GC (Sheriff *et al.* 1993).

#### **8.4 Frecuencia cardiaca**

En lo que respecta a la frecuencia cardiaca, es otro parámetro que disminuye de manera estadísticamente significativa tras la utilización de agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos tal como lo observamos en nuestro estudio en los grupo DEX y en el grupo LID-DEX, en donde se observó una disminución de la FC de un 44% y 35% respectivamente cuando se comparó con el grupo LID y el valor basal, si bien todos los agonistas de los receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos produce bradicardia, el mecanismo por el cual esto ocurre se debe a la disminuidos del tono simpático y el aumento de la resistencia vascular sistémica (RVS), (Pascoe *et al* 2006; Talke *et al.* 2001).

Lin *et al.* 2008; Pascoe *et al.* 2006; Congdon *et al.* 2013, observaron que la dexmedetomidina en infusión continua ocasiona bradicardia de manera significativa, lo cual es similar a lo observado en nuestro estudio, en los grupos donde se utilizó dexmedetomidina.

## 8.5 Resistencia vascular sistémica

La resistencia vascular sistémica (RVS) aumento tras la administración de dexmedetomidina en los grupos DEX y el grupo LID-DEX cuando se comparó con el grupo LID y el valor basal, este fenómeno también se observó en el estudio realizado por Pypendop y cols, 2011 y Lin y cols. 2008 en donde se observó que la RVS aumento en un 51% cuando utilizaron una dosis de carga de dexmedetomidina de 1.2  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  seguido de una infusión continua de 25  $\mu\text{g}/\text{m}^{-2}$  en perros anestesiados con isoflurano. Pascoe en el 2014, al utilizar dosis de dexmedetomidina de 3mcg/Kg/hr, observo un aumento de la resistencia vascular sistémica en un 65%. Hyman y Kadowitz 1985; Ruffolo 1985; Duka *et al.* 2000; Talke *et al.* 2001; Willems *et al.* 2001; Gornemann *et al.* 2007, 2009, describen que este aumento de la RVS puede estar relacionado con un efecto directo de los agonistas de los receptores  $\alpha_2$ -B adrenérgicos sobre la musculatura lisa de los vasos sanguíneos a nivel periférico, los cuales son responsables de la acción hipertensora transitoria cuando se administra un fármaco agonista a dosis altas, sin embargo también depende de la vía de administración ya sea IM o IV.

## 8.6 Liberación de oxígeno a los tejidos $\text{DO}_2$ / Consumo de oxígeno tisular $\text{VO}_2$

Se ha observado que la dexmedetomidina disminuye los requerimientos del  $\text{O}_2$  en todo el organismo y el flujo sanguíneo a los órganos vitales, hasta niveles por encima de rangos mínimos asociados con hipoperfusión, lo que indica que la redistribución del GC inducida por dexmedetomidina no afecta la oxigenación a los tejidos (Murrell *et al.* 2005).

Es importante mencionar que en nuestro estudio, la liberación de oxígeno hacia los tejidos ( $\text{DO}_2$ ) disminuyó de manera significativa en los grupos DEX y su combinación LID-DEX con respecto al grupo LID y el valor basal, sin llegar a ser una liberación de oxígeno hacia los tejidos crítica  $\text{DO}_{2\text{crit}}$ . Esta modificación en la  $\text{DO}_2$  se debe a la disminución del GC, lo que contribuyó a una diferencia significativa en la  $\text{DO}_2$  a pesar del

aumento en el contenido de oxígeno en la sangre, (Pascoe *et al.*, 2014; Lin *et al.* 2008) lo cual se observó en los estudios realizados por Lin *et al.* 2008 y Pascoe 2014, en el que a pesar de disminuir el  $DO_2$  casi en un 48%, no aumento el lactato lo cual indica que no existe sufrimiento a nivel celular. Esto puede explicarse de la siguiente manera: De acuerdo con el principio de Fick una disminución en el  $DO_2$  es compensada por un aumento en la extracción de oxígeno  $Ca-vO_2$  para satisfacer la demanda de  $O_2$  hacia los tejidos y en consecuencia la  $VO_2$  permanece relativamente constante. Sin embargo, una vez que la  $DO_2$  disminuye por debajo de un nivel crítico ( $DO_{2crit}$ ),  $Ca-vO_2$  ya no puede aumentar para compensar la  $DO_2$  disminuida y como consecuencia, la  $VO_2$  disminuye y se convierte directamente dependiente de la  $DO_2$  y las células inician un mecanismo anaeróbico. Por lo tanto, el lactato en sangre aumenta, con disminución del déficit de base así como la extracción de oxígeno tisular ( $SvO_2$ ) (Johnson 2004).

En lo que respecta al grupo de la LIDO, se observaron cambios mínimos en la función cardiovascular. Al comparar los resultados obtenidos en nuestro estudio donde utilizamos una dosis de carga de 2mg/Kg seguido de una infusión continua de lidocaína a 100  $\mu$ g/Kg/min, coincide con el estudio realizado por Nunes de Moraes *et al.* 1998.

### **8.7 Efectos sobre la concentración alveolar mínima (CAM)**

En lo que respecta a la valoración de la concentración alveolar mínima (CAM) de sevoflurano en nuestro estudio, pudimos observar que la combinación de lidocaína y dexmedetomidina en infusión continua, disminuyo de manera estadísticamente significativa la CAM en el grupo DEX y LID-DEX, cuando fue comparado con el grupo LID y el valor basal. Por lo cual se espera pueda proporcionar una anestesia de tipo balanceada y clínicamente útil en perros anestesiados con sevoflurano. La CAM de sevoflurano en perros se encuentra en un rango que va de 2,1% a 2,4% (Ko *et al.* 2000; Kazama *et al.*1988; Matsubara 2009; Wilson *et al.* 2008).

La CAM basal de sevoflurano en nuestro estudio fue de 1.82% (Es decir,  $SEV-CAM_{BASAL}$ ), que es aproximadamente 14-20% menos que la reportada en estudios previos,

pero muy similar a la reportada por Seddighi *et al.* (2009) la cual fue de 1.78% y de 1.9% por Wilson *et al.* (2008).

La CAM de un anestésico inhalatorio puede diferir sustancialmente entre especie (Uilenreef *et al.* 2008). Factores que afectan a la variabilidad en la CAM incluyen el tipo de estímulo nocivo, la subjetividad en la interpretación, las diferencias en el sitio anatómico de la estimulación y las diferencias en las variables fisiológicas, tales como PaCO<sub>2</sub>, la temperatura corporal, la presión arterial sanguínea y la edad (Pypendop *et al.* 1998; Yamashita *et al.* 2008; Yamashita *et al.* 2009). En nuestro estudio para evitar esta variación fue minimizada mediante el uso de un solo observador y el mantenimiento de temperatura, ETCO<sub>2</sub> y la presión arterial dentro de rango fisiológico. En los perros, la infusión continua de lidocaína ha demostrado reducir el CAM de los anestésicos inhalatorios, como isoflurano y el sevoflurano de una manera dependiente de la dosis (Matsubara *et al.* 2009; Valverde *et al.* 2004). En el trabajo de Valverde y cols, (2004) se pudo observar que la infusión continua de lidocaína redujo el CAM del isoflurano en un 18.7%, cuando utilizo dosis de 50 µg/Kg/min previo a la administración de una dosis de carga de 2 mg/Kg, similar a lo observado en nuestro estudio cuando utilizamos dosis de 100 µg/Kg/min, pudiendo observar una disminución del 27.7%. Sin embargo en el estudio de Matsubara *et al.* (2009), se pudo ver que la infusión continua de lidocaína redujo la CAM del sevoflurano en un 15% cuando utilizo dosis de 50 µk/Kg/min, previo a una dosis de carga de 2 mg/Kg y en un 37% cuando utilizo dosis de 200 µg/Kg/min en infusión continua, similar a lo observado en nuestro estudio. Wilson y cols, (2008) observaron que la infusión continua de lidocaína a 100 µg/Kg/min previo a la administración de dosis de carga de 2 mg/Kg IV redujo la CAM del sevoflurano en un 29%, lo cual es similar a lo observado en nuestro estudio.

Si bien los mecanismos exactos por los cuales la lidocaína en infusión continua disminuye la CAM no se conoce. Se postula que la analgesia producida por la infusión continua de lidocaína puede ser debido a un mecanismo a nivel supraespinal o en la médula espinal (Bach *et al.* 1990), lo cual puede esperar que cause una disminución en la CAM de los anestésicos inhalatorios. Otra teoría sería que actúa a nivel de los canales de sodio en el

sistema nervioso central (Pypendop *et al.* 2005; Quasha *et al.* 1980). Además, existen algunos informes de la inhibición de potencial acción sobre la excitabilidad de las células en el sistema nervioso central (Butterworth *et al.* 1993), lo que puede explicar tanto las propiedades analgésicas y la capacidad de lidocaína para reducir la CAM (Butterworth *et al.* 1993). También es posible que la reducción de la CAM por parte de la lidocaína sea el resultado de los efectos sedantes que produce, similar a otros fármacos con acciones sedantes, como la acepromacina (Doherty *et al.* 2007; Quasha *et al.* 1980).

En lo que se refiere a la dexmedetomidina es bien sabido que reduce la CAM del isoflurano en perros (Ebner *et al.* 2013; Pascoe *et al.* 2006). El estudio de Pascoe y cols, (2006) informó que la dexmedetomidina en infusión continua disminuyó la CAM del isoflurano en un 18% a dosis de 0.5/ $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  previo a una dosis de carga de 0.5  $\mu\text{g}/\text{Kg}$ , IV y 59% cuando utilizo dosis de 3  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$  después de una dosis de carga de 3 $\mu\text{g}/\text{Kg}$  IV, lo cual es similar a lo observado en nuestro estudio en el grupo DEX en un 40.5%. Por otro lado Ebner y cols, (2013) observo en su estudio que la infusión continua de dexmedetomidina redujo la CAM del isoflurano en un 30%, cuando utilizo dosis de 0.5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ , lo cual es similar a lo observado en nuestro estudio.

Se ha comprobado de la capacidad de la dexmedetomidina para reducir la CAM de los anestésicos inhalatorios, la cual está mediada por la activación de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ , sin que exista participación de otro tipo de receptores (Segal y col. 1988; Kagawa y col. 1997). En este efecto reductor de la CAM participan los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  tanto pre- como post-sinápticos (Segal y col. 1988 y 1989). La supresión de la neurotransmisión nociceptiva espinal se cree que puede ser una de las principales causas de la reducción de la CAM que produce la dexmedetomidina (Savola y col, 1991b; Kagawa y col, 1997).

En el presente estudio la combinación de LID (2 mg/Kg IV seguido por una infusión continua de 100  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) y la DEX a dosis (2  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  IV seguidos de una infusión continua 2  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{hr}$ ) disminuyó de manera estadísticamente significativa la CAM del sevoflurano en perros, en un 54.4%. Como se ha mencionado anteriormente, también

se observó que la infusión de LID sola (2 mg/Kg IV seguida una infusión continua de 100 µg/Kg /min) redujo la CAM en un 26,1% y la infusión de DEX sola (2 µg / Kg IV seguido de una infusión continua de 2 µg/k /hr) redujo la CAM en un 43,6%. Se considera que la combinación de LID-DEX en infusión continua produce una interacción de tipo aditivo sobre la CAM del sevoflurano.



### 9. Conclusiones

- La combinación de lidocaína y dexmedetomidina en infusión continua previo a la administración de un bolo de impregnación, disminuye de manera significativa la CAM del sevoflurano en perros.

- La utilización de lidocaína en combinación con dexmedetomidina presenta un comportamiento cardiovascular similar a la dexmedetomidina cuando se utiliza por si sola.

### 10. Referencias Bibliográficas

American Society of anesthesiologist: (2005) Standards for basic anesthetic monitoring. Available at <http://www.asahq.org/publicationAndservices/standards/02>.

Álvarez J. (1989) Monitorización cardiovascular en anestesia. En: Aguilera L, Alonso J, Ariazaga A, eds. Actualizaciones en anestesiología y reanimación. Barcelona: Ed MCR p. 111-64.

Alvarez Escusero J, Diz JC. (2001) Transporte de oxígeno. En: Torres LM. Tratado de anestesia y reanimación y cuidados intensivos. Madrid Aran ediciones. P. 383-414.

Alvarez de RementeríaR, Cassinello F (2004) Ecocardiografía transesofágica Pag. 217 231. De la Quintana Gordon. Elsevier.

Artucio H, Hurtado J, Zimet L, de Paula J, Beron M. (1997) PEEP-induced tricuspidregurgitation". *Intensive Care Med*; 23(8):836-40.

Athanasios J, Serap E, Claudio B, Kostas T (2010) Perioperative screening and management of hypertensive patients European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hipertension Management; 11 No. 47.

Babu SC, Sharma P, Racita A. (1980) Monitor-guided responses Operability with safety isincreased in patients with peripheral vascular diseases. *ArchSurg*.1980; 115: 1384–6.

- Bach, F. W., Jensen, T. S., Kastrup, J., Stigsby, B. and Dejjard, A. (1990). The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain* 40: 29–34.
- Butterworth, J., Cole, L. and Marlow, G. (1993). Inhibition of brain cell excitability by lidocaine QX314, and tetrodotoxin: a mechanism for analgesia from infused local anesthetics? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 37: 516–523.
- Bajorat J, Hofmockel R, Vagts DA, Janda M, Pohl B, Beck C, Noeldge-Schomburg G. (2006) Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *Eur JAnaesthesiol.* (1):23-30.
- Balik M, Pachl J, Hendl J. (2002) Effect of the degree of tricuspid regurgitation on cardiac output measurements by thermodilution. *Intensive Care Med*; 28(8):1117-21.
- Bonagura JD, Muir WW. (1985) Antiarrhythmic therapy. In: *Essentials of Canine and Feline Electrocardiography*. 2nd ed. Philadelphia. Lea and Febiger; 281.
- Borrallo JM, Martínez JL. (2004) Catéteres de gasto cardiaco. *Monitorización en anestesia, cuidados críticos y medicina de urgencias*. Pag199-207. De la Quintana Gordon. Elsevier
- Bossert T, Gummert JF, Bittner HB, Barten M, Walther T, Falk V, Mohr FW. (2006) Swan-Ganz catheter-induced severe complications in cardiac surgery: right ventricular perforation, knotting, and rupture of a pulmonary artery. *J Card Surg*; 21(3):292-5.

- Braunwald E, Fishman AP, Cournand A: (1996) Relationship of dynamic events in the cardiac chambers, pulmonary arteries and aorta in man. *Circ Res* 4:100-107.
- Bruno H, Pypendop J, Jhon P et al. (2001) Cardiovascular effects of romifidine in dog. *Veterinary Research* 62; 490-495.
- Bossert T, Gummert JF, Bittner HB, Barten M, Walther T, Falk V, Mohr FW. (2006) Swan-Ganz catheter-induced severe complications in cardiac surgery: right ventricular perforation, knotting, and rupture of a pulmonary artery. *J Card Surg*; 21(3):292-5.
- Bristow JD, Prys Roberts C, Fischer A. *et al.* (1969) Effects of anesthesia on baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology* 31, 422-8
- Bloor BC, Frankland M, Alper G, *et al.* (1992) Hemodynamic and sedative effects of Dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther*; 263, 690–697.
- Buhre W, Weyland A, Schorn B. (2000) Changes in central venous and pulmonary capillary wedge pressure do not indicate changes in right and left ventricular volume in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*; 16: 11–17.
- Butterworth, J., Cole, L. and Marlow, G. 1993. Inhibition of brain cell excitability by lidocaine QX314, and tetrodotoxin: a mechanism for analgesia from infused local anesthetics? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 37: 516–523.
- Chatterjee K. (2009) The Swan-Ganz catheters: Past, present, and future. *Circulation*; 119: 147–52.
- Colbert S, O'Hanlon DM, Quill DS, Keane P. (1997) Swan Ganz catheter--all in a knot. *Eur J Anaesthesiol.* (5):518-20.

- Congdon JM, Marquez M, Niyom S et al. (2013) Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 464–471.
- Connors AFJr, Speroff T, Dawson NV, *et al.* (1996). The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. *JAMA*. 1996; 276(11):889-97.
- Crexells C, Chatterjee K, Forrester JS, DikshitK, Swan HJ. (1975). Optimal level of filling pressure in the left side of the heart in acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1973; 289:1263–6.
- Crowe (2005). The effect of trauma on cardiovascular homeostasis in the dog, *J Vet Emerg Crit Care*, in this issue.
- CunninghamDD,Huang S, Webster J, Mayoral J, Grabenkort RW. (1996) Sevoflurane degradation to compound. A in anaesthesia breathing systems.*Br J Anaesth.* ; 77 (4):537-43.
- Deryck YL, Fonck K, DE Baerdemaeker L, *et al.* (2010) Differential effects of sevoflurane and propofol anesthesia on left ventricular-arterial coupling in dogs.
- Dexter L, Haynes FW, B Burwell CS, Eppinger EC, Seibel RE, Evans JM (1947) Studies of congenital heart disease. Techniques of venous catheterization as a diagnostic procedur.*JClin Invest*.1947; 26: 547–553.
- Doherty, T. J., Redua, M. A., Queiroz-Castro, P., Egger, C., Cox, S. K. and Rohrbach, B. W (2007) Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the dose. *Br. Vet. J.* 152: 519–535.

- Dollar ML, Yelderman ML, Quinn MD, McKown RC, Eberhart RC, Rosenfeld CR. (1992) Evaluation of a continuous thermodilution cardiac output catheter” ASAIO J. Jul-Sep; 38(3):M351-6.
- Dupont H. Squara P (1996) Cardiac output monitoring curr Opin Anaesthesiol 9:490-494, 1996
- Duka I, Gavras I, Johns C, *et al.* (2000) Role of the postsynaptic alpha (2)-adrenergic receptor subtypes in catecholamine-induced vasoconstriction. Gen Pharmacol; 34, 101–106.
- Ebner, L. S., Lerche, P., Bednrski, R. M. and Hubbell, J. A (2013) Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-letamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 74: 963–970.
- Eger, E. I., Saidam, L. J. and Brandstarter, B (1965) Minimum alveolar anesthetic potency. *Anesthesiology* 26: 756–763.
- Elkayam U, Berkley R, Azen S, Weber L, Geva B, Henry WL. (1983) Cardiac output by thermodilution technique. Effect of injectate's volume and temperature on accuracy and reproducibility in the critically ill patient. *Chest.* (4):418-22.
- Flacke JW, Flacke WE, Bloor BC *et al.* (1990) Hemodynamic effects of dexmedetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in autonomically denervated dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 16, 616–623.

- Fang HK, Kraemer RL, Rypins EB, Law WR. (1996) Iced temperature injectate for thermodilution cardiac output determination causes minimal effects on cardiodynamics. *Crit Care Med*; 24(3):495-500.
- Fegler G. (1954) "Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method." *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci*; 39(3):153-64.
- Ferro Lopes PC, Goncalves Sousa M, Camacho AA, *et al.* (2010) Comparison between two methods for cardiac output measurement in propofol-anesthetized dogs: thermodilution and Doppler Veterinary Anaesthesia and Analgesia, 37, 401–408.
- Frink EJ Jr, Malan TP, Morgan SE, Brown EA, Malcomson M, Brown BR Jr. (1992b) Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO<sub>2</sub> absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology*. Dec; 77(6):1064-9.
- Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ (1966). The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fiber. *J Physiol*; 184, 170-8.
- Gornemann T, von Wenckstern H, Kleuser B (2007) Characterization of the postjunctional alpha 2C-adrenoceptor mediating vasoconstriction to UK14304 in porcine pulmonary veins. *Br J Pharmacol*; 151, 186– 194.
- Gornemann T, Villalon CM, Centurion D, *et al.* (2009) Phenylephrine contracts porcine pulmonary veins via alpha(1B)-, alpha(1D)-, and alpha(2)-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol*; 613, 86–92
- Gilsanz F (1989) Regulación del gasto cardiaco y retorno venoso. Adaptación fisiológica. Efectos de la anestesia general. En: Aguilera L, Alonso J, Arizaga A, eds. Actualizaciones en anestesia y reanimación. Barcelona: Ed MCR p. 91-110.

- Gillman PH (1992b) "Continuous thermodilution cardiac output measurement in intensive care unit patients." *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 6 (3):270-4.
- Gust R, Gottschalk A, Bauer H, Böttiger BW, Böhrer H, Martin E. (1998) Cardiac output measurement by transpulmonary versus conventional thermodilution technique in intensive care patients after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac VascAnesth*; 12(5):519-22.
- Guyton & Hall. (2007) Tratado de fisiología médica. Estados de actividad cerebral: sueño, ondas cerebrales, epilepsia, psicosis." 11ª edición. Ed Elsevier. Saunders
- Gwak MS, Kim JA, Kim GS, Choi SJ, Ahn H, Lee JJ, Lee S, Kim M. (2007) Incidence of severe ventricular arrhythmias during pulmonary artery catheterization in liver allograft recipients. *Liver Transpl.* (10):1451-4.
- Hamilton WF, Moore Jw, Kinsman Jm. (1932) 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.
- Haryadi DG, Orr JA, Kuck K, McJames S, Westenskow DR. (2000) Partial CO2 rebreathing indirect Fick technique for non-invasive measurement of cardiac output. *J Clin Monit Comput*; 16(5-6):361-74.
- Haskins S, Pascoe PJ, Ilkiw JE, Fudge J, Hopper K, Aldrich J. (2005) Reference cardiopulmonary values in normal dogs." *Comp Med*; 55(2):156-61.
- Harvey RM, Enson Y: (1969) Pulmonary vascular resistance. *Adv Intern Med* 15:73.



- Heerdt PM, Blessios GA, Beach ML, Hogue CW. (2001) Flow dependency of error in thermodilution measurement of cardiac output during acute tricuspid regurgitation.” *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 15 (2):183-7.
- Hyman AL, Kadowitz PJ. (1985) Evidence for existence of postjunctional alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors in cat pulmonary vascular bed. *Am J Physiol* 249: H891–H898.
- Heymann M, Payne B, Hoffman J, *et al.* (1977) Blood flow measurements with radionuclide labelled microspheres. *Prog Cardiovasc Dis*; 20, 55-79.
- Hillis LD, Firth BG, Winniford MD (1985) 2 Analysis of factors affecting the variability of Fick versus indicator dilution measurements of cardiac output. *Am J Cardiol*: 764-8.
- Huang YC. (2005) Monitoring oxygen delivery in the critically ill. *Ehest*; 128 (Suppl 2): 545 -605.
- Jansen JR, Versprille A. (1986) Improvement of cardiac output estimation by thethermodilution method during mechanical ventilation.” *Intensive Care Med.*; 12(2):71-9.
- Jansen JR, Schreuder JJ, Settels JJ, Kloek JJ, Versprille A. (1990) An adequate strategy for the thermodilution technique in patients during mechanical ventilation. *Intensive Care Med*; 16(7):422-5.
- Jaffe MB. (1999) Partial CO<sub>2</sub> rebreathing cardiac output. Operating principles of the NICO system. *J Clin Monitoring*; 15: 387–401.

- Jonas MM, Hett DA. (2004) Monitorización mínimamente invasiva del gasto Cardíaco. Pág. 208-216. De la Quintana Gordon. Elsevier.
- Johnson KL, (2004) Diagnostic measures to evaluate oxygenation in critically ill adults: implications and limitations AACN Clin Issues 15, 506-524.
- Jover JL, Soro M, Belda FJ, Aguilar G, Caro P, Ferrandis R. (2005) 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*; 52(5):256-62.
- Kadota LT. (1985) Theory and application of thermodilution cardiac output measurement: a review. *Heart Lung*; 14(6):605-16.
- Katz ES, Tunick PA, Rusinek H *et al*: (1992). Protruding aortic atheromas predict stroke in elderly patients undergoing cardiopulmonary bypass: experience with intraoperative transesophageal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 20:70, 1992.
- Kaartinen J, Pang D, Moreau M *et al*. (2010) Hemodynamic effects of an intravenous infusion of medetomidine at six dose regimens in isoflurane-anesthetized dogs. *Vet Ther* 11, E1-E16.
- Kazama, T. and Ikeda, K. (1988) Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 68: 435–437.
- Kagawa K, Mammoto T, Hayashi Y, *et al*. (1997) The effect of imidazoline receptors and alpha-2 adrenoceptors on the anesthetic requirement (MAC) for halothane in rats. *Anesthesiology* 1997;87 (4): 963-967.

- Ko, J. C. H., Lange, D. N., Mandsager, R. E., Payton, M. E., Bowen, C., Kamata, A. and Kuo, W. C. (2000). Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *JAVMA* **217**: 1025–1028.
- Kiely M, Byers LA, Greenwood R, Carroll E, Carroll D. (1998) 2Thermodilution measurement of cardiac output in patients with low output: room-temperature versus iced injectate. *Am J Crit Care*; 7(6):436-8.
- Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH.(1996) Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med.* (12):1208-12.
- Mathews L, Singh KR. “Cardiac output monitoring. (2008) *Ann Card Anaesth.*; 11(1):56-68.
- Lange HW, Galliani CA, Edwards JE (1983) Local complications associated with indwelling Swan-Ganz catheters: autopsy study of 36 cases. *Am J Cardiol.* 1; 52(8):1108-
- Linton RAF, Linton NWF, Kelly F (2002) is clinical assessment of circulation reliable in postoperative cardiac surgery patients? *J cardiothorac Vasc Anesth* 16:4-7, 2002.
- Lichtwarck-Aschoff M, Zeravik J, Pfeiffer UJ. (1992) Intrathoracic blood volume accurately reflects circulatory volume status in critically ill patients with mechanical ventilation. *Intensive Care Med*; 18:142–7.
- Lichtenthal PR, Gordan D (1996) Testing the safety of Baxter continuous cardiac output monitoring system.” *J Clin Monit.* May;12(3):243-9.

- Lin GY, Robben JH, Murrell JC, *et al* (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*; 35, 141–153.
- Linton RA, Band DM, Haire KM. (2002) A new method of measuring cardiac output in man using lithium dilution.” *Br J Anaesth*. Aug; 71(2):262-6. Madan AK, UyBarreta VV, Aliabadi-Wahle S, Jespersen R, Hartz RS, Flint LM,
- Steinberg SM. Esophageal (1999) Doppler ultrasound monitor versus pulmonary artery catheter in the hemodynamic management of critically ill surgical patients. *J Trauma*. Apr; 46(4):607-11.
- Major RH (ed): Hipocrates (1965) The book of prognostics. Classic descriptions of disease. Charles C Thomas, Springfield, IL.
- Mcarthur KT, Clark LC, Lyons C: (1962) Continuous recording of blood oxygen saturation in open heart operations. *Surgery* 51:121.
- Madan AK, UyBarreta VV, Aliabadi-Wahle S, Jespersen R, Hartz RS, Flint LM, Steinberg SM (1999) Esophageal Doppler ultrasound monitor versus pulmonary artery catheter in the hemodynamic management of critically ill surgical patients. *J Trauma*. Apr; 46(4):607-11.
- Mangano DT. (1980) Monitoring pulmonary arterial pressure in coronary artery disease. *Anesthesiology*; 53:364–70.
- Malan TP, Dinardi JA, Isner J, *et al*. (1995) Cardiovascular effects of Sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers. *Anesthesiology* 83, 918-28.

- Marty J, Reves JG (1989) Cardiovascular Control Mechanisms during Anesthesia. *Anesth Analg*; 69: 273-5.
- Marino PL. (1993) *Medicina crítica y terapia intensiva*. Madrid, Editorial Médica Panamericana SA.
- Marcucci C, Lauer R, Mahajan A (2008) New echocardiographic techniques for evaluating left ventricular myocardial function. *Semin Cardiothorac Vas Anesth* 12, 228-47.
- Marshall BE, Cohen PJ et al. (1971). Some pulmonary and cardiovascular effects of enflurane anesthesia with varying PaCO<sub>2</sub> in man *BrJ anaesthesia* 43:996, 1971.
- Matsubara, L. M., Oliva, V. N., Gabas, D. T., Oliveira, G. C. and Cassetari, M. L. (2009) Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet. Anaesth. Analg.* 36: 407–413.
- Mermel LA, Maki DG. (1994) Infectious complications of Swan-Ganz pulmonary artery catheters. Pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 (4 Pt 1):1020-36.
- Mihm FG, Gettinger A, Hanson CW, et al (1998) A multicenter evaluation of a new continuous cardiac output pulmonary artery catheter system. *Crit care Med* 26:1346-1350.
- Moise SF, Sinclair CJ, Scott DH. (2002) Pulmonary artery blood temperature and the measurement of cardiac output by thermodilution.” *Anaesthesia*; 57(6):562-6.

- Moran-Muñoz R, Ibancovich J, Gutierrez –Blanco E. (2014) Effects of lidocaine, dexmedetomidine or the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci*; 76: 846-853.
- Morris D, Mulvihill D, Lew WY. (1987) Risk of developing complete heart block during bedside pulmonary artery catheterization in patients with left bundle-branch block.” *Arch Intern Med*. Nov; 147(11):2005-10.
- Morris D, Mulvihill D, Lew WY. (2005) Risk of developing complete heart block during bedside pulmonary artery catheterization in patients with left bundle-branch block. *Arch Intern Med*; 147 (11):2005-10.
- Murias GE, Villagra A, Vatua S, Del Mar Fernández M, Solar H, Ochogavía A, *et al.* (2002) Evaluation of a noninvasive method for cardiac output measurement in critical care patients. *Intensive Care Med*.2002; 28:1470–4.
- Muir WW, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64, 1155-1160.
- Muir WW (2005). The determinants of tissue oxygenation in trauma patients. *J vet Emerg Crit Care*, in this issue.
- Murrell JC, Hellebrekers LJ (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg*; 32; 117-127.

- Murray M.J (1997) *Critical Care Medicine. Perioperative Management*. Lippincott-Raven. Cap. 9. 4. House Officer Guide to ICU Care. Fundamentals of management of the heart and lungs. Eleftheriades, JA. 2<sup>a</sup> edición. 1994. Raven Press.
- McGregor M, Snidermann A: (2000) pulmonary vascular resistance: the need for more precise definition. *Am J cardiol* 55: 217.
- McGregor M, Sniderman A: (2002) On pulmonary vascular resistance: the need for more precise definition. *Am J Cardiol* 55: 217.
- McArthur KT, Clark LCL, Lyons C; (1962) Continuous recording of blood oxygen saturation in open heart operations. *Surgery* 51:121.
- Murrell JC, Hellebrekers LJ (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg*; 32, 117-127
- Nelson LD, Anderson HB. (1985) Patient selection for iced versus room temperature injectate for thermodilution cardiac output determinations. *Crit Care Med*; 13(3):182-4.
- Norfleet EA, Watson CB. (1985) Continuous mixed venous oxygen saturation measurement: a significant advance in hemodynamic monitoring *J Clin Monit* 1:245.
- Nishikawa T, Dohi S. (1982) Slowing of heart rate during cardiac output measurement by thermodilution. *Anesthesiology*; 57(6):538-9.

- Nishikawa T, Namiki A. (1988) Mechanism for slowing of heart rate and associated changes in pulmonary circulation elicited by cold injectate during thermodilution cardiac output determination in dogs. *Anesthesiology*. (2):221-5.
- Nunes de Moraes A, Dyson DH, O'Grady MR, *et al.* (1998) Plasma concentrations and cardiovascular influence of lidocaine infusions during isoflurane anesthesia in healthy dogs and dogs with subaortic stenosis. *Vet Surg*; 27, 486–497.
- Olsen KS, Madsen PL, Børme T, Schmidt JF. (1994) Evaluation of a 7.5 French pulmonary catheter for continuous monitoring of cerebral venous oxygen saturation." *Neurosurg Anesthesiol*. Oct;6(4):233-8.
- O'Rourke RA: *Physical* (1982). Examination of the arteries and veins. P. 188.
- Paoletta LP, Dorfman GS, Cronan JJ, Hasan FM. (1988) Topographic location of the left atrium by computed tomography: reducing pulmonary artery catheter calibration error." *Crit Care Med*; 16(11):1154-6.
- Parra V, Fita G, Rovira I, Matute P, Gomar C, Paré C. (2008) Transoesophageal echocardiography accurately detects cardiac output variation: a prospective comparison with thermodilution in cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. (2):135-43.
- Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E *et al.* (2006) Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 97–103
- Pascoe PJ (2014). The cardiopulmonary effects of dexmedetomidine infusions in dogs during isoflurane anesthesia. *Vet Anaesth Analg* Jul 31. doi: 10.1111/vaa.12220 Talke PO, Lobo EP, Brown R.



- Pearl RG, Rosenthal MH, Nielson L, Ashton JP, Brown BW Jr. (1986) Effect of injectate volume and temperature on thermodilution cardiac output determination. *Anesthesiology*. (6):798-801.
- Potter EK, Parker P, Caine AC, Lumbers ER.(1985) Potentiation of cardiac vagal action by cold.” *Clin Sci (Lond)*. Feb; 68(2):165-9.
- Price HL, Cooperman LH, Warden JC *et al.* (1969) Pulmonary hemodynamics during general anesthesia in man. *Aanaesthesiology* 30:629.
- Pypendop, B. H. and Verstegen, J. (1998) Haemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet. Surg.* 27: 612–622.
- Pypendop, B. H. and Ilkiw, J. E (2005) The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesth. Analg.* 100: 97–101.
- Pypendop BH, Barter LS, Stanley SD *et al.* (2011) Hemodynamic effects of dexmedetomidine in isofluraneanesthetized cats. *Vet Anaesth Analg* 38, 555–567.
- Quasha AL, Eger EI, Tinker JH (1980) Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 53,315-334.
- Reeves JT, Groover RF, Filley GF: (1961) Cardiac output in normal resting man. *J Appl Physiol* 16:276.
- Rehberg, B., Xiao, Y. H. and Duch, D. S. (1996). Central nervous system sodium channels are significantly suppressed at clinical concentrations of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 84: 1223–1233.

- Royse CF, Royse AG, Blake DW, Grigg LE. (1999) Measurement of cardiac output by transoesophageal echocardiography: a comparison of two Doppler methods with thermodilution. *Anaesth Intensive Care*; 27(6):586-90.
- Ryan T, Page R, Bouchier-Hayes D, Cunningham AJ. (1992) Transoesophageal pulsed wave Doppler measurement of cardiac output during major vascular surgery: comparison with the thermodilution technique. *Br J Anaesth*; 69(1):101-4.
- Roewer N, Thiel H. (2003) Atlas de anestesiología. Editorial Elsevier,. Madrid, España.
- Ruffolo RR Jr. (1985) Distribution and function of peripheral alpha-adrenoceptors in the cardiovascular system. *Pharmacol Biochem Behav*; 22, 827–833
- Runciman WB, Ilesley AH, Roberts JG. (1981). An evaluation of thermodilution cardiac output measurement using the Swan-Ganz catheter.” *Anaesth Intensive Care*; 9(3):208-20.
- Sakka S, Bredle D, Reinhart K, Meier-Hellmann A. (1999) Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with sepsis or septic shock. *J Crit Care*; 14:78–83.
- Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, *et al.*(2000) Assesmen of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med*. 2000; 26:180–7.
- Seddighi, M. R., Egger, C. M., Rohrbach, B. W., Cox, S. K. and Doherty, T. J. (2009) Effects of tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurano in dogs. *Vet. Anaesth. Analg*. 36: 334–340.

- Segal IS, Vickery RG, Walton JK, Doze VA, Maze M (1988) Dexmedetomidine diminishes halothane anesthetic requirements in rats through a postsynaptic alpha-2 adrenergic receptor. *Anesthesiology* 69; 818-823.
- Segal IS, Vickery RG, Maze M (1989) Dexmedetomidine decreases halothane anesthetic requirements in rats. *Acta Vet Scand Suppl*, 85: 55-59.
- Savola, M. K., MacIver, M. B., Doze, V. A., Kendig, J. J. and Maze, M. (1991). The alpha-2 adrenoreceptor agonist dexmedetomidine increases the apparent potency of the volatile anesthetic isoflurane in rats *in vivo*. *Brain Res.* 548: 23–28
- Sheriff DD, Zhou XP, Scher AM, *et al.* (1993) Dependence of cardiac filling pressure on cardiac output during rest and dynamic exercise in dogs. *Am J Physiol*; 265: H316–H322
- Shellock FG, Riedinger MS, Bateman TM, Gray RJ. (1983) Thermodilution cardiac output determination in hypothermic postcardiac surgery patients: room vs ice temperature injectate.” *Crit Care Med*; 11(8):668-70.
- Sheriff DD, Zhou XP, Scher AM, *et al.* (1993) Dependence of cardiac filling pressure on cardiac output during rest and dynamic exercise in dogs. *Am J Physiol*; 265: H316–H322.
- Smart FW, Husserl FE. (1990) Complications of flow-directed balloon-tipped catheters. *Chest*. Jan; 97(1):227-8.
- Stanley TE, & Reves JG. (1998) Anesthesia.” Miller, 4<sup>a</sup> edición pp. 1131- 1202. Harcourt Brace. Madrid.

- Sun LS, Schwarzenberger JC (2010) Cardiac physiology. En: Miller RD. Anesthesia. 7<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Churchill Livingstone p.621-51.
- Suga H, Sagawa K, Shoukas AA. (1973) Load Independence of the instantaneous pressure volumen ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and Heart rate on the ratio. *Circ Res*; 32, 314-22.
- Sprung CL, Jacobs LJ, Caralis PV, Karpf M. (1981) Ventricular arrhythmias during Swan-Ganz catheterization of the critically ill. *Chest*; 79 (4):413-5.
- Stanley TE, & Reves JG. (1998) "Anesthesia." Miller, 4<sup>a</sup> edición pp. 1131-1202. Harcourt Brace. Madrid.
- Stevenson LW, Perloff JK (1989). The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamic synchronous heart failure. *JAMA*; 261:884–8.
- Stewart GN. (1897) Researches on the circulation time and on the influences which affect it. IV. The output of the Heart. *J Physiol* 22 159.
- Singer M, Allen MJ, Webb AR, Bennett ED. (1991) 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.* (9):1138-45.
- Suzer O, Suzer A, Ayka Z et al. (1998) Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentration of morphine, alfentanil, fentanyl, ketamine, etomidate, thiopentone, midazolam and propofol. *Eur. J Anaesth* 15, 480-485.

- Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. (1970) Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 27; 283(9):447-51.
- Tajiri J, Katsuya H, Okamoto K, Urata K, Sato T. (1984). The effects of the respiratory cycle by mechanical ventilation on cardiac output measured using the thermodilution method.” *Jpn Circ J*: 328-30.
- Talke PO, Lobo EP, Brown R, *et al.* (2001) Clonidine-induced vasoconstriction in awake volunteers. *Anesth Analg*; 93, 271–276.
- Tournadre JP, Chassard D, Muchada R. (1997) Overestimation of low cardiac output measured by thermodilution. *Br J Anaesth*; 79(4):514-6.
- Thurmon JC, Tranquilli WJ, John-Benson G. (2003) Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales.” Masson, Editorial Elsevier España, Barcelona.
- Uilenreef, J. J., Murrell, J. C., McKusick, B. C. and Hellebrekers L. J. (2008) Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet. Anaesth. Analg.* 35: 1–12.
- Valverde A, Doherty TJ, Hernández *et al* (2004) Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 31, 264-271.
- von Spiegel T, Wietasch G, Bürsch J, Hoeft A. (1996) Cardiac output determination with transpulmonary thermodilution. An alternative to pulmonary catheterization? *Anaesthetist.* 1996 Nov; 45(11):1045-50. Abstract.

- Weissman MS, Altus P. (1989) "Heart block after Swan-Ganz insertion." *Hosp Pract (Off Ed)*. Oct 15; 24(10):36.
- Willems EW, Valdivia LF, Saxena PR, *et al.* (2001) The role of several alpha(1)- and alpha(2) –adrenoceptor subtypes mediating vasoconstriction in the canine external carotid circulation. *Br J Pharmacol*; 132, 1292–1298.
- Wilson J, Doherty TJ, Egger CM, *et al.* (2008) Effects of intravenous lidocaine, ketamine and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35, 289-296.
- Yamada T, Takeda j, Koyama K, *et al.* (1994) Effects of sevoflurane, isoflurane, enflurane, and halothane on left ventricular diastolic performance in dogs. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 8, 618-624.
- Yamashita K, Nishiyama T, Yokoyama T, Abe H, Manabe M. (2007) Effects of vasodilation on cardiac output measured by PulseCO. *J Clin Monit Comput*; 21(6):335-9.
- Yamashita, K., Okano, Y., Yamashita, M., Umar, M. A., Kushiro, T. and Muir, W. W. (2008) Effects of Carprofen and meloxicam with or without Butorphanol on the Minimum Alveolar Concentration of Sevoflurane in Dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 70: 29–35.
- Yamashita, K., Iwasaki, Y., Umar, M. A. and Itami, T (2009) Effect of age on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 71: 1509–1512.

Yelderman M (1990) Continuous measurement of cardiac output with the use of stochastic system identification techniques. *J Clin Monit* 6: 322-332.

Yelderman M, Quinn MD, McKown RC. (1992) "Thermal safety of a filamented pulmonary artery catheter." *J Clin Monit*. 8(2):147-9.