



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

Facultad de Veterinaria

Evaluación del índice del intervalo R-R del ECG durante la anestesia general con sevoflurano combinado con infusión continua intravenosa de una asociación de ketamina/buprenorfina/ketorolaco/ diazepam en cerdos sometidos a un injerto de prótesis en aorta

Maria Margarida Fragoso Costa

Cáceres, 2009

Evaluación del índice del intervalo R-R del ECG durante la anestesia general con sevoflurano combinado con infusión continua intravenosa de una asociación de ketamina/buprenorfina/ketorolaco/diazepam en cerdos sometidos a un injerto de prótesis en aorta.

Maria Margarida Fragoso Costa
Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, Cáceres

RESUMEN

Objetivos:

1. Evaluar el índice del intervalo RR (ANEMOM Index) durante la anestesia general con sevoflurano y con una perfusión intravenosa continua de ketamina, buprenorfina, ketorolaco y diazepam en cerdos sometidos a un injerto de prótesis en la aorta abdominal.
2. Evaluar la frecuencia cardíaca y presión arterial durante la anestesia general.

Diseño del estudio: Estudio experimental, prospectivo y aleatorio.

Animales: 6 cerdos de la raza Large White, sexo masculino, peso medio 14.9 ± 1.1 kg y edad media de 41 ± 8 días.

Material e Métodos: Estudiamos el efecto analgésico de la infusión intravenosa continua de ketamina, buprenorfina, ketorolaco y diazepam en cerdos sometidos a un injerto de prótesis en aorta abdominal y anestesiados con sevoflurano. Después de sedados todos los animales por vía intramuscular con ketamina 25 mg/ kg y diazepam 0,3 mg/kg se inicio una perfusión intravenosa continua de ketamina 2 mg/kg/hora, buprenorfina 0,002 mg/kg/hora, ketorolaco 0,2 mg/ kg/hora de y diazepam 0,066mg/kg /hora. Después de la inducción de la anestesia inhalatoria con sevoflurano a 4% en oxígeno con un flujo de gas fresco (FGF) de 4 litros/ minuto con máscara de Hall, se redujo el sevoflurano a 0,66 CAM (concentración alveolar mínima)($Et_{SEVO}=1,8\%$), se inicio, en este momento, la infusión continua de ketamina/buprenorfina/ketorolaco/diazepam y se registró los siguientes tiempos: - T30: a los 30 minutos de la inducción y el inicio de la infusión continua;- T60: a los 60 minutos después de la inducción; - T120: a los 120 minutos después de la inducción; - T180: a los 180 minutos después de la inducción; y – Tfinal: Momento del fin de la cirugía y la anestesia (cierre del vaporizador), y cese de la infusión continua. Los datos fueron registrados en cada tiempo: frecuencia cardíaca, presión arterial y los índices ANEMON (actual y tendencia). Para determinar las diferencias se realizó un ANOVA, seguido del

test de Fisher PLSD. Fue considerada significativa una $p \leq 0,05$. Los resultados fueron representados como media $\pm$ desviación típica.

Resultados: No se observó diferencia significativa entre las medias del índice del intervalo RR del ECG (ANEMON Index actual y tendencia) y de la frecuencia cardíaca durante el mantenimiento anestésico. Aunque la presión arterial media disminuyó al final de la anestesia con respecto al T60, todos los valores medios estaban dentro de los límites considerados clínicamente normales.

Conclusiones: El índice de estabilidad del intervalo R-R del ECG indica que la asociación de ketamina/buprenorfina/diazepam/ketorolaco, administrado en infusión continua intravenosa en cerdos sometidos a injertos de prótesis en aorta proporciona analgesia durante la anestesia general inhalatoria con sevoflurano 0,66 CAM.

Aunque la presión arterial media disminuyó al final de la anestesia, todos los parámetros estaban dentro de los límites considerados clínicamente normales.

Relevancia clínica: La utilización de la asociación ketamina/ buprenorfina/ ketorolaco/ diazepam está indicado para el tratamiento del dolor peri-operatorio de cirugía abdominal. Esta asociación refuerza la calidad analgésica en comparación con la proporcionada por estos fármacos cuando son utilizados separadamente, permitiendo alcanzar buena estabilidad hemodinámica con ausencia de dolor y relajación muscular adecuada.

Palabras clave: analgesia, dolor perioperatorio, ketamina, buprenorfina, ketorolaco, sevoflurano, injerto en aorta, cerdo.

INTRODUCCIÓN

El aumento del número y de la complejidad de las intervenciones quirúrgicas crea nuevos desafíos para los anestesiólogos en lo que respecta al manejo del dolor agudo. Los procedimientos quirúrgicos exigen que las técnicas analgésicas sean eficaces, con efectos secundarios mínimos, seguras y de fácil ejecución (Lima Rodríguez, J.R., 2005).

El cerdo es un modelo animal de experimentación utilizado para la mayoría de los procedimientos quirúrgicos. Esto es debido a la similitud con la especie humana a nivel de sus sistemas cardiovascular, gastrointestinal, piel y anejos. El cerdo es también un animal apropiado en estudios de cirugía general, anestesia, trasplante hepático o pulmonar, neonatología, hipertermia maligna (Tendillo, F.J. *et al.*, 1991) o de dolor peri, intra ou postoperatorio (Lima, J.R. *et al.*, 2000; Jäggin, N. *et al.*, 2002, Martín, M.F. *et al.*, 2002).

Por otro lado, es importante tener en cuenta algunos aspectos importantes en el manejo y en la anestesia de porcinos, como son: la dificultad en el acceso a las venas en un animal consciente, que implica el uso de la contención física; venas periféricas de pequeño calibre, que impiden la administración de grandes volúmenes de líquidos; la aparición de estrés durante la manipulación, que puede causar complicaciones; y la adquisición de un conocimiento completo de las técnicas de anestesia en esta especie (Tendillo, F.J. *et al.*, 1991).

El índice del intervalo R-R del ECG (ANEMON Index) refleja la actividad simpática y parasimpática conjunta, correlacionándola directamente con la actividad de los estímulos nociceptivos (Tendilla, FJ *et al.*, 1991; Lee, JR *et al.*, 2000; Jäggin, N. *et al.*, 2002; Martin, M.F. *et al.*, 2002).

El concepto de analgesia balanceada o multimodal se ha desarrollado en los últimos años. La combinación de varios fármacos como antiinflamatorios no esteroides (AINE), anestésicos locales y otros analgésicos ofrecen una alternativa para mejorar el alivio del dolor postoperatorio y reducir al mínimo los efectos adversos de cada uno. Las drogas tranquilizantes y sedantes se utilizan para calmar al paciente durante el preoperatorio y postoperatorio, obtener una inducción y recuperación anestésica suave, reducir las dosis de los fármacos anestésicos inductores utilizados y aumentar la duración del efecto de los mismos. Sin embargo, es absolutamente necesario tener en cuenta las posibilidades de interacciones farmacológicas con un efecto aditivo o sinérgico con otros fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) (McKelvey, D. y Hollingshead, K.W., 2000)

La interferencia del dolor en el procedimiento se debe evitar mediante el uso de una asociación analgésica. Los analgésicos se utilizan para el alivio del dolor en el pre, intra y postoperatorio, consiguiéndose un paciente más manejable proporcionándole un postoperatorio más cómodo. Con el enfoque multimodal se alcanza la satisfacción del paciente y demuestra que reduce el tiempo de hospitalización y el momento del alta médica (Møiniche, S. *et al.*, 1992).

Existen varios textos de anestesia veterinaria con los listados de los anestésicos y analgésicos utilizados de manera habitual en cerdos (Riebold, TW *et al.*, 1995; Riebold, T.W., 1996; Lima, J.R. *et al.*, 1998; Carrasco, M.S. *et al.*, 1999), pero la respuesta fisiológica individual a los fármacos es muy variable, incluso bajo idénticas condiciones ambientales. Debemos estar preparados para hacer frente a las complicaciones asociadas al empleo de fármacos anestésicos y analgésicos en el cerdo (Tendillo, F.J. *et al.*, 1991).

Entre los medicamentos utilizados en el mismo, como analgésicos de elección durante la anestesia para la cirugía abdominal, tenemos la ketamina, la buprenorfina y ketorolaco (Lima, J.R., 2005).

La ketamina es una arilciclohexamina, un anestésico disociativo del SNC, que interactúa con los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), opioides, monoaminérgicos y muscarínicos (Hirota, K. y Lambert, D.G., 1996). La ketamina en dosis bajas puede causar un bloqueo de los receptores NMDA, no competitivo y selectivo (Eide, P.K. *et al.*, 1997). Es el único agente anestésico con propiedades analgésicas que ha sido utilizado tanto para la inducción y mantenimiento de la anestesia, así como complemento para la analgesia postoperatoria (White, P.F. *et al.*, 1982).

Los fármacos disociativos inducen poca depresión respiratoria y mantienen estable la función cardiovascular (con ligeros aumentos en la presión arterial, frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, que pueden aumentar el estrés cardíaco con el consiguiente aumento del consumo de oxígeno en el miocardio). Estos agentes permiten la obtención de una excelente analgesia superficial (Garrod, L.A., 1999).

Debido a sus características de estabilidad cardiovascular, pueden ser utilizados si la mayoría de las enfermedades de los animales, pero debido a los efectos simpaticomiméticos indirectos, hay un aumento en la frecuencia cardíaca que puede ser perjudicial en los animales que no toleran los incrementos en la presión arterial, la contractilidad del miocardio o si existe un aumento del tono simpático (Haskins, S.C., 1986).

En dosis subclínicas produce analgesia, pero ofrece una pobre relajación muscular, porque este tipo de anestesia se asocia a un aumento del tono muscular que hace necesaria la asociación a otros fármacos para producir relajación muscular. En la práctica, se utiliza como anestésico, combinada con benzodiazepinas, y no como sedante/tranquilizante (Alvarez Gómez de Segura, I., 1995).

El ketorolaco es un AINE que posee una potencia analgésica similar a la morfina, con un periodo de 6 horas de acción, y se ha utilizado en el tratamiento del dolor peri operatorio en el cerdo (Lima Rodríguez, JR, 2005).

Los analgésicos antipiréticos y anti-inflamatorios tienen un mecanismo predominantemente periférico, con disminución de la síntesis local de prostaglandinas, lo que reduce la intensidad de la estimulación nociceptiva de las terminaciones nerviosas. Son eficaces en el dolor somático leve, moderado y crónico de origen cutáneo (piel, articulaciones, musculatura esquelética) y también puede ser eficaz en el dolor visceral (Buck, M.L. y Blumer, J.L., 1991).

La buprenorfina es un agonista opioide parcial, que compite por los receptores μ , pero que se une como un antagonista de los receptores κ , proporcionando analgesia que dura entre 6 a 8 horas en todas las especies. Es de 3 a 5 veces más potente que la morfina, el inicio de acción puede tardar 15 minutos en aparecer, incluso después de la administración intravenosa (Lima, J.R. *et al.*, 1998, Martin, M.F. *et al.*, 1998).

Los analgésicos narcóticos actúan sobre el SNC estimulando los receptores endógenos relacionados con la activación de los mecanismos endógenos antinociceptivos, son muy poderosos en el alivio del dolor de cualquier intensidad y naturaleza, incluido el de origen abdominal (Day, T.K., 2000).

Los opioides son excelentes analgésicos, pero sedantes y relajantes musculares débiles. La bradicardia es el efecto cardiovascular más notable, manteniéndose la estabilidad de la función cardíaca y la presión arterial (Buck, M.L. y Blumer, J.L., 1991).

Los opiáceos se pueden asociar con sedantes/tranquilizantes produciendo un estado que se conoce por el nombre de neuroleptoanalgesia que combina la analgesia con sedación y relajación muscular. Puede recurrirse a la neuroleptoanalgesia para la premedicación, la inducción y, a veces, el mantenimiento anestésico (Wuir, W.W., 2000)

El diazepam es una benzodiazepina que ejerce su acción tranquilizante en el sistema límbico del cerebro, especialmente en el hipocampo, causando

relajación muscular debido a una acción en la médula espinal o por una acción directa en la unión neuromuscular post-sináptica. Las propiedades depresoras a nivel central derivan de la acción sobre receptores específicos de las benzodiazepinas, aumentando o facilitando la inhibición del ácido gamma-aminobutírico (GABA) a nivel de la transmisión sináptica.

Mediante la reducción de la actividad refleja polisináptica produce una relajación muscular sin parálisis. Produce una mínima depresión del SNC y se ha empleado de forma eficaz como anticonvulsivante (aunque en el caso de su administración intravenosa rápida puede causar agitación y desorientación) (Haskins, S.C., *et al*, 1986). El diazepam es soluble en la grasa, se eliminan en la orina y las heces después del metabolismo hepático y tiene una duración de acción de dos a cuatro horas. Produce una adecuada sedación y relajación muscular en el cerdo (Álvarez Gómez de Segura, I., 1995, Lima, J.R. *et al*, 1998).

El diazepam puede mejorar el flujo sanguíneo coronario, reducir el consumo de oxígeno por el miocardio y tienen un efecto anti-arritmico (disminuyendo el tono simpático). Debido a sus características se puede asociar con la mayoría de los anestésicos (Garrod, L.A. y Wetmore, L., 1999). Sin embargo, el vehículo es el propilenglicol, que limita su administración eficaz únicamente por vía intravenosa, ya que la absorción por otras vías no es constante. La administración debe ser lenta, ya que puede causar bradicardia o hipotensión debido más al tipo de vehículo que por el principio activo (Murray, M.J. *et al*, 1995).

El sevoflurano es un anestésico inhalatorio cuya concentración alveolar mínima (CAM) en el cerdo es 2,66% (Manohar, M., Parques, C.M., 1984). No es irritante para las vías respiratorias, produce una inducción rápida y suave, mantiene una buena estabilidad cardiovascular y respiratoria, con dosis de mantenimiento de 1-1,5 veces la CAM, aproximadamente 3,3 a 4% de oxígeno. La recuperación también es rápida y suave. Aunque el coste es mayor que el del isoflurano es un agente muy seguro para el mantenimiento de la anestesia en cerdos (Steffey, E.P., 1996, 2007)

A pesar de que todos los fármacos mencionados se han empleado antes en el cerdo, en pocos trabajos se menciona la asociación de ketamina, buprenorfina y ketorolaco en infusión continua como protocolo de analgesia intraoperatoria para la cirugía en aorta, asociado al diazepam, también administrado en infusión continua, para proporcionar una adecuada sedación y relajación muscular durante la anestesia general con sevoflurano (Corcobado, C. *et al*, 2008; Lima, J.R. *et al*, 2009)

Los objetivos de este estudio son: 1 - Evaluar el índice del intervalo RR (ANEMON Index) durante la anestesia general con sevoflurano (0,66 CAM) y una infusión intravenosa de ketamina, buprenorfina, ketorolaco y diazepam en cerdos sometidos a injerto de prótesis en la aorta abdominal; 2 - Evaluar la frecuencia cardíaca y la presión arterial durante la anestesia general.

MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se realizó de conformidad con las normas del Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, 1996) y el Real Decreto 1201/2005 de 10 de noviembre (BOE de 21 de octubre) sobre la protección de los animales utilizados para fines experimentales o científicos. El estudio fue aprobado para su ejecución por el Comité de Ética y Bienestar Animal del Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón de Cáceres. La fase experimental se llevó a cabo en las instalaciones del mismo. Los sujetos del estudio, 6 cerdos Large White, machos, medias de peso $14,9 \pm 1,1$ kg y edad 41 ± 8 días, fueron sometidos a injerto de prótesis en la aorta abdominal (por laparotomía media abdominal).

La evaluación preoperatoria fue realizada mediante la valoración del estado sanitario de los cerdos y se registraron los siguientes parámetros fisiológicos: temperatura rectal, frecuencia cardíaca, color de las mucosas, tiempo de relleno capilar y la auscultación cardiopulmonar. Los valores de los parámetros se encontraron dentro de los límites considerados normales para los suinos. Fueron sometidos a un ayuno de 12 horas para sólidos y de 6 horas para líquidos.

Debido al difícil manejo de los animales y la imposibilidad de cateterización de una vena periférica sin sedación previa, se administró la premedicación para garantizar la inmovilización física, en la jaula de estabulación mediante la inyección intramuscular de los siguientes fármacos: - ketamina (Ketolar 50 ®) en dosis de 25 mg/kg; y - diazepam (Valium ® 10), a dosis de 0,3 mg/kg.

La administración se llevó a cabo con una jeringa conectada a una aguja hipodérmica con extensión para evitar el desplazamiento de la misma durante la inyección intramuscular en la región cervical posterior del animal. Después de haber sido inmovilizado (posición de decúbito lateral en 5-10 minutos), se procedió al traslado del animal a la mesa de operaciones para el acceso a las venas periféricas. Para evitar la hipotermia y prevenir la aparición de úlceras por decúbito en la piel durante la cirugía prolongada, el cerdo fue colocado en decúbito dorsal sobre un paño mullido con una manta térmica.

La punción se realizó en la vena auricular en la cara dorsal de la oreja, con catéteres venosos (Abbocatt ®) de calibre 22 G. Después de la cateterización venosa, el catéter se fija con cinta adhesiva para evitar el arrancado accidental y se conecta a una de llave de tres vías y a un sistema de suero para la infusión de líquidos y administración de medicamentos.

15 minutos después de administrar la premedicación se procedió a la inducción inhalatoria, con sevoflurano al 4% en oxígeno a un flujo de gas fresco (FGF) de 4 l/min, utilizando la máscara de Hall. Cuando el plano anestésico era adecuado se procedió a la intubación, todos los animales fueron intubados con tubos endotraqueales número de 6-6.5 mm, con la ayuda de un laringoscopio con pala recta de Miller núm. 2. Después de inflar el balón del tubo, se conectó a un circuito circular cerrado de un equipo de anestesia general (Heinen & Löwenstein mod. Leon Plus), equipado con un ventilador mecánico. Se inició la infusión de ketamina/buprenorfina/ketorolaco/diazepam. Se administró sevoflurano 0,66 CAM ($Et_{SEVO}\% = 1,8\%$) en oxígeno, con su vaporizador

específico (Dräger Medical mod. Vapor 2000) en un FGF de 0,5 l/min, que se mantuvo hasta el final de la intervención.

Al término de la cirugía se cerró el vaporizador de sevoflurano y se ajustó el FGF a 10 l/min, para lavar el circuito y facilitar la eliminación del sevoflurano.

Durante la anestesia se administró la fluidoterapia adecuada, solución salina al 0,9% (Fisiológico Braun ®, B/Braun) a una velocidad de infusión de 10 ml/kg/hora mediante una bomba (Life Care ®, Pump mod. 4, Abbott/Shaw).

La analgesia se obtuvo por la administración intravenosa de ketamina (Ketolar ® 50 mg/ml, Parke-Davis Grupo Pfizer), buprenorfina (Buprex ®, Schering-Plough) y ketorolaco (Toradol ® 30 mg, Roche), asociada en la misma jeringa con el diazepam (Valium ® 10, Roche), para proporcionar relajación del tono muscular.

La formulación se preparó en el momento antes de la administración y se diluyó en una solución salina para obtener las siguientes concentraciones: ketamina (15 mg/ml); buprenorfina (0,015 mg/ml); ketorolaco (1,5 mg/ml) y diazepam (0,5 mg / ml).

La velocidad de administración de estos fármacos en infusión continua intravenosa utilizando una bomba de jeringa (CODAN ARGUS, mod. Argus 600 S ®) fue el siguiente:

- Ketamina 2 mg/kg/hora;
- Buprenorfina 0,002 mg/kg/hora;
- Ketorolaco 0,2 mg/kg/hora y
- Diazepam 0,066 mg/kg/hora.

La infusión continua se inició por vía intravenosa en el momento de la inducción, y se mantuvo durante todo el periodo de anestesia. Finalizó la infusión con la parada de la bomba en el momento del final de la cirugía y fin de la anestesia.

Se instauró la ventilación mecánica con presión positiva intermitente, con frecuencia respiratoria de 10 resp/min y con una relación inspiración:expiración de 1:2. Se reguló el volumen corriente para mantener los estables los valores de la saturación de oxígeno en la hemoglobina (99-100%) y la normocapnia (34-36 mm Hg) durante el periodo de anestesia.

Se procedió a un seguimiento completo de cada animal, tanto de parámetros cardíacos y hemodinámicos (frecuencia cardíaca, electrocardiograma y presión arterial no invasiva) como de los parámetros respiratorios (frecuencia respiratoria, volúmenes minuto y corriente, saturación de oxígeno en la hemoglobina y dióxido de carbono espirado final), que fueron registrados por un monitor cardiorrespiratorio (General Electric mod. Dash 4000). La monitorización de la concentración de sevoflurano se realizó mediante la medición de la concentración espirada final del mismo. La respuesta simpática y parasimpática fue monitorizada por el índice de ANEMON (ANEMON I Monitor ® mod. 9.9612.7, MCSA Medical Control) mediante análisis fractal del intervalo R-R cada 5 minutos del mantenimiento anestésico, registrándose los datos del índice ANEMON actual y la tendencia del mismo. Un índice por encima de 70 indica un aumento en la respuesta simpática y parasimpática, lo que sugiere un incremento en el dolor y analgesia insuficiente. Un índice entre 35 y 70 indica un control estable de la respuesta simpática y parasimpática, lo que sugiere la reducción del dolor y analgesia adecuada. Finalmente, si el índice oscila por

debajo de 35 indica una falta de respuesta simpática y parasimpática, lo que sugiere la supresión del dolor y analgesia de excelente calidad (Martin, M.F. *et al.*, 2002).

Al final de la cirugía, el vaporizador de sevoflurano se cerró y se detuvo la infusión de ketamina/buprenorfina/ketorolaco/diazepam.

Se les administró por vía intravenosa, en bolo, ketorolaco 1 mg/kg y buprenorfina 0,01 mg/kg, 15 minutos antes del final de la anestesia y cirugía para proporcionar analgesia postoperatoria adecuada.

Durante la recuperación inmediata se llevó a cabo la extubación después de ver que el animal respiraba espontáneamente y tenía una ventilación y saturación adecuada.

Durante el periodo de recuperación fueron controlados, monitorizados y registrados los tiempos de: recuperación de los reflejos; inicio de la ventilación espontánea, primer movimiento de las extremidades, la extubación, colocación en decúbito esternal y la estación sobre los cuatro miembros. Los animales se transfirieron a las jaulas individuales del animalario, donde la recuperación postoperatoria se produjo en condiciones de luz y homeotermia adecuada.

Durante la anestesia se registraron, cada 5 minutos, la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la concentración final espirada de sevoflurano y los índices ANEMON, desde el principio hasta el final de la cirugía, con los siguientes tiempos de referencia en el estudio:

- T30: Después de 30 minutos de la inducción y el inicio de la infusión continua;
- T60: A los 60 minutos después de la inducción y 15 minutos desde el inicio de la cirugía;
- T120: A los 120 minutos después de la inducción;
- T180: A los 180 minutos después de la inducción;
- Tfinal: En el momento del fin de la cirugía y la anestesia (cierre del vaporizador) y el final de la infusión (parada de la bomba de jeringa).

El análisis estadístico realizado para determinar diferencias dentro de cada parámetro de estudio fue por análisis de varianza factorial (ANOVA) en cada momento del registro de los datos (tiempos), seguido de un test de Fisher PLSD para identificar dónde se encontraban las diferencias. En todos los análisis estadísticos se consideró significativa una $p \leq 0,05$.

Por último, en el caso de los promedios, los resultados se presentan como media $\pm$ desviación típica.

RESULTADOS

En todos los animales se indujo una contención química mediante la premedicación que permitió su manejo y manipulación. Por otra parte, tras la inducción con sevoflurano, se pudo intubar a todos los animales en condiciones adecuadas.

No hubo complicaciones durante el mantenimiento anestésico y el desarrollo de la cirugía. No se presentaron temblores o contracciones musculares. El tiempo promedio de duración de la anestesia fue de 247 ± 47 minutos, el de cirugía fue de 194 ± 44 minutos y el de clampado de la aorta fue de 24 ± 8 minutos.

La frecuencia cardiaca no mostró cambios significativos en sus valores medios entre los diferentes tiempos, lo que indica que se mantuvo estable (Tabla 1).

Hubo una disminución significativa de los valores medios de PAM en Tfinal frente a los valores promedio de PAM T60 (Tabla 1). La disminución de este parámetro al final de la anestesia no tiene relevancia clínica, ya que se encuentra dentro de los límites considerados como fisiológicos.

Además, las medias de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial media de los tiempos de estudio, no registraron valores altos, lo que indica que no hay signos clínicos de dolor durante los procedimientos anestésicos-quirúrgicos.

No hubo diferencias significativas entre las medias del índice ANEMON registrado en cada tiempo (índice actual), siendo el valor medio menor el Tfinal (<35, lo que sugiere una excelente analgesia) y valor medio mayor en el T 60. Por otra parte, las medias de la tendencia del índice ANEMON (índice tendencia), no sufrieron alteraciones significativas, siendo su valor más bajo en T30 y el valor más alto T60, permaneciendo casi inalterada en la T120, T180 y Tfinal.

Sin embargo, los valores promedio de ambos índices estuvieron siempre dentro de los límites indicando una analgesia adecuada (35 a 70)

Tabla 1. Los valores medios del índice del intervalo R-R del ECG (Índices ANEMON índice actual y tendencia), la frecuencia cardiaca (FC) y presión arterial media (PAM) y SD durante el mantenimiento anestésico

Times	Índice ANEMON actual	Índice ANEMON tendencia	FC (lat/min)	PAM (mm Hg)
T30	34 ± 3	33 ± 2	109 ± 15	95 ± 5
T60	38 ± 6	36 ± 9	102 ± 8	100 ± 11
T120	34 ± 4	35 ± 3	110 ± 20	94 ± 8
T180	33 ± 2	35 ± 3	120 ± 16	92 ± 6
T final	32 ± 2	35 ± 2	115 ± 9	81 ± 8 *

Promedios de los siguientes momentos: a los 30 minutos del inicio de la infusión (T30); a los 60 minutos y a 15 minutos del inicio de la cirugía (T60); a los 120 minutos (T120); a los 180 minutos (T180); y al final de la cirugía y la anestesia (Tfinal).

lat/min = latidos por minuto; mm Hg = milímetros de mercurio, SD = Standar deviation (desviación típica)

* Significativamente menor ($p < 0,05$) a T60

Terminada la anestesia cada animal fue monitorizado continuamente durante el periodo postoperatorio inmediato, hasta su recuperación completa, durante este periodo ningún animal presento complicaciones.

Los tiempos medios de la recuperación desde el final de la anestesia fueron: inicio de la ventilación espontánea 2 ± 2 min; primer movimiento de las extremidades 6 ± 2 min; extubación 6 ± 2 min; colocación en decúbito lateral 14 ± 7 min; y estación sobre los cuatro miembros 38 ± 28 min.

DISCUSIÓN

En este trabajo presentamos los resultados una técnica de analgesia multimodal con la asociación de ketamina/buprenorfina/ketorolaco para proporcionar analgesia previa y durante el mantenimiento anestésico. Además, incluye el diazepam para proporcionar una adecuada relajación del tono muscular. Se utilizaron diferentes fármacos con diferentes mecanismos de acción pero acción sinérgica entre ellos. Con esta infusión continua antes del estímulo doloroso y durante la cirugía, se obtuvo el efecto beneficioso de reducir la dosis de sevoflorano a 0,66 CAM, aumentando la eficiencia y manteniendo la seguridad, reduciendo el riesgo de aparición de efectos secundarios y/o adversos. En comparación con los agentes inyectables, los agentes inhalatorios producen una mayor depresión del miocardio, la vasodilatación e hipotensión (Muir, W.W., 1996). Sin embargo, estas características son menos evidentes si los protocolos usados son equilibrados, es decir, una asociación de varios fármacos que reduzcan la dosis de medicamentos y otros agentes inhalatorios, como los sedantes/tranquilizantes en combinación con analgésicos opioides y antiinflamatorios no esteroideos, antes y durante la cirugía, y en el postoperatorio (Steffey, E.P., 1996).

La analgesia previa o anticipada es referida como analgesia que administrada antes de la lesión tisular puede bloquear el desarrollo y progresión de la hiperexcitabilidad neuronal en el SNC. Si esta misma analgesia se administra después de producida la lesión, puede presentar un efecto menor (Wall, P.D., 1988). Durante la cirugía está presente actividad neuronal aferente en el asta dorsal de la médula espinal y esta actividad se mantiene durante algún tiempo después de la cirugía debido a la perpetuación de la respuesta inflamatoria en el lugar de la lesión. La administración de una dosis de un fármaco aislado, como analgesia previa, puede fracasar por no conseguir alcanzar el efecto deseado, por ser insuficiente o demasiado breve en el bloqueo de los estímulos dolorosos en la médula espinal (Breivik, H., 1994; Dahl, V. y Raeder, J.C., 2000). En nuestro estudio la combinación de fármacos se administró antes de la cirugía y continuó durante la cirugía y el postoperatorio con la asociación de ketorolaco y buprenorfina.

La administración de la ketamina en dosis bajas ha demostrado un efecto analgésico postoperatorio, aunque la mayoría de los estudios se centran en el uso de la ketamina como un analgésico prequirúrgico (Fu, E.S. *et al.*, 1997). Existen otros que estudian sus características en el periodo postoperatorio (Dich-Nielsen, D.O. *et al.*, 1992). Sin embargo, hay varios estudios que intentaron sin éxito demostrar algún efecto de dosis subclínicas de ketamina (Mathisen, L.C. *et al.*, 1999; Adam, F. *et al.*, 1999), especialmente cuando se administra en dosis tan bajas como 0,12 mg/kg/hora (Batra, Y.K. *et al.*, 2007). Otros estudios plantean la polémica del empleo clínico de la ketamina como un analgésico previo (Adam, F. *et al.*, 1999; Dahl, V. *et al.*, 2000; White, P.F., 2002). Basándonos en nuestra experiencia, la administración de un bolo de ketamina 2 mg/kg como ayudante analgésico proporciona su acción analgésica durante 30 minutos, obteniendo una dosis acumulada de ketamina de 4 mg/kg/hora. En este estudio, reducimos la dosis a la mitad siendo administrada

de forma previa y continua (2 mg/ kg/hora) (Corcobado, C. *et al*, 2008; Lima, J.R. *et al*, 2009)

La buprenorfina es un agonista parcial que compite por los receptores μ de forma agonista y se une a los receptores κ de forma antagonista, proporcionando una analgesia de efecto prolongado y evitando los efectos adversos, como la depresión respiratoria (López, J.R. *et al*, 1998; Martín, M.F. *et al*, 1998). Algunos autores refieren menor dosis de buprenorfina de 0,4 mcg/kg/hora de infusión intravenosa, cuando se utiliza como analgésico asociado con ketamina se aconseja una dosis de 0,24 mg/kg/hora (Osaka, M. *et al*, 1999). En nuestro estudio se administró una dosis de buprenorfina en infusión continua de 2 mcg/kg/hora, lo que representa una dosis acumulada total de 16 mcg/kg después de 8 horas (Corcobado, C. *et al*, 2008; Lima, J.R. *et al*, 2009). Esta dosis se encuentra dentro del rango de administración de buprenorfina en los cerdos (6 a 20 mcg / kg cada 8 a 10 horas). Esta infusión permite la administración continua de buprenorfina, de forma similar a como lo hacen los parches transdérmicos del mismo opioide (Transtec ®) (Jiménez, A., 2007). Así conseguimos, con la infusión continua, los beneficios de una liberación continua y controlada de buprenorfina, sin el inconveniente de tener que colocar el parche 12 horas antes.

Se recomienda la administración de ketorolaco vía parenteral, y siempre que posible mejor por vía intravenosa, porque la administración intramuscular es dolorosa, a una dosis de 1 mg/kg cada administración o infusión continua a una dosis de 0,17 mg/kg/hora (Forrest, J.B. *et al*, 1997). Se ha utilizado en cerdos con buenos resultados, como analgésico previo, en colecistectomía laparoscópica a una dosis de 1 mg/kg, solo o asociado a paracetamol, ambos por vía intravenosa (Lima Rodríguez, JR, 2005). En nuestro estudio, el ketorolaco se administró en infusión intravenosa continua a una dosis de 0,2 mg/kg/hora (Corcobado, C. *et al*, 2008; Lima, J.R. *et al*, 2009).

Estudios previos han demostrado que la infusión continua intravenosa de la administración conjunta de diazepam (0,25 a 0,4 mg/kg/hora) con ketamina (de 5 a 8 mg/kg/hora) era suficiente para mantener la anestesia y proporcionar analgesia en babuinos, sin recurrir a otras drogas (du Plooy, W.J. *et al*, 1998).

Otro estudio sugiere que la asociación de diazepam con ketamina es beneficiosa, ya que el diazepam aumenta la vida media de la ketamina y mantiene elevados los niveles plasmáticos de su metabolito, norketamina (Idvall, J. *et al*, 1983). Otro estudio de anestesia para la cirugía abdominal en mujeres muestra que la asociación de diazepam y ketamina reduce los efectos simpaticomiméticos de la ketamina, así como la frecuencia de aparición de alucinaciones, además de mantener la estabilidad de las condiciones hemodinámicas, y recomiendan esta asociación en pacientes cardíacos de bajo riesgo e hipovolémicos (Petersen, T., 1981). La dosis de diazepam por vía intravenosa empleada de manera habitual en cerdo es de 0,1 a 0,5 mg/kg (Lima, JR *et al*, 1998). En nuestro estudio hemos reducido la dosis de diazepam a 0,066 mg/kg/hora en infusión continua (Corcobado, C. *et al*, 2008; Lima, J.R. *et al*, 2009).

El mantenimiento de la anestesia se realizó con sevoflurano y la asociación de una infusión continua de ketamina/buprenorfina/ketorolaco/diazepam proporcionando estabilidad hemodinámica, ausencia de dolor y una adecuada

relajación muscular, lo que permitió la ventilación controlada para mantener normocapnia en todos los animales durante el periodo intraoperatorio. A diferencia de otros protocolos anestésicos (Lima, J.R. *et al.*, 2003) no fue necesario recurrir al uso de los bloqueantes neuromusculares para obtener un grado de relajación muscular adecuada.

La disminución de los valores medios de PAM en Tfinal con respecto a T60 se explica por la acción sinérgica de los fármacos, ya que la infusión continua se detuvo, pero 15 minutos antes se había inyectado la analgesia postoperatoria, ketorolaco y buprenorfina.

Los valores estables del índice ANEMON indican que la infusión de fármacos proporciona una analgesia adecuada durante la intervención. La estabilidad de la frecuencia cardíaca y la PAM indican también una analgesia adecuada. Fue en el momento T60 cuando se registraron los valores promedio más altos del índice ANEMON y de PAM debido a que 15 minutos antes se había iniciado la cirugía y, por tanto, el mayor estímulo simpático y parasimpático. Sin embargo, fue en este momento en el que se mostraron los valores medios menores de frecuencia cardíaca, demostrando que hubo una buena analgesia (valores aceptados dentro de los límites considerados como normales).

Al final de la anestesia, con el cierre del vaporizador y la suspensión de la perfusión continua de la asociación de fármacos, los animales recuperaron poco a poco los reflejos y la función respiratoria, y a los 38 minutos ya se encontraban en estación sobre las cuatro extremidades. La farmacocinética del sevoflurano, con un metabolismo hepático mínimo (3%) y una baja solubilidad en sangre (0,68) permite una rápida eliminación del mismo vía inhalatoria, que implica una rápida recuperación de la anestesia (Steffey, EP, 1996).

Sería necesario realizar más trabajos en el futuro en esta línea de investigación para confirmar las conclusiones de este trabajo.

CONCLUSIONES

La estabilidad del índice del intervalo R-R del ECG indica que la asociación ketamina/buprenorfina/ketorolaco/diazepam, administrada por infusión continua en los cerdos sometidos a injerto de prótesis en la aorta, proporciona analgesia durante la anestesia general con sevoflurano a 0,66 CAM.

Aunque la presión arterial media disminuyó al final de la anestesia, todos los parámetros permanecieron dentro de los límites considerados normales.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi sincero agradecimiento y mi profunda gratitud por mi haber recibido en el Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús a todo el equipo de trabajo especialmente a la unidad de anestesiología, con un Muiito Obridada para Dr. Rafael Lima. Al Prof. Dr. Jesús Usón Gargallo, Director Científico de la Fundación Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, de Cáceres, así

como al Dr. Francisco Miguel Sánchez Margallo, Director Científico del Consorcio Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón, quiero dares muchas gracias por facilitarme los recursos necesarios para llevar a cabo este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

Adam F, Libier M, Oszustowicz T, Lefebvre D, Beal J, Meynadier J. Preoperative small-dose ketamine has no preemptive analgesic effect in patients undergoing total mastectomy. *Anesth Analg* 1999; 89 (2): 444-447.

Álvarez Gómez de Segura I. Anestesia en el cerdo. Proceedings Curso de Anestesia en Animales de Laboratorio, Madrid, 30 de enero-4 de febrero, 1995.

Batra YK, Shamsah M, Al-Khasti MJ, Rawdhan HJ, Al-Qattan AR, Velan KG. Intraoperative small-dose ketamine does not reduce pain or analgesic consumption during perioperative opioid analgesia in children after tonsillectomy. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007; 45 (3): 155-160.

Breivik H. Pre-emptive analgesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1994; 7: 458-461.

Buck ML, Blumer JL. Opioids and other analgesics: adverse effects in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 1991; 7(3): 615-637.

Carrasco-Jiménez MS, Lima JR, Martín MF, Ezquerro LJ. Anestesia en cirugía laparoscópica experimental. En: Pascual S, Usón J. Aprendizaje en suturas laparoscópicas. Zaragoza: Librería General S.A. 1999; p. 85-100.

Carrasco Jiménez MS, Gomar C, Jiménez MJ, Lima JR, Martín MF, García MJ. Consideraciones anestésicas en la cirugía laparoscópica en humanos. En: Carrasco Jiménez MS, Usón J, Gargallo J (eds). Aprendizaje y aplicación de la anestesia en cirugía toracoscópica. Barcelona: Edika Med 1998; p. 129-150.

Corcobado C, Lima JR, Martín MF, Rocha G, Luis L, Usón J, Carrasco MS, Rivas P. Infusión continua de ketamina, buprenorfina, ketorolaco y diazepam en la anestesia con sevoflurano en cerdos sometidos a cirugía laparoscópica abdominal. XLIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Valencia, 8-11 de junio de 2008. *Med Intensiva* 2008; 32 Supl 2: 30.

Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? *Anesth Analg* 2000; 90 (6): 1419-1422.

Dahl V, Raeder JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44 (10): 1191-1203.

Day TK. Injectable anesthetic techniques for emergency and critical care procedures: Good drugs, bad drugs. In *Proceedings of 7th International Veterinary Emergency and Critical Care*. Orlando, 2000; 49-53.

Dich-Nielsen JO, Svendsen LB, Berthelsen P. Intramuscular low-dose ketamine *versus* pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36 (6): 583-587.

du Plooy WJ, Schutte PJ, Still J, Hay L, Kahler CP. *J S Afr Vet Assoc* 1998; 69 (1): 18-21.

Eide, P.K., Stubhaug, A. Breivik, H., Oye, I. Reply to S.T. Møller: Ketamine: relief from chronic pain through actions at the NMDA receptor. *Pain* 1997; 72 (1-2): 289-291.

Forrest, J.B., Heitlinger, E.L., Revell, S. Ketorolac for postoperative pain management in children. *Drug Saf* 1997; 16 (5): 309-329.

Fu, E.S, Miguel, R., Scharf, J.E. Preemptive ketamine decreases postoperative narcotic requirements in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 84 (5): 1086-1090.

Gallagher TM, Burrows FA, Miyasaka K, Volgyesi GA, Lerman J. Sevoflurane in newborn swine: anesthetic requirements (MAC) and circulatory responses (abstract). *Anesthesiology*, 1987; 67: A503

Garrod LA, Wetmore L. Anesthetic agents in trauma patients. *Compend Contin Educ Pract Vet* 1999; 21(9): 800-810.

Haskins SC, Farver TB, Patz JD. Cardiovascular changes in dogs given diazepam and diazepam-ketamine. *Am J Vet Res* 1986; 47(4): 795-798.

Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical use. *Br J Anaesth* 1996; 77 (4): 441-444.

Idvall J, Aronsen KF, Stenberg P, Paalzow L. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between ketamine and diazepam. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24 (3): 337-343.

Institute of Laboratory Animal Resources: Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, 7th edition. Washington, D.C.: National Academy Press; 1996.

Jäggin N, Wenger S, Schatzmann U. Practical solutions for the castration of newborn piglets. Proceedings AVA Autumn 2002 Meeting, Crete, Greece, September 26-28: 16-17.

Jiménez A. Analgesia mediante el uso de parches transdérmicos. Libro de ponencias y comunicaciones de las III Jornadas Científicas de la SEAAV, Córdoba, 14-16 de junio de 2007; 33-37.

Lima JR, Martín Cancho MF, Carrasco-Jiménez MS, Luis L, García M, Usón-Gargallo J, Sánchez-Margallo FM. Effects on electrocardiogram interval R-R index (Anemon Index) in pigs undergoing aortic grafting surgery during anaesthesia with sevoflurane and continuous rate infusion of ketamine/buprenorphine/ketorolac/diazepam. Proceedings 10th World Congress of Veterinary Anaesthesia, Glasgow, Scotland, UK, August 31st – September 4th , 2009: 157.

Lima JR, Martín MF, Carrasco-Jiménez MS, Luis L, García M, Calles MC, Abellán E, Rocha G, Usón-Gargallo J, Sánchez FM. Valoración del índice del intervalo R-R del ECG durante la anestesia general con sevoflurano e infusión intravenosa continua de la asociación ketamina/buprenorfina/ketorolaco/diazepam en cerdos sometidos a injerto de prótesis en aorta. V Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria (SEAAV). Córdoba, 4-6 de junio de 2009.

Lima JR, Martín MF, Ezquerro LJ, García MJ, Gomar C, Carrasco Jiménez MS. Técnicas anestésicas para la cirugía toracoscópica en animales de experimentación. En: Carrasco Jiménez MS, Usón Gargallo J (eds). Aprendizaje y aplicación de la anestesia en cirugía toracoscópica. Barcelona: Edika Med 1998; p. 85-128.

Lima JR, Martín MF, Lima MA, Ezquerro LJ, Usón-Gargallo J, White PF, Carrasco-Jiménez MS. A comparison of ketorolac, propacetamol, and ketorolac-propacetamol combination for postoperative analgesia in pigs after laparoscopic cholecystectomy. Proceedings 7th WCVA, Berne, Switzerland, September 20th-23rd, 2000: 144.

Lima Rodríguez, J.R. Estudio comparativo de la calidad analgésica de ketorolaco, propacetamol y la asociación ketorolaco/propacetamol en el periodo postoperatorio de colecistectomías laparoscópicas en cerdo [Tesis Doctoral]. Cáceres: Universidad de Extremadura; 2005.

Lima JR, Martín MF, Luis L, García M, Usón J, Carrasco MS, Sánchez FM. Valoración del índice del intervalo R-R del ECG durante la anestesia general con sevoflurano y analgesia multimodal en cerdos. 29 Congreso Nacional SEDAR. Salamanca, 26-29 de mayo de 2009. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2009; Extra Mayo: 259.

Manohar M, Parks CM. Porcine systemic and regional organ blood flow during 1.0 and 1.5 minimum alveolar concentrations of sevoflurane anesthesia without and with 50% nitrous oxide. *J Pharmacol Exp Therapeutics* 1984; 234: 640-648.

Martín MF, Lima JR, Luis L, Ezquerro LJ, Carrasco MS, Usón-Gargallo J. Use of anemon index to evaluate the quality of analgesia during fentanyl and sevoflurane anaesthesia in pigs. Proceedings AVA Autumn 2002 Meeting, Crete, Greece, September 26-28: 38.

Martín MF, Lima JR, Luis L, Ezquerro LJ, Carrasco MS, Usón-Gargallo J. Use of anemon index to evaluate the quality of analgesia during fentanyl and sevoflurane anaesthesia in pigs. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30:96-97

Martín MF, Lima, JR, García MJ, Carrasco-Jiménez MS. Consideraciones fisiológicas y fármacos empleados en especies animales. En: Carrasco Jiménez, M.S., Usón Gargallo, J. editores. Aprendizaje y aplicación de la anestesia en cirugía toracoscópica. Barcelona: Roche Farma-EDIKA MED; 1998. p. 27-83.

Mathisen LC, Aasbø V, Raeder JC. Lack of pre-emptive analgesic effect of (R)-ketamine in laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43 (2): 220-224.

McKelvey D, Hollingshead KW. The preanesthetic period. In McKelvey D, Hollingshead KW, editors. *Small Animal Anesthesia & Analgesia*. 2nd edition. Mosby: St. Louis, 2000; 2-21.

Møiniche, S., Hansen, B.L., Christensen, S.E., Dahl, J.B., Kehlet, H. Activity of patients and length of stay after hip arthroplasty with balanced analgesia and early mobilization. *Ugeskr Laeger* 1992; 154 (21): 1495-1499.

Muir WW, Hubbell JAE, Bednarski RM, Skarda RT. Drugs used for preanesthetic medication. En: Handbook of veterinary anesthesia. St louis: Mosby Elsevier; 2007. p. 23-50

Muir WW, Mason D. Cardiovascular system. In Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editors. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*. 3rd edition. Williams & Wilkins: Baltimore, 1996; 109-112.

Murray MJ, DeRuyter ML, Harrison BA. Opioids and benzodiazepines. *Crit Care Clin* 1995; 11(4): 849-873.

Osaka M, Yamamoto H, Akatsuka M, Mori H. A new method of continuous propofol infusion for total intravenous anesthesia. *Masui* 1999; 48 (10): 1126-1131.

Petersen T. Ketamine as continuous intravenous infusion combined with diazepam in non-abdominal surgery. A randomized double-blind study. *Anaesthesist* 1981; 30 (3): 111-114.

REAL DECRETO 1201/2005, DE 10 DE OCTUBRE, sobre protección de los animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. B.O.E. núm. 252; p. 34367-34391

Riebold TW, Goble DO, Geiser DR. Large Animal Anesthesia: Principles and Techniques. 2ed, Iowa State University Press, Ames, 1995.

Riebold TW. Anesthesia and immobilization of specific species: Swine. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. 3rd ed, Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, 1996: 627-44.

Riebold TW. Anesthesia and immobilization of specific species: Swine. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. 4th ed. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1996; p. 627-644.

Smith AC, Ehler WJ, Swindle MM. Anesthesia and Analgesia in Swine. En: Khon DF, Wixson SK, White WJ, Benson BJ (eds). Anesthesia and Analgesia in Laboratory Animals. San Diego: Academic Press; 1997. p. 313-336.

Steffey EP. Inhalation anesthetics. In: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ. Editores. Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia. 3rd edition. Baltimore: Williams and Wilkins 1996; p. 297-329.

Steffey EP, Mama KR. Inhalation anesthetics. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing 2007; p. 355-393.

Tendillo FJ, Gómez de Segura IA, De Miguel E, Castillo-Olivares JL. Consideraciones especiales de la anestesia del cerdo. *Research in surgery*, Suppl. 7, April 1991: 17-24.

Thurmon JC, Smith GW. Anesthesia, analgesia, and immobilization of selected species and classes of animals: Swine. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA (eds). Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4th ed. Iowa: Blackwell Publishing 2007; p. 747-763.

Wall, P.D. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33 (3): 289-290.

White PF. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2002; Vol 94(3):577-585.

White PF, Way WL, Trevor AJ. Ketamine: its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 1982; 56 (2): 119-136.

Wuir WW. Use of injectable & inhalant anesthetic in critical small animal patients. In *Proceedings of 7th International Veterinary Emergency and Critical Care*. Orlando, 2000; 59-65.