

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA



TESIS DOCTORAL

Potenciación de los efectos sedantes y analgésicos de la dexmedetomidina y la metadona, y su combinación con otros fármacos coadyuvantes en el perro

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mario Arenillas Baquero

DIRECTORES

Ignacio Álvarez Gómez de Segura
Delia Aguado Domínguez
Susana Canfrán Arrabé



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID



TESIS DOCTORAL



POTENCIACIÓN DE LOS EFECTOS SEDANTES Y ANALGÉSICOS DE
LA DEXMEDETOMIDINA Y LA METADONA, Y SU COMBINACIÓN
CON OTROS FÁRMACOS COADYUVANTES EN EL PERRO



Mario Arenillas Baquero

Madrid • 2020

Dirigida por: Ignacio Álvarez Gómez de Segura, Delia Aguado Domínguez y Susana Canfrán Arrabé

FACULTAD DE VETERINARIA

A MIS DOS HÉROES, GRACIAS PAPÁ Y MAMÁ.

*“Education is the passport to the future, for tomorrow belongs to the
people who prepare for it today”*

(La educación es el pasaporte hacia el futuro, el mañana pertenece a aquellos que se preparan
para él en el día de hoy)

Malcolm X

AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar unas líneas de agradecimiento a todas aquellas personas que me han ayudado en la elaboración de este trabajo. Dedico muy especialmente esta tesis a mis padres a los que les tengo tanto que agradecer. Todo aquello que pueda llegar a conseguir siempre tendrá algo del esfuerzo que le dedicaron a mi educación. La entrega al trabajo y la voluntad por intentar ser cada día mejor son valores que me han transmitido siempre. A mi hermana Myriam, por el apoyo incondicional y el respeto que me ha demostrado por todo lo que hago en mi carrera profesional. Siempre he sentido el respaldo de mi familia y la libertad para elegir lo que he considerado oportuno en cada decisión. Muchas gracias por vuestro amor incondicional.

La elaboración de los ensayos con los animales, el tratamiento y análisis de los resultados, la elaboración de manuscritos y todo el proceso de escritura de la tesis, junto con la asistencia a cursos, seminarios, congresos y estancias en el extranjero, le han robado mucho tiempo a lo más importante, la familia con la que ahora comparto mi vida: Teresa, Bruno y Alba. Ojalá sea capaz de transmitir mi agradecimiento y mis disculpas más allá de estas líneas, por todo el tiempo robado y por mis estados de ánimo cambiantes que habéis sufrido durante estos años. Gracias a vosotros puedo ser quien soy, os quiero mucho.

La tesis doctoral lleva un único nombre en la autoría, sin embargo, el trabajo diario junto a un equipo humano único, es el que ha permitido que este proyecto se haya podido completar. Por un lado, quiero agradecer con especial interés a mis compañeras de despacho su generosidad y su dedicación. Paula, Virginia y Rocío son un trío cargado de un talento extraordinario con el que he compartido muchos momentos inigualables durante estos años de doctorado. Me enorgullece pensar que he podido trabajar al lado

de un grupo de veterinarias que seguramente liderará el avance de la anestesiología veterinaria en los próximos años. Dejando de lado por un momento lo más importante, la amistad que surgió en el equipo y que no conoce fecha de fin, quiero agradecer muy sinceramente la ayuda impagable que me han brindado durante todos estos años. Yo, que soy su alumno más mayor, he aprendido tanto a su lado que puedo asegurar que este proyecto no podría ser igual sin su participación desinteresada. Me quedo con muchos consejos sobre estadística, redacción de manuscritos, discusiones sobre investigación, “aproximación a nuestros directores de tesis”, etc., que me han enriquecido tanto y que me han ayudado a superar momentos difíciles y de incertidumbre. Todo ese talento parece insignificante si se compara con su calidad humana. Nunca olvidaré el tiempo que os habéis quitado de hacer otras cosas para ayudarme una y otra vez y por vuestros ánimos constantes. Sencillamente, es impagable.

De igual forma, no por gozar de menos tiempo en el equipo, fue menos importante la aportación en este proyecto de Álex. No recuerdo por su parte un solo gesto de reticencia o de falta de disposición para la ayuda o para el aliento. Mil gracias por estar disponible siempre para echar un cable, para dar ánimos y para colaborar en el buen ambiente dentro del equipo. Sin duda, sin tu aportación en la realización de los ensayos, no podría haber llevado a cabo este trabajo. Aprovecho para hacer extensible el agradecimiento a Sara y a Richi, que nos ayudaron durante el período de ensayos y de interpretación de resultados para elaborar sus trabajos de fin de grado.

Agradezco también a Chus, Anabel, Alunda y Paloma toda la ayuda con la organización del calendario y la realización de las cirugías y, sobre todo, por su excelente

predisposición. Gracias Anabel por esa información de última hora. Un placer trabajar con un equipo así.

Quiero agradecer a mis directores de tesis su contribución a mi formación en investigación. Tanto Susana como Delia dedican toda la capacidad de trabajo, de esfuerzo y de talento a cada proyecto que llevan a cabo. Muchas gracias Delia por enseñarme a fijarme en los detalles con un toque adicional de refinamiento. Gracias por una aportación siempre inteligente y, a mi modo de ver, con un punto de vista diferente al de los demás. Tu ayuda con la interpretación de los resultados junto a la elaboración de los manuscritos ha sido imprescindible. También me gustaría agradecer a Susana esa implicación en la elaboración de los manuscritos porque parece que es capaz de ver lo que a otros se les escapa. La combinación del talento junto con la ortodoxia en el método, son cualidades de las que he intentado aprender de ti durante estos años. Pero, aparte de las cualidades técnicas, quiero agradeceros vuestra amistad, lo fácil que es trabajar con vosotras y todo vuestro apoyo desinteresado. Sé que asumir una situación familiar peculiar para un doctorando no es sencillo y os agradezco vuestra comprensión. En cuanto a Ignacio, no tengo palabras suficientes de agradecimiento. Para mí es un gran maestro, es el que resuelve las dudas que no soy capaz de responder, es el ejemplo en el que me fijo y el que alimenta mi inquietud por la anestesiología veterinaria desde hace tantos años. Muchas gracias por tus consejos, por tu eterna disposición, por tu amistad y camaradería pero, sobre todo, por lo más preciado, mil gracias por todo el tiempo que me dedicas.

Por último, no quisiera olvidarme de todos aquellos amigos que me han ayudado con sus consejos, con sus ánimos y con su cariño, como Gustavo Ortiz, Javier Esteban, Elena García, Miguel Gozalo, Javier Benito o Andrés Fraile. Y, por supuesto, a Víctor que hizo el diseño de la portada espectacular.

ÍNDICE

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN	7
SUMMARY	13
1. INTRODUCCIÓN	19
1.1. SEDACIÓN CLÍNICA.....	20
1.2. DEXMEDETOMIDINA.....	22
1.2.1. Farmacología de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2.....	22
1.2.2. Otros efectos farmacológicos relevantes	25
1.3. METADONA.....	26
1.3.1. Farmacología de los opioides	26
1.3.2. Uso clínico de la metadona	28
1.4. COMBINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA CON METADONA	29
1.5. ACEPROMACINA	31
1.5.1. Combinaciones sedantes con acepromacina	32
1.6. KETAMINA.....	33
1.6.1. Combinaciones sedantes con ketamina	34
1.7. ALFAXALONA.....	35
1.7.1. Combinaciones sedantes con alfaxalona.....	36
2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	41

3. MATERIAL Y MÉTODOS	45
3.1. ANIMALES	46
3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	47
3.2.1. Administración de los sedantes.....	47
3.2.2. Valoración de la sedación y la recuperación	49
3.2.3. Evaluación de la respuesta ante un estímulo nociceptivo	52
3.2.4. Monitorización de las variables fisiológicas durante la sedación	53
3.2.5. Anestesia general en el primer estudio.....	55
3.2.6. Análisis estadístico.....	63
4. RESULTADOS	69
4.1. PRIMER ESTUDIO. COMBINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA, METADONA Y ACEPROMACINA	69
4.1.1. Valoración de la sedación.....	70
4.1.2. Valoración de la respuesta a estímulos nociceptivos.....	72
4.1.3. Variables fisiológicas.....	72
4.1.4. Dosis de propofol y tiempo de inducción.....	74
4.1.5. Variables intraoperatorias.....	75
4.1.6. Recuperación	77
4.2. SEGUNDO ESTUDIO. COMBINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA, METADONA Y KETAMINA.....	79
4.2.1. Valoración de la sedación.....	79

4.2.2. Valoración de la respuesta a estímulos nociceptivos.....	81
4.2.3. Variables fisiológicas.....	81
4.2.4. Recuperación	84
4.3. TERCER ESTUDIO. COMBINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA, METADONA Y ALFAXALONA.....	84
4.3.1. Valoración de la sedación.....	84
4.3.2. Valoración de la respuesta a estímulos nociceptivos.....	86
4.3.3. Variables fisiológicas.....	87
4.3.4. Recuperación	90
5. DISCUSIÓN.....	93
Efectos de la adición de acepromacina a la combinación de una dosis baja de dexmedetomidina con metadona.....	93
Efectos de la adición de ketamina a la combinación de una dosis baja de dexmedetomidina con metadona.....	99
Efectos de la adición de alfaxalona a la combinación de una dosis baja de dexmedetomidina con metadona.....	105
Limitaciones del estudio	112
6. CONCLUSIONES	117
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	121
8. COMUNICACIONES A CONGRESOS	135
9. PUBLICACIONES.....	139

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

μg	Microgramos
Agonistas $\alpha 2$	Agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
ANOVA	Análisis de la varianza
ANOVA - MR	Análisis de la varianza de medidas repetidas
AUC	<i>Area under the curve</i> (área bajo la curva)
$^{\circ}\text{C}$	Grados Celsius
$\text{cels } \mu\text{L}^{-1}$	Células por microlitro
NaCl	Cloruro sódico (suero salino)
cm	Centímetros
ECG	Electrocardiograma
EtCO_2	<i>End tidal CO₂</i> (concentración espirada de dióxido de carbono)
Et_{iso}	<i>End tidal isoflurane</i> (concentración espirada de isoflurano)
FC	Frecuencia cardíaca
FP	Frecuencia de pulso
FR	Frecuencia respiratoria
G	Gauges
GABA	<i>Gamma-aminobutyric acid</i> (ácido gamma aminobutírico)
IM	Intramuscular, intramuscularmente
IV	Intravenoso/a, intravenosamente
kg	Kilogramos
L	Litros

Listado de abreviaturas

lpm	Latidos por minuto
$\mu\text{g dL}^{-1}$	Microgramos por decilitro
mEq L^{-1}	Miliequivalentes por litro
mg	Miligramos
mg dL^{-1}	Miligramos por decilitro
min	Minutos
mL	Mililitros
mmHg	Milímetros de mercurio
NMDA	N-metil-D-aspartato
PAD	Presión arterial diastólica
PAM	Presión arterial media
PANI	Presión arterial no invasiva
PAS	Presión arterial sistólica
Q1	Cuartil 1
Q3	Cuartil 3
RIQ	Rango intercuartílico (Q3 – Q1)
RL	Ringer lactato
rpm	Respiraciones por minuto
s	Segundos
SC	Subcutáneo/a, subcutáneamente
SNC	Sistema nervioso central
SpO ₂	Saturación de oxígeno de la hemoglobina
T ^a	Temperatura
UI L ⁻¹	Unidades internacionales por litro

RESUMEN

RESUMEN

- **Introducción**

La sedación permite reducir la ansiedad de los perros y facilitar su manejo en procedimientos que requieren inmovilidad o resulten dolorosos. La combinación de fármacos con diferentes propiedades permite reducir sus dosis, aprovechando efectos sinérgicos o aditivos. Por ello, la combinación de un agonista de los receptores adrenérgicos alfa-2 (dexmedetomidina) y un opioide (metadona), es habitual en perros. Sin embargo, esta combinación puede ocasionar depresión cardiovascular dependiente de la dosis. Nuestra hipótesis planteó que la adición de otros fármacos sedantes o anestésicos podría potenciar los efectos sedantes y analgésicos de la combinación de metadona con una dosis baja de dexmedetomidina en el perro. El objetivo fue comprobar si los efectos sedantes y analgésicos de la combinación de metadona con una dosis baja de dexmedetomidina podrían potenciarse con acepromacina, ketamina o alfaxalona.

- **Material y métodos**

Los tres estudios fueron de carácter ciego y aleatorio y se realizaron en perros beagle sanos. En el primero (acepromacina) se emplearon 20 perras procedentes de la fase final de un estudio no relacionado y se repartieron en dos grupos independientes de 10 individuos cada uno. Las perras recibieron vía intramuscular (IM) dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$), con acepromacina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$) o suero salino (control). Después de la administración del tratamiento se evaluaron, en diferentes intervalos: sedación, respuesta a estímulos nociceptivos, y

variables fisiológicas [frecuencias de pulso (FP) y respiratoria (FR), saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO₂), presión arterial no invasiva (PANI) y temperatura (T^a)], durante 35 minutos. Tras inducir anestesia general, se monitorizaron: electrocardiograma, SpO₂, PANI, T^a y capnografía, de manera continua.

Los otros dos estudios, de carácter cruzado, requirieron seis perros de ambos sexos cada uno. Se administraron tres tratamientos, con una semana de lavado, como mínimo, entre cada uno. Para ello se combinó IM dexmedetomidina (3 µg kg⁻¹) y metadona (0,3 mg kg⁻¹), con suero o ketamina (1 y 2 mg kg⁻¹) para el segundo estudio, o con suero o alfaxalona (0,5 y 1 mg kg⁻¹) para el tercero. Tras la administración de los tratamientos, se evaluaron sedación y respuesta a los mismos estímulos nociceptivos y mismas variables fisiológicas que en el primer estudio antes de la anestesia general. En caso de observar hipoxemia (SpO₂ < 95%) durante la sedación, se proporcionó oxígeno con mascarilla.

Después de la anestesia general en el primer estudio y, transcurridos 45 minutos de la inyección IM en los otros dos, se evaluaron la duración y calidad de la recuperación hasta la posición en estación.

Los resultados se analizaron con los test de *t* de Student y análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas para los datos paramétricos, y el test *U* de Mann-Whitney para los no paramétricos (estudio 1). En los otros dos estudios se calculó el área bajo la curva (AUC) a lo largo del estudio de sedación y los datos paramétricos se analizaron con ANOVA de una vía y de medidas repetidas, con la corrección de Bonferroni. Las variables no paramétricas se analizaron con el test de Friedman y la *Q* de Cochran.

- **Resultados**

Estudio 1. Todos los perros mostraron un aumento en la sedación durante el estudio tras la administración de dexmedetomidina y metadona, combinada o no con acepromacina, sin diferencias significativas entre los dos grupos. Los tiempos de inicio y duración de la sedación, así como una respuesta inconsistente al pinzamiento de la cola durante todo el estudio, también fueron similares entre grupos. La FP disminuyó progresivamente con mínimas diferencias entre grupos. La temperatura disminuyó significativamente en todos los animales. No hubo diferencias entre tratamientos intraoperatoriamente, pero la recuperación fue más prolongada en el grupo con acepromacina.

Estudio 2. La sedación aumentó a los 15 minutos (sin ketamina y dosis baja), a los 25 minutos (todos los tratamientos) y a los 35 minutos (dosis baja). La sedación (AUC), su tiempo de inicio y duración, y la calidad de la recuperación, considerada aceptable, fueron similares entre los tratamientos. La respuesta al pinzamiento de la cola fue inconsistente y similar entre tratamientos. No hubo diferencias en las variables fisiológicas, excepto en la FP, que disminuyó entre los 5 y 35 minutos con el tratamiento sin ketamina. Con ketamina, la FP no disminuyó, y fue superior con la dosis alta. Cinco perros que recibieron suero salino, y tres ketamina, requirieron oxígeno.

Estudio 3. La sedación aumentó entre los 15 y los 25 minutos con los tres tratamientos, y a los 35 minutos con el tratamiento con suero y con el de dosis baja de alfaxalona. La sedación fue mayor con alfaxalona, sin diferencias entre las dos dosis estudiadas. El inicio de la sedación entre tratamientos fue similar pero la

duración fue superior con la dosis baja de alfaxalona, comparada con suero, pero no con la dosis alta. Las respuestas a estímulos nociceptivos y la calidad de recuperación, considerada aceptable, fueron similares entre tratamientos. Todos los valores de las variables fisiológicas disminuyeron frente a los basales, excepto la PANI, sin diferencias entre tratamientos. Todos los perros presentaron hipoxemia y requirieron oxígeno.

- **Conclusiones**

La adición de alfaxalona mejora y prolonga la sedación de la combinación IM de metadona con una dosis baja de dexmedetomidina en perros sanos, produciendo una depresión cardiovascular limitada. Sin embargo, la adición de ketamina o de acepromacina no producen el mismo efecto sobre la sedación. Por un lado, la adición de dosis subanestésicas de ketamina a la citada combinación puede reducir la bradicardia producida por la dexmedetomidina y la metadona. Por otro lado, la acepromacina puede prolongar el efecto sedante durante la recuperación anestésica, si bien no garantiza una mejor calidad de la misma. La desaturación de la hemoglobina puede ocurrir cuando se administran cualquiera de las combinaciones estudiadas en este trabajo, por lo que es recomendable la suplementación con oxígeno. Por lo tanto, la alfaxalona parece la mejor alternativa de entre los fármacos estudiados en el presente estudio, para incrementar el efecto sedante de la combinación de dexmedetomidina y metadona en perros.

SUMMARY

SUMMARY

- **Introduction**

Sedation in dogs is a common procedure in clinical practice that reduces anxiety in animals. It facilitates their handling when procedures that require certain degree of immobility or may be painful are carried out. Usually, when a combination of drugs with different properties is administered, synergistic or additive effects may occur, allowing the use of low doses. The combination of an alpha-2 adrenergic receptor agonists such as dexmedetomidine, and an opioid such as methadone, is commonly used in dogs to produce sedation. However, this combination may cause significant dose-dependent cardiovascular depression. Our hypothesis is that the sedative and analgesic effects of the combination of methadone with a low dose of dexmedetomidine in the dog may be potentiated by the addition of other sedative or anaesthetic drugs.

- **Objectives**

The objectives of the study were to investigate if the sedative and analgesic effects of the combination of methadone with a low dose of dexmedetomidine could be potentiated by the addition of either acepromazine, ketamine, or alfaxalone.

- **Material and methods**

Three blinded and randomized studies were carried out in healthy Beagles. For the first study, 20 bitches from the final phase of an unrelated study were used. The animals were divided into two independent groups of 10 individuals each. All

bitches were administered intramuscularly (IM) dexmedetomidine ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) and methadone (0.3 mg kg^{-1}), in combination with either acepromazine (0.02 mg kg^{-1}), or saline (control). Quality of sedation, response to nociceptive stimuli (clamping of the tail and venous catheterization) and physiological variables [pulse rate (PR), respiratory rate (RR), oxygen saturation of haemoglobin (SpO_2), non-invasive arterial pressure (NIBP) and body temperature (BT)], were recorded for 35 minutes. Subsequently, general anaesthesia was induced and electrocardiogram, SpO_2 , NIBP, BT and capnography were monitored continuously.

Six dogs of both sexes were used in each of the two following crossover studies. Dogs were sedated on three different occasions with a washout week between experiments. Each treatment consisted on an IM combination of dexmedetomidine ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) and methadone (0.3 mg kg^{-1}), together with saline or ketamine (1 and 2 mg kg^{-1} , respectively) in the second study; or together with saline or alfaxalone (0.5 and 1 mg kg^{-1} , respectively) in the third study. Degree of sedation, response to the same nociceptive stimuli and the same physiological variables as in the first study (assessed prior to general anaesthesia) were evaluated. When hypoxaemia was observed ($\text{SpO}_2 < 95\%$), oxygen was given via a face mask.

In the first study, following general anaesthesia, and 45 minutes after the administration of sedatives in the other two studies, duration and quality of recovery of the animals were evaluated.

In the first study, the Student's t test and the analysis of variance (ANOVA) of repeated measures were used to analyse parametric data, while the Mann-Whitney U test was used for non-parametric data. In the second and third studies, the area

under the curve (AUC) was calculated throughout the sedation study. Parametric data were analysed with the one-way ANOVA and repeated measures, as appropriate, followed by the Bonferroni correction. Nonparametric variables were analysed with Friedman's and Cochran's Q tests.

- **Results**

Study 1. All dogs showed an increase in sedation at all-time points after dexmedetomidine and methadone administration, combined or not with acepromazine, with no differences among groups. Onset and duration of sedation, as well as an inconsistent response to tail clamping throughout the study, were also similar between groups.

The PR decreased throughout the study with minimal differences between groups. The BT also decreased significantly in all animals. No differences in the intraoperative variables between groups were found, but recovery was more prolonged in the acepromazine group.

Study 2. Compared to baseline, an increase in sedation at 15 minutes with the treatment without ketamine and with the low dose, at 25 minutes with the three treatments and at 35 minutes with the low dose were observed. Degree of sedation (AUC), and its onset and duration were similar among treatments. Quality of recovery (acceptable) was also similar with all treatments. The response to tail clamping was inconsistent among treatments, with no differences between them. The PR decreased from 5 to 35 minutes in treatment without ketamine; however, there were no differences from baseline in the ketamine treatments and the PR was

higher with the high dose compared to the treatment without ketamine. Five of the dogs on saline and three on ketamine required oxygen supplementation.

Study 3. Sedation scores were significantly higher when alfaxalone was co-administered (AUC), with no differences between doses. Onset of sedation was similar, but duration of recumbency was longer in the low dose treatment compared to treatment without alfaxalone. Response to noxious stimuli and quality of recovery (acceptable) presented no differences between treatments. A decrease in all physiological variables (compared to baseline) was observed, except for NIBP, with no differences between treatments. All dogs required oxygen supplementation.

• **Conclusions**

The addition of alfaxalone improves and prolongs the sedative effect of the IM combination of methadone with a low dose of dexmedetomidine in healthy dogs, with limited cardiovascular depression. However, the addition of ketamine or acepromazine does not produce the same effect on sedation. The addition of subanesthetic doses of ketamine to the aforementioned combination can reduce the bradycardia produced by dexmedetomidine and methadone. On the other hand, acepromazine can prolong the sedative effect during anaesthetic recovery, although it does not guarantee a better quality. Haemoglobin desaturation can occur when any of the combinations studied in this work are administered, thus oxygen supplementation is recommended. Therefore, alfaxalone seems the best alternative among the drugs studied in the present study, to increase the sedative effect of the combination of dexmedetomidine and methadone in dogs.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La sedación es un estado de depresión del sistema nervioso central (SNC) caracterizado por la presencia de somnolencia, relajación, y una reducción de la respuesta del animal ante estímulos externos (Karas, 1999; Tranquilli y Grimm, 2017; Wagner et al., 2017). Frecuentemente, las definiciones de tranquilización, ansiolisis y sedación se solapan porque se refieren a un estado similar, y no existe una definición que satisfaga completamente cada uno de los términos. En general, la tranquilización y la ansiolisis hacen referencia a un comportamiento en el que se reduce la ansiedad y el animal se queda más relajado, pero aún consciente del ambiente que le rodea como, por ejemplo, el efecto que se produce cuando se administra acepromacina. La sedación implica un estado de mayor depresión nerviosa central en el que el paciente se encuentra ausente del ambiente y tiende a dormirse más fácilmente, aunque puede responder ante un estímulo doloroso. Algunos de los fármacos que proporcionan sedación son los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 (en adelante, agonistas α_2) y, en menor medida, las benzodiazepinas o los opioides. Por otro lado, los fármacos depresores del SNC que producen inconsciencia o sueño artificial se consideran hipnóticos. Normalmente, los anestésicos generales como el propofol, la alfaxalona y los anestésicos inhalatorios son los fármacos administrados para proporcionar hipnosis. Sin embargo, a dosis más altas, los agonistas α_2 o las benzodiazepinas, considerados sedantes, también pueden llegar a producir cierto grado de hipnosis (Karas, 1999). Por lo tanto, en ocasiones, la dosis es el factor que determina que un fármaco pueda producir efectos diferenciados de tranquilización, sedación o hipnosis.

1.1. SEDACIÓN CLÍNICA

Algunos procedimientos necesarios en la práctica clínica, como la cateterización intravenosa (IV) o algunas técnicas diagnósticas, pueden generar malestar, estrés y/o dolor en el paciente canino. Por lo tanto, los sedantes se administran frecuentemente para reducir el impacto negativo sobre el bienestar del animal que pudiesen ocasionarle dichos procedimientos y, al mismo tiempo, facilitar su manejo. Además, una sedación lo suficientemente profunda produce una inmovilización que permite llevar a cabo procedimientos de diagnóstico por imagen, manejo de heridas o cirugías de entidad menor; si bien, siempre es conveniente administrar fármacos analgésicos cuando se realizan procedimientos dolorosos y no sólo fármacos sedantes (Karás, 1999; Bednarski et al., 2011). La sedación también permite realizar el transporte de animales salvajes de manera segura, así como preparar al animal para la eutanasia o el sacrificio humanitario. Asimismo, se emplea como parte de protocolos de anestesia equilibrada en los que, utilizando fármacos con diferentes mecanismos de acción, se pueden reducir las dosis y, por tanto, la probabilidad de que aparezcan efectos adversos (Ransom y Mueller, 1997; Murrell, 2016; Wagner et al., 2017). En definitiva, la administración de fármacos sedantes durante la fase de premedicación previa a la anestesia general en el perro, normalmente junto con analgésicos como los opioides, permite producir la relajación del animal, administrar analgesia de forma preventiva, reducir la dosis de los demás fármacos anestésicos, permitir un manejo del animal más seguro por parte del veterinario y contribuir a proporcionar una recuperación anestésica más suave y tranquila (Bednarski et al., 2011; Murrell, 2016).

El fármaco sedante ideal debería reunir una serie de características que incluyen la inducción de una sedación fiable y segura, con una mínima depresión cardiorrespiratoria y cuyos efectos puedan ser antagonizados o revertidos. Sin embargo, no existe ningún fármaco que cumpla estos requisitos y, frecuentemente, se combinan fármacos con diferentes propiedades para conseguir una sedación adecuada y más segura, cuyo impacto sobre la homeostasis del paciente sea el menor posible (Ransom y Mueller, 1997). De esta forma, se aprovechan los efectos aditivos o sinérgicos derivados de administrar fármacos con mecanismos de acción diferentes, como la acepromacina o los agonistas α_2 asociados a opioides (Monteiro et al., 2008; Dehuisse et al., 2019b).

Una ventaja de los agonistas α_2 , cuando se emplean como sedantes durante la premedicación anestésica, es su capacidad para reducir los requerimientos de otros anestésicos (Vickery et al., 1988; Bloor et al., 1992; Murrell y Hellebrekers, 2005). Además, cuando se combinan con otros sedantes como las benzodiazepinas u otros fármacos analgésicos como los opioides, se pueden reducir sus dosis (Bartram et al., 1993; Monteiro et al., 2008; Cardoso et al., 2014; Canfrán et al., 2016). En el perro, la combinación de agonistas α_2 , como la dexmedetomidina, con opioides, como la metadona, se utiliza con frecuencia porque puede proporcionar efectos sedantes más potentes y con mayor eficiencia analgésica que los del sedante administrado solo (Tomizawa et al., 1997; Chabot-Doré et al., 2015; Nishimura et al., 2018), sin producir una mayor depresión cardiovascular (Greene, 1999). Algunos anestésicos generales como el propofol, la alfaxalona y la ketamina, también se pueden administrar a dosis inferiores a las que producen anestesia para conseguir un efecto sedante (Karas, 1999).

1.2. DEXMEDETOMIDINA

Uno de los agonistas α_2 más utilizados en pequeños animales es la medetomidina, que contiene la mezcla racémica de dos enantiómeros: la dexmedetomidina y la levomedetomidina. La primera se considera el enantiómero activo (MacDonald et al., 1991; Savola y Virtanen, 1991), con una relación de selectividad de los receptores adrenérgicos α_2 sobre los α_1 de 1620 a 1 (Gertler et al., 2001). La dexmedetomidina, que se comercializa por separado, posee un perfil farmacocinético similar a la medetomidina y produce sedación profunda y analgesia en perros, con un inicio de acción inferior a 15 minutos y una duración variable entre una y dos horas, dependiendo de la dosis (Kuusela et al., 2000).

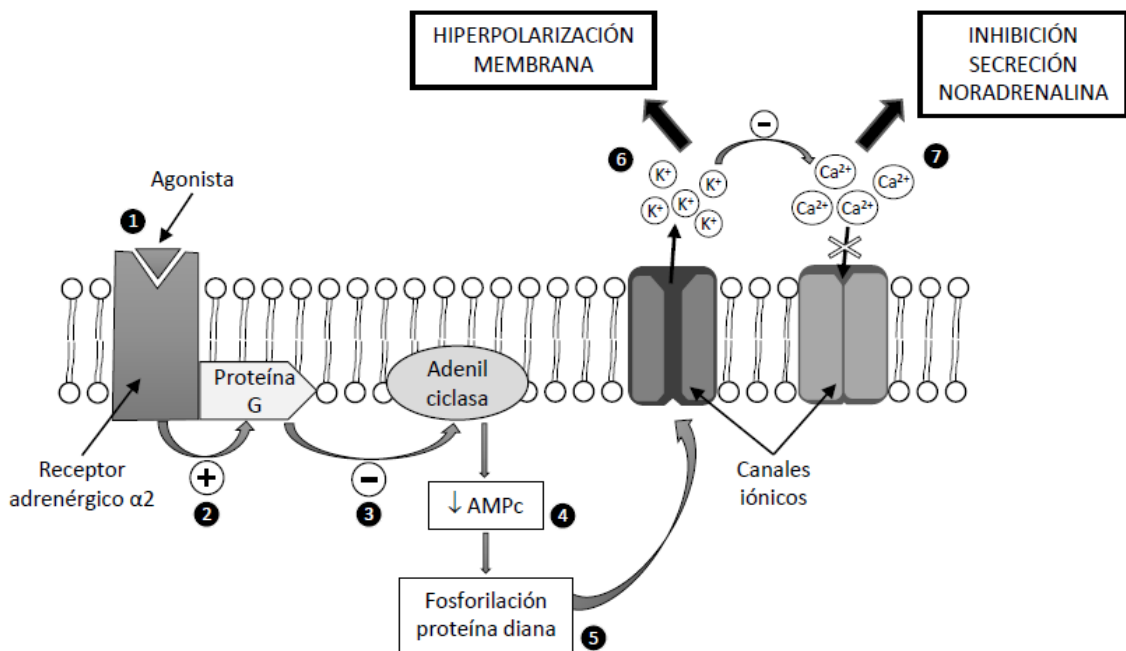
1.2.1. Farmacología de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2

Los fármacos agonistas α_2 como la dexmedetomidina se utilizan rutinariamente en veterinaria porque producen sedación, analgesia y relajación muscular (Vainio y Palmu, 1989; Paddleford y Harvey, 1999). La sedación se produce por la unión del agonista a los receptores presinápticos que se encuentran en el *locus coeruleus*, que es un agregado de células neuronales noradrenérgicas situado en la protuberancia del tronco del encéfalo (Scheinin y Schwinn, 1992). Este centro nervioso se considera el principal lugar responsable de los efectos sedantes de los agonistas α_2 y está relacionado con varios procesos fisiológicos reguladores como el sueño y la vigilia, la atención, la orientación, el aprendizaje y la memoria, el estrés, la nocicepción y determinadas funciones autonómicas y endocrinas (Scheinin y Schwinn, 1992; Paddleford y Harvey, 1999). Además de su efecto sobre el *locus coeruleus*, la dexmedetomidina también estimula directamente los receptores α_2 de la sustancia gelatinosa de la asta dorsal de la médula

espinal, inhibiendo la activación de neuronas nociceptivas y reduciendo la liberación de sustancia P (Gertler et al., 2001; Giovannitti et al., 2015). Los receptores α_2 no sólo se localizan a nivel presináptico, sino también a nivel postsináptico y extrasináptico en el endotelio vascular y en las plaquetas. Los receptores presinápticos son de particular importancia clínica porque regulan la secreción de noradrenalina y adenosín trifosfato mediante un mecanismo de retroalimentación negativo (Gertler et al., 2001).

Los receptores adrenérgicos α_2 están localizados en la membrana celular ligados a una proteína G inhibidora. Cuando el agonista se une al receptor, se activa la proteína G y se inhibe la enzima adenilciclase, resultando en una menor formación de adenosín monofosfato cíclico (AMPC), lo que a su vez modifica la actividad y provoca la fosforilación de una proteína diana. Estas proteínas modulan la actividad de los canales iónicos y conducen a la hiperpolarización de la membrana celular de las neuronas noradrenérgicas (Giovannitti et al., 2015). Esto ocurre por dos hechos simultáneos: en primer lugar, se produce la salida de potasio (a través de canales de potasio dependientes del calcio) que hiperpolariza la membrana y suprime el potencial de acción. En segundo lugar, la salida de potasio produce la inhibición de la entrada de calcio (a través de canales de calcio dependientes de voltaje) lo que resulta en la inhibición de la secreción de noradrenalina a la hendidura sináptica y, por tanto, reduce la actividad de las vías noradrenérgicas ascendentes produciendo hipnosis y sedación (Khan et al., 1999) (**figura 1**). En definitiva, se produce la inhibición de la recaptación de noradrenalina (retroalimentación negativa) de la neurona presináptica en los terminales postganglionares de las fibras del sistema nervioso simpático (Gertler et al., 2001; Giovannitti et al., 2015).

Figura 1 - Mecanismo de acción de los agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2 en la neurona presináptica.



Los números en círculos negros indican la secuencia de sucesos. Signo positivo = activación; signo negativo = inhibición; \downarrow = reducción de la síntesis.

Existen cuatro subtipos de receptores α_2 (α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} y α_{2D}) y la presencia y la distribución de cada uno de ellos es diferente según la especie animal (Posner, 2009). Ello explica las diferencias farmacológicas observadas según la especie. En general, los subtipos α_{2A} y α_{2C} se encuentran en el SNC, están relacionados con la consciencia y el despertar y su estimulación produce sedación, analgesia y efectos simpaticolíticos. Los receptores α_{2B} se encuentran en la musculatura lisa vascular y producen vasoconstricción. Y los receptores α_{2D} son más frecuentes en los rumiantes y también parecen estar asociados con el despertar (Posner, 2009; Giovannitti et al., 2015). Sin embargo, ninguno de los fármacos agonistas α_2 es específico de un receptor α_2 en particular. Además, también se unen en cierta medida a los receptores α_1 . Por ello, los

agonistas α_2 se diferencian entre ellos por su afinidad por los receptores α_2 sobre los α_1 .

1.2.2. Otros efectos farmacológicos relevantes

Una de las principales consideraciones relacionadas con la seguridad en el uso clínico de la dexmedetomidina, sobre todo en pacientes más comprometidos, es el efecto que provoca a nivel cardiovascular. Los principales efectos hemodinámicos de la dexmedetomidina y de la medetomidina observados en perros se caracterizan por un efecto bifásico sobre la presión arterial, con un incremento inicial y posterior disminución, con un aumento de la resistencia vascular sistémica y de la presión venosa central, y una bajada relevante de la frecuencia y el gasto cardíacos (Savola, 1989; Schmelting et al., 1991; Pypendop y Verstegen, 1998; Murrell y Hellebrekers, 2005). En personas y en roedores, el aumento de la presión arterial inicial continúa en una segunda fase con la reducción de la misma por un efecto simpaticolítico (Savola, 1989; Weerink et al., 2017). Sin embargo, esta segunda fase hipotensora no se observa en el perro, sobre todo a dosis altas del agonista α_2 , posiblemente por la duración prolongada del efecto vasoconstrictor periférico, que previene la hipotensión producida por la citada reducción del tono simpático a nivel central (Bloor et al., 1992; Pypendop y Verstegen, 1998). La relación entre la dosis y el impacto sobre la presión arterial y la frecuencia cardíaca se ha estudiado con la administración IV de medetomidina en el perro, comprobando que con dosis menores de $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ ya se observa un efecto máximo, y donde un aumento de la dosis sólo prolonga el efecto (Pypendop y Verstegen, 1998). No obstante, aunque las alteraciones hemodinámicas ocurren con cualquier dosis clínica, el impacto cardiovascular es menor con dosis inferiores ($1 - 2 \mu\text{g kg}^{-1}$) (Pypendop

y Verstegen, 1998). Los efectos de la dexmedetomidina son similares a los citados para la medetomidina a dosis equipotentes dado que es el isómero al que se le atribuyen las propiedades sedantes y hemodinámicas de la mezcla racémica (Kuusela et al., 2000; Murrell y Hellebrekers, 2005).

Una de las ventajas de la dexmedetomidina es que la depresión sobre el sistema respiratorio es leve en comparación con otros sedantes o anestésicos (Nguyen et al., 1992; Kuusela et al., 2000; Giovannitti et al., 2015). Otros efectos relevantes producidos por los agonistas α_2 , que pueden ser importantes en determinadas situaciones desde el punto de vista clínico, son: la elevación de la glucemia por inhibición de la secreción de insulina de las células β del páncreas (Restitutti et al., 2012), el efecto emético, sobre todo cuando son administrados por las vías IM y subcutánea (SC) (Hikasa et al., 1992; Murrell, 2016), así como la reducción de la motilidad intestinal y el incremento de la diuresis por una reducción en la secreción de renina y de vasopresina (Villela et al., 2005).

1.3. METADONA

1.3.1. Farmacología de los opioides

Los opioides son los fármacos analgésicos que se utilizan con más frecuencia en pequeños animales para tratar el dolor agudo, pero también forman parte del tratamiento del dolor crónico (Epstein et al., 2015; Simon y Steagall, 2017). En general, el término opioide hace referencia tanto a los alcaloides derivados de la planta del opio, *Papaver somniferum* (morfina, codeína) como a otros compuestos sintéticos (metadona, fentanilo). Estos fármacos se unen a receptores específicos y dan lugar a varios efectos entre los que destaca la producción de analgesia muy eficaz y relativamente segura

(Jamison y Mao, 2015; Simon y Steagall, 2017). Existen varios tipos de receptores opioides cuya denominación ha ido variando a lo largo de la historia, siendo la nomenclatura más comúnmente utilizada la que emplea las letras griegas μ , κ y δ , para los tres principales receptores definidos farmacológicamente (Dhawan et al., 1996; Volpe et al., 2011). De este modo, los opioides se clasifican en función de su afinidad por uno o varios receptores, según el efecto que producen, o bien, según su eficacia, potencia o duración. Estos receptores se encuentran distribuidos por todo el SNC y, en menor medida, a lo largo de tejido periférico, tanto neuronal como no neuronal: conducto deferente, articulación de la rodilla, tracto gastrointestinal, corazón o sistema inmune, entre otros (Pathan y Williams, 2012). Uno de los principales mecanismos para producir analgesia involucra los receptores opioides μ en el mesencéfalo, donde activan indirectamente las vías neuronales descendentes inhibitorias que conectan con la sustancia gelatinosa de la asta dorsal de la médula espinal. Esto, a la vez, reduce la llegada de la información nociceptiva desde la periferia al tálamo. Por otro lado, pueden actuar directamente en la sustancia gelatinosa de la asta dorsal de la médula espinal y en las neuronas periféricas que llevan información nociceptiva aferente, reduciendo la transmisión nociceptiva desde la periferia (Pathan y Williams, 2012).

Los receptores opioides están acoplados a proteínas G inhibitorias y su activación provoca la inhibición de la adenilciclase y, por tanto, reduce la formación de AMPc. En consecuencia, a nivel presináptico, se inhiben los canales de calcio y se reduce la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato, sustancia P) y, a nivel postsináptico, se inhibe la excitabilidad de las neuronas nociceptivas mediante la hiperpolarización de las membranas neuronales por la activación de canales de potasio (Pan et al., 2008; Pathan y Williams, 2012; Jamison y Mao, 2015).

Dado que los receptores opioides no solo se encuentran en el sistema nervioso, sino que están distribuidos por otras localizaciones, provocan otros efectos además de analgesia (Volpe et al., 2011; Pathan y Williams, 2012), como sedación, excitación, depresión respiratoria, bradicardia, vómito (morfina), efecto antitusígeno, reducción de la motilidad gastrointestinal y alteraciones de la termorregulación (Adler et al., 1988; Pascoe, 2000; Jamison y Mao, 2015; Williamson et al., 2018). Por otro lado, los opioides también reducen la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios (Reilly et al., 2013; Williamson et al., 2017). Los efectos adversos duran poco gracias a su vida media corta; además, pueden ser revertidos con la administración del antagonista específico naloxona (Simon y Steagall, 2017).

Los opioides en anestesia se administran habitualmente en combinación con otros sedantes, tranquilizantes y anestésicos aprovechando los efectos sedantes y analgésicos aditivos o sinérgicos que ocurren entre ellos (Monteiro et al., 2008; Chabot-Doré et al., 2015; Monteiro et al., 2016; White y Yates, 2017; Nishimura et al., 2018). Estas combinaciones permiten reducir las dosis de los fármacos y, potencialmente, los efectos adversos.

1.3.2. Uso clínico de la metadona

La metadona es un opioide agonista puro de los receptores μ registrado para su uso en perros y gatos¹ con gran potencia analgésica, que tiene una eficacia similar a la morfina pero con menos efectos adversos como la náusea y el vómito (Monteiro et al., 2008). También se le atribuyen efectos analgésicos adicionales por el antagonismo no competitivo sobre los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA) (Holtman y Wala,

¹ https://cimavet.aemps.es/cimavet/pdfs/es/p/2466+ESP/P_2466+ESP.pdf

2007). La metadona se utiliza frecuentemente como analgésico en pequeños animales (Epstein et al., 2015; Hunt et al., 2015; Shah et al., 2018) pero también se incluye rutinariamente en la premedicación anestésica para aprovechar el efecto potenciador que se produce cuando se combina con fármacos tranquilizantes y sedantes (Monteiro et al., 2008; Cardoso et al., 2014; Bitti et al., 2017). Tras la administración IV, tiene una vida media de eliminación de cuatro horas aproximadamente en el perro (Ingvast-Larsson et al., 2010) y, a las dosis recomendadas ($0,2 - 1 \text{ mg kg}^{-1}$), no produce efectos adversos cardiovasculares clínicamente relevantes (Stanley et al., 1980; Murrell, 2011; Bitti et al., 2017). En animales anestesiados, la metadona produce la reducción de las frecuencias cardíaca y respiratoria, que se pueden tratar con la administración de anticolinérgicos como la atropina y el inicio de la ventilación mecánica, respectivamente (Stanley et al., 1980; Murrell, 2007; Murrell, 2011).

1.4. COMBINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA CON METADONA

Estudios previos confirman que la combinación de agonistas α_2 con otros fármacos puede reducir sus efectos cardiovasculares y mantener, o incluso potenciar, los efectos sedantes (Dart, 1999; Monteiro et al., 2008; Cardoso et al., 2014). Un ejemplo de ello es la combinación de dexmedetomidina y metadona, que se puede administrar para proporcionar sedación y analgesia. Por lo tanto, la administración conjunta de estos dos fármacos se utiliza con frecuencia como premedicación antes de la anestesia general (Navarrete-Calvo et al., 2016; Bigby et al., 2017b; Dehuisse et al., 2017; Bustamante et al., 2018). Los efectos sedante y analgésico de la dexmedetomidina y la metadona se han comparado con otras combinaciones similares que incluyen otros opioides y sedantes (Canfrán et al., 2016; Nishimura et al., 2018; Trimble et al., 2018). En general,

dichas combinaciones producen sedación con un inicio de acción entre 5 y 15 minutos con una duración entre 60 y 75 minutos. Lo cual concuerda con el perfil farmacocinético y las vidas medias de eliminación en perros para la dexmedetomidina y la metadona: 68 y 130 minutos, respectivamente (Di Cesare et al., 2019). Sin embargo, los resultados en cuanto al nivel de sedación en comparación con otros opioides como el butorfanol, la morfina o la petidina son desiguales (Nishimura et al., 2018).

Si bien la administración de dexmedetomidina con metadona puede potenciar la sedación y mejorar la analgesia de la primera, esta combinación no está exenta de producir efectos cardiorrespiratorios adversos (Canfrán et al., 2016). Por lo tanto, la adición de otros sedantes o anestésicos podría potenciar los efectos sedantes de la combinación, permitiendo emplear dosis más bajas de dexmedetomidina, de manera que se reduzca el impacto cardiovascular (Pypendop y Verstegen, 1998).

La sedación en perros, ya sea para llevar a cabo procedimientos clínicos menores en los que se requiere cierta inmovilización del animal, ya sea como premedicación anestésica previa a la anestesia general, se realiza administrando los fármacos por vía parenteral. Normalmente, en el perro, se prefieren las vías SC e IM porque son técnicas más sencillas. En esta especie, la administración de la dexmedetomidina está autorizada por las vías IM, IV y bucal^{2,3}, mientras que la de metadona está autorizada por las vías SC, IM e IV⁴. Por lo tanto, es recomendable que la administración IM de los dos fármacos, dexmedetomidina y metadona, se realice simultáneamente en la misma jeringa, para reducir el malestar producido por la inyección.

² <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/detalle.html?nregistro=3453%20ESP>

³ <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/detalle.html?nregistro=EU/2/15/181/001>

⁴ <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/detalle.html?nregistro=3664%20ESP>

Algunos fármacos sedantes o anestésicos que podrían añadirse a una combinación IM de dexmedetomidina y metadona en el perro son la acepromacina, la alfaxalona y la ketamina. Por consiguiente, sería interesante comparar la sedación producida por la dexmedetomidina y la metadona cuando se administran en combinación con cada uno de los otros fármacos planteados.

1.5. ACEPROMACINA

La acepromacina es una fenotiacina que se administra como tranquilizante en varias especies animales (LeBlanc, 1991; Valverde et al., 2004; Posner, 2009; Bortolami et al., 2013). Su efecto sedante o tranquilizante se produce por reducción de la transmisión nerviosa producida por el antagonismo de los receptores postsinápticos dopaminérgicos D2 en el cerebro. Estos receptores están acoplados a proteínas G inhibitoras de la adenilciclase y su activación produce la correspondiente señalización a nivel celular, similar a la producida por los agonistas $\alpha 2$ o los opioides (Posner, 2009).

La acepromacina se utiliza clínicamente como ansiolítico, para reducir las dosis de fármacos empleados para la inducción y el mantenimiento anestésicos y para mejorar la calidad de la recuperación anestésica (Heard et al., 1986; Love et al., 2007; Monteiro et al., 2016). En definitiva, la administración de acepromacina contribuye a la anestesia equilibrada. En perros, sólo produce tranquilización o sedación de leve a moderada (Monteiro et al., 2008); sin embargo, el efecto sedante se potencia cuando se combina con opioides (Monteiro et al., 2008; Bitti et al., 2017).

Los efectos adversos más relevantes de la acepromacina se producen a nivel vascular por el antagonismo de los receptores adrenérgicos $\alpha 1$, que produce vasodilatación e hipotensión (Ludders et al., 1983; Muir III y Hubbell, 1985). Este efecto

vasodilatador, que provoca que el flujo sanguíneo se distribuya más por los vasos sanguíneos periféricos que, por tanto, ceden más rápidamente calor al ambiente, junto con la depresión del centro termorregulador hipotalámico, pueden contribuir a la hipotermia del paciente. Otras acciones derivadas de la administración de acepromacina son sus efectos: antiemético, sobre todo, previamente a la administración de opioides (Valverde et al., 2004), antiarrítmico (Dyson y Pettifer, 1997) y antihistamínico (Hall et al., 2001).

1.5.1. Combinaciones sedantes con acepromacina

Numerosos trabajos han empleado la metadona u otros opioides combinados con acepromacina, valorando la sedación, la analgesia y la aparición de complicaciones como la apnea después de la inducción anestésica asociada a estas combinaciones (Monteiro et al., 2008; Hunt et al., 2013; Bigby et al., 2017b; Shah et al., 2018; Dehuisse et al., 2019b). Normalmente, la combinación de la acepromacina con el opioide se compara con un agonista α_2 con el mismo opioide. Sin embargo, el efecto de la administración simultánea de la dexmedetomidina y la acepromacina con opioides no se ha estudiado en profundidad en el perro. La administración IV de acepromacina, veinte minutos antes de la dexmedetomidina, amortigua levemente el impacto del agonista α_2 sobre la presión arterial, pero no afecta a la reducción de la frecuencia cardíaca ni al grado de sedación (Alvaides et al., 2008). En un estudio preliminar, la administración conjunta de acepromacina, medetomidina y metadona por vía IM también produjo una disminución de la presión arterial comparada con el mismo protocolo sin acepromacina; sin embargo, no se observaron diferencias en el grado de sedación (Peláez et al., 2015).

1.6. KETAMINA

La ketamina es una ciclohexamina que se utiliza frecuentemente para la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Produce lo que se conoce como anestesia disociativa, mediante el antagonismo no competitivo de los receptores NMDA (Horwitz, 1977; White et al., 1982; Haskins et al., 1985). El NMDA es un receptor ionotrópico compuesto por cuatro subunidades que forman un canal iónico que se activa mediante la unión de un ligando. El ligando es el glutamato, un neurotransmisor excitatorio que, junto con la glicina como co-agonista, provoca la apertura del canal. Esto permite la entrada de iones de calcio y sodio, la salida de potasio y genera una señal eléctrica (Whittem et al., 2017). Este receptor desempeña un papel importante en la transmisión sináptica y la plasticidad durante el aprendizaje y la memoria (Annetta et al., 2005; Traynelis et al., 2010). La importancia de estos receptores en anestesia radica en su participación en el procesamiento de la información nociceptiva, la plasticidad neuronal y la inducción y mantenimiento de la sensibilización al dolor, tanto a nivel central, como periférico y visceral (Petrenko et al., 2003; Annetta et al., 2005). Por todo ello, la ketamina no solo se emplea por su efecto sedante y anestésico, sino también como analgésico para la prevención y el tratamiento del dolor crónico y neuropático (Petrenko et al., 2003; Vlerick et al., 2018). Además de la interacción con el glutamato en los receptores NMDA, la ketamina interacciona con otros receptores farmacológicos para producir sus efectos, como son los receptores opioides (μ y κ), los receptores para el glutamato de tipo no NMDA, los receptores colinérgicos, tanto nicotínicos como muscarínicos, los receptores monoaminérgicos, y los canales para el sodio y el calcio.

El efecto anestésico característico de las ciclohexaminas como la ketamina hace referencia a la disociación funcional que provocan entre el sistema límbico y el talamocortical (White et al., 1982). Al contrario que otros agentes inductores, sólo produce un sueño superficial y se caracteriza por proporcionar una analgesia potente, estimulación cardiovascular por aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, broncodilatación, tono normal o aumentado de la musculatura esquelética, presencia de reflejo laríngeo y capacidad de respuesta normal a la concentración de dióxido de carbono (Haskins et al., 1985; Annetta et al., 2005). Algunos de los efectos adversos relacionados con la administración de ketamina incluyen los efectos psicotomiméticos, descritos en personas, como alucinaciones y sueños vívidos, aumento del tono muscular, movimientos espontáneos y salivación (Haskins et al., 1985; Kohrs y Durieux, 1998; Wagner et al., 2002; Fogaca et al., 2019). Cabe destacar la disforia que puede ocurrir durante la recuperación anestésica, entendiendo aquella como un estado de agitación, con movimientos corporales descoordinados y/o vocalización, y que puede estar relacionada con la interacción de la ketamina con los receptores opioides μ y κ (Annetta et al., 2005).

1.6.1. Combinaciones sedantes con ketamina

La combinación de ketamina y agonistas α_2 con o sin opioides se ha estudiado ampliamente en perros (Moens y Fargetton, 1990; Tomizawa et al., 1997; Ko et al., 2000a; Ueyama et al., 2008; Barletta et al., 2011; Ko et al., 2013). Cuando se combina con medetomidina, la ketamina contrarresta el efecto de reducción de la frecuencia cardíaca producido por el agonista α_2 (Moens y Fargetton, 1990; Serteyn et al., 1993). La sedación producida por la medetomidina y la ketamina es similar a la que se produce

con medetomidina y butorfanol (Ko et al., 2000a); sin embargo, el efecto anestésico y analgésico de la segunda combinación se potencia y se prolonga cuando se le añade ketamina (Tomizawa et al., 1997). La administración IM de ketamina en combinación con dosis bajas de dexmedetomidina y metadona en el perro no ha sido aún investigada.

1.7. ALFAXALONA

La alfaxalona es un esteroide neuroactivo cuyas propiedades anestésicas resultan de la modulación de los receptores inhibitorios GABA_A y que tiene un amplio margen terapéutico (Lau et al., 2013). El GABA_A es un receptor ionotrópico cuyo ligando es el ácido-γ-amino butírico (GABA). La apertura del canal iónico permite la entrada de cloro en la célula neuronal, provocando la hiperpolarización de la membrana postsináptica y, reduciendo así, la actividad del sistema nervioso (Whittem et al., 2017). La unión alostérica de la alfaxalona al receptor GABA_A provoca este efecto e inhibe las vías responsables de la excitación nerviosa y la consciencia, produciendo una inducción anestésica rápida y suave, de corta duración (Ferre et al., 2006). El perfil anestésico de la alfaxalona es similar al del propofol, otro anestésico general inyectable, y su efecto se puede potenciar cuando se combina con otros sedantes y analgésicos (Liao et al., 2017; Bennett et al., 2019; Miller et al., 2019).

El uso de la alfaxalona está autorizado en muchos países europeos para la inducción y el mantenimiento anestésico IV en perros y gatos. Actualmente, la administración IM está autorizada para gatos, pero no para perros, en Australia y Nueva Zelanda⁵. El efecto anestésico por vía IM es dependiente de la dosis y la depresión cardiovascular que produce es mínima (Tamura et al., 2015b; Maney, 2017; Cruz-Benedetti et al., 2018). La

⁵ <http://websvr.infopest.com.au/LabelRouter?LabelType=L&Mode=1&ProductCode=52881>

administración IV en perros produce el aumento de la frecuencia cardíaca y la reducción de la resistencia vascular periférica de manera dependiente de la dosis. Sin embargo, estos efectos son mínimos a dosis entre 2 y 6 mg kg⁻¹ (Muir et al., 2008), y no se observan con dosis inferiores (1 - 2 mg kg⁻¹) por vía IM (Maney, 2017). A pesar de la estabilidad cardiovascular y la corta duración del efecto anestésico que proporciona una rápida recuperación, la alfaxalona administrada para el mantenimiento IV en infusión continua a la dosis recomendada por el fabricante (0,15 mg kg⁻¹ min⁻¹) produce una anestesia superficial con recuperaciones de mala calidad. Estas se caracterizan por la aparición de excitación que requieren de la sedación del animal al final de la anestesia (Dehuisse et al., 2017; Dehuisse et al., 2019a). Otros efectos indeseables, como la aparición de temblores musculares, deambulación inestable, extensión de extremidades y pedaleo, también se observan cuando se administra alfaxalona por vía IM (Tamura et al., 2015b; Maney, 2017).

1.7.1. Combinaciones sedantes con alfaxalona

La administración de alfaxalona IM se ha estudiado en el perro en combinación con otros sedantes y analgésicos. La alfaxalona asociada con medetomidina y butorfanol (Tamura et al., 2016), o con midazolam y metadona (Micieli et al., 2017), produce anestesia, sin provocar una depresión cardiorrespiratoria clínicamente relevante. Cuando la alfaxalona y el butorfanol se combinan con dexmedetomidina por vía IM, producen una sedación más potente que cuando se combinan con acepromacina o midazolam (Murdock et al., 2020). Recientemente, se ha comprobado que la administración de dexmedetomidina y metadona como sedación preanestésica IM, previamente al mantenimiento IV con alfaxalona, proporciona una mayor estabilidad y

requiere una dosis inferior de anestésico, comparada con la premedicación con acepromacina y metadona en perras sometidas a ovariectomía (Dehuisser et al., 2019b). En gatos, la administración IM de dosis relativamente altas de dexmedetomidina ($15 \mu\text{g kg}^{-1}$), con metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) y alfaxalona (3 mg kg^{-1}), produce anestesia y una recuperación de buena calidad comparable a la producida por dexmedetomidina, metadona y ketamina (3 mg kg^{-1}) en hembras sometidas a ovariectomía (Fernández-Parra et al., 2017). Sin embargo, no hay estudios que hayan comprobado el efecto de la alfaxalona cuando se combina con dexmedetomidina y metadona simultáneamente, administradas por vía IM en perros.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

Los estudios previos que han evaluado el efecto de la adición de fármacos sedantes o anestésicos, como acepromacina, ketamina o alfaxalona, a combinaciones de agonistas α_2 y opioides, sugieren un efecto potenciador de la sedación. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos han estudiado dosis de agonistas α_2 más elevadas que las que se emplean clínicamente en la actualidad. El uso de dosis inferiores de agonistas α_2 tiene como objetivo aumentar el margen de seguridad mediante la reducción de los efectos adversos, pero se desconoce si se potenciará también el efecto sedante cuando se combinan con otros fármacos. La hipótesis planteada en este estudio es que los citados fármacos (acepromacina, ketamina o alfaxalona) podrían asociarse a la combinación de metadona con una dosis baja de dexmedetomidina en perros para conseguir un efecto sedante más potente. Por lo tanto, se plantearon los siguientes objetivos como tres estudios experimentales independientes:

- Comprobar, en estudios independientes, si la adición de acepromacina, ketamina y alfaxalona, a una combinación IM de metadona con una dosis baja de dexmedetomidina en perros, influye en las características relacionadas con la sedación (inicio de acción, duración del decúbito, intensidad), valorando si se potencia el efecto, así como la duración y la calidad de la recuperación.
- Como objetivos secundarios se evaluaron la respuesta de los animales a estímulos nociceptivos y el efecto de las combinaciones sobre la FP, la FR, la SpO₂, la PANI y la temperatura, que se monitorizan clínicamente de rutina.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Según los objetivos propuestos, el proyecto se llevó a cabo en tres estudios experimentales, prospectivos, ciegos y aleatorios. El primer estudio se realizó con animales que se encontraban en la fase final de otro proyecto aprobado por el comité de ética de experimentación animal (CEEA) de la UCM y autorizado por la Comunidad de Madrid con el código PROEX 329/15. El estudio previo era de parasitología, y en él los animales se dividieron en cinco grupos, de los cuales, cuatro fueron infestados con *Leishmania infantum*. De los cuatro grupos infestados, tres recibieron tratamiento, uno de los grupos con un fármaco empleado en tratamientos convencionales y los otros dos con sendas dosis de un fármaco desconocido, en estudio. El tiempo transcurrido desde la última dosis del tratamiento antiparasitario hasta la administración de los sedantes fue de un mínimo de 3 meses.

El segundo y tercer estudios fueron cruzados y, si bien fueron independientes entre sí, recibieron la aprobación previa del CEEA del Hospital Clínico Veterinario Complutense (UCM) y la aprobación de la Comunidad de Madrid de forma conjunta, con el código PROEX 302/16.

En cada estudio se añadió un fármaco diferente a la combinación de dexmedetomidina y metadona: acepromacina en el primero, ketamina en el segundo y alfaxalona en el tercero. La metodología empleada para evaluar la sedación fue similar en todos los casos y las diferencias puntuales se señalarán cuando proceda.

3.1. ANIMALES

Se utilizaron perros adultos de la raza Beagle criados para experimentación, con pesos entre 12 y 15 kg. La distribución de número, sexo y edad por estudios fue la siguiente:

- Primer estudio ($n = 20$): todas ellas hembras de entre 18 y 20 meses de edad. Inicialmente fueron 23 animales, pero tres de ellos fueron excluidos (*ver Resultados, apartado 4.1.*).
- Segundo estudio ($n = 6$): cuatro machos y dos hembras, de entre 83 y 96 meses de edad.
- Tercer estudio ($n = 6$): cinco machos y una hembra, de entre 63 y 96 meses de edad.

Los animales fueron adquiridos de criadores autorizados⁶. Se alojaron en grupos de dos a cuatro individuos en jaulas provistas de casetas de 3 x 6 metros cuadrados con el techo transparente como enriquecimiento ambiental. Se les proporcionó alimento⁷ dos veces al día y agua *ad libitum*. El alojamiento recibía luz natural, y la temperatura ambiental se mantuvo entre 20 y 24 °C. Todos los animales que se incluyeron en el proyecto se consideraron sanos en función de una exploración física completa normal y por la ausencia de signos clínicos y alteraciones relevantes en el análisis sanguíneo (hemograma y perfil bioquímico), realizados antes de comenzar los experimentos. En el caso de los animales sometidos a anestesia general (primer estudio), también se realizó un electrocardiograma (ECG) previo y se comprobó que no presentaba alteraciones. Los

⁶ Envigo (Gannat, Francia): para los perros del primer estudio e Isoquimen S.L. (Barcelona, España) para los animales del segundo y tercer estudio.

⁷ *Advanced fitness adult medium*, Hill's Pet Nutrition, Madrid, España.

animales que presentaran algún tipo de sintomatología clínica relacionada con la leishmaniosis o alteraciones relevantes del análisis sanguíneo o del ECG serían excluidos del estudio.

3.2. DISEÑO EXPERIMENTAL

3.2.1. Administración de los sedantes

Los animales fueron asignados de forma aleatoria a los grupos de tratamiento mediante la utilización de un recurso electrónico en línea⁸. Aproximadamente 12 horas antes del comienzo del estudio se les dejó en ayuno de comida, pero no de agua. Para facilitar su aclimatación al lugar de trabajo, diez minutos antes de la administración de los sedantes, se pesó al animal y se le trasladó a una sala de ambiente tranquilo y luz tenue donde se llevarían a cabo las valoraciones. Allí se le rasuraron ambas extremidades anteriores en la zona de proyección de la vena cefálica, para que, en caso de no conseguir colocar el catéter IV en una extremidad, evitar el ruido provocado por el rasurado de la otra extremidad y su posible interferencia en el estudio de la sedación. En el período de aclimatación del segundo y el tercer estudio, también se le colocó un manguito en el tarso (con un ancho del 40% del perímetro de la extremidad, aproximadamente) para monitorizar la presión arterial. Tras la preparación de las combinaciones sedantes (*ver apartados "3.2.1.1", "3.2.1.2." y "3.2.1.3"*), el investigador ciego al tratamiento preparado, realizó la toma de valores basales (T0) del grado de sedación, de las variables fisiológicas y de la respuesta al pinzamiento de la cola. A

⁸ www.randomization.com, actualmente <http://www.jerrydallal.com/random/assign.htm> (último acceso 26 de marzo de 2020).

continuación, administró el tratamiento correspondiente en la musculatura del cuello con la misma jeringa⁹ con la que se habían preparado los fármacos y una aguja de 23G¹⁰, y calificó la respuesta a la inyección como presente (movimiento brusco de la cabeza, intención de morder, intento de huida o vocalización) o ausente. No se empleó ningún método adicional para mantener la temperatura del animal durante el estudio de la sedación.

3.2.1.1. Combinación sedante del primer estudio:

A todos los animales se les administró una combinación IM de dexmedetomidina¹¹ (2 $\mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona¹² (0,3 mg kg^{-1}). Para un grupo (ACP), compuesto por 10 perras, se añadió acepromacina¹³ (0,02 mg kg^{-1}) a la combinación en la misma jeringa. Para el otro grupo (Control), compuesto por otras 10 perras, se añadió suero salino¹⁴ (NaCl al 0,9 %) hasta conseguir el mismo volumen final en todos los casos (0,004 mL kg^{-1}). Un colaborador preparó la combinación en una misma jeringa de 1 mL. Todos los experimentos tuvieron lugar entre las 10:00 y las 15:00, en una sala con una temperatura ambiente entre 15,5 y 29 °C.

3.2.1.2. Combinación sedante del segundo estudio:

A todos los animales se les administró una combinación IM de dexmedetomidina (3 $\mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona (0,3 mg kg^{-1}) junto con ketamina¹⁵ a 1 mg kg^{-1} (K1), con ketamina a 2 mg kg^{-1} (K2) y con suero salino (K0), con un período de lavado entre cada tratamiento

⁹ Injekt, BBraun VetCare, Barcelona, España.

¹⁰ Sterican, BBraun VetCare, Barcelona, España.

¹¹ Dexdomitor 0,1 mg ml^{-1} , Esteve, Barcelona, España.

¹² Metasedin 10 mg ml^{-1} , Esteve, Barcelona, España.

¹³ Calmo Neosan 5 mg ml^{-1} , Boehringer Ingelheim, Barcelona, España.

¹⁴ Fisiovet, BBraun VetCare, Barcelona, España.

¹⁵ Imalgene 50 mg ml^{-1} , Boehringer Ingelheim Animal Health, Barcelona, España.

de, al menos, una semana. El mismo colaborador preparó la combinación en una misma jeringa de 2 mL ajustada con suero salino para contener el mismo volumen final (0,1 mL kg^{-1}), según procediera. Todos los experimentos tuvieron lugar entre las 10:00 y las 19:00, en una sala tranquila con una temperatura ambiente entre 20 y 25 °C.

3.2.1.3. Combinación sedante del tercer estudio:

A todos los animales se les administró una combinación IM de dexmedetomidina (3 $\mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona (0,3 mg kg^{-1}) junto con alfaxalona (Alfaxan 10 mg mL^{-1} , Jurox UK Limited, Reino Unido) a 0,5 mg kg^{-1} (A0,5), con alfaxalona a 1 mg kg^{-1} (A1) y con suero salino (A0), con un período de lavado entre cada tratamiento de, al menos, una semana. El mismo colaborador preparó la combinación en una misma jeringa de 2 mL ajustada con suero para contener el mismo volumen final (0,16 mL kg^{-1}), según procediera. Todos los experimentos tuvieron lugar entre las 9.00 y las 18.00, en una sala tranquila con una temperatura ambiente entre 20,5 y 24,5 °C.

3.2.2. Valoración de la sedación y la recuperación

El mismo evaluador ciego a los tratamientos administrados realizó todas las valoraciones. El grado de sedación se evaluó mediante el empleo de una escala descriptiva (modificada de Gurney et al., 2009; **tabla 1**) con valores entre 0 y 15, siendo el valor más alto el que indica el mayor grado de sedación. La escala evalúa la postura espontánea, el reflejo palpebral, la posición del globo ocular, la respuesta al sonido (mediante una palmada aproximadamente 30 – 40 cm por detrás del perro), resistencia a la colocación en decúbito lateral y la apariencia general de sedación.

Tabla 1 - Escala empleada para la valoración de la sedación.

CRITERIO		VALOR
Postura espontánea	En estación	0
	Decúbito esternal	1
	Decúbito lateral	2
Reflejo palpebral	Rápido	0
	Lento	1
	Ausente	2
Posición del globo ocular	Central	0
	Rotado	2
Respuesta al ruido (palmada)	Mueve el cuerpo	0
	Mueve la cabeza	1
	Mueve la oreja	2
	No reacciona	3
Resistencia al decúbito lateral	Alta (se queda en estación)	0
	Sujeción moderada	1
	Sujeción suave	2
	Sin resistencia	3
Apariencia	No hay sedación aparente	0
	Sedación leve	1
	Sedación moderada	2
	Muy sedado	3
Máxima puntuación posible		15

Adaptada de Gurney et al., 2009 (traducida del inglés).

El grado de sedación se valoró antes de la inyección (T0), 5 minutos después y, cada 10 minutos, hasta los 35 minutos posteriores a la inyección en el estudio con acepromacina (T5, T15, T25 y T35) y hasta los 45 minutos posteriores a la inyección en los otros dos estudios (T5, T15, T25, T35 y T45). La respuesta a la palmada incluida en la valoración de la sedación se realizó siempre inmediatamente después de la toma de valores de las variables fisiológicas, para reducir la interferencia con las mismas.

Además del grado de sedación también se monitorizaron:

- El inicio de la sedación, considerado como el tiempo que transcurría desde la inyección IM hasta que el animal se encontrara en decúbito esternal o lateral, durante la valoración del grado de sedación.
- La duración de la sedación, considerada como el tiempo durante el cual el animal permaneció tumbado, en decúbito esternal o lateral.

La recuperación de la sedación se consideró cuando el perro recuperó la posición en estación después de la administración del tratamiento. La valoración de la calidad de la recuperación se realizó mediante el empleo de una escala que incluía la apariencia general del perro y el grado de ataxia (Sams et al., 2008; **tabla 2**), con valores entre 0 y 3, siendo 3 la recuperación de peor calidad.

Tabla 2 - Escala empleada para la valoración de la calidad de la recuperación.

VALOR	DESCRIPCIÓN
0	Perfecta, camina sin ataxia, suave, sin complicaciones.
1	Buena, camina con mínima ataxia, sin complicaciones.
2	Aceptable, camina con ataxia moderada, recuperación difícil.
3	Brusca, camina con ataxia considerable o arrastrándose.

Fuente: Sams et al., 2008 (traducida del inglés).

Durante la recuperación, el evaluador supervisó al perro, sin interactuar con él, y anotando la aparición de cualquier efecto adverso como la disforia, considerada como un comportamiento de agitación, con movimientos bruscos o descoordinados de la cabeza o de las extremidades, o la emisión de vocalizaciones. En el primer estudio, en el

caso de observar disforia durante la recuperación, el evaluador administró dexmedetomidina (*ver apartado "3.2.5.6."*); en el segundo y tercer estudios, acompañó al perro y lo sujetó si era preciso.

3.2.3. Evaluación de la respuesta ante un estímulo nociceptivo

Para estimar el grado de analgesia producido por las combinaciones sedantes, se provocó un estímulo nociceptivo mediante el pinzamiento de la cola con un fórceps intestinal curvo¹⁶ de 10 cm cerrado hasta el primer diente. El fórceps se colocó a lo largo de los 10 cm más distales de la cola del perro alternando la zona de pinzamiento entre una valoración y otra, durante 30 segundos o hasta observar una respuesta evidente (**figura 2**). Esta se consideró como un movimiento brusco, el pedaleo de alguna extremidad, el volteo de la cabeza hacia atrás, la puesta en estación o la emisión de vocalizaciones. El movimiento de la cola durante el pinzamiento o inmediatamente después de retirar el fórceps no se consideró una respuesta evidente. Adicionalmente, a los 20 minutos de la administración del tratamiento (T20) en el segundo y tercer estudios, y a los 35 minutos (T35) en el primer estudio, se colocó un catéter¹⁷ de 22G en la vena cefálica y se valoró la respuesta del animal al procedimiento, mediante una escala previamente descrita (Valverde et al., 2004), entre 0 y 2. Se consideró un 0 como ausencia de resistencia, un 1 como respuesta con una leve vocalización o retirada de la extremidad, y un 2 como evidente vocalización o retirada de la extremidad. La introducción del catéter IV se realizó justo después de la monitorización de las variables fisiológicas para no interferir con la misma.

¹⁶ *Veterinary Instrumentation*, Sheffield, Reino Unido.

¹⁷ Terumo Surflo, Terumo Europe NV, Leuven, Bélgica.

Figura 2 - Fotografía del pinzamiento de la cola con un fórceps intestinal curvo.



En función de la experiencia clínica previa con la duración de la sedación producida por los fármacos empleados en el estudio, la monitorización se llevó a cabo durante 35 minutos en el primer estudio (acepromacina), para que los animales aún conservaran cierto grado de sedación antes de la inducción anestésica, y durante 45 minutos después de la inyección del tratamiento en los estudios sin anestesia general.

3.2.4. Monitorización de las variables fisiológicas durante la sedación

Las variables fisiológicas monitorizadas durante la sedación fueron las siguientes:

- Frecuencia de pulso (FP), mediante la palpación de pulsaciones en la arteria dorso-pedal durante 15 segundos y multiplicando el resultado obtenido por cuatro.
- Frecuencia respiratoria (FR) mediante la observación de los movimientos respiratorios del tórax durante 15 segundos y multiplicando el resultado por cuatro. La taquipnea se consideró como una FR superior a 40 respiraciones por

minuto (rpm), mientras que el jadeo se consideró como una respiración con ventilaciones rápidas y cortas, con la lengua exteriorizada y con el animal consciente.

- Saturación de oxígeno por la hemoglobina (SpO₂) mediante la colocación de la pinza de pulsioximetría de un monitor multiparamétrico¹⁸ colocada en el labio superior desde el momento en que el animal lo permitiera.
- Presión arterial no invasiva (PANI) mediante el método oscilométrico de alta definición¹⁹.
- Temperatura rectal mediante la introducción de un termómetro digital²⁰.

Mientras la SpO₂ se monitorizó de forma continua desde que el animal permitió la colocación de la pinza de pulsioximetría, la FP, la FR y la PANI se monitorizaron justo antes de la inyección de los sedantes (T0) y, cada 5 minutos, hasta los 35 minutos posteriores a la inyección en el estudio con acepromacina (T5, T10, T15, T20, T25, T30 y T35) (**figura 3**) y, hasta los 45 minutos posteriores a la inyección en los otros dos estudios (T5, T10, T15, T20, T25, T30, T35, T40 y T45) (**figuras 4 y 5**). La temperatura se midió en T0, en T5 y, cada 10 minutos, hasta el final de la valoración de la sedación: T35 para el primer estudio y T45 para los otros dos. Cuando la SpO₂ fue inferior al 95 % se administró oxígeno con mascarilla²¹ (4 L min⁻¹) mediante un circuito T de Ayre²².

En resumen, cuando las valoraciones coincidían en el tiempo (T0, T5, T15, T25, T35 y T45), el orden de la evaluación fue el siguiente: en primer lugar, la sedación (excepto

¹⁸ IPM12, *Mindray Medical International*, Shenzhen, China.

¹⁹ *PetMAP graphic II*, Ramsey Medical, Inc, FL, Estados Unidos.

²⁰ *Henry Schein, Inc*, NY, Estados Unidos.

²¹ Kruuse, Langeskov, Dinamarca.

²² Intersurgical, Madrid, España.

la respuesta a la palmada); en segundo lugar, la monitorización de variables fisiológicas; en tercer lugar, la cateterización venosa (solo en T20) y, por último, las respuestas a la palmada y al pinzamiento de la cola.

3.2.5. Anestesia general en el primer estudio

La fase final del estudio de parasitología, en el que estaban involucradas las perras del primer estudio de sedación (acepromacina), requería de anestesia general para realizar la biopsia de un ganglio periférico (poplíteo) y una laparotomía media para la toma de biopsia del bazo. Al finalizar los estudios experimentales, todas las perras serían incorporadas a un programa de adopción. Para facilitar la adopción también se programó su esterilización, por lo tanto, se realizó la ovariectomía bilateral a través de la laparotomía, durante la misma anestesia general.

3.2.5.1. Inducción anestésica

Después de la toma de valores 35 minutos tras la inyección de los sedantes (T35), se cateterizó la vena cefálica con un catéter de 22G, evaluando la resistencia a la cateterización como se ha descrito previamente. Los monitores utilizados durante la sedación se retiraron y se incorporó la monitorización de la estación de anestesia empleada para el mantenimiento anestésico (*ver apartados "3.2.5.2." y "3.2.5.3"*). Antes de inducir la anestesia general con propofol²³, se preoxigenó al animal con oxígeno al 100% (3 L min⁻¹) con mascarilla durante 5 minutos. El propofol se administró en bolos IV de 0,5 mg kg⁻¹ durante 15 segundos. Treinta segundos después de la administración del bolo se valoraron el reflejo palpebral, el tono mandibular, el reflejo

²³ Propofol Lipuro 1%, BBraun VetCare, Barcelona, España.

deglutorio y la posibilidad de intubación endotraqueal. Se anotó la cantidad de propofol necesaria para conseguir la intubación en cada grupo de tratamiento y la aparición de apnea, considerada como un cese de la ventilación superior a 30 segundos. La persona que administró el propofol fue la misma que evaluó la sedación y, por tanto, era ciega al tratamiento administrado. La intubación se realizó con tubos endotraqueales de cloruro de polivinilo de entre 7 y 8 mm de diámetro interno²⁴.

3.2.5.2. Mantenimiento anestésico

Una vez realizada la intubación se conectó al animal mediante un circuito circular pediátrico a una estación de anestesia²⁵ para llevar a cabo el mantenimiento anestésico con isoflurano²⁶ vaporizado en oxígeno y aire (50:50) por vía inhalatoria. Inicialmente, se mantuvieron concentraciones de isoflurano espirado ($E_{t_{ISO}}$) de 1,3% y se fue ajustando este valor en función del criterio clínico del anestesista. Se administró ringer lactato²⁷ ($5 \text{ mL kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) como fluidoterapia intraoperatoria. Para favorecer el mantenimiento de la T^a de los animales se empleó una manta de agua circulante²⁸ como método de calentamiento pasivo.

3.2.5.3. Monitorización intraoperatoria

La monitorización intraoperatoria se realizó con la misma estación de anestesia y consistió en: el ECG continuo, la SpO_2 colocando la pinza del sensor en la lengua, las presiones arteriales sistólica, media y diastólica (PAS, PAM y PAD, respectivamente)

²⁴ Kruuse, Langeskov, Dinamarca.

²⁵ Julian Dräger, Lübeck, Alemania.

²⁶ Iso Vet, BBraun VetCare, Barcelona, España.

²⁷ Lactato-ringer Vet, BBraun VetCare, Barcelona, España.

²⁸ Gaymar T/Pump TP500, New York, Estados Unidos.

medidas mediante el método oscilométrico con el manguito colocado en un tarso, la concentración espirada de dióxido de carbono ($EtCO_2$), la T^a corporal de manera continua mediante una sonda esofágica y la Et_{ISO} .

3.2.5.4. Acciones intraoperatorias adicionales relativas a la anestesia

En caso de que la $EtCO_2$ fuera superior a 55 mmHg o si el perro presentara taquipnea ($FR > 40$ rpm), se inició la ventilación mecánica controlada por volumen, con un volumen corriente o *tidal* de 10 mL kg^{-1} , una relación inspiración:expiración de 1:2, sin presión positiva al final de la expiración y una FR que permitiera mantener la $EtCO_2$ entre 35 y 45 mmHg, normalmente entre 10 y 20 rpm. En caso de que la PAM fuera inferior a 60 mmHg durante más de 3 minutos, se inició una infusión IV de dopamina²⁹ ($5 - 10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$) variando la dosis según el efecto observado. En caso de que la T^a corporal disminuyera de 37°C , se aplicó el calentamiento activo del animal con aire caliente³⁰. En el caso de observar un aumento de la PAM o la FC por encima de un 20% con respecto a su valor actual durante más de 10 segundos, se administró analgesia de rescate IV con fentanilo³¹ ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$).

3.2.5.5. Procedimiento quirúrgico

Se colocó al animal en decúbito dorsal y se rasuraron el abdomen y la zona de proyección del ganglio poplíteo en una de las dos extremidades posteriores. A continuación, se preparó el campo quirúrgico de manera aséptica con varios lavados de alcohol y clorhexidina. El procedimiento quirúrgico se realizó mediante una laparotomía

²⁹ Dopamina Grifols, Barcelona, España.

³⁰ Bair Hugger, 3M España S.L., Madrid, España.

³¹ Fentanest, Kern Pharma, Barcelona, España.

por la línea abdominal media. En primer lugar, se realizó la ovariectomía bilateral con ligadura de las arteria y vena ováricas utilizando sutura monofilamento reabsorbible de gliconato de 2/0³². En segundo lugar, se tomó una biopsia incisional del bazo y se cerró la laparotomía en tres planos. Para la capa muscular y el subcutáneo se empleó la misma sutura reabsorbible de gliconato y, para la piel, se utilizó sutura no reabsorbible de poliamida de 2/0³³. Finalmente, se colocó al animal en decúbito lateral, se preparó el campo quirúrgico de forma aséptica en la extremidad previamente rasurada y se llevó a cabo la extirpación del ganglio poplíteo mediante una pequeña incisión en la piel, disección roma y posterior cierre del plano subcutáneo y la piel con sutura de gliconato 2/0 y de poliamida 2/0, respectivamente. Se recogieron los tiempos quirúrgico y anestésico totales. Todas las cirugías fueron llevadas a cabo por la misma cirujana.

Al final de la cirugía, inmediatamente antes del cierre del vaporizador, se infiltró bupivacaína³⁴ (2 mg kg⁻¹, dosis total) repartida entre las incisiones del abdomen y del ganglio poplíteo, y se administró carprofeno³⁵ por vía SC (4 mg kg⁻¹).

3.2.5.6. Recuperación anestésica

Una vez terminado el procedimiento quirúrgico se interrumpió la administración de isoflurano. La ventilación mecánica, cuando correspondiera, se retiró paulatinamente (reduciendo la ventilación por minuto) hasta observar ventilación espontánea. A continuación, se colocó al animal en decúbito lateral y se apuntaron los tiempos (en minutos) desde el cese de la administración de isoflurano (considerado como el fin de la

³² Monosyn, BBraun VetCare, Barcelona, España.

³³ Dafilon, BBraun VetCare, Barcelona, España.

³⁴ Bupivacaína 0,5%, BBraun VetCare, Barcelona, España.

³⁵ Rimadyl, Zoetis, Madrid, España.

anestesia), hasta la extubación (una vez recuperado el tono mandibular), hasta la recuperación del decúbito esternal y hasta la posición en estación.

Cuando el perro recuperó la posición en estación se evaluó la calidad de la recuperación con la misma escala que en los otros dos estudios (Sams et al., 2008). En caso de observar disforia durante este período se administró dexmedetomidina IV ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$) (**figura 3**).

Como tratamiento analgésico postoperatorio se administraron tramadol³⁶ por vía oral (50 mg) cada 12 horas, a las 6 horas de finalizar la cirugía y durante los dos primeros días posteriores a la cirugía, y carprofeno³⁷ por vía oral (25 mg) cada 12 horas, desde el día posterior a la cirugía y durante 5 días.

Como tratamiento antibiótico profiláctico se administró marbofloxacino³⁸ (2 mg kg^{-1}) por vía IV al inicio de la cirugía y durante los 5 días posteriores por vía oral (30 mg).

En las **figuras 3, 4 y 5** se representan los esquemas temporales de trabajo de cada uno de los estudios.

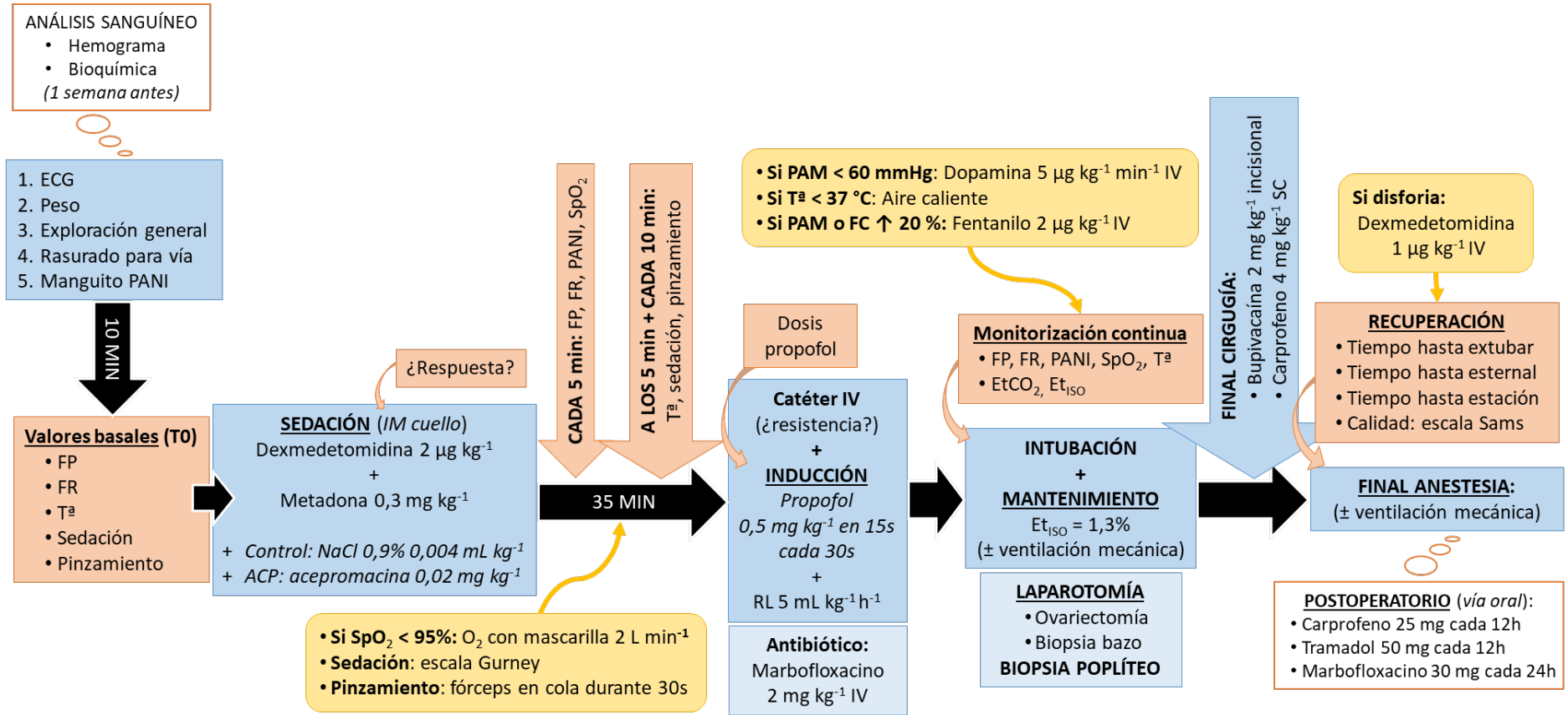
³⁶ Tramadol Normon, Madrid, España.

³⁷ Rimadyl, Zoetis, Madrid, España.

³⁸ Marbocyl, Vetoquinol, Madrid, España.

Figura 3 - Esquema temporal del primer estudio.

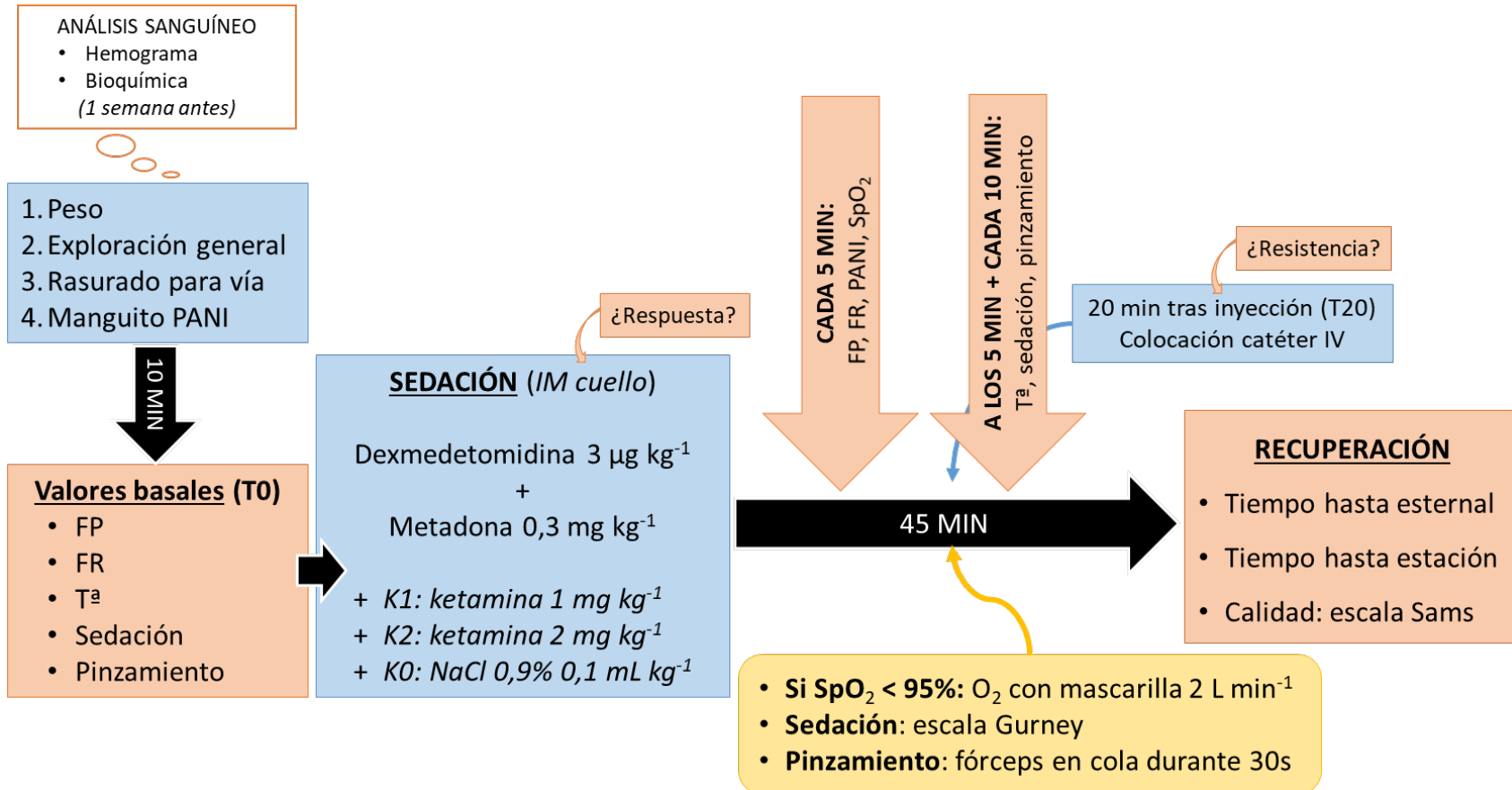
69



ECG: electrocardiograma, PANI: presión arterial no invasiva, MIN: minutos, FP: frecuencia de pulso, FR: frecuencia respiratoria, T^a: temperatura rectal, IM: intramuscular, SpO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina, RL: ringer lactato, IV: intravenoso, PAM: presión arterial media, FC: frecuencia cardíaca, EtCO₂: concentración espirada de dióxido de carbono, Et_{ISO}: concentración espirada de isoflurano.

Figura 4 - Esquema temporal del segundo estudio.

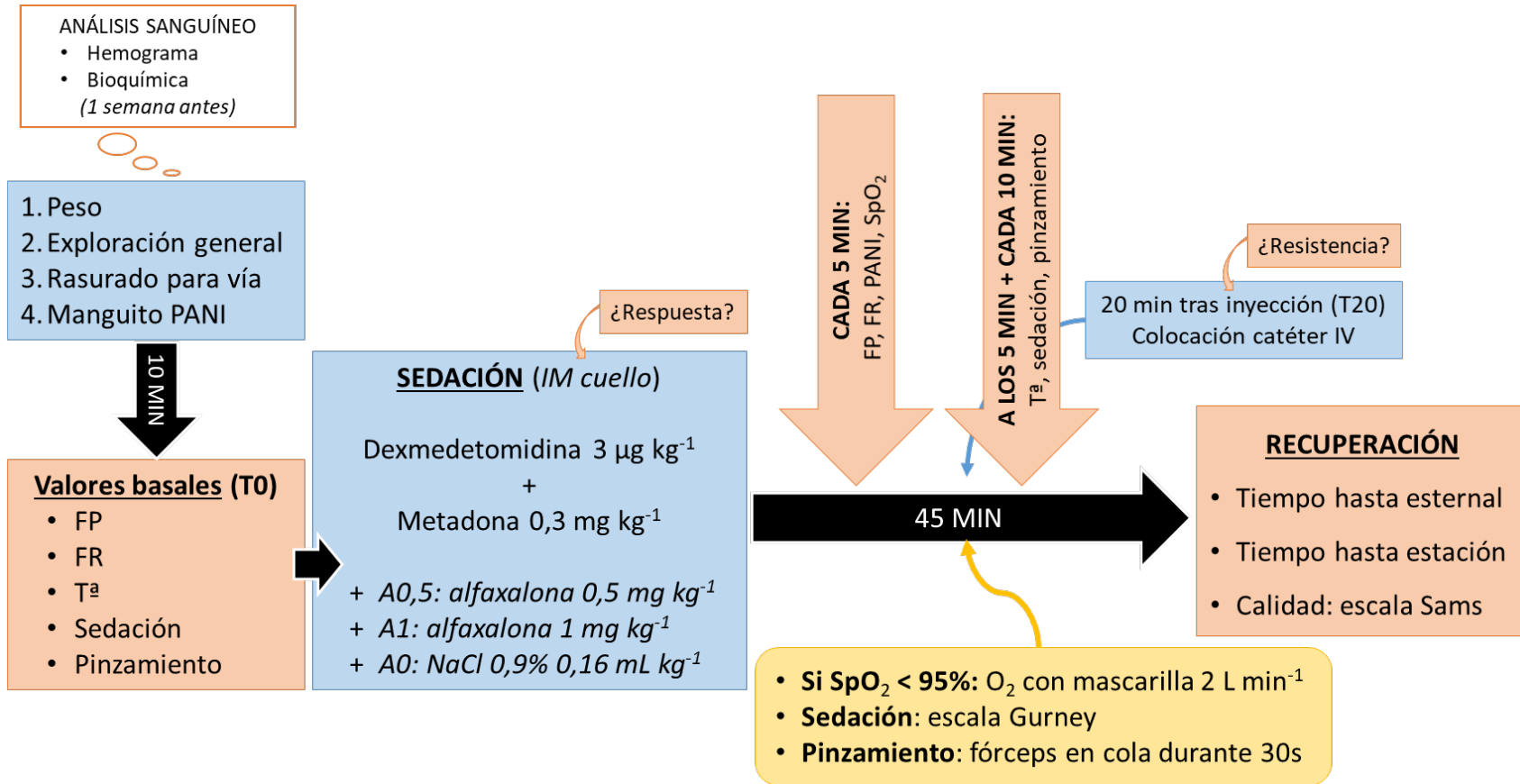
61



PANI: presión arterial no invasiva, MIN: minutos, FP: frecuencia de pulso, FR: frecuencia respiratoria, T^a: temperatura rectal, IM: intramuscular, SpO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina, IV: intravenoso.

Figura 5 - Esquema temporal del tercer estudio.

62



PANI: presión arterial no invasiva, MIN: minutos, FP: frecuencia de pulso, FR: frecuencia respiratoria, T^{ra}: temperatura rectal, IM: intramuscular, SpO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina, IV: intravenoso.

3.2.6. Análisis estadístico

Todo el análisis estadístico se realizó mediante el mismo programa informático³⁹. Se consideró un nivel de significación del 5 % ($p < 0,050$). Para comprobar si los datos se distribuían normalmente se realizó un test de Shapiro-Wilk. Los datos paramétricos se expresan como media (desviación estándar; DE) y los no paramétricos como mediana (cuartil 3 – cuartil 1; Q3 – Q1).

3.2.6.1. Primer estudio (acepromacina)

El número de perros utilizado en estudios similares en los que valoraron la sedación producida por combinaciones con acepromacina osciló entre 6 y 11 perros por grupo (Alvaides et al., 2008; Peláez et al., 2015). Dado que los animales de este trabajo provenían del estudio previo de parasitología en el que se habían empleado 23 animales, tras la exclusión de tres de ellos (*ver Resultados, apartado 4.1.*), se distribuyeron en 10 animales por grupo. El cálculo del tamaño muestral posterior, utilizando los datos obtenidos en el estudio para detectar una diferencia igual o superior a 3 en la escala de sedación, asumiendo una DE de 1,6, fue de 10 animales por grupo⁴⁰, aceptando un riesgo α de 0,05 y un riesgo β de 0,05, en un contraste bilateral. La tasa de pérdidas de seguimiento se estimó en un 20%.

El análisis de las variables categóricas como la respuesta a la inyección IM y la resistencia a la cateterización IV se realizó mediante la prueba Chi-cuadrado. Los datos paramétricos como las variables fisiológicas, tanto pre- como intraoperatorias, se

³⁹ IBM SPSS Statistics, versión 25, Amonk, NY, EEUU.

⁴⁰ Calculadora de Tamaño muestral GRANMO (<https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>), último acceso 13 de febrero de 2020.

analizaron mediante un test de t de Student para comparar los dos grupos de tratamiento y, mediante el análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas (MR), para comparar los datos dentro del mismo grupo. Las variables no paramétricas (como la sedación entre grupos, los tiempos desde el inicio de la sedación, la duración de la sedación y de la cirugía, los tiempos desde el fin de la anestesia hasta la extubación, desde la extubación al decúbito esternal y desde el decúbito esternal hasta la estación, así como la presencia de disforia al final de la cirugía y la necesidad de administrar dexmedetomidina) se analizaron mediante el test U de Mann-Whitney.

3.2.6.2. Segundo estudio (ketamina)

Según los resultados de un estudio piloto previo obtenido con perros de la práctica clínica, para calcular el tamaño muestral, se consideró una DE de 1,5 y un tamaño del efecto (en la escala de valoración de la sedación) de 3. Considerando un error $\alpha = 0,05$ y un error $\beta = 0,02$, para un test bilateral, tres grupos de tratamiento y sin pérdidas de seguimiento, el cálculo obtenido⁴⁰ fue de 6 perros.

Para comparar la sedación a lo largo del estudio se calculó el área bajo la curva (AUC). El efecto del tratamiento sobre la sedación se analizó con el ANOVA de una vía y el test de Bonferroni como post hoc. El ANOVA - MR, con la corrección de Bonferroni, se utilizó para comprobar las posibles diferencias en los valores basales entre los tratamientos, en segundo lugar, para comprobar el efecto de los tres tratamientos sobre las variables fisiológicas (FP, FR, PANI, T^ª) a lo largo del tiempo y, por último, para comparar las diferencias de cada tiempo estudiado frente al valor basal con cada tratamiento. Para comparar las diferencias en las variables no paramétricas entre tratamientos (inicio y duración de la sedación, grado de sedación en cada tiempo y

calidad de la recuperación) se utilizó el test de Friedman. Las diferencias entre los tratamientos con respecto a la necesidad de oxigenación y las respuestas al pinzamiento de la cola, a la cateterización venosa y a la inyección IM, se analizaron con el test de la *Q* de Cochran.

3.2.6.3. Tercer estudio (alfaxalona)

En función de los resultados del mismo estudio piloto previamente descritos y considerando los mismos supuestos, el cálculo del tamaño muestral⁴¹ obtenido fue de 6 perros.

Se determinó el AUC para los valores de sedación y el efecto del tratamiento sobre la sedación se analizó con el ANOVA de una vía, con el test de Bonferroni como post hoc. Para comparar el efecto de los tratamientos sobre las variables fisiológicas (FP, FR, PANI, T^a) a lo largo del tiempo, así como las variables fisiológicas con su valor basal, con cada tratamiento, se empleó el ANOVA – MR, con la posterior corrección de Bonferroni. El test no paramétrico de Friedman se utilizó, en primer lugar, para comparar en cada tratamiento los valores de sedación entre los diferentes tiempos estudiados y los basales y, en segundo lugar, para comparar entre los tratamientos: los valores de sedación en los diferentes tiempos, el inicio y la duración de la sedación, y la calidad de la recuperación. Para analizar las repuestas al pinzamiento de la cola, a la cateterización IV y la inyección IM, se utilizó la *Q* de Cochran.

⁴¹ Experimental Design Assistant 1.0, NC3Rs, <https://eda.nc3rs.org.uk>; último acceso 13 de febrero de 2020.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. PRIMER ESTUDIO. COMBINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA, METADONA Y ACEPROMACINA

Tres perras fueron excluidas del estudio porque presentaron sintomatología clínica evidente relacionada con la leishmaniosis como: decaimiento, lesiones cutáneas, disminución de peso, linfadenomegalia generalizada, atrofia muscular y palidez de mucosas, junto con esplenomegalia comprobada por ecografía y alteraciones relevantes en el examen sanguíneo prequirúrgico como: anemia, neutrofilia, monocitosis, hipoalbuminemia e hiperglobulinemia. Dos de ellas también presentaron elevación de las proteínas totales. Estas tres perras fueron sometidas a la esterilización y a la toma de biopsias, pero sus datos no se utilizaron para el análisis posterior.

Tres de las perras infestadas por *Leishmania infantum* y no tratadas, no presentaron signos clínicos pero sí algunas alteraciones en el análisis sanguíneo: una presentó SDMA⁴² aumentado ($23 \mu\text{g dL}^{-1}$; rango normal $0 - 14 \mu\text{g dL}^{-1}$) y monocitosis ($1.324 \text{ cels } \mu\text{L}^{-1}$; rango normal $130 - 1.150 \text{ cels } \mu\text{L}^{-1}$); otra monocitosis ($1.337 \text{ cels } \mu\text{L}^{-1}$) e hipokalemia ($3,7 \text{ mEq L}^{-1}$; rango normal $3,9 - 5,6 \text{ mEq L}^{-1}$); y otra hipolipasemia (13 UI L^{-1} ; rango normal $75 - 784 \text{ UI L}^{-1}$) e hipotrigliceridemia (15 mg dL^{-1} ; rango normal $34 - 136 \text{ mg dL}^{-1}$). Estas alteraciones se consideraron leves e irrelevantes para el estudio, por lo tanto, los animales no fueron excluidos.

Las 20 perras que finalmente se incluyeron en el estudio presentaron un peso de $11,6 (1,6) \text{ kg}$ y una edad de $19,4 (0,7)$ meses. Todos los animales acabaron el estudio y

⁴² Del inglés, *symmetric dimethylarginin* (dimetilarginina simétrica).

no sufrieron ninguna complicación relevante durante el mismo ni durante el postoperatorio.

4.1.1. Valoración de la sedación

Todos los animales, tanto los del grupo control como los tratados con acepromacina, mostraron valores de sedación mayores que los basales durante los cuatro tiempos de evaluación (T5, T15, T25 y T35; $p < 0,050$, global⁴³). Los valores de sedación entre los grupos de tratamiento no presentaron diferencias significativas a lo largo de todo el estudio ($p > 0,050$, global; **figura 6**). Tampoco se encontraron diferencias en los tiempos de inicio y de duración de la sedación ($p = 0,075$ y $p = 0,529$, respectivamente; **tabla 3**).

⁴³ Entiéndase global, en adelante, como un valor de significación menor o mayor de 0,050, según corresponda, para todos los tiempos de valoración.

Figura 6 - Diagrama de cajas mostrando los valores de sedación en perras tras la administración IM de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,004 \text{ mL kg}^{-1}$; Control, $n = 10$) o acepromacina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$; ACP, $n = 10$). No se encontraron diferencias entre los tratamientos ($p > 0,050$, global). ° indica valores atípicos mayores que Q3 o menores que Q1, al menos, 1,5 veces el rango intercuartílico (RIQ). * indica valores atípicos mayores que Q3 o menores que Q1, al menos, 3 veces el RIQ.

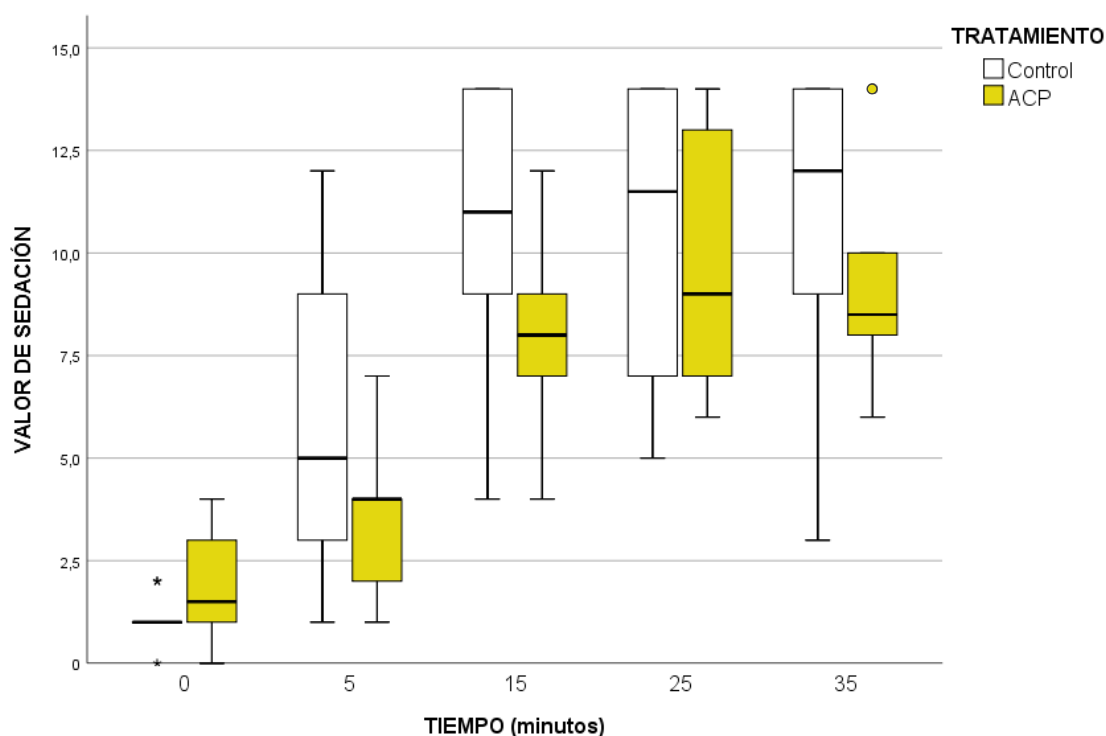


Tabla 3 - Tiempos de inicio y duración de la sedación en perras tras la administración IM de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,004 \text{ mL kg}^{-1}$; Control, $n = 10$) o acepromacina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$; ACP, $n = 10$). Datos expresados como mediana (Q3 – Q1). No se encontraron diferencias entre los tratamientos ($p > 0,050$).

GRUPO	TIEMPO DE INICIO (minutos)	DURACIÓN DE LA SEDACIÓN (minutos)
Control	5 (15 – 4)	20 (30 – 15)
ACP	15 (15 – 13)	20 (23 – 20)

4.1.2. Valoración de la respuesta a estímulos nociceptivos

Tres perras en el grupo Control y dos en el grupo ACP respondieron a la inyección IM. No hubo diferencias entre tratamientos ($p = 1,000$). Todas las perras respondieron al pinzamiento de la cola antes de la administración de los tratamientos. La respuesta a dicho estímulo después de la inyección IM y a lo largo del estudio se muestra en la **tabla 4**; no se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en ninguno de los tiempos ($p > 0,050$, global).

Tabla 4 - Número de perras (n) que respondieron al pinzamiento de la cola tras la administración IM de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,004 \text{ mL kg}^{-1}$; Control, $n = 10$) o acepromacina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$; ACP, $n = 10$). No se encontraron diferencias entre los tratamientos ($p > 0,050$, global).

GRUPO	T0	T5	T15	T25	T35
Control (n)	10	8	5	4	7
ACP (n)	10	8	6	7	7

Todas las perras obtuvieron un valor de 0 como respuesta a la introducción del catéter IV, excepto una en el grupo Control que mostró un valor de 1 (leve vocalización o retirada de la extremidad). No hubo diferencias entre tratamientos ($p = 1,000$).

4.1.3. Variables fisiológicas

Los valores de las variables fisiológicas (FP, FR, SpO_2 , PAS, PAM, PAD y T^{a}) se muestran en la **tabla 5**. No se encontraron diferencias en los valores basales de ninguna variable entre los dos grupos de tratamiento ($p > 0,050$).

A lo largo del estudio de la sedación, en el grupo Control, se produjo una reducción significativa de la FP en todos los tiempos, excepto en T30. En el grupo ACP, la reducción de la FP se produjo en los tiempos: T10, T15 y T25 ($p < 0,050$, global). Se encontraron diferencias con el grupo Control en los tiempos T5 y T35 ($p = 0,016$ y $p = 0,033$, respectivamente).

No se encontraron diferencias en la FR a lo largo del estudio de la sedación con los valores basales con ninguno de los dos tratamientos, ni tampoco entre ellos, en ningún punto temporal ($p > 0,050$, global).

La presión arterial no sufrió cambios relevantes a lo largo del estudio; sin embargo, no se obtuvieron valores basales con los que comparar. Si bien se observaron los valores más altos entre T10 y T15 en ambos grupos, así como una reducción paulatina a lo largo del tiempo, no se pudieron realizar comparaciones en los diferentes tiempos entre los dos tratamientos dada la elevada cantidad de valores perdidos. Esta falta de información se debió a la incapacidad del monitor para realizar la medición en algunas determinaciones después de varias tentativas, y que provocaba llegar al siguiente punto temporal sin haber obtenido un valor de presión arterial válido.

La T^a corporal fue disminuyendo a partir de T5, de forma significativa en todos los animales y a lo largo del período de sedación con respecto a los valores basales ($p < 0,050$, global), sin observarse diferencias entre los tratamientos.

Tabla 5 - Variables fisiológicas monitorizadas en perras tras la administración IM de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,004 \text{ mL kg}^{-1}$; Control) o acepromacina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$; ACP). Datos expresados como media (DE). * indica las diferencias con el grupo Control ($p < 0,050$); † indica las diferencias con los valores basales ($p < 0,050$); $n = 10$, excepto si se indica otro valor.

VARIABLE	GRUPO	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35
FP (lpm)	Control	110 (16)	78 (13)†	73 (12)†	74 (15)†	67 (27)†	72 (15)†	75 (21)	72 (17)
	ACP	117 (19)	96 (17)*	84 (13)†	77 (14)†	85 (19)	85 (16)†	93 (19)	91 (19)*
FR (rpm)	Control	20 (4) (n = 9)	16 (5) (n = 8)	20 (4) (n = 8)	16 (3) (n = 9)	18 (5)	17 (6)	21 (12)	16 (5)
	ACP	20 (6) (n = 7)	21 (6) (n = 7)	16 (6) (n = 7)	16 (4) (n = 8)	17 (4) (n = 8)	18 (8) (n = 9)	17 (5)	16 (5)
SpO ₂ (%)	Control	-	95 (2) (n = 4)	95 (3) (n = 4)	96 (1) (n = 5)	94 (2) (n = 6)	95 (1) (n = 6)	95 (2) (n = 5)	97 (2) (n = 6)
	ACP	-	93 (n = 1)	95 (n = 1)	96 (3) (n = 4)	95 (3) (n = 5)	93 (5) (n = 3)	93 (4) (n = 8)	95 (1) (n = 7)
PAS (mmHg)	Control	-	115 (27) (n = 5)	117 (16) (n = 8)	130 (12) (n = 9)	124 (6) (n = 8)	126 (13)	125 (12)	125 (9)
	ACP	-	109 (25) (n = 2)	125 (14) (n = 6)	127 (12) (n = 9)	121 (13)	120 (9)	116 (9) (n = 9)	118 (13)
PAM (mmHg)	Control	-	91 (27) (n = 5)	93 (12) (n = 8)	102 (11) (n = 9)	96 (9) (n = 8)	96 (12)	91 (22)	95 (10)
	ACP	-	89 (19) (n = 2)	99 (14) (n = 6)	95 (15) (n = 9)	90 (14)	91 (27)	83 (9) (n = 9)	84 (9)*
PAD (mmHg)	Control	-	82 (25) (n = 5)	82 (12) (n = 8)	85 (9) (n = 9)	79 (12) (n = 8)	80 (15)	83 (12)	81 (13)
	ACP	-	81 (18) (n = 2)	88 (16) (n = 6)	78 (14) (n = 9)	71 (15)	74 (16)	64 (12)* (n = 9)	65 (12)*
T _{re} (°C)	Control	38,6 (0,6)	38,7 (0,6)	-	38,3 (0,7)†	-	37,8 (0,7)†	-	37,6 (0,7)†
	ACP	39,0 (0,4)	38,9 (0,5)	-	38,5 (0,7)†	-	38,1 (0,7)†	-	37,7 (0,7)†

FP: frecuencia de pulso; FR: frecuencia respiratoria; SpO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; PAD: presión arterial diastólica; T_{re}: temperatura rectal.

4.1.4. Dosis de propofol y tiempo de inducción

No hubo diferencias significativas en la dosis de propofol necesaria para la inducción anestésica ni en la duración de la misma entre los tratamientos ($p > 0,050$; **tabla 6**). Solo una perra del grupo ACP presentó apnea después de la administración de propofol.

Tabla 6 - Dosis de propofol y tiempo de inducción en perras tras la administración IM de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,004 \text{ mL kg}^{-1}$; Control, $n = 10$) o acepromacina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$; ACP, $n = 10$). Los datos se expresan como media (DE). No se encontraron diferencias entre los tratamientos ($p > 0,050$).

GRUPO	DOSIS DE PROPOFOL (mg kg^{-1})	TIEMPO DE INDUCCIÓN (minutos)
Control	5,0 (2,2)	6 (2)
ACP	4,8 (1,4)	6 (2)

4.1.5. Variables intraoperatorias

Los datos correspondientes a las variables fisiológicas y los demás parámetros intraoperatorios monitorizados se muestran en la **tabla 7**. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento para la FP, la SpO_2 , la PAS, PAM, PAD, la T^a , la EtCO_2 y la Et_{ISO} ($p > 0,050$) a lo largo de todo el período intraoperatorio.

Tabla 7 - Valores de las variables monitorizadas durante el mantenimiento anestésico en perras tras la administración IM de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,004 \text{ mL kg}^{-1}$; Control, $n = 10$) o acepromacina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$; ACP, $n = 10$), y anestesiadas con propofol para la inducción e isoflurano para el mantenimiento anestésico. Los datos corresponden a la media (DE) de todas las medidas recogidas en cada grupo para cada perra. * indica las diferencias con el grupo Control ($p < 0,050$).

VARIABLE	Control	ACP
FC (lpm)	93 (15)	93 (20)
FR (rpm)	17 (2)	21 (5)*
SpO ₂ (%)	98 (1)	97 (1)
PAS (mmHg)	116 (8)	115 (9)
PAM (mmHg)	77 (7)	74 (8)
PAD (mmHg)	62 (13)	53 (9)
T ^ª (°C)	36,9 (0,8)	37,0 (0,7)
EtCO ₂ (mmHg)	44 (2)	44 (3)
Et _{ISO} (%)	1,3 (0,0)	1,2 (0,1)

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; SpO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; PAD: presión arterial diastólica; T^ª: temperatura rectal; EtCO₂: concentración espirada de dióxido de carbono; Et_{ISO}: concentración espirada de isoflurano.

Durante el mantenimiento anestésico se instauró ventilación mecánica en 9 de las 10 perras de cada grupo de tratamiento: en 8 perras por la presencia de taquipnea (FR > 40 rpm) y en una por la presencia de hipercapnia (EtCO₂ > 55 mmHg), en el grupo ACP; y en 7 perras por taquipnea y en 2 por hipercapnia, en el grupo Control. Todas las perras

menos una del grupo Control, necesitaron bolos de rescate de fentanilo (una media de 2, mínimo de 1 y máximo de 4). En cuanto a la infusión IV de dopamina, se administró a dos perras del grupo ACP, durante 15 y 20 minutos, respectivamente, y a una del grupo Control; sin embargo, en esta última se retiró a los 5 minutos porque se observaron bloqueos auriculoventriculares de tercer grado en el ECG, que remitieron con la retirada de la dopamina.

4.1.6. Recuperación

Los tiempos de duración de la cirugía, desde el fin de la anestesia hasta la extubación, desde la extubación hasta alcanzar el decúbito esternal y, desde la extubación hasta que el animal se situó en estación, se muestran en la **tabla 8**. No se encontraron diferencias en la duración de la cirugía, ni en el tiempo que transcurrió entre el final de la anestesia y la extubación entre los dos grupos de tratamiento ($p > 0,050$). Sin embargo, tanto el tiempo entre la extubación y el decúbito esternal, como el tiempo entre la extubación y la recuperación de la estación, fueron más cortos en el grupo Control que en el ACP ($p = 0,029$ y $p = 0,001$; respectivamente).

Tabla 8 - Tiempos de cirugía y recuperación en perras tras la administración IM de dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,004 \text{ mL kg}^{-1}$; Control, $n = 10$) o acepromacina ($0,02 \text{ mg kg}^{-1}$; ACP, $n = 10$), y anestesiadas con propofol para la inducción e isoflurano para el mantenimiento anestésico. Datos expresados como media (DE). * indica las diferencias con el grupo Control ($p < 0,050$).

TIEMPOS	Control (minutos)	ACP (minutos)
Cirugía	56 (5)	60 (6)
Fin anestesia – Extubación	8 (3)	6 (3)
Extubación – Decúbito esternal	3 (4)	15 (15)*
Extubación – Estación	4 (4)	24 (21)*

El número de animales que presentaron disforia y a los que se les administró dexmedetomidina en la recuperación fue de dos en el grupo ACP y ninguno en el grupo Control, sin diferencias entre los tratamientos ($p = 0,481$). La calidad de la recuperación en ambos grupos de tratamiento no fue diferente ($p = 0,063$) y fue considerada como aceptable en todas las perras. Dos perras en el grupo Control y siete en ACP obtuvieron una puntuación de 0 y el resto (ocho perras en Control y tres en ACP) obtuvieron una puntuación de 1.

4.2. SEGUNDO ESTUDIO. COMBINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA, METADONA Y KETAMINA

Los seis perros completaron el estudio. Dos perros con el tratamiento K1 y otros dos con K2 presentaron sialorrea y disforia, siendo uno de ellos el mismo animal con ambas dosis de ketamina y durante todo el período de estudio. No se observaron vómitos, vocalizaciones, sacudidas de la cabeza, apnea u otros signos de malestar en los animales durante el período de estudio, con ninguno de los tres tratamientos.

4.2.1. Valoración de la sedación

Se observaron valores más altos de sedación en comparación con los valores basales en diferentes tiempos a lo largo del estudio con los tres tratamientos: a los 15 minutos (K0, $p = 0,002$; K1, $p = 0,023$), a los 25 minutos (K0, $p = 0,002$; K1, $p = 0,001$; K2, $p = 0,004$), y a los 35 minutos (K1, $p = 0,039$) (**figura 7**). Todos los perros alcanzaron el decúbito lateral, excepto dos en K2, que se mantuvieron en estación durante todo el estudio. No se encontraron diferencias en el AUC de la sedación entre los tratamientos K0 [492 (20)], K1 [392 (57)] y K2 [350 (97)] ($p > 0,050$, global), ni en los tiempos de inicio y de duración de la sedación ($p = 0,056$ y $p = 0,069$, respectivamente; **tabla 9**). Los datos de los dos perros en K2 que no se sedaron no se emplearon para calcular la mediana y los cuartiles del tiempo de inicio de la sedación para evitar la confusión de los resultados (**tabla 9**).

Figura 7 - Diagrama de cajas mostrando los valores de sedación en perros tras la administración IM de dexmedetomidina ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,1 \text{ mL kg}^{-1}$; K0), ketamina a 1 mg kg^{-1} (K1) o ketamina a 2 mg kg^{-1} (K2). No se encontraron diferencias entre los tratamientos ($p > 0,050$); $n = 6$. ° indica valores atípicos mayores que Q3 o menores que Q1, al menos, 1,5 veces el rango intercuartílico (RIQ).

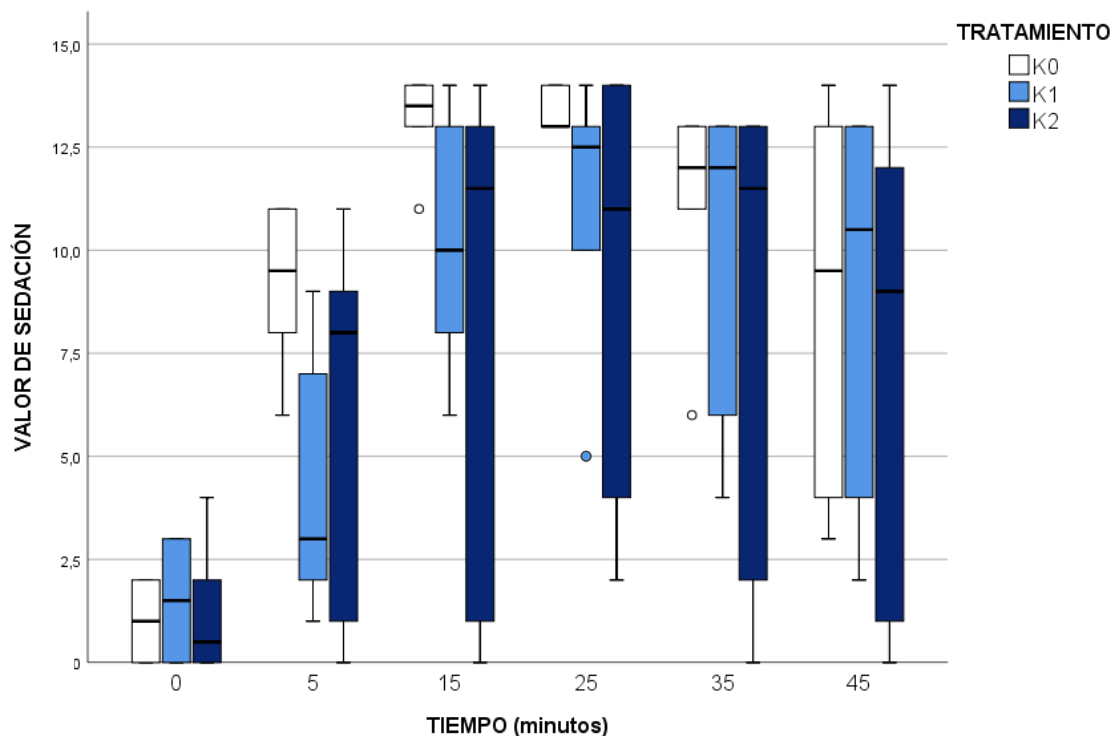


Tabla 9 - Tiempos de inicio y duración de la sedación en perros tras la administración IM de dexmedetomidina ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,1 \text{ mL kg}^{-1}$; K0), ketamina a 1 mg kg^{-1} (K1) o ketamina a 2 mg kg^{-1} (K2). Datos expresados como mediana (Q3 – Q1). No se encontraron diferencias entre los tratamientos ($p > 0,050$); $n = 6$, excepto si se indica otro valor.

GRUPO	TIEMPO DE INICIO (minutos)	DURACIÓN DE LA SEDACIÓN (minutos)
K0	5 (8 – 5)	50 (63 – 39)
K1	15 (15 – 5)	38 (64 – 18)
K2	5 (5 – 5) ($n = 4$)	44 (46 – 41) ($n = 4$)

4.2.2. Valoración de la respuesta a estímulos nociceptivos

No se encontraron diferencias entre los tratamientos respecto a la respuesta a la inyección IM de los sedantes ($p = 0,174$). Cuatro perros en K1, tres en K2 y uno en K0, el mismo perro con los tres tratamientos, reaccionaron a la inyección. Todos los perros respondieron al pinzamiento de la cola antes de la administración de los tratamientos (T0) excepto uno en K2, y un perro respondió en todos los tiempos de evaluación en K1. Los resultados de la respuesta al pinzamiento de la cola se muestran en la **tabla 10**. No se encontraron diferencias entre los tratamientos en ningún tiempo ($p > 0,050$, global). Ninguno de los perros respondió a la colocación del catéter IV (puntuación = 0) con ningún tratamiento.

Tabla 10 - Número de perros (n) que respondieron al pinzamiento de la cola tras la administración IM de dexmedetomidina ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,1 \text{ mL kg}^{-1}$; K0), ketamina a 1 mg kg^{-1} (K1) o ketamina a 2 mg kg^{-1} (K2); $n = 6$.

GRUPO	T0	T5	T15	T25	T35	T45
K0 (n)	6	3	1	0	1	1
K1 (n)	6	2	1	1	3	3
K2 (n)	5	0	0	1	2	2

4.2.3. Variables fisiológicas

Los valores basales de todas las variables fisiológicas (FP, FR, PAS, PAM, PAD y T^a) fueron similares entre los tratamientos ($p > 0,050$). Tampoco se encontraron diferencias entre los tratamientos en los valores medios de estas variables, excepto para la FP, que

fue más elevada en K2 que en K0 ($p = 0,023$). Con el tratamiento K0 se observaron disminuciones respecto del valor basal en la FP (entre T5 y T35), en la FR (en T10 y, entre T20 y T35), y en la PAM (en T15). Con los tratamientos K1 y K2 no se observaron diferencias respecto a los valores basales excepto un aumento en la PAD en T5 con K2. Los datos relativos a las variables fisiológicas se muestran en la **tabla 11**.

Se observó hipoxemia ($SpO_2 < 95\%$) en 5 perros en K0 y en 3 perros en K1 y en K2 ($p = 0,135$) que, por tanto, recibieron la administración de oxígeno, pero no se encontraron diferencias entre los tratamientos. Un mismo perro presentó jadeo en la toma de valores basales con todos los tratamientos, así como dos perros en K2 en todos los tiempos.

La T^a disminuyó ligeramente en todos los tratamientos desde 38,2 hasta 37,2 °C (valores medios de los tres tratamientos), observando diferencias respecto a los valores basales sólo en T45, en K0 y K1 ($p = 0,036$ y $p = 0,014$, respectivamente).

Tabla 11 - Variables fisiológicas en perros tras la administración IM de dexmedetomidina ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino ($0,1 \text{ mL kg}^{-1}$; K0), ketamina a 1 mg kg^{-1} (K1) o ketamina a 2 mg kg^{-1} (K2). Datos expresados como media (DE). * indica las diferencias con K0 ($p < 0,050$); † indica las diferencias con los valores basales ($p < 0,050$); $n = 6$, excepto si se indica otro valor.

VARIABLE	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	
FP (lpm)	K0	115 (20)	58 (25)†	51 (11)†	49 (9)†	51 (4)†	48 (8)†	50 (6)†	51 (6)†	57 (14)	59 (10)
	K1	106 (32)	90 (25)	77 (21)	66 (15)	66 (16)	60 (17)	65 (17)	62 (17)	62 (17)	64 (19)
	K2*	106 (24)	102 (29)	96 (27)	95 (27)	87 (30)	80 (26)	77 (19)	75 (22)	74 (18)	72 (22)
FR (rpm)	K0	26 (2) ($n = 5$)	21 (9)	13 (3)†	11 (4)	11 (6)†	10 (5)†	11 (5)†	11 (4)†	13 (3)	12 (3)
	K1	22 (8) ($n = 5$)	20 (7)	20 (5)	15 (6)	15 (4)	15 (3)	17 (3)	17 (4)	17 (5)	17 (6)
	K2	23 (7) ($n = 5$)	25 (9)	21 (6)	16 (4)	13 (2) ($n = 4$)	14 (4) ($n = 5$)	14 (4) ($n = 5$)	15 (7) ($n = 5$)	13 (2) ($n = 5$)	12 (2) ($n = 5$)
SpO ₂ (%)	K0	-	95 (2) ($n = 3$)	96 (2)	97 (2)	97 (2)	97 (2)	96 (2)	98 (2)	97 (2) ($n = 5$)	98 (2) ($n = 5$)
	K1	-	95 ($n = 1$)	97 (2) ($n = 4$)	95 (1) ($n = 5$)	96 (2)	97 (2)	97 (1) ($n = 5$)	97 (1) ($n = 4$)	98 (1) ($n = 4$)	98 (1) ($n = 4$)
	K2	-	-	96 (3) ($n = 3$)	97 (2) ($n = 4$)	98 (2) ($n = 4$)	98 (2) ($n = 4$)	98 (2) ($n = 4$)	98 (2) ($n = 4$)	97 (1) ($n = 4$)	98 (1) ($n = 4$)
PAS (mmHg)	K0	233 (19)	199 (12)	177 (17)	168 (16)	143 (14)	146 (10)	152 (11)	157 (17)	159 (20)	166 (21)
	K1	219 (19)	246 (12)	218 (17)	204 (16)	195 (14)	199 (10)	183 (11)	184 (17)	189 (20)	167 (21)
	K2	201 (19)	255 (12)	215 (17)	207 (16)	211 (14)	167 (10)	174 (11)	168 (17)	188 (20)	176 (21)
PAM (mmHg)	K0	163 (30)	150 (31)	136 (38)	127 (25)†	118 (22)	116 (21)	115 (26)	121 (23)	122 (27)	121 (32)
	K1	162 (11)	194 (16)	176 (33)	155 (24)	156 (20)	159 (30)	138 (26)	137 (34)	139 (42)	133 (44)
	K2	141 (30)	198 (19)	171 (41)	163 (25)	148 (38)	126 (29)	132 (22)	125 (30)	141 (43)	121 (33)
PAD (mmHg)	K0	119 (10)	117 (10)	114 (15)	106 (11)	99 (12)	96 (12)	98 (10)	96 (9)	103 (14)	96 (13)
	K1	132 (10)	172 (10)	151 (15)	133 (11)	138 (12)	139 (12)	114 (10)	111 (9)	114 (14)	111 (13)
	K2	103 (10)	166 (10)†	142 (15)	138 (11)	113 (12)	106 (12)	106 (10)	100 (9)	116 (14)	97 (13)
T _{re} (°C)	K0	38,1 (0,5)	38,3 (0,3)	-	38,2 (0,3)	-	38,1 (0,3)	-	37,6 (0,4)	-	37,3 (0,4)†
	K1	38,2 (0,2)	38,4 (0,2)	-	38,2 (0,3)	-	37,9 (0,3)	-	37,7 (0,5)	-	37,4 (0,5)†
	K2	38,4 (0,2)	38,5 (0,2)	-	38,4 (0,5)	-	38,3 (0,7)	-	38,0 (0,6)	-	37,8 (0,6)

FP: frecuencia de pulso; FR: frecuencia respiratoria (FR); SpO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; PAD: presión arterial diastólica; T_{re}: temperatura rectal.

4.2.4. Recuperación

No se encontraron diferencias en la calidad de la recuperación entre los tratamientos. Todos los perros en K0, cinco de ellos en K1 y, cuatro en K2, obtuvieron una puntuación de 0; mientras que un perro en K1 y dos en K2 (el mismo que en K1 y otro diferente) obtuvieron una puntuación de 1 ($p = 0,223$).

4.3. TERCER ESTUDIO. COMBINACIÓN DE DEXMEDETOMIDINA, METADONA Y ALFAXALONA

Los seis perros completaron el estudio. No se observó ningún signo de malestar en los animales a lo largo del estudio.

4.3.1. Valoración de la sedación

Los valores de sedación fueron más altos en varios tiempos a lo largo del estudio en comparación con los valores basales: a los 15 minutos (A0, $p = 0,002$; A0,5, $p = 0,014$; A1, $p < 0,001$), a los 25 minutos (A0, $p = 0,002$; A0,5, $p = 0,010$; A1, $p = 0,008$) y a los 35 minutos (A0, $p = 0,018$; A0,5, $p = 0,014$) (**figura 8**). Los valores del AUC de sedación fueron más altos con los tratamientos A0,5 [517 (40); $p = 0,024$] y A1 [521 (74); $p = 0,019$] en comparación con A0 [381 (102)], sin diferencias entre los dos grupos con alfaxalona ($p = 1,000$). Todos los perros alcanzaron el decúbito lateral, excepto uno en A0 que alternó el decúbito esternal y la estación durante 35 minutos desde la inyección IM (T0 - T35). No se encontraron diferencias en el tiempo de inicio de la sedación entre los tratamientos ($p = 0,273$); sin embargo, la duración fue mayor en A0,5 en comparación con A0 ($p = 0,018$) pero similar a A1 ($p = 0,130$) (**tabla 12**).

Figura 8 - Diagrama de cajas mostrando los valores de sedación en perras tras la administración IM de dexmedetomidina ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino (A0), alfaxalona a $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ (A0,5) o alfaxalona a 1 mg kg^{-1} (A1). Datos expresados como mediana (Q3 – Q1). * indica las diferencias con el grupo control (A0) ($p < 0,050$); $n = 6$. ° indica valores atípicos mayores que Q3 o menores que Q1, al menos, 1,5 veces el rango intercuartílico (RIQ). * indica valores atípicos mayores que Q3 o menores que Q1, al menos, 3 veces el RIQ.

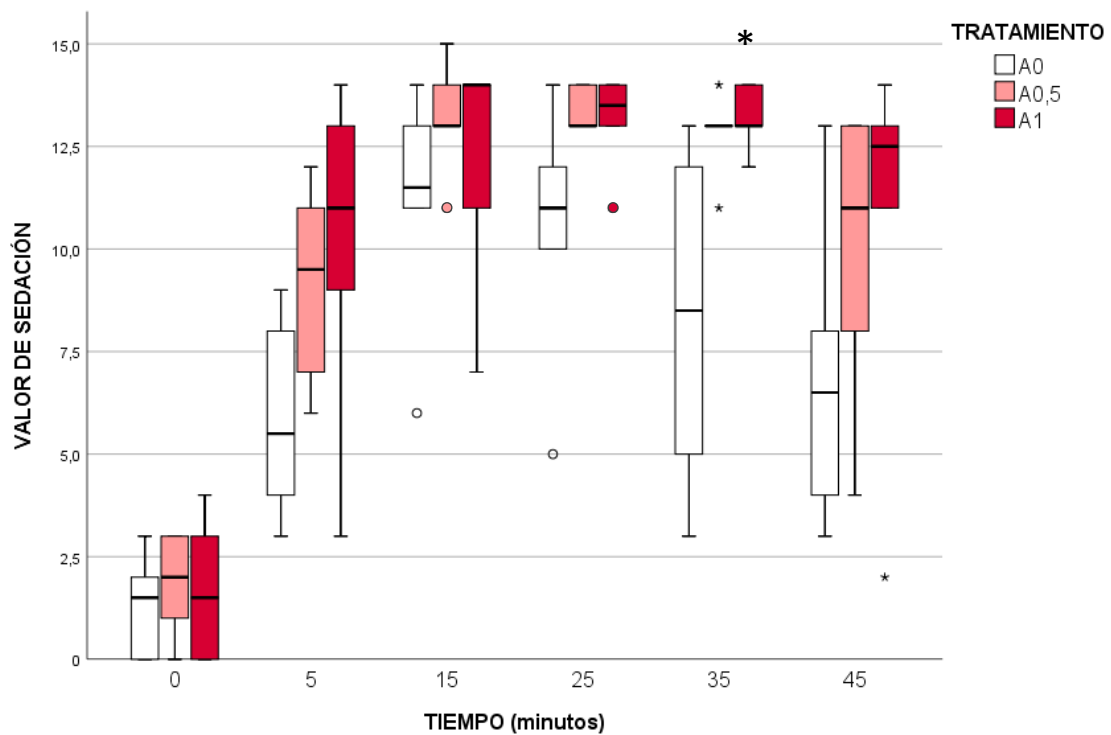


Tabla 12 - Tiempos de inicio y duración de la sedación en perros tras la administración IM de dexmedetomidina (3 $\mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona (0,3 mg kg^{-1}) con suero salino (A0), alfaxalona a 0,5 mg kg^{-1} (A0,5) o alfaxalona a 1 mg kg^{-1} (A1). Datos expresados como mediana (Q3 – Q1). * indica las diferencias con A0 ($p < 0,050$); $n = 6$.

GRUPO	TIEMPO DE INICIO (minutos)	DURACIÓN DE LA SEDACIÓN (minutos)
A0	5 (15 – 5)	30 (42 – 20)
A0,5	5 (5 – 4)	43 (53 – 39)*
A1	5 (8 - 5)	40 (53 - 40)

4.3.2. Valoración de la respuesta a estímulos nociceptivos

Ninguno de los perros reaccionó a la inyección IM en A0 ni en A0,5, mientras que cuatro sí lo hicieron en A1 ($p = 0,043$ y $p = 0,043$; frente a los tratamientos A0 y A0,5). Todos los perros respondieron al pinzamiento de la cola antes de la administración de los tratamientos (T0). No se encontraron diferencias entre los tratamientos en ningún tiempo en la respuesta al pinzamiento ($p > 0,050$) (**tabla 13**). Ninguno de los perros respondió a la colocación del catéter IV (puntuación = 0) con ningún tratamiento, excepto el que no adquirió el decúbito lateral con el tratamiento A0 (puntuación = 2) ($p > 0,050$).

Tabla 13 - Número de perros (n) que respondieron al pinzamiento de la cola tras la administración IM de dexmedetomidina ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino (A0), alfaxalona a $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ (A0,5) o alfaxalona a 1 mg kg^{-1} (A1); $n = 6$.

GRUPO	T0	T5	T15	T25	T35	T45
A0 (n)	6	3	2	1	1	1
A0,5 (n)	6	0	0	0	0	0
A1 (n)	6	1	0	0	0	0

4.3.3. Variables fisiológicas

No se observaron diferencias en los valores basales entre los tratamientos de FP, FR, PAS, PAM, PAD y T^a ($p > 0,050$). La FP se redujo con todos los tratamientos a los cinco minutos de la inyección IM (T5) y durante todo el estudio, si bien las diferencias fueron significativas en diferentes tiempos según el tratamiento: en T20 con A0; en T5-T30 y T45 con A0,5; y en T5, T10 y T45 con A1 (**tabla 14**). No hubo diferencias entre los tratamientos ($p = 0,504$).

Uno de los perros presentó taquipnea desde T10 hasta el final del período de evaluación con todos los tratamientos y otro perro presentó jadeo durante los primeros 10 minutos con los tratamientos A0 y A1. Se observó una reducción de la FR con todos los tratamientos desde T5 ($p = 0,002$), sin diferencias entre los grupos ($p = 0,826$).

Los valores de presión arterial basales se hallaron por encima del intervalo de referencia ($\text{PAS} > 160 \text{ mmHg}$) (Acierno et al., 2018), sin mostrar diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (PAS , $p = 0,812$; PAM , $p = 0,806$; y PAD , $p = 0,749$) (**tabla 14**). Tampoco se encontraron diferencias entre los valores basales y cualquiera de los

puntos temporales durante el estudio, con la excepción de la PAS en T45 con A0 ($p = 0,031$).

Todos los perros permitieron la colocación de la pinza del pulsioxímetro durante los primeros 15 minutos posteriores a la inyección IM, excepto el perro en A0 que no alcanzó el decúbito lateral. Todos los demás animales, excepto aquel, requirieron la suplementación con oxígeno ($SpO_2 < 95\%$; entre T5 y T20). La T^a disminuyó ligeramente en todos los tratamientos desde 38,5 hasta 37,2 °C (valores medios de los tres tratamientos; $p = 0,002$), sin diferencias entre los tres tratamientos.

Tabla 14 - Variables fisiológicas durante la sedación tras la administración IM de dexmedetomidina ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) y metadona ($0,3 \text{ mg kg}^{-1}$) con suero salino (A0), alfaxalona a $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ (A0,5) o alfaxalona a 1 mg kg^{-1} (A1). Datos expresados como media (DE). † indica las diferencias con los valores basales ($p < 0,050$). No se encontraron diferencias entre los tratamientos ($p > 0,050$); $n = 6$, excepto si se indica otro valor.

VARIABLE	T0	T5	T10	T15	T20	T25	T30	T35	T40	T45	
FP (lpm)	A0	102 (14)	55 (17)	50 (18)	50 (14)	50 (11)†	55 (15)	56 (14)	57 (12)	57 (12)	57 (20)
	A0,5	107 (20)	44 (7)†	45 (5)†	47 (8)†	46 (6)†	47 (5)†	48 (8)†	48 (7)†	48 (7)	47 (4)†
	A1	108 (27)	50 (14)†	50 (13)†	49 (11)	48 (5)	50 (8)	51 (6)	50 (8)	47 (7)	51 (12)†
FR (rpm)	A0 (n = 5)	25 (8)	19 (7)†	16 (9)†	12 (4)†	12 (4)†	11 (3)†	9 (3)†	12 (3)†	13 (3)†	12 (3)
	A0,5	27 (6)	18 (11)	13 (6)† (n = 5)	12 (4)† (n = 5)	9 (3)† (n = 5)	9 (3)† (n = 5)	10 (2)† (n = 5)	9 (2)† (n = 5)	10 (2)† (n = 5)	10 (2)† (n = 5)
	A1 (n = 5)	27 (9)	18 (8)	18 (11)	11 (4)†	10 (4)†	9 (2)†	10 (2)†	10 (2)†	10 (2)†	10 (2)†
SpO ₂ (%)	A0 (n = 5)	-	97 (1) (n = 2)	94 (1) (n = 4)	95 (3)	97 (2)	97 (2)	96 (2)	97 (2)	97 (2) (n = 4)	97 (1) (n = 4)
	A0,5	-	-	94 (3)	97 (1)	98 (2)	98 (1)	98 (1)	98 (1)	99 (1)	99 (1) (n = 4)
	A1	-	93 (1) (n = 4)	96 (3) (n = 4)	97 (2)	97 (2)	98 (1)	98 (1)	98 (1)	98 (1)	99 (1)
PAS (mmHg)	A0	212 (29)	185 (61)	161 (32)	203 (32)	181 (24)	161 (26)	177 (27)	183 (29)	167 (48)	167 (33)†
	A0,5	220 (44)	207 (49)	187 (27)	187 (37)	168 (46)	146 (16)	155 (26)	155 (44)	148 (31)	148 (32)
	A1	180 (41)	211 (49)	209 (42)	193 (20)	177 (26)	167 (35)	180 (14)	156 (28)	154 (34)	142 (25)
PAM (mmHg)	A0	151 (26)	148 (52)	118 (28)	155 (29)	143 (26)	123 (22)	129 (17)	135 (20)	121 (33)	128 (35)
	A0,5	156 (20)	162 (35)	146 (17)	147 (40)	135 (42)	114 (9)	122 (20)	119 (29)	112 (33)	117 (35)
	A1	139 (32)	156 (28)	167 (21)	154 (7)	140 (25)	138 (25)	144 (24)	127 (26)	117 (31)	111 (28)
PAD (mmHg)	A0	130 (15)	130 (47)	94 (30)	132 (29)	125 (28)	103 (22)	106 (19)	111 (19)	96 (32)	109 (39)
	A0,5	122 (19)	134 (35)	126 (12)	126 (43)	117 (36)	99 (7)	100 (16)	98 (22)	91 (39)	99 (35)
	A1	110 (25)	128 (28)	141 (12)	132 (9)	113 (25)	124 (21)	126 (31)	110 (24)	99 (27)	95 (29)
T ^a (°C)	A0	38,5 (0,5)	38,5 (0,3)	-	38,3 (0,3)†	-	38,1 (0,3)†	-	37,9 (0,2)†	-	37,7 (0,3)†
	A0,5	38,4 (0,2)	38,5 (0,3)	-	38,4 (0,2)	-	38,2 (0,2)†	-	37,9 (0,3)†	-	37,6 (0,3)†
	A1	38,5 (0,4)	38,7 (0,5)	-	38,5 (0,4)	-	38,1 (0,4)†	-	37,8 (0,3)†	-	37,7 (0,3)†

FP: frecuencia de pulso; FR: frecuencia respiratoria; SpO₂: saturación de oxígeno de la hemoglobina; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; PAD: presión arterial diastólica; T^a: temperatura rectal.

4.3.4. Recuperación

No se encontraron diferencias en la calidad de la recuperación entre los tratamientos. Con todos ellos, cinco de los seis perros obtuvieron una puntuación de 0; mientras que un perro diferente cada vez, obtuvo una puntuación de 1 ($p = 1,000$).

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que la sedación producida por la combinación de metadona y una dosis baja de dexmedetomidina en el perro se puede potenciar con la adición de alfaxalona. Sin embargo, cuando se añaden dosis bajas de acepromacina o de ketamina a las dosis estudiadas en este trabajo a la misma combinación, no se observa un aumento de los efectos sedantes. Además, la administración de la dosis empleada de dexmedetomidina ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) no parece ser suficiente para evitar la aparición de los típicos efectos psicotomiméticos de la ketamina, reduciendo la sedación producida por la combinación sedante en comparación con el mismo tratamiento sin ketamina. Por último, la acepromacina podría prolongar el efecto de la sedación administrada en la premedicación anestésica hasta el período de recuperación.

Efectos de la adición de acepromacina a la combinación de una dosis baja de dexmedetomidina con metadona

El primer estudio de nuestro trabajo permitió comprobar que cuando se añade acepromacina a la combinación de dexmedetomidina y metadona, el efecto sedante es similar, pero la duración de la recuperación es más prolongada. A pesar de que el inicio de acción de la acepromacina es relativamente lento (30 – 40 minutos) en comparación con los agonistas α_2 (Murrell, 2016), no se observó un valor de sedación mayor en el grupo con acepromacina respecto del control en ningún momento del estudio de sedación, es decir, durante los 35 minutos previos a la anestesia general. Cuando se

administra acepromacina por vía IV a una dosis superior a la del presente estudio ($0,05 \text{ mg kg}^{-1}$), 15 minutos antes de la administración IV de dexmedetomidina ($5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$), tampoco se produce un efecto potenciador de la sedación frente a la dexmedetomidina sola (Alvaides et al., 2008). Aunque Alvaides et al. no observaron un incremento significativo de la sedación comparado con los niveles basales, los perros que recibieron acepromacina presentaban más sedación a los 10 minutos (cinco antes de recibir la dexmedetomidina), en comparación con los otros dos tratamientos (suero salino y atropina, respectivamente). Sin embargo, ese efecto sedante no potenció el producido por la dexmedetomidina a lo largo del resto de la evaluación. En un estudio preliminar, tras la administración de medetomidina ($10 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$), metadona ($0,2 \text{ mg kg}^{-1}$) y acepromacina ($0,025 \text{ mg kg}^{-1}$) por vía IM, en comparación con la misma mezcla sin acepromacina, se obtuvieron resultados de sedación similares a los del presente estudio (Peláez et al., 2015). Sin embargo, en dicho trabajo se estudió una dosis de medetomidina superior, no equivalente a la de dexmedetomidina, y una escala diferente para la valoración de la sedación a la que se empleó en el presente trabajo.

Una respuesta irregular a los estímulos nociceptivos (pinzamiento de la cola y colocación del catéter IV) con las dos combinaciones sedantes estudiadas, sugiere que ambas proporcionan un efecto analgésico moderado. Como era predecible, la adición de acepromacina no mejoró tal efecto, dada su falta de propiedades analgésicas (Barnhart et al., 2000).

La reducción de la FP observada a lo largo del estudio de sedación con las dos combinaciones se correlaciona con la bradicardia producida por la administración de dexmedetomidina y metadona (Canfrán et al., 2016; Nishimura et al., 2018). Aunque los

valores se mantuvieron ligeramente más elevados en el grupo que recibió acepromacina, las diferencias en la FP entre los dos grupos de tratamiento fueron mínimas. El número reducido de animales en el estudio podría haber impedido detectar diferencias significativas entre los dos tratamientos. Sin embargo, en los estudios previos en los que se combinó medetomidina o dexmedetomidina y acepromacina con o sin metadona, tampoco se observaron diferencias y los resultados fueron similares (Alvaides et al., 2008; Saponaro et al., 2013; Peláez et al., 2015).

Aunque la ausencia de valores basales de presión arterial no permite disponer de una referencia inicial, la tendencia en ambos grupos parece seguir el patrón bifásico característico que se observa tras la administración de agonistas α_2 (Kuusela et al., 2000). Entre los diez y los veinte minutos posteriores a la administración de los sedantes, la presión arterial experimentó un incremento respecto a los primeros cinco minutos, que se continuó con un descenso paulatino posteriormente. Esta disminución a lo largo del tiempo fue más marcada en el grupo con acepromacina hasta observarse una presión arterial significativamente inferior al grupo control. Por un lado, la dosis baja de dexmedetomidina pudo provocar un impacto más moderado en la presión arterial que impidió detectar diferencias a lo largo del estudio (Lamont et al., 2012). Y, por otro lado, la vasodilatación producida por el efecto bloqueante de la acepromacina sobre los receptores adrenérgicos α_1 , pudo haber amortiguado la vasoconstricción producida por la dexmedetomidina en el grupo con acepromacina (Alvaides et al., 2008). Este efecto hipotensor de la acepromacina, también puede explicar que los valores de presión arterial con ese tratamiento fueran más bajos a lo largo del estudio que en el grupo control. La administración de acepromacina en la premedicación está relacionada con el desarrollo de hipotensión intraoperatoria (Grasso et al., 2015; Martin-Flores et al.,

2019); sin embargo, cuando se han empleado dosis de acepromacina similares a las de este estudio ($0,03 \text{ mg kg}^{-1}$), la presión arterial se mantuvo dentro de valores clínicamente aceptables ($\text{PAM} > 60 \text{ mmHg}$). La dosis de acepromacina empleada, junto con la administración conjunta de dexmedetomidina y la Et_{ISO} próxima a la concentración alveolar mínima de isoflurano en el perro [$1,27 - 1,69 \%$ (Barletta et al., 2016; Figueiro et al., 2016)], permitieron mantener unos valores de presión arterial aceptables a lo largo de todo el período intraoperatorio ($\text{PAM} > 70 \text{ mmHg}$), sin diferencias entre los dos tratamientos estudiados.

La reducción en los valores de temperatura no fue clínicamente relevante (siempre se mantuvo por encima de $37,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$), pero la tendencia indica que, si no se emplean medios para prevenir la pérdida de temperatura, los animales podrían haber sufrido hipotermia más adelante. Esta reducción en la temperatura en estudios de corta duración (inferiores a 60 minutos) en los que se administra un agonista α_2 y un opioide, se ha observado previamente (Puighibet et al., 2015; Canfrán et al., 2016). La dexmedetomidina produce un descenso de la temperatura por el efecto agonista sobre los receptores α_{2A} , que interfiere con la termorregulación mediante la reducción de la actividad muscular y de la producción de calor (Virtanen, 1989; Hunter et al., 1997). Los opioides también pueden interferir en la termorregulación por la interacción con las neuronas hipotalámicas (Adler et al., 1988; KuKanich y Wiese, 2015). Por otro lado, la vasodilatación producida por la acepromacina se ha asociado con la hipotermia intraoperatoria por la distribución del flujo sanguíneo a zonas del cuerpo más periféricas; esto incrementa el intercambio de temperatura con el ambiente (Pottie et al., 2007; Bruniges y Rioja, 2019). Sin embargo, este efecto no fue clínicamente relevante en nuestro estudio de sedación, posiblemente por su corta duración y, por otro lado,

por la ausencia de otros fármacos que pueden contribuir con el efecto vasodilatador, como los anestésicos inhalatorios. Posteriormente, cuando se administró isoflurano para realizar el mantenimiento anestésico, se emplearon los métodos de calentamiento previamente descritos, para mantener la temperatura corporal de los animales.

Las dosis de propofol empleadas para la inducción de la anestesia fueron superiores a las de otros estudios en los que se emplearon protocolos de sedación similares (Canfrán et al., 2016; Cerasoli et al., 2016; Bustamante et al., 2018). Una velocidad más lenta en la administración de propofol y las dosis más reducidas de dexmedetomidina en este estudio seguramente justifiquen tales diferencias. Por otro lado, la administración más lenta del propofol reduce el riesgo de apnea (Amengual et al., 2013; Bigby et al., 2017a). Cuando se administraron dosis más bajas de los mismos sedantes por vía IV (dexmedetomidina $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ y metadona $0,2 \text{ mg kg}^{-1}$), la dosis de inducción de propofol fue similar a la del presente estudio; sin embargo, no se monitorizó la aparición de apnea (Navarrete-Calvo et al., 2016). La administración tan lenta de propofol produjo tiempos de inducción prolongados que podrían haber provocado complicaciones asociadas a la ausencia de la obtención rápida de una vía aérea permeable; sin embargo, no se observaron tales incidentes en este trabajo (Murphy et al., 2017).

La recuperación con ambos tratamientos fue considerada como aceptable, si bien los animales que recibieron acepromacina tardaron más tiempo en recuperar la posición de estación. Las propiedades sedantes de la acepromacina pueden durar entre 4 y 6 horas (Brock, 1994), lo cual sugiere que pudo prolongar el efecto sedante durante la recuperación en el grupo con acepromacina del presente estudio. Al comparar la

administración IM de medetomidina ($20 \mu\text{g kg}^{-1}$) con la de acepromacina ($0,1 \text{ mg kg}^{-1}$) en la premedicación, previamente a la anestesia general, se observó una recuperación más suave en el tratamiento con el agonista α_2 (Wamaitha et al., 2019). Seguramente, el efecto sedante de la dexmedetomidina ($2 \mu\text{g kg}^{-1}$), en el presente estudio, había desaparecido en el período de recuperación anestésica, más de dos horas después de la inyección IM (Pypendop y Verstegen, 1998). Por lo tanto, cuando se administra una dosis baja de dexmedetomidina en la premedicación antes de la anestesia general, la acepromacina puede contribuir a proporcionar una recuperación más prolongada aunque no necesariamente de mejor calidad. La acepromacina también puede prolongar el tiempo hasta la extubación (Kleine et al., 2014); sin embargo, en el presente estudio, no hubo diferencias entre los tratamientos en este aspecto. Hay dos posibles explicaciones para ello: en primer lugar, que la dosis de acepromacina elegida no fuera suficientemente elevada como para prolongar el tiempo hasta la extubación, ya que tal dosis no se ha determinado previamente. Y, en segundo lugar, que otros factores que pueden influir en el tiempo de extubación como: el uso de propofol, el peso de los animales, la temperatura final y la duración de la anestesia (Kleine et al., 2014), fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Este estudio presenta algunas limitaciones como la utilización de un solo género en los animales participantes; sin embargo, no existen en la literatura pruebas de la influencia del sexo de los perros sobre los efectos sedantes de ninguno de los fármacos utilizados. Además, el contexto del estudio es muy similar al entorno clínico veterinario. Por otro lado, algunas de las perras del estudio eran seropositivas a *Leishmania infantum*, pero no presentaron síntomas durante el estudio y la influencia de la leishmaniosis canina sobre los fármacos sedantes tampoco ha sido determinada

previamente. Asimismo, la posible interacción farmacológica entre los fármacos antiparasitarios administrados en un estudio y los sedantes en el otro es improbable, ya que transcurrieron entre tres y cuatro meses desde la última administración de los primeros y el comienzo del presente estudio. Otra limitación pudo ser la ausencia de valores basales de presión arterial y de SpO₂, pero la colocación del manguito de presión arterial provocaba nerviosismo en los animales y podría haber alterado la valoración de la sedación. Además, los perros no permitieron la colocación de la pinza de pulsioximetría para poder obtener un valor preciso de SpO₂.

Efectos de la adición de ketamina a la combinación de una dosis baja de dexmedetomidina con metadona

La combinación IM de una dosis baja de dexmedetomidina y metadona con o sin ketamina produce un grado moderado de sedación en perros sanos. Sin embargo, la adición de una dosis baja de ketamina a la combinación, no solo no incrementa el nivel de sedación, sino que puede impedir la sedación producida por la combinación inicial en algunos perros.

Previamente, se ha comprobado que la administración IM de ketamina (2,5 mg kg⁻¹), bien simultáneamente, o bien veinte minutos después, aumenta la sedación producida por la medetomidina sola (50 µg kg⁻¹, equivalentes a 25 µg kg⁻¹ de dexmedetomidina) (Savola y Virtanen, 1991; Kuusela et al., 2000), y permite la realización de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos (Jalanka et al., 1989). En otro estudio, se alcanzó un efecto anestésico al combinar una dosis de

dexmedetomidina cinco veces superior a la empleada en nuestro trabajo ($15 \mu\text{g kg}^{-1}$), con ketamina y un opioide como la buprenorfina, el butorfanol o la hidromorfona, por vía IM, aunque no se observaron diferencias por el empleo de un opioide específico u otro (Barletta et al., 2011). Sin embargo, las dosis reducidas de ketamina que se administraron en el presente estudio no potenciaron la sedación producida por la dosis baja de dexmedetomidina y la metadona. Este resultado también difiere de otros estudios en los que se combinaron dosis superiores de ketamina IM ($2,5 - 7,5 \text{ mg kg}^{-1}$) con medetomidina sola o bien con butorfanol o morfina, que permitieron incluso llevar a cabo la intubación endotraqueal (Moens y Fargetton, 1990; Tomizawa et al., 1997; Ueyama et al., 2008). Estos estudios utilizaron dosis de medetomidina muy superiores ($20 - 40 \mu\text{g kg}^{-1}$) y no equivalentes a la utilizada en el presente estudio (Savola y Virtanen, 1991; Kuusela et al., 2000). Por lo tanto, sus resultados sugieren que fue el agonista α_2 el que justificaba el mayor grado de sedación observada. De hecho, se sugirió que fue la medetomidina la que potenció el efecto anestésico de la ketamina de manera dependiente de la dosis (Moens y Fargetton, 1990). Por lo tanto, la falta de potenciación de la sedación de la ketamina a la combinación utilizada en este estudio podría explicarse por las dosis bajas empleadas de la dexmedetomidina, así como de la ketamina misma. Por otro lado, podrían considerarse otros factores aparte de la dosis que justifiquen las diferencias encontradas con otros estudios similares, como las diferentes definiciones del inicio de la sedación (Micieli et al., 2017), la frecuencia con la que se evalúa el nivel de sedación (Kuusela et al., 2000) o los diferentes fármacos adyuvantes administrados (Ueyama et al., 2008).

Las vidas medias de eliminación de la dexmedetomidina y la metadona vía IM en el perro son de 68 y 130 minutos, respectivamente (Di Cesare et al., 2019). Por lo tanto,

cabría esperar que los efectos sedantes de la combinación pudieran prevenir la aparición del delirio provocado por la ketamina durante la recuperación, con una vida media de eliminación de 61 minutos (Kaka y Hayton, 1980). Por el contrario, la aparición de dichos efectos psicotomiméticos ocurrió con las dos dosis estudiadas de ketamina e incluso, dos de los perros que recibieron la dosis alta (2 mg kg^{-1}) no alcanzaron el decúbito en ningún momento del estudio y mostraron un comportamiento disfórico. Es posible que el efecto de la ketamina ocultara la sedación producida por la dexmedetomidina o que la dosis de dexmedetomidina no fuera lo suficientemente elevada para prevenir la aparición de los efectos indeseables de la ketamina.

Por lo tanto, en función de los resultados obtenidos en este estudio, es probable que la combinación de una dosis más alta de dexmedetomidina en combinación con ketamina y metadona, produzcan una sedación más potente (Barletta et al., 2011). Por otro lado, las dosis tan bajas de ketamina no parecen acelerar la aparición del efecto sedante ni prolongar la duración de la sedación. En estudios previos en los que se ha evaluado el efecto de la medetomidina sola en comparación con su combinación con ketamina y/u opioides en perros, tampoco encontraron diferencias significativas en dichos parámetros (Ko et al., 2000a; Ueyama et al., 2008; Krimins et al., 2012a; Krimins et al., 2012b).

La calidad de la recuperación en los perros que se sedaron se consideró aceptable con todos los tratamientos. Sin embargo, dado que dos de los perros con la dosis alta de ketamina se mantuvieron en estación durante todo el estudio, el resultado de la recuperación podría resultar engañoso y, por tanto, el uso de la combinación a las dosis estudiadas no sería un protocolo recomendable. Por otro lado, una dosis baja de

dexmedetomidina, o medetomidina, produce una sedación de corta duración (Pypendop y Verstegen, 1998), ello explica que todos los perros se pusieran en pie antes de 70 minutos desde la inyección de los sedantes. Por eso, aunque el efecto de la dexmedetomidina se puede revertir con atipamezol (Ko et al., 2013); no se consideró su administración para el presente estudio, en primer lugar, para no alterar la evaluación de la sedación y, en segundo lugar, porque con una vida media de eliminación similar a la ketamina, la reversión de la dexmedetomidina podría provocar que aparecieran los efectos indeseables de la ketamina en la recuperación (Kohrs y Durieux, 1998; Ko et al., 2000a; Barletta et al., 2011).

La salivación es un efecto que se ha observado en perros tras la administración de dosis relativamente elevadas de ketamina en combinación con medetomidina (Moens y Fargetton, 1990); sin embargo, no se ha observado con la misma combinación, empleando dosis más reducidas de ketamina (3 mg kg^{-1}) (Ko et al., 2000a). En el presente estudio, se observó la presencia de salivación en los dos perros que no alcanzaron el decúbito y en aquellos en los que se desencadenaron los típicos efectos conductuales provocados por la ketamina (Boscan et al., 2005). La administración de metadona también pudo contribuir reduciendo la frecuencia de deglución (Ingvast-Larsson et al., 2010).

La bradicardia observada en los perros que no recibieron ketamina era previsible por el efecto de la dexmedetomidina combinada con la metadona (Canfrán et al., 2016; Nishimura et al., 2018). Sin embargo, dicho efecto no ocurrió en los tratamientos con ketamina. Seguramente, la ketamina previno de una disminución más acusada de la FP por efecto simpaticomimético, contrarrestando la bradicardia provocada por el agonista

α_2 y el opioide (Haskins et al., 1985; Ko et al., 2000a; Vlerick et al., 2018). No obstante, no puede descartarse que tal efecto sobre la FP tuviera relación con la respuesta excitatoria observada en algunos animales tras la administración de los tratamientos con ketamina.

La depresión respiratoria es un efecto adverso que se observa con frecuencia tras la administración de los agonistas α_2 , pero puede potenciarse cuando se combinan con otros sedantes o anestésicos (Sinclair, 2003) como los opioides o la ketamina (Ueyama et al., 2008; Krimins et al., 2012a; Ko et al., 2013). La ketamina agrava la depresión respiratoria de manera dependiente de la dosis (Moens y Fargetton, 1990); sin embargo, las combinaciones sedantes con ketamina de nuestro estudio no produjeron la reducción de la FR. Por el contrario, la administración de medetomidina sola o combinada con ketamina (3 mg kg^{-1}) provocó disminuciones de la FR similares en otro estudio (Ko et al., 2000a), sin constatar la potenciación de la depresión respiratoria. En nuestro trabajo observamos que algunos perros tuvieron jadeo, lo que dificulta aún más la comparación entre tratamientos. Además, la magnitud del efecto depresor real sobre la ventilación no se pudo determinar porque no se extrajeron muestras sanguíneas arteriales para realizar gasometrías. Por otro lado, la pulsioximetría es otro método, no invasivo, de valoración de la función respiratoria y, aunque la onda de pulsioximetría se consideró fiable en todo momento, no puede descartarse el efecto potencial de la dexmedetomidina sobre la fiabilidad de la onda, debido a la vasoconstricción periférica (Duke-Novakovski, 2017). En cualquier caso, aunque la incidencia de hipoxemia en los perros del presente estudio fue más reducida cuando la combinación sedante incluyó ketamina, la mayoría de ellos presentó hipoxemia con todos los tratamientos. Por lo

tanto, es recomendable suplementar con oxígeno cuando se administren las combinaciones sedantes estudiadas.

La temperatura rectal experimentó una leve disminución, irrelevante desde el punto de vista clínico, con todos los tratamientos. En algunos trabajos previos en los que se estudió la administración de dexmedetomidina sola o combinada con metadona en perros, también se observó el mismo efecto sobre la temperatura (Granhholm et al., 2007; Canfrán et al., 2016). La dexmedetomidina y los opioides pueden interferir con la termorregulación por su efecto sobre los receptores adrenérgicos α_2 a nivel central y sobre las neuronas hipotalámicas, respectivamente (Adler et al., 1988; Sabbe et al., 1994; KuKanich y Wiese, 2015). Por otro lado, la administración de ketamina se ha relacionado con un incremento en la temperatura corporal atribuido a un aumento de la actividad muscular y el metabolismo (Haskins et al., 1985). Es probable que tal efecto no haya sido relevante por las dosis tan reducidas administradas en este estudio.

Asimismo, la administración IM de ketamina se ha asociado con dolor a la inyección, posiblemente debido al pH bajo de la solución inyectable (Kästner, 2016). Sin embargo, los tratamientos con ketamina no presentaron una mayor respuesta a la inyección IM, probablemente porque el volumen de ketamina fue relativamente bajo.

Si bien no se obtuvo respuesta a la colocación del catéter IV con ninguno de los tratamientos, la respuesta al pinzamiento de la cola fue irregular, independientemente del tratamiento administrado. En un estudio en el que se comparó la administración de medetomidina, medetomidina con butorfanol o medetomidina con ketamina, también se observaron respuestas desiguales al pinzamiento de la cola (Ko et al., 2000a). Estos resultados sugieren que la contribución analgésica de la ketamina a las combinaciones

estudiadas fue moderada y que no aportó un beneficio adicional (Kohrs y Durieux, 1998). La adición de ketamina a las combinaciones estudiadas en el presente estudio tampoco contribuyó a incrementar los efectos antinociceptivos de las combinaciones sedantes. Además, hubo menos perros que respondieran al pinzamiento de la cola con el tratamiento sin ketamina en los dos últimos puntos temporales (35 y 45 minutos después de la inyección de los sedantes). La respuesta al estímulo nociceptivo en estos animales pudo deberse a la falta de sedación o bien, al comportamiento disfórico observado en los animales con tratamientos con ketamina.

Una de las limitaciones de este trabajo es la elección en las dosis bajas de ketamina estudiadas, que pueden considerarse subanestésicas; sin embargo, la administración de dosis más elevadas podría haber provocado la aparición de efectos psicomiméticos de manera más frecuente y/o intensa, dado que la dosis de dexmedetomidina también era reducida.

Efectos de la adición de alfaxalona a la combinación de una dosis baja de dexmedetomidina con metadona

La alfaxalona mejora y prolonga el efecto sedante de la combinación IM de una dosis baja de dexmedetomidina con metadona en perros. Sin embargo, no se pudo demostrar un efecto dependiente de la dosis, dado que las dosis estudiadas produjeron un efecto similar.

En estudios previos en perros sanos, se observó un efecto sedante de moderado a profundo tras la administración de dexmedetomidina ($5 \mu\text{g kg}^{-1}$) o medetomidina ($2,5$

$\mu\text{g kg}^{-1}$) combinadas con metadona ($0,3 - 0,4 \text{ mg kg}^{-1}$) o butorfanol ($0,4 \text{ mg kg}^{-1}$) (Puighibet et al., 2015; Canfrán et al., 2016). Por otro lado, se observó cómo dosis crecientes de alfaxalona IM ($5, 7,5$ y 10 mg kg^{-1}) produjeron anestesia de manera dependiente de la dosis (Tamura et al., 2015b). Por lo tanto, se esperaba que la adición de alfaxalona a la combinación de dexmedetomidina y metadona incrementara el efecto sedante de manera dependiente de la dosis. Sin embargo, no se pudo establecer tal relación a la vista de los resultados observados en este estudio. Una posible explicación podría ser, en primer lugar, la elección de dosis relativamente bajas de alfaxalona ($0,5$ y 1 mg kg^{-1}); en segundo lugar, la falta de una herramienta más objetiva y exacta para valorar la sedación y, por último, un tamaño de muestra insuficiente. Las dosis estudiadas representan un cuarto y la mitad de la dosis de inducción IV de alfaxalona en perros sugeridas por el fabricante⁴⁴. Dosis de alfaxalona sola muy similares a las empleadas en nuestro trabajo (1 y 2 mg kg^{-1}) no proporcionaron una sedación adecuada, ni fueron suficientes para conseguir el decúbito en perros adultos de diferentes razas (Maney, 2017). Si bien se ha comprobado que al administrar dosis de alfaxalona más elevadas se incrementan la profundidad y la duración de la sedación (Tamura et al., 2015b), la adición de dosis reducidas a un protocolo de sedación también podría proporcionar efectos beneficiosos. En nuestro estudio, es muy probable que fuera la dexmedetomidina la que contribuyó sustancialmente a la sedación, ya que cuando se han añadido otros sedantes como el midazolam ($0,5 \text{ mg kg}^{-1}$) a la combinación de metadona y alfaxalona, no se ha observado una mejora de la sedación (Micieli et al., 2017).

⁴⁴ https://www.alfaxan.co.uk/images/downloads/ALFAXAN_DOGS_CATS_RABBITS_UK_04AUG17-2.pdf (último acceso 16 de mayo de 2020)

Normalmente, un tiempo de decúbito más prolongado se asocia con un nivel de sedación más profundo y, por tanto, cuando se evalúa la sedación, la duración del decúbito es un factor que se tiene en consideración (Canfrán et al., 2016; Tamura et al., 2016). En nuestro estudio, la dosis baja de alfaxalona, combinada con dexmedetomidina y metadona, prolongó de manera clínicamente relevante la duración del decúbito en casi un 50 % de los perros (43 frente a 30 minutos). En un estudio previo, también se observó una prolongación de la duración del decúbito (100 frente a 48 minutos) cuando se administró alfaxalona ($2,5 \text{ mg kg}^{-1}$) a una combinación IM de medetomidina ($2,5 \mu\text{g kg}^{-1}$) y butorfanol ($0,25 \text{ mg kg}^{-1}$) (Tamura et al., 2016). Sin embargo, este efecto no pudo demostrarse con la dosis alta de alfaxalona del presente trabajo. Las causas más probables que pueden justificar estas diferencias son las dosis más elevadas empleadas en el estudio de Tamura et al. y la elevada variabilidad observada en la duración del decúbito de nuestro estudio. Por otro lado, en otros trabajos se ha observado un efecto excitatorio dependiente de la dosis provocado por la alfaxalona (Jimenez et al., 2012; Tamura et al., 2015a; Tamura et al., 2015b), pero es improbable que esto explique las diferencias en la duración del decúbito en nuestro estudio, ya que todos los perros se sedaron y tuvieron una recuperación aceptable. Es posible que ambas dosis de alfaxalona estudiadas fueran demasiado bajas como para observar una diferencia dependiente de la dosis en el efecto sedante. Sería conveniente realizar estudios similares que pudiesen arrojar luz sobre esta aparente incongruencia.

La calidad de la recuperación de los perros del presente estudio fue considerada aceptable y similar con todos los tratamientos. Previamente, se ha observado que la administración IM de alfaxalona sola (1 y 2 mg kg^{-1}) produce una sedación inconsistente, asociada a la aparición de ataxia, hiperestesia auditiva y deambulación, entre otras

reacciones (Maney, 2017). Sin embargo, no se observaron dichos efectos con la coadministración de dexmedetomidina y metadona. Las combinaciones de alfaxalona y butorfanol, con midazolam (Seo et al., 2015) o con medetomidina (Lee et al., 2016), produjeron recuperaciones aceptables, de manera similar al presente estudio. Los autores de los citados estudios sugirieron que la vida media más prolongada del butorfanol, el midazolam y la medetomidina, en comparación con la de la alfaxalona, influyeron positivamente en la calidad de la recuperación. La vida media de eliminación de la combinación IM de dexmedetomidina y metadona (130 minutos) (Di Cesare et al., 2019) también es más larga que la de la alfaxalona (24 minutos) (Ferre et al., 2006) y, por lo tanto, es posible que provoque un efecto similar en la recuperación.

Cuatro de los seis perros mostraron dolor a la inyección IM tras la administración de la dosis alta de alfaxalona (1 mg kg^{-1}). Esta respuesta también se ha observado en otros estudios previos, tanto en perros (Tamura et al., 2015b), como en otras especies (Huynh et al., 2015; Santos et al., 2016; Deutsch et al., 2017). Una posible justificación podría ser el elevado volumen de inyección; sin embargo, en este estudio se administró el mismo volumen con todos los tratamientos, por lo tanto, deberían considerarse otros factores para explicar tales resultados, como la velocidad de inyección, la concentración de alfaxalona, la tensión muscular o el estrés de los animales.

Los tres tratamientos estudiados permitieron la cateterización de la vena cefálica y previnieron una respuesta al estímulo nociceptivo provocado por el pinzamiento de la cola. Estos resultados sugieren que la combinación de dexmedetomidina y metadona podría ser adecuada para prevenir dicha respuesta, ya sea con alfaxalona o sin ella. Sin embargo, estos resultados difieren de los obtenidos en los estudios previos con

acepromacina y con ketamina, en los que los animales a los que se les administró dexmedetomidina y metadona mostraron respuestas desiguales. La explicación a estas diferencias puede atribuirse a la dosis inferior de dexmedetomidina utilizada en el primer estudio o a las diferencias individuales entre los animales. No obstante, la valoración de la nocicepción en animales es complicada y distinguir claramente entre sedación y analgesia puede resultar difícil (Nishimura et al., 2018). Se han utilizado diferentes estímulos nociceptivos mecánicos en trabajos previos (Ko et al., 2000b; Valverde et al., 2003; Puighibet et al., 2015), pero tampoco fueron útiles para diferenciar, de manera objetiva, entre los efectos sedantes y los analgésicos de las combinaciones farmacológicas que estudiaban. Por consiguiente, el potencial efecto analgésico de la alfaxalona, si es que lo tiene (Gilron y Coderre, 1996; Muir et al., 2008), no pudo determinarse. Conforme a los resultados del presente estudio, las combinaciones estudiadas pueden resultar adecuadas para llevar a cabo procedimientos indoloros o moderadamente dolorosos como pruebas de diagnóstico por imagen, sutura de heridas o manipulación de perros doloridos como los que padecen osteoartritis.

Se ha comprobado que las dosis elevadas de alfaxalona, hasta 20 mg kg⁻¹, producen depresión cardiovascular de manera dependiente de la dosis (Muir et al., 2008), aunque su efecto es irrelevante a las dosis más bajas. Además, al estudiar el efecto de dosis bajas de alfaxalona (< 2,5 mg kg⁻¹), en combinación con medetomidina y butorfanol, no se observó una reducción de la presión arterial (Tamura et al., 2016). Las combinaciones sedantes administradas en nuestro estudio produjeron una reducción de la FP e incrementos en la presión arterial que coinciden con los efectos característicos de los agonistas α_2 (Murrell y Hellebrekers, 2005). Aunque, no se encontraron diferencias

significativas en las FP en todos los tiempos del estudio, seguramente debido a la variabilidad de los datos, la disminución de la FP durante el estudio ocurrió de manera evidente con los tres tratamientos. Dicho descenso en la FP también pudo verse influenciado por el incremento del tono vagal provocado por la mayoría de los opioides, como la metadona (Menegheti et al., 2014). Los valores basales de presión arterial fueron inesperadamente elevados, posiblemente reflejando el carácter nervioso de los perros involucrados en el estudio. Aparentemente, los animales estaban calmados tras el período de aclimatación; no obstante, se apreció cierto nerviosismo en ellos durante la medición de la presión arterial, sobre todo, durante el inflado del manguito.

Todos los perros presentaron cierto grado de depresión respiratoria y requirieron el aporte de oxígeno debido al desarrollo de hipoxemia ($SpO_2 < 95\%$). Si bien las dosis bajas de medetomidina o dexmedetomidina provocan una reducción de la FR que no es clínicamente relevante en perros sanos (Bloor et al., 1989; Nguyen et al., 1992; Kuusela et al., 2000), la depresión respiratoria observada en este estudio seguramente refleja el efecto de la acción combinada de los agonistas α_2 y de los opioides (Ko et al., 2000a). Por otro lado, la administración de alfaxalona también se ha relacionado con el desarrollo de depresión ventilatoria de manera dependiente de la dosis (Muir et al., 2008; Tamura et al., 2015b; Tamura et al., 2016). Asimismo, se ha observado hipoxemia 15 minutos después de la administración IV de la combinación de alfaxalona, butorfanol y midazolam, aunque fue de corta duración (Seo et al., 2015). Sin embargo, dado que no se midieron las presiones parciales de oxígeno y de dióxido de carbono en este estudio, no es posible conocer cuál ha sido la verdadera contribución de la alfaxalona a la depresión respiratoria observada. Los perros que no recibieron alfaxalona también desarrollaron hipoxemia y requirieron oxígeno en nuestro estudio, al contrario que lo

observado cuando se estudiaron dosis bajas de alfaxalona sola (Maney, 2017). Por lo tanto, es predecible que el efecto de las dosis de alfaxalona empleadas en el presente estudio fuera muy limitado. En un perro se observó jadeo, tanto después del tratamiento con suero salino como con la dosis alta de alfaxalona, seguramente como resultado de la administración de metadona (Monteiro et al., 2008; Menegheti et al., 2014; KuKanich y Wiese, 2015).

Los cambios observados en la temperatura corporal son similares a los observados en el segundo estudio con ketamina y no fueron relevantes desde el punto de vista clínico, con un leve descenso tras la administración de todos los tratamientos (siempre más de 37 °C). Como se comentó anteriormente, en estudios previos en los que se administraron combinaciones de agonistas α_2 y opioides, se observaron reducciones similares de la temperatura (Monteiro et al., 2008; Canfrán et al., 2016). La dexmedetomidina y los opioides pueden interferir con la termorregulación por su efecto sobre los receptores adrenérgicos α_2 a nivel central y sobre las neuronas hipotálamicas, respectivamente (Adler et al., 1988; Sabbe et al., 1994; KuKanich y Wiese, 2015). Sin embargo, no se ha observado un efecto específico de la alfaxalona sobre la termorregulación, más allá del que produce la anestesia general.

A la luz de los resultados en los tres estudios del presente trabajo, sería recomendable realizar investigaciones en el ámbito clínico para determinar si las combinaciones sedantes estudiadas son útiles para llevar a cabo procedimientos menores, moderadamente dolorosos.

Limitaciones del estudio

Una limitación general aplicable a los tres estudios podría ser la escala utilizada para valorar la sedación (Gurney et al., 2009), dado que es un método subjetivo y no está validado. Sin embargo, la persona que la utilizaba fue siempre la misma, y fue ciega al tratamiento administrado con el objetivo de reducir el sesgo. Asimismo, en un trabajo reciente (Wagner et al., 2017), se comprobó que el uso de una escala para valorar la sedación, muy similar a la de nuestro estudio (Grint et al., 2009), fue capaz de diferenciar entre los niveles de sedación y demostró una consistencia interna excelente. También mostró buena fiabilidad entre diferentes evaluadores que no habían recibido entrenamiento específico previamente.

Por otro lado, es posible que los procedimientos que requerían cierta interacción con el animal (valoración de la sedación, pinzamiento de la cola, toma del pulso) puedan haber influenciado en la calidad o en la duración de la sedación. No obstante, la sedación se suele administrar en los animales que requieren cierto grado de manipulación, por ejemplo, para colocarlos en determinadas posiciones (diagnóstico por imagen), para monitorizarlos, o para permitir cierto tipo de estimulación nociceptiva como la cateterización venosa. Además, los perros involucrados en el estudio estaban acostumbrados a la manipulación por motivos tanto docentes como investigadores.

Otra limitación podría ser la ausencia de análisis de gases sanguíneos para valorar de forma más precisa la posible depresión ventilatoria, si bien, consideramos que estaba fuera del alcance de este estudio, cuyo objetivo se centraba en estudiar los efectos sedantes y antinociceptivos de las diferentes combinaciones. De hecho, una limitación adicional es el método utilizado para evaluar la respuesta al estímulo nociceptivo.

Posiblemente no sea un método totalmente eficaz para diferenciar de manera objetiva los efectos analgésicos de los diferentes fármacos.

Por último, una limitación adicional en el segundo y tercer estudio puede considerarse que se realizaron en un entorno experimental, con las diferencias que ello puede ocasionar al compararse con el ámbito clínico.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- La adición de acepromacina a la combinación IM de metadona y una dosis baja de dexmedetomidina en perras clínicamente sanas no mejoró la sedación ni redujo la dosis de propofol para la inducción anestésica, ni de isoflurano para el mantenimiento. Sin embargo, la acepromacina puede prolongar la sedación durante la recuperación anestésica, aunque no garantiza una mejor calidad de la misma.
- La adición de dosis subanestésicas de ketamina a la combinación IM de metadona y una dosis baja de dexmedetomidina en perros sanos no mejoró ni prolongó la sedación, redujo la bradicardia provocada por la combinación sedante, pero no previno completamente la aparición de los efectos psicotomiméticos de la ketamina ni mejoró la calidad de la recuperación.
- La adición de alfaxalona a una combinación de metadona y una dosis baja de dexmedetomidina administradas por vía IM a perros sanos mejoró la sedación y prolongó la duración del tiempo de decúbito independientemente de la dosis. La calidad de la recuperación fue similar cuando se incorporó alfaxalona a la combinación.
- Ninguna de las combinaciones sedantes estudiadas en este trabajo mejoró la respuesta a estímulos nociceptivos producida por la dexmedetomidina y la metadona. En general, los efectos cardiovasculares fueron limitados, pero se observó depresión de la ventilación por lo que se recomienda la suplementación con oxígeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acierno MJ, Brown S, Coleman AE et al. (2018) ACVIM consensus statement: Guidelines for the identification, evaluation, and management of systemic hypertension in dogs and cats. *J Vet Intern Med* 32, 1803-22.
- Adler MW, Geller EB, Rosow CE et al. (1988) The opioid system and temperature regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 28, 429-49.
- Alvaides RK, Teixeira FJ, Aguiar AJA et al. (2008) Sedative and cardiorespiratory effects of acepromazine or atropine given before dexmedetomidine in dogs. *Vet Rec* 162, 852-6.
- Amengual M, Flaherty D, Auckburally A et al. (2013) An evaluation of anaesthetic induction in healthy dogs using rapid intravenous injection of propofol or alfaxalone. *Vet Anaesth Analg* 40, 115-23.
- Annetta MG, Iemma D, Garisto C et al. (2005) Ketamine: new indications for an old drug. *Curr Drug Targets* 6, 789-94.
- Barletta M, Austin BR, Ko JC et al. (2011) Evaluation of dexmedetomidine and ketamine in combination with opioids as injectable anesthesia for castration in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 238, 1159-67.
- Barletta M, Quandt J, Hofmeister E (2016) Determination of minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs and cats using the up-and-down method. A preliminary study. *Res Vet Sci* 106, 81-3.
- Barnhart MD, Hubbell JA, Muir WW (2000) Evaluation of the analgesic properties of acepromazine maleate, oxymorphone, medetomidine and a combination of acepromazine-oxymorphone. *Vet Anaesth Analg* 27, 89-96.
- Bartram DH, Young LE, Diamond MJ et al. (1993) Effects of combinations of medetomidine/pethidine when used for sedation and pre-anaesthetic medication in dogs. *J Small Anim Pract* 34, 554-8.
- Bednarski R, Grimm K, Harvey R et al. (2011) AAHA Anesthesia Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 47, 377-85.
- Bennett KJ, Seddighi R, Moorhead KA et al. (2019) Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of alfaxalone preventing movement in dogs. *Vet Anaesth Analg* 46, 173-81.
- Bigby SE, Beths T, Bauquier S et al. (2017a) Effect of rate of administration of propofol or alfaxalone on induction dose requirements and occurrence of apnea in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1267-75.

- Bigby SE, Beths T, Bauquier S et al. (2017b) Postinduction apnoea in dogs premedicated with acepromazine or dexmedetomidine and anaesthetized with alfaxalone or propofol. *Vet Anaesth Analg* 44, 1007-15.
- Bitti FS, Campagnol D, Rangel JP et al. (2017) Effects of three methadone doses combined with acepromazine on sedation and some cardiopulmonary variables in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 237-45.
- Bloor BC, Abdul-Rasool I, Temp J et al. (1989) The effects of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, on ventilatory drive in the dog. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 65-70.
- Bloor BC, Frankland M, Alper G et al. (1992) Hemodynamic and sedative effects of dexmedetomidine in dog. *J Pharmacol Exp Ther* 263, 690-7.
- Bortolami E, Murrell JC, Slingsby LS (2013) Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. *Vet Anaesth Analg* 40, 181-93.
- Boscan P, Pypendop BH, Solano AM et al. (2005) Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. *Am J Vet Res* 66, 2122-9.
- Brock N (1994) Acepromazine revisited. *Can Vet J* 35, 458-9.
- Bruniges N, Rioja E (2019) Intraoperative anaesthetic complications in dogs undergoing general anaesthesia for thoracolumbar hemilaminectomy: a retrospective analysis. *Vet Anaesth Analg* 46, 720-8.
- Bustamante R, Aguado D, Cediell R et al. (2018) Clinical comparison of the effects of isoflurane or propofol anaesthesia on mean arterial blood pressure and ventilation in dogs undergoing orthopaedic surgery receiving epidural anaesthesia. *Vet J* 233, 49-54.
- Canfrán S, Bustamante R, Gonzalez P et al. (2016) Comparison of sedation scores and propofol induction doses in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, midazolam, or methadone plus midazolam. *Vet J* 210, 56-60.
- Cardoso CG, Marques DRC, da Silva THM et al. (2014) Cardiorespiratory, sedative and antinociceptive effects of dexmedetomidine alone or in combination with methadone, morphine or tramadol in dogs. *Vet Anaesth Analg* 41, 636-43.
- Cerasoli I, Nannarone S, Schauvliege S et al. (2016) The effects of intravenous lidocaine before propofol induction in premedicated dogs. *J Small Anim Pract* 57, 435-40.

- Chabot-Doré AJ, Schuster DJ, Stone LS et al. (2015) Analgesic synergy between opioid and α_2 -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 172, 388-402.
- Cruz-Benedetti IC, Bublot I, Ribas T et al. (2018) Pharmacokinetics of intramuscular alfaxalone and its echocardiographic, cardiopulmonary and sedative effects in healthy dogs. *PLoS One* 13, e0204553.
- Dart CM (1999) Advantages and disadvantages of using alpha-2 agonists in veterinary practice. *Aust Vet J* 77, 720-1.
- Dehuisser V, Bosmans T, Devreese M et al. (2019a) Alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs: pharmacokinetics, cardiovascular data and recovery characteristics. *Vet Anaesth Analg* 46, 605-12.
- Dehuisser V, Bosmans T, Kitshoff A et al. (2017) Cardiovascular effects, induction and recovery characteristics and alfaxalone dose assessment in alfaxalone versus alfaxalone-fentanyl total intravenous anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1276-86.
- Dehuisser V, Bosmans T, Kitshoff A et al. (2019b) Effect of premedication on dose requirement, cardiovascular effects and recovery quality of alfaxalone total intravenous anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 46, 421-8.
- Deutsch J, Jolliffe C, Archer E et al. (2017) Intramuscular injection of alfaxalone in combination with butorphanol for sedation in cats. *Vet Anaesth Analg* 44, 794-802.
- Dhawan BN, Cesselin F, Raghbir R et al. (1996) International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 48, 567.
- Di Cesare F, Gioeni D, Ravasio G et al. (2019) Clinical pharmacokinetics of a dexmedetomidine-methadone combination in dogs undergoing routine anaesthesia after buccal or intramuscular administration. *J Vet Pharmacol Ther* 42, 392-400.
- Duke-Novakovski T (2017) Basics of monitoring equipment. *Can Vet J* 58, 1200-8.
- Dyson D, Pettifer G (1997) Evaluation of the arrhythmogenicity of a low dose of acepromazine: comparison with xylazine. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire* 61, 241-5.
- Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G et al. (2015) 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 51, 67-84.
- Fernández-Parra R, Adami C, Dresco T et al. (2017) Dexmedetomidine-methadone-ketamine versus dexmedetomidine-methadone-alfaxalone for cats undergoing ovarioectomy. *Vet Anaesth Analg* 44, 1332-40.

- Ferre PJ, Pasloske K, Whittam T et al. (2006) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone in dogs after an intravenous bolus of Alfaxan-CD RTU. *Vet Anaesth Analg* 33, 229-36.
- Figueiro MR, Soares JH, Ascoli FO et al. (2016) Isoflurane MAC determination in dogs using three intensities of constant-current electrical stimulation. *Vet Anaesth Analg* 43, 464-71.
- Fogaca MV, Fukumoto K, Franklin T et al. (2019) N-Methyl-D-aspartate receptor antagonist d-methadone produces rapid, mTORC1-dependent antidepressant effects. *Neuropsychopharmacology* 44, 2230-8.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH et al. (2001) Dexmedetomidine: A Novel Sedative-Analgesic Agent. *Baylor University Medical Center Proceedings* 14, 13-21.
- Gilron I, Coderre TJ (1996) Preemptive analgesic effects of steroid anesthesia with alfaxalone in the rat formalin test. Evidence for differential GABA(A) Receptor modulation in persistent nociception. *Anesthesiology* 84, 572-9.
- Giovannitti JA, Jr., Thoms SM, Crawford JJ (2015) Alpha-2 adrenergic receptor agonists: a review of current clinical applications. *Anesth Prog* 62, 31-9.
- Granholt M, McKusick BC, Westerholm FC et al. (2007) Evaluation of the clinical efficacy and safety of intramuscular and intravenous doses of dexmedetomidine and medetomidine in dogs and their reversal with atipamezole. *Vet Rec* 160, 891-7.
- Grasso SC, Ko JC, Weil AB et al. (2015) Hemodynamic influence of acepromazine or dexmedetomidine premedication in isoflurane-anesthetized dogs. *J Am Vet Med Assoc* 246, 754-64.
- Greene SA (1999) Pros and cons of using alpha-2 agonists in small animal anesthesia practice. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 10-4.
- Grint NJ, Burford J, Dugdale AH (2009) Does pethidine affect the cardiovascular and sedative effects of dexmedetomidine in dogs? *J Small Anim Pract* 50, 62-6.
- Gurney M, Cripps P, Mosing M (2009) Subcutaneous pre-anaesthetic medication with acepromazine-buprenorphine is effective as and less painful than the intramuscular route. *J Small Anim Pract* 50, 474-7.
- Hall LW, Clarke KW, Trim CM (2001) Principles of sedation, analgesia and premedication. En: *Veterinary Anaesthesia* (Tenth Edition). Hall LW, Clarke KW y Trim CM (eds). W.B. Saunders, Oxford. pág. 75-112.
- Haskins SC, Farver TB, Patz JD (1985) Ketamine in dogs. *Am J Vet Res* 46, 1855-60.
- Heard DJ, Webb AI, Daniels RT (1986) Effect of acepromazine on the anesthetic requirement of halothane in the dog. *Am J Vet Res* 47, 2113-5.

- Hikasa Y, Ogasawara S, Takase K (1992) Alpha adrenoceptor subtypes involved in the emetic action in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 261, 746-54.
- Holtman JR, Jr., Wala EP (2007) Characterization of the antinociceptive and pronociceptive effects of methadone in rats. *Anesthesiology* 106, 563-71.
- Horwitz LD (1977) Effects of intravenous anesthetic agents on left ventricular function in dogs. *Am J Physiol* 232, H44-8.
- Hunt JR, Grint NJ, Taylor PM et al. (2013) Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 297-307.
- Hunt JR, Knowles TG, Lascelles BD et al. (2015) Prescription of perioperative analgesics by UK small animal veterinary surgeons in 2013. *Vet Rec* 176, 493.
- Hunter JC, Fontana DJ, Hedley LR et al. (1997) Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice. *Br J Pharmacol* 122, 1339-44.
- Huynh M, Poumeyrol S, Pignon C et al. (2015) Intramuscular administration of alfaxalone for sedation in rabbits. *Vet Rec* 176, 255.
- Ingvast-Larsson C, Holgersson A, Bondesson U et al. (2010) Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 37, 48-56.
- Jalanka H, Skutnabb K, Damsten Y (1989) Preliminary results on the use of medetomidine-ketamine combinations in the dog. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 125-7.
- Jamison RN, Mao J (2015) Opioid Analgesics. *Mayo Clin Proc* 90, 957-68.
- Jimenez CP, Mathis A, Mora SS et al. (2012) Evaluation of the quality of the recovery after administration of propofol or alfaxalone for induction of anaesthesia in dogs anaesthetized for magnetic resonance imaging. *Vet Anaesth Analg* 39, 151-9.
- Kaka JS, Hayton WL (1980) Pharmacokinetics of ketamine and two metabolites in the dog. *J Pharmacokinet Biopharm* 8, 193-202.
- Karas AZ (1999) Sedation and chemical restraint in the dog and cat. *Clin Tech Small Anim Pract* 14, 15-26.
- Kästner SB (2016) Injectable anaesthetics. En: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (Third edn). Duke-Novakovski T, de Vries M y Seymour C (eds). British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. pág. 190-206.

- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM (1999) alpha-2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54, 146-65.
- Kleine S, Hofmeister E, Egan K (2014) Multivariable analysis of anesthetic factors associated with time to extubation in dogs. *Res Vet Sci* 97, 592-6.
- Ko JC, Barletta M, Sen I et al. (2013) Influence of ketamine on the cardiopulmonary effects of intramuscular administration of dexmedetomidine-buprenorphine with subsequent reversal with atipamezole in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 242, 339-45.
- Ko JC, Fox SM, Mandsager RE (2000a) Sedative and cardiorespiratory effects of medetomidine, medetomidine-butorphanol, and medetomidine-ketamine in dogs. *JAVMA* 216, 1578-83.
- Ko JC, Lange DN, Mandsager RE et al. (2000b) Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 217, 1025-8.
- Kohrs R, Durieux ME (1998) Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 87, 1186-93.
- Krimins RA, Ko JC, Weil AB et al. (2012a) Evaluation of anesthetic, analgesic, and cardiorespiratory effects in dogs after intramuscular administration of dexmedetomidine-butorphanol-tiletamine-zolazepam or dexmedetomidine-tramadol-ketamine drug combinations. *Am J Vet Res* 73, 1707-14.
- Krimins RA, Ko JC, Weil AB et al. (2012b) Hemodynamic effects in dogs after intramuscular administration of a combination of dexmedetomidine-butorphanol-tiletamine-zolazepam or dexmedetomidine-butorphanol-ketamine. *Am J Vet Res* 73, 1363-70.
- KuKanich B, Wiese AJ (2015) Opioids. En: Lumb and Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Jones La (ed). Wiley Blackwell, Iowa, USA. pág. 207-26.
- Kuusela E, Raekallio M, Anttila M et al. (2000) Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 23, 15-20.
- Lamont LA, Burton SA, Caines D et al. (2012) Effects of 2 different infusion rates of medetomidine on sedation score, cardiopulmonary parameters, and serum levels of medetomidine in healthy dogs. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire* 76, 308-16.
- Lau C, Ranasinghe MG, Shiels I et al. (2013) Plasma pharmacokinetics of alfaxalone after a single intraperitoneal or intravenous injection of Alfaxan((R)) in rats. *J Vet Pharmacol Ther* 36, 516-20.

- LeBlanc PH (1991) Chemical restraint for surgery in the standing horse. *The Veterinary clinics of North America Equine practice* 7, 521-33.
- Lee J, Suh S, Choi R et al. (2016) Cardiorespiratory and anesthetic effects produced by the combination of butorphanol, medetomidine and alfaxalone administered intramuscularly in Beagle dogs. *J Vet Med Sci* 77, 1677-80.
- Liao P, Sinclair M, Valverde A et al. (2017) Induction dose and recovery quality of propofol and alfaxalone with or without midazolam coinduction followed by total intravenous anesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1016-26.
- Love EJ, Holt PE, Murison PJ (2007) Recovery characteristics following maintenance of anaesthesia with sevoflurane or isoflurane in dogs premedicated with acepromazine. *Vet Rec* 161, 217-21.
- Ludders JW, Reitan JA, Martucci R et al. (1983) Blood pressure response to phenylephrine infusion in halothane-anesthetized dogs given acetylpromazine maleate. *Am J Vet Res* 44, 996-9.
- MacDonald E, Scheinin M, Scheinin H et al. (1991) Comparison of the behavioral and neurochemical effects of the two optical enantiomers of medetomidine, a selective alpha-2-adrenoceptor agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 259, 848-54.
- Maney JK (2017) Sedative and physiologic effects of low-dose intramuscular alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1184-8.
- Martin-Flores M, Mostowy MM, Pittman E et al. (2019) Investigation of associations between preoperative acepromazine or dexmedetomidine administration and development of arterial hypotension or bradycardia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 255, 193-9.
- Menegheti TM, Wagatsuma JT, Pacheco AD et al. (2014) Electrocardiographic evaluation and degree of sedation with three doses of methadone in healthy dogs [corrected]. *Vet Anaesth Analg* 41, 162.
- Mieli F, Duffee LR, Chiavaccini L et al. (2017) Evaluation of a combination of alfaxalone and methadone, with or without midazolam, for premedication in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1262.e9.
- Miller C, Hughes E, Gurney M (2019) Co-induction of anaesthesia with alfaxalone and midazolam in dogs: a randomized, blinded clinical trial. *Vet Anaesth Analg* 46, 613-9.
- Moens Y, Fargetton X (1990) A comparative study of medetomidine/ketamine and xylazine/ketamine anaesthesia in dogs. *Vet Rec* 127, 567-71.

- Monteiro ER, Coelho K, Bressan TF et al. (2016) Effects of acepromazine-morphine and acepromazine-methadone premedication on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 43, 27-34.
- Monteiro ER, Figueroa CDN, Choma JC et al. (2008) Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 519-27.
- Muir III W, Hubbell JAE (1985) Blood pressure response to acepromazine and lenperone in halothane anesthetized dogs. *The Journal of the American Animal Hospital Association (USA)*.
- Muir W, Lerche P, Wiese A et al. (2008) Cardiorespiratory and anesthetic effects of clinical and supraclinical doses of alfaxalone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 451-62.
- Murdock MA, Ricco Pereira CH, Aarnes TK et al. (2020) Sedative and cardiorespiratory effects of intramuscular administration of alfaxalone and butorphanol combined with acepromazine, midazolam, or dexmedetomidine in dogs. *Am J Vet Res* 81, 65-76.
- Murphy LA, Barletta M, Graham LF et al. (2017) Effects of acepromazine and trazodone on anesthetic induction dose of propofol and cardiovascular variables in dogs undergoing general anesthesia for orthopedic surgery. *J Am Vet Med Assoc* 250, 408-16.
- Murrell J (2007) Choice of premedicants in cats and dogs. *In Pract* 29, 100.
- Murrell J (2011) Clinical use of methadone in cats and dogs. *Companion Animal* 16, 56-61.
- Murrell JC (2016) Pre-anaesthetic medication and sedation. En: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. Duke-Novakovski T, de Vries M y Seymour C (eds). British Small Animal Veterinary Association, Gloucester. pág. 170-89.
- Murrell JC, Hellebrekers LJ (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg* 32, 117-27.
- Navarrete-Calvo R, Gutierrez-Bautista AJ, Granados MM et al. (2016) Comparison of the isoflurane concentration of using dexketoprofen or methadone at premedication during orthopedic surgery in dogs. *Res Vet Sci* 105, 36-40.
- Nguyen D, Abdul-Rasool I, Ward D et al. (1992) Ventilatory effects of dexmedetomidine, atipamezole, and isoflurane in dogs. *Anesthesiology* 76, 573-9.

- Nishimura LT, Auckburally A, Santilli J et al. (2018) Effects of dexmedetomidine combined with commonly administered opioids on clinical variables in dogs. *Am J Vet Res* 79, 267-75.
- Paddleford RR, Harvey RC (1999) Alpha 2 agonists and antagonists. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 29, 737-45.
- Pan HL, Wu ZZ, Zhou HY et al. (2008) Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther* 117, 141-61.
- Pascoe PJ (2000) Opioid Analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30, 757-72.
- Pathan H, Williams J (2012) Basic opioid pharmacology: an update. *Br J Pain* 6, 11-6.
- Peláez JT, Laredo FG, Escobar M et al. (2015) Abstracts presented at the Association of Veterinary Anaesthetists Meeting, 24–26th September, 2014, Vienna, Austria. *Vet Anaesth Analg* 42, A1-A40.
- Petrenko AB, Yamakura T, Baba H et al. (2003) The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg* 97, 1108-16.
- Posner L (2009) Sedative and Tranquilizers. En: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. (Tenth edn). Riviere JE y Papich MG (eds). JohnWiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. pág. 337-80.
- Pottie RG, Dart CM, Perkins NR et al. (2007) Effect of hypothermia on recovery from general anaesthesia in the dog. *Aust Vet J* 85, 158-62.
- Puighibet Z, Costa-Farre C, Santos L et al. (2015) The sedative effects of intramuscular low-dose medetomidine in combination with butorphanol or methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 42, 590-6.
- Pypendop BH, Verstegen JP (1998) Hemodynamic Effects of Medetomidine in the Dog: A Dose Titration Study. *Vet Surg* 27, 612-22.
- Ransom ES, Mueller RA (1997) Safety considerations in the use of drug combinations during general anaesthesia. *Drug Saf* 16, 88-103.
- Reilly S, Seddighi R, Egger CM et al. (2013) The effect of fentanyl on the end-tidal sevoflurane concentration needed to prevent motor movement in dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 290-6.
- Restitutti F, Raekallio M, Vainionpaa M et al. (2012) Plasma glucose, insulin, free fatty acids, lactate and cortisol concentrations in dexmedetomidine-sedated dogs with or without MK-467: a peripheral alpha-2 adrenoceptor antagonist. *Vet J* 193, 481-5.

- Sabbe MB, Penning JP, Ozaki GT et al. (1994) Spinal and systemic action of the alpha 2 receptor agonist dexmedetomidine in dogs. Antinociception and carbon dioxide response. *Anesthesiology* 80, 1057-72.
- Sams L, Braun C, Allman D et al. (2008) A comparison of the effects of propofol and etomidate on the induction of anesthesia and on cardiopulmonary parameters in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 488-94.
- Santos M, Bertrán de Lis BT, Tendillo FJ (2016) Effects of intramuscular dexmedetomidine in combination with ketamine or alfaxalone in swine. *Vet Anaesth Analg* 43, 81-5.
- Saponaro V, Crovace A, De Marzo L et al. (2013) Echocardiographic evaluation of the cardiovascular effects of medetomidine, acepromazine and their combination in healthy dogs. *Res Vet Sci* 95, 687-92.
- Savola JM (1989) Cardiovascular actions of medetomidine and their reversal by atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 39-47.
- Savola JM, Virtanen R (1991) Central alpha 2-adrenoceptors are highly stereoselective for dexmedetomidine, the dextro enantiomer of medetomidine. *Eur J Pharmacol* 195, 193-9.
- Scheinin MMD, Schwinn Debra AMD (1992) The Locus Coeruleus Site of Hypnotic Actions of α 2-Adrenoceptor Agonists? *Anesthesiology* 76, 873-5.
- Schmeling WT, Kampine JP, Roerig DL et al. (1991) The effects of the stereoisomers of the alpha 2-adrenergic agonist medetomidine on systemic and coronary hemodynamics in conscious dogs. *Anesthesiology* 75, 499-511.
- Seo J-I, Han S-H, Choi R et al. (2015) Cardiopulmonary and anesthetic effects of the combination of butorphanol, midazolam and alfaxalone in Beagle dogs. *Vet Anaesth and Analg* 42, 304-8.
- Serteyn D, Coppens P, Jones R et al. (1993) Circulatory and respiratory effects of the combination medetomidine-ketamine in beagles. *J Vet Pharmacol Ther* 16, 199-206.
- Shah MD, Yates D, Hunt J et al. (2018) A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract* 59, 539-46.
- Simon BT, Steagall PV (2017) The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *J Vet Pharmacol Ther* 40, 315-26.
- Sinclair MD (2003) A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J* 44, 885-97.

- Stanley TH, Liu WS, Webster LR et al. (1980) Haemodynamic effects of intravenous methadone anaesthesia in dogs. *Can Anaesth Soc J* 27, 52-7.
- Tamura J, Hatakeyama N, Ishizuka T et al. (2016) The pharmacological effects of intramuscular administration of alfaxalone combined with medetomidine and butorphanol in dogs. *J Vet Med Sci* 78, 929-36.
- Tamura J, Ishizuka T, Fukui S et al. (2015a) Sedative effects of intramuscular alfaxalone administered to cats. *J Vet Med Sci* 77, 897-904.
- Tamura J, Ishizuka T, Fukui S et al. (2015b) The pharmacological effects of the anesthetic alfaxalone after intramuscular administration to dogs. *J Vet Med Sci* 77, 289-96.
- Tomizawa N, Tomita I, Nakamura K et al. (1997) A comparative study of medetomidine-butorphanol-ketamine and medetomidine-ketamine anaesthesia in dogs. *Zentralbl Veterinarmed A* 44, 189-94.
- Tranquilli WJ, Grimm KA (2017) Introduction: Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations for Anesthesia and Analgesia. En: *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. pág. 1-10.
- Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ et al. (2010) Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 62, 405-96.
- Trimble T, Bhalla RJ, Leece EA (2018) Comparison of sedation in dogs: methadone or butorphanol in combination with dexmedetomidine intravenously. *Vet Anaesth Analg* 45, 597-603.
- Ueyama Y, Ueyema Y, Waselau AC et al. (2008) Anesthetic and cardiopulmonary effects of intramuscular morphine, medetomidine, ketamine injection in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 480-7.
- Vainio O, Palmu L (1989) Cardiovascular and respiratory effects of medetomidine in dogs and influence of anticholinergics. *Acta Vet Scand* 30, 401-8.
- Valverde A, Cantwell S, Hernandez J et al. (2004) Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet Anaesth Analg* 31, 40-5.
- Valverde A, Morey TE, Hernandez J et al. (2003) Validation of several types of noxious stimuli for use in determining the minimum alveolar concentration for inhalation anesthetics in dogs and rabbits. *Am J Vet Res* 64, 957-62.
- Vickery RG, Sheridan BC, Segal IS et al. (1988) Anesthetic and hemodynamic effects of the stereoisomers of medetomidine, an alpha 2-adrenergic agonist, in halothane-anesthetized dogs. *Anesth Analg* 67, 611-5.

- Villela NR, do Nascimento Junior P, de Carvalho LR et al. (2005) Effects of dexmedetomidine on renal system and on vasopressin plasma levels. Experimental study in dogs. *Rev Bras Anesthesiol* 55, 429-40.
- Virtanen R (1989) Pharmacological profiles of medetomidine and its antagonist, atipamezole. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 29-37.
- Vlerick L, Peremans K, Dockx R et al. (2018) The influence of subanaesthetic ketamine on regional cerebral blood flow in healthy dogs measured with 99mTc-HMPAO SPECT. *PLoS One* 13, e0209316-e.
- Volpe DA, McMahon Tobin GA, Mellon RD et al. (2011) Uniform assessment and ranking of opioid mu receptor binding constants for selected opioid drugs. *Regul Toxicol Pharmacol* 59, 385-90.
- Wagner AE, Walton JA, Hellyer PW et al. (2002) Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 221, 72-5.
- Wagner MC, Hecker KG, Pang DSJ (2017) Sedation levels in dogs: a validation study. *BMC Vet Res* 13, 110.
- Wamaitha MN, Mogoia EM, Mande JD (2019) Evaluation of anesthesia produced by ketofol in acepromazine- or medetomidine-sedated dogs. *J Adv Vet Anim Res* 6, 215-21.
- Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN et al. (2017) Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet* 56, 893-913.
- White KL, Yates D (2017) Clinical comparison of alfaxalone, ketamine and propofol following medetomidine and methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 44, 1027-34.
- White PF, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 119-36.
- Whittem T, Beths T, Bauquier SH (2017) General Pharmacology of Anesthetic and Analgesic Drugs. En: *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. (5th edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, et al. (eds). pág. 145-77.
- Williamson AJ, Soares JH, Henao-Guerrero N et al. (2018) Cardiovascular and respiratory effects of two doses of fentanyl in the presence or absence of bradycardia in isoflurane-anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 45, 423-31.
- Williamson AJ, Soares JHN, Pavlisko ND et al. (2017) Isoflurane minimum alveolar concentration sparing effects of fentanyl in the dog. *Vet Anaesth Analg* 44, 738-45.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

8. COMUNICACIONES A CONGRESOS

- **Arenillas Baquero, M.**; Sánchez López, A.; Canfrán Arrabé, S.; Aguado Domínguez, D.; Gómez de Segura, IA. “La coadministración de acepromacina no potencia los efectos sedantes de la dexmedetomidina y la metadona en el perro”. Comunicación oral. XIII Congreso Nacional de SEAAV. León, 1-3 junio de 2017.

PUBLICACIONES

9. PUBLICACIONES

- **Arenillas M**, Aguado D, Canfrán S, Sánchez-López A and Gómez de Segura IA (2020) Sedative effects of two doses of alfaxalone in combination with methadone and a low dose of dexmedetomidine in healthy Beagles. *Vet Anaesth Analg* 47, 463-71.
- **Arenillas M**, Canfrán S, Aguado D and Gómez de Segura IA. Sedative and analgesic effects of two subanaesthetic doses of ketamine in combination with methadone and a low dose of dexmedetomidine in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg*. ENVIADO Y EN PROCESO DE REVISIÓN.

RESEARCH PAPER

Sedative effects of two doses of alfaxalone in combination with methadone and a low dose of dexmedetomidine in healthy Beagles

Mario Arenillas, Delia Aguado, Susana Canfrán, Alejandro Sánchez-López & Ignacio A Gómez de Segura

Department of Animal Medicine and Surgery, Veterinary Faculty, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

Correspondence: Mario Arenillas, Department of Animal Medicine and Surgery, Anaesthesiology Service, Veterinary Clinical Teaching Hospital, Veterinary Faculty, Complutense University of Madrid, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040, Madrid, Spain. E-mail: marioare@ucm.es

Abstract

Objective To evaluate the sedative effects of two doses of alfaxalone when added to a combination of dexmedetomidine and methadone injected intramuscularly (IM) in healthy Beagles.

Study design Randomized, blinded, crossover, experimental study.

Animals A group of six adult Beagles.

Methods Dogs were sedated on three different occasions with IM dexmedetomidine ($3 \mu\text{g kg}^{-1}$) and methadone (0.3 mg kg^{-1}) combined with two doses of alfaxalone (0.5 and 1 mg kg^{-1} ; A0.5 and A1, respectively) or saline (A0). Quality of sedation, response to tail clamping and rectal temperature were recorded at baseline, 5, 15, 25, 35 and 45 minutes. Pulse and respiratory rates, oxygen saturation of haemoglobin (SpO_2) and noninvasive blood pressure (NIBP) were recorded every 5 minutes. Onset of sedation and duration of recumbency, response to venous catheterization and recovery quality were assessed. Physiological variables (analysis of variance) were analysed between treatments and within treatments compared with baseline (Student *t* test). Nonparametric data were analysed using Friedman and Cochran's Q tests. Significance was $p < 0.05$.

Results Sedation scores were significantly higher when alfaxalone was co-administered (area under the curve; $p = 0.024$, A0.5; $p = 0.019$, A1), with no differences between doses. Onset of sedation was similar, but duration of recumbency was longer in A0.5 than in A0 [median (minimum–maximum), 43 (35–54) versus 30 (20–47) minutes, $p = 0.018$], but not in A1. Response to venous catheterization and tail clamping, and quality of recovery (acceptable) presented no differences between treatments. A decrease in all physiological variables (compared with

baseline) was observed, except for NIBP, with no differences between treatments. All dogs required oxygen supplementation due to reduced SpO_2 .

Conclusions and clinical relevance Adding alfaxalone to methadone and dexmedetomidine enhanced sedation and duration of recumbency. Although cardiopulmonary depression was limited, oxygen supplementation is advisable.

Keywords alfaxalone, dexmedetomidine, dog, methadone, sedation.

Introduction

A combination of sedatives and opioids is widely used in small animal practice to achieve immobilization or chemical restraint (Karas 1999) and as premedication prior to induction of general anaesthesia. The α_2 -adrenoceptor adrenergic agonists, such as dexmedetomidine, provide reliable sedation, muscle relaxation and analgesia (Paddleford & Harvey 1999). Potential cardiovascular side effects in the dog include increased systemic vascular resistance leading to initial hypertension and reflex bradycardia, and a decrease in cardiac index (Pypendop & Versteegen 1998). The dose required to achieve sedation can be reduced by combining the α_2 -adrenoceptor agonist with other sedatives (e.g. benzodiazepines) or analgesic agents (e.g. opioids) (Monteiro et al. 2008; Cardoso et al. 2014; Canfrán et al. 2016). Combining dexmedetomidine with opioids such as methadone may deliver stronger sedative effects and enhanced analgesia (Nishimura et al. 2018). However, these combinations are not devoid of undesirable cardiopulmonary effects (Canfrán et al. 2016).

Alfaxalone is a neuroactive steroid used to achieve rapid and smooth anaesthetic induction with a short duration of anaesthesia (Ferré et al. 2006); it has a market authorization in many European countries for intravenous (IV) anaesthetic induction