

Valoración clínica intraoperatoria de la infusión continua de fentanilo-lidocaína-ketamina (FLK) en perros: estudio retrospectivo (2006-2013)

Intraoperative clinical evaluation of a constant rate infusion of fentanyl-lidocaine-ketamine (FLK) in dogs: a retrospective study (2006-2013)

N. Chitro,^{1*} E. Barderas,^{1*} J. Benito,^{2,3} R. Cediél,^{1,2} I. A. Gómez de Segura,^{1,2} S. Canfrán^{1,2}

¹ Servicio Clínico de Anestesiología HCVC. Dpto. Medicina y Cirugía Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid (UCM).

² Grupo de Investigación en Dolor UCM. Dpto. Medicina y Cirugía Animal. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid (UCM).

³ Department of Clinical Sciences. Faculty of Veterinary Medicine. University of Montreal (UdM).

* La aportación de ambos autores es igual.

Resumen

El objetivo de este estudio retrospectivo (2006-2013) fue comprobar si se redujo el requerimiento de anestésico inhalatorio en perros que recibieron fentanilo-lidocaína-ketamina (FLK) intraoperatoriamente respecto de aquellos que no lo recibieron. El protocolo de FLK empleado fue fentanilo (4,5 µg/kg/h), ketamina (0,6 mg/kg/h) y lidocaína (3 mg/kg/h), con un bolo de carga previo a estas mismas dosis administrado en 10 minutos. Se incluyeron 88 perros (casos), que se categorizaron según el tipo de cirugía, y otros 78 perros (controles) sometidos a procedimientos quirúrgicos similares que no recibieron FLK. Para el mantenimiento anestésico se usó sevoflurano o isoflurano y, para poder comparar ambos anestésicos, se estableció la equivalencia entre ambos empleando la concentración alveolar mínima (CAM) poblacional del perro. Para el análisis descriptivo y comparativo se utilizaron los datos demográficos y el protocolo anestésico empleado, comparando los grupos FLK con los grupos control mediante los test de t de Student (datos paramétricos) y la U de Mann-Whitney (datos no paramétricos). La administración de FLK produjo una reducción significativa (21 %) de los requerimientos de isoflurano y sevoflurano en todas las categorías de cirugías, sin diferencias entre las mismas. En conclusión, las necesidades de anestésico inhalatorio durante la cirugía se redujeron cuando se incluyó FLK dentro del protocolo anestésico, independientemente del tipo de procedimiento quirúrgico.



Palabras clave: FLK, CAM, perros, fentanilo, ketamina, lidocaína.

Keywords: FLK, MAC, dogs, fentanyl, ketamine, lidocaine.

Clin. Vet. Peq. Anim, 2016, 36 (4): 275 - 283

Introducción

La administración de fármacos en infusión continua durante el periodo intraoperatorio se utiliza en medicina veterinaria con el fin de proporcionar una analgesia adecuada, disminuir los requerimientos de anestésicos inhalatorios y, como consecuencia, reducir la depresión cardiovascular asociada al uso de los mismos.¹ Los fármacos más comúnmente empleados a este respecto en la especie canina incluyen opioides como la morfina,^{2,3} el fentanilo⁴⁻⁸ o el remifentanilo,⁹ lidocaína,^{2,3,5,9-14} ketamina,^{2,5,10,15} agonistas de los receptores adrenérgicos α -2,^{5,14,16-18} o combinaciones de dos o más de los fármacos anteriores.^{2,5,10,14,17,19-21} Estos fármacos en infusión continua también se utilizan para

proporcionar analgesia en el periodo postoperatorio.²²

La capacidad de estos fármacos de reducir las necesidades de anestésico inhalatorio se puede valorar determinando el porcentaje de reducción de la concentración alveolar mínima (CAM) que producen, lo cual es una medida de su potencia. La CAM se define como la concentración alveolar mínima de anestésico inhalatorio requerida para abolir la respuesta motora a un estímulo nociceptivo supramáximo (equivalente al que puede producir la estimulación quirúrgica) en el 50 % de los pacientes estudiados.²³ Cuanto menor sea la CAM de un anestésico inhalatorio, más potente es.²⁴ El empleo de analgésicos puede reducir la CAM,

Contacto: scanfran@vet.ucm.es

mejorando la potencia de estos anestésicos.²⁵

El fentanilo es un opioide agonista puro de los receptores μ de acción rápida y corta duración,²⁵ que produce una reducción dosis-dependiente de hasta el 70 % de la CAM de diferentes anestésicos inhalatorios en el perro.^{5-7,26-28} La lidocaína es un anestésico local que bloquea los canales de sodio, impidiendo la conducción nerviosa. Su utilización perioperatoria proporciona analgesia, aumenta la motilidad gastrointestinal y tiene efectos antiarrítmicos. Se ha observado que su uso en infusión continua puede llegar a disminuir la CAM de anestésico inhalatorio en la especie canina entre un 30 y un 43 %.^{9-11,27} La ketamina es un antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) con funciones analgésicas y anestésicas dosis-dependientes que, empleada como complemento de la anestesia general a dosis bajas, puede reducir en un 40-50 % la CAM de anestésico inhalatorio en el perro, sin producir una estimulación simpática evidente.^{2,10}

La administración combinada de una infusión continua de morfina o fentanilo con lidocaína y ketamina (MLK y FLK) disminuye los requerimientos de isoflurano (en perros) hasta un 45 % y un 97 %, respectivamente.^{2,17,19} Además, se ha demostrado que la administración de MLK reduce la demanda de isoflurano sin que se aprecien efectos hemodinámicos adversos.² A pesar de la evidencia experimental de una elevada reducción en la demanda de isoflurano al administrarse una infusión continua de FLK en la especie canina,¹⁹ existe aún poca información sobre la reducción en los requerimientos de anestésicos inhalatorios que esta infusión puede producir en perros sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos.

La hipótesis del presente estudio fue que la utilización de FLK en infusión continua disminuiría la CAM de anestésico inhalatorio durante el mantenimiento anestésico en perros sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos. Por ello, se planteó como objetivo comprobar retrospectivamente el efecto reductor de la administración intraoperatoria de FLK en infusión continua (en pacientes caninos sometidos a cirugía) sobre la reducción de las necesidades de anestésico inhalatorio, en comparación con un grupo control.

Material y métodos

Animales

En este estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de casos y controles, se revisaron 7253 hojas de registro anestésico, cumplimentadas durante diferentes procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en el Hospital Clínico Veterinario Complutense (HCVC) desde enero de 2006 hasta marzo de 2013. Se recogieron 148 registros anestésicos de perros que habían re-

cibido una infusión continua intraoperatoria de FLK durante la realización de anestesia general inhalatoria, independientemente de los fármacos utilizados en la premedicación e inducción anestésica. Se excluyeron aquellos pacientes en los que el registro de datos de fracción de agente inhalatorio espirado, frecuencia cardíaca y presión arterial había sido incompleto. Se incluyeron finalmente en este estudio un total de 88 pacientes que recibieron una infusión continua intraoperatoria de FLK.

Como grupo control se seleccionó al azar un número similar de animales ($n=78$), sometidos a cirugía en el mismo período y que no habían recibido una infusión continua de FLK como parte del protocolo. Se incluyeron aquellos pacientes que cumplían los criterios de ser perros de edad, peso, sexo y categorización ASA similares al grupo FLK, y sometidos a procedimientos quirúrgicos similares al grupo FLK.

Protocolo anestésico

Los protocolos de premedicación e inducción anestésica fueron variables, según la elección que realizó en su momento el anestesista asignado a cada caso. El mantenimiento anestésico se llevó a cabo con isoflurano o sevoflurano, a concentraciones que dependieron del criterio clínico del anestesista asignado al caso. Para poder realizar la valoración combinada de ambos agentes inhalatorios en el mismo estudio, se ajustaron las dosis utilizadas a la CAM poblacional del perro, considerándose este valor de 1,3 % para el isoflurano y de 2,3 % para el sevoflurano.^{30,31} Posteriormente se analizaron estos valores (reducciones en porcentaje) conjuntamente.

El protocolo de infusión de FLK consistió en la administración de un bolo de carga de 4,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanilo (Fentanest, Kern Pharma, Barcelona), 0,6 mg/kg de ketamina (Imalgene, Merial Laboratorios, Madrid) y 3 mg/kg de lidocaína (Lidocaína, B.Braun, Melsungen), a lo largo de 10 minutos. El bolo se administró a la entrada en quirófano, antes del inicio de la cirugía. Posteriormente se inició una infusión continua de esta combinación a un ritmo de 4,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ de fentanilo, 0,6 mg/kg/h de ketamina y 3 mg/kg/h de lidocaína. Todos los fármacos se administraron conjuntamente previa dilución en suero salino fisiológico (500 ml). La infusión se preparaba cada día y se administraba mediante bomba de infusión (Infusomat, B. Braun, Alemania).

Grupos

El grupo FLK incluyó aquellos perros que habían recibido esta infusión analgésica intraoperatoriamente. Los pacientes se clasificaron en cinco subgrupos según el tipo de cirugía a la que fueron sometidos: cirugía or-

topédica y neurocirugía, cirugía torácica, cirugía de oídos, cirugía de aparato reproductor femenino y cirugía de tejidos blandos. El grupo control (grupo sin FLK) estaba formado por un número de pacientes similar que no recibió FLK. En todos los subgrupos, a excepción de uno (cirugía torácica), el número de perros control seleccionado fue el mismo que en el grupo FLK.

Datos registrados

Se recogieron los siguientes datos demográficos de los pacientes: raza, peso, sexo, edad, categorización del estado físico ASA (ASA 1 a 5), protocolo anestésico empleado en cada caso (incluyéndose si fue necesaria la administración de fármacos vasopresores o anticolinérgicos), así como el tiempo anestésico y quirúrgico. También se recogieron los valores de anestésico inhalatorio espirado (espectrometría mediante infrarrojos; Julian, Drager, Alemania), la frecuencia cardíaca (FC; electrocardiograma) y la presión arterial sistólica y media (PAS y PAM; método oscilométrico; Julian, Drager, Alemania), todos ellos medidos a intervalos de 15 minutos.

Los datos se encontraban recogidos en la hoja de registro anestésico estandarizada del HCVC, y fueron trasladados a una tabla Excel para su análisis.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa GraphPadPrism vs. 5 (GraphPad Software, Estados Unidos), sometiendo los datos al test de normalidad D'Agostino y Pearson. Los datos paramétricos se expresaron como media \pm DE y los no paramétricos como mediana (rango). Se compararon los grupos FLK y no FLK mediante las pruebas de la t de Student (datos paramétricos) y la U de Mann-Whitney (datos no

paramétricos), considerando que los datos no eran pareados. Para el análisis estadístico de los valores de anestésico espirado, FC, PAS y PAM, se realizó la media o mediana según correspondiera de dichos valores en cada grupo. Se consideró un nivel de significación del $p < 0,05$.

Resultados

Animales

Tras la revisión de los registros anestésicos, se incluyeron finalmente 88 registros de animales que habían recibido una infusión continua de FLK (casos), categorizándolos en 5 subgrupos según el tipo de cirugía, y se utilizaron otros 78 casos de cirugías similares en los que no se suministró esta infusión continua (controles). Los siguientes subgrupos incluyeron el mismo número de animales tanto en el grupo FLK como en el grupo control: cirugía ortopédica y neurocirugía (n=30 en cada grupo), cirugía de oídos (n=8 en cada grupo), cirugía de aparato reproductor femenino (n=14 en cada grupo) y cirugía de tejidos blandos (n=20 en cada grupo). El único subgrupo en el que se incluyó un número inferior de controles (n=6) que de casos (n=16) fue el de cirugía torácica.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a los datos demográficos de edad, peso, sexo, categoría ASA y tiempos de cirugía y anestesia entre los dos grupos (Tabla 1). Tampoco se observaron diferencias dentro de cada uno de los subgrupos (Tabla 2).

Protocolo anestésico

Los protocolos anestésicos utilizados fueron diversos, pero no se observaron diferencias entre los grupos estudiados. Destacó en ambos grupos el uso de sedantes del tipo agonistas de los receptores adrenérgicos α -2

Tabla 1. Datos demográficos

	FLK (n=88)	Control (n=78)
Edad (años)	6,8 \pm 4,4	6,5 \pm 4,2
Peso (kg)	19,7 \pm 13,3	19,6 \pm 11,5
Sexo (n)		
Machos	41	36
Hembras	47	42
ASA (n)		
ASA I	26	31
ASA II	27	31
ASA III	27	13
ASA IV	1	0
ASA V	0	0
ASA E	7	3
Tiempo de anestesia (minutos)	216 \pm 99	180 \pm 44
Tiempo de cirugía (minutos)	120 (30 – 545)	110 (20 – 230)

Características de edad, peso, sexo, clasificación ASA y tiempo anestésico y quirúrgico en 166 perros que recibieron o no una infusión continua de fentanilo, lidocaína y ketamina (FLK) durante el periodo intraoperatorio. Los datos están expresados como media \pm DE, mediana (rango) o n (%), según corresponda.

Tabla 2. Datos demográficos por subgrupo quirúrgico

		Blandos	Neurología-ortopedia	Reproductor femenino	Oídos	Toracotomías	
Casos	FLK (n=88)	20	30	14	8	16	
	Control (n=78)	20	30	14	8	6	
Edad (años)	FLK	8,5± 4,0	6,2± 4,3	6,9 (0,25 – 16)	7,5± 3,1	3,9± 4,2	
	Control	8,9± 3,5	3,8± 3,2	10,5 (1,08 – 12,50)	7,1± 2,9	2,9± 4,1	
Peso (kg)	FLK	20,0± 11,5	20,7± 14,3	18,5 ± 10,3	15,9± 7,2	20,5± 18,3	
	Control	22,2 ± 13,7	19,6 ± 12,1	21,3± 7,7	16,0± 5,9	9,4± 8,8	
Sexo (n)	FLK	Machos	13	15	0	5	8
		Hembras	7	15	14	3	8
Machos	Control	Machos	10	18	0	5	3
		Hembras	10	12	14	3	3
ASA (n)	FLK	I	4	16	2	4	0
		II	8	7	9	2	1
		III	7	4	1	0	15
		IV	1	0	0	0	0
		V	0	0	0	0	0
		E	0	3	2	2	0
	Control	I	3	21	2	5	0
		II	12	6	11	2	0
		III	5	1	1	0	6
		IV	0	0	0	0	0
		V	0	0	0	0	0
		E	0	2	0	1	0
Tiempo de anestesia	FLK	152± 43	276± 117	140± 34	171± 46	236± 75	
	Control	169± 35	201± 48	164± 35	178± 62	169± 7	
Tiempo de cirugía	FLK	96± 32	156 ± 99	90± 34	112± 48	146± 55	
	Control	102 ± 50	122± 39	115± 33	93± 28	99± 9	

Características de edad, peso, sexo, clasificación ASA y tiempo anestésico y quirúrgico en 166 perros que recibieron o no una infusión continua de fentanilo, lidocaína y ketamina (FLK) durante el periodo intraoperatorio, clasificados en 5 subgrupos según el tipo de cirugía realizado. Los datos están expresados como media ± DE, mediana (rango) o número (n), según corresponda.

en la premedicación, y el propofol como agente inductor anestésico (Tabla 3). El protocolo analgésico perioperatorio más empleado en ambos grupos fue la utilización de un opioide sistémico (metadona en un 90 % de los casos) combinado, o no, con un antiinflamatorio no esteroideo y con el uso de anestesia epidural (Tabla 4). Cabe destacar que el uso de una infusión de FLK, en pacientes que han recibido anestesia epidural, suele realizarse en este centro cuando se considera que dicha técnica no ha sido efectiva en base a dificultades en la realización de la misma o a un plano analgésico intraquirúrgico inadecuado. No se emplearon infusiones analgésicas en el grupo control. En caso de haber requerido analgesia de rescate intraoperatoria, se empleó un bolo de fentanilo o de metadona, a discreción del anestesista encargado del caso. El agente inhalatorio más empleado durante el mantenimiento fue isoflurano en el grupo FLK

(n=77, 87,5 %) y en el grupo sin FLK (n=69, 88,5 %). En el resto de casos, el mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano (grupo FLK: n=11, 12,5 %; grupo sin FLK: n=9, 11,5 %). Un total de 12 animales del grupo FLK, y 18 del grupo control, requirieron el empleo de anticolinérgicos (atropina). En 5 pacientes del grupo FLK, y en 2 del grupo control, fue necesario el empleo de vasopresores (dobutamina o dopamina).

Requerimientos de anestésico inhalatorio

La administración de FLK redujo significativamente las necesidades de isoflurano y sevoflurano en todas las cirugías respecto al grupo que no recibió FLK (Tabla 5). Considerando todos los pacientes independientemente del tipo de cirugía realizada, esta reducción fue de un 21 % ($p < 0,0001$). En todos los subgrupos quirúrgicos analizados la reducción fue

Tabla 3. Sedantes e inductores

	FLK (n)	CONTROL (n)	TOTAL n (%)
TOTAL CASOS (n)	88	78	166 (100)
SEDANTES			
Sin sedante	7	2	9 (5,4)
Acepromacina	9	11	20 (12,1)
Acepromacina + midazolam	15	4	19 (11,4)
Alfaxalona	1	0	1 (0,6)
Dexmedetomidina o medetomidina	39	51	90 (54,2)
Dexmedetomidina o medetomidina + midazolam	10	5	15 (9,0)
Dexmedetomidina o medetomidina + ketamina	2	1	3 (1,8)
Ketamina + midazolam	-	1	1 (0,6)
Midazolam	5	3	8 (4,8)
INDUCTORES			
Alfaxalona	13	11	24 (14,5)
Etomidato	5	2	7 (4,2)
Fentanilo + diazepam	1	-	1 (0,6)
Isoflurano	3	6	9 (5,4)
Ketamina + benzodiazepina	5	4	9 (5,4)
Propofol	52	48	100 (60,2)
Propofol + coadyuvante	5	1	6 (3,6)
Tiopental	4	6	10 (6)

Fármacos sedantes e inductores empleados en 166 perros que recibieron o no una infusión continua de fentanilo, lidocaína y ketamina (FLK) durante el periodo intraoperatorio. Los datos están expresados como número de casos (n) o n y porcentaje sobre el total (%).

Tabla 4. Analgésicos

		Blandos	Neurología- ortopedia	Reproductor femenino	Oídos	Toracotomías	Total
Opioide puro sistémico + antiinflamatorio no esteroideo	FLK	7	12	11	5	8	43 (48,9%)
	Control	10	7	2	5	4	28 (35,9%)
Opioide puro sistémico + antiinflamatorio no esteroideo + epidural	FLK	2	8	3	0	0	13 (14,8%)
	Control	4	17	9	0	0	30 (38,5%)
Opioide puro sistémico	FLK	11	10	0	3	8	32 (36,3%)
	Control	6	4	0	3	2	15 (19,2%)
Opioide puro sistémico + epidural	FLK	0	0	0	0	0	0 (0%)
	Control	0	2	3	0	0	5 (6,4%)

Fármacos analgésicos empleados en 166 perros que recibieron o no una infusión continua de fentanilo, lidocaína y ketamina (FLK) durante el periodo intraoperatorio, clasificados en 5 subgrupos según el tipo de cirugía realizada. Los datos están expresados como número de casos (n) o n y porcentaje sobre el total (%).

Tabla 5. Porcentajes de reducción de la concentración alveolar mínima (CAM) de anestésico inhalatorio

Categoría	Grupo	Porcentaje de reducción de la CAM (%)	Diferencia entre medias (%)	Valor p
Independiente de cirugía	FLK (n=88)	22±2*	21±3	<0,0001
	Control (n=78)	1±2		
Blandos	FLK (n=20)	22±5*	21±6	0,0006
	Control (n=20)	1±3		
Neurología-ortopedia	FLK (n=30)	19±4*	23±5	<0,0001
	Control (n=30)	-3±4		
Reproductor femenino	FLK (n=14)	42±6*	39±7	<0,0001
	Control (n=14)	4±4		
Oídos	FLK (n=8)	23±7*	30±8	0,0019
	Control (n=8)	-7±4		
Toracotomías	FLK (n=16)	7 ((-12)-40)*		0,0245
	Control (n=6)	-21 ((-34)-35)		

Porcentajes de reducción de la concentración alveolar mínima (CAM) de anestésico inhalatorio en 166 perros que recibieron o no una infusión continua de fentanilo, lidocaína y ketamina (FLK) durante el periodo intraoperatorio, clasificados en 5 subgrupos según el tipo de cirugía realizado. Los datos están expresados como media ± DE o mediana (rango), según corresponda. * p<0,05 con respecto al grupo control.

Tabla 6. Parámetros cardiovasculares

		Blandos	Neurología-ortopedia	Reproductor femenino	Oídos	Toracotomías
Casos n (%)	FLK (n=88)	20 (22,7%)	30 (34,1%)	14 (15,9%)	8 (9,1%)	16 (18,2%)
	Control (n=78)	20 (25,6%)	30 (38,5%)	14 (17,9%)	8 (10,3%)	6 (7,7%)
FC (media ± DE)	FLK	90 ±32	83 ±28	75 ±22	76 ±14	101 ±24
	Control	79 ±18	77 ±21	80 ±23	85 ±19	89 ±28
PAS (media ± DE)	FLK	109 ±17	122 ±22	119 ±15*	107 ±21	104 ±23
	Control	111 ±12	118 ±22	106 ±13	119 ±10	98 ±23
PAM (media ± DE)	FLK	80 ±12	85 ±16	85 ±11*	73 ±15	67 ±15
	Control	79 ±11	85 ±16	72 ±9	85 ±7	66 ±14

Frecuencia cardiaca (FC), presión arterial sistólica (PAS) y media (PAM) en 166 perros que recibieron o no una infusión continua de fentanilo, lidocaína y ketamina (FLK) durante el periodo intraoperatorio, clasificados en 5 subgrupos según el tipo de cirugía realizado. Los datos están expresados como media ± DE, mediana (rango) o n (%), según corresponda. * p<0,05 con respecto al grupo control.

igualmente significativa ($p \leq 0,0245$), alcanzando un valor medio de reducción del 39 % en el grupo de cirujías del aparato reproductor femenino.

Parámetros cardiovasculares y respiratorios

No existieron diferencias significativas en cuanto a los parámetros cardiovasculares medidos, esto es, frecuencia cardiaca y presión arterial sistólica o media, salvo en el subgrupo de cirujías de aparato reproductor femenino (Tabla 6). En este grupo se hallaron diferencias significativas en los valores de presión arterial media y sistólica, que fueron mayores en el grupo que recibió una infusión continua de FLK.

Un 90 % de los pacientes que recibieron una infusión continua de FLK y un 97 % de los controles fueron ventilados mecánicamente.

Discusión

La infusión continua de FLK reduce las dosis necesarias de anestésico inhalatorio en condiciones clínicas, independientemente del tipo de cirugía, en un 21 %, lo que podría suponer un aumento en la estabilidad cardiovascular de los pacientes. Sin embargo, en este estudio no se han visto reflejadas mejoras significativas a nivel cardiovascular, salvo en el subgrupo quirúrgico de cirujías del aparato reproductor femenino, en el

cual la disminución media de la CAM de anestésico inhalatorio fue del 39 %.

La combinación de opioides con lidocaína y ketamina en infusión continua reduce la CAM hasta un 45 % (MLK) y un 97 % (FLK) en perros.^{2,19} En un estudio más reciente la infusión de MLK redujo la CAM en un 55 %.¹⁷ Las diferencias con el presente estudio, en el que los requerimientos de anestésico inhalatorio se redujeron solo en un 21 % de media y hasta un máximo del 39 %, podrían ser debidas a las características clínicas del propio estudio. En los pacientes analizados, no se llevó a cabo un protocolo establecido de reducción de anestésico inhalatorio (valoración de la CAM) durante el uso de infusión continua, sino un procedimiento convencional donde el anestésista valoraba clínicamente si las necesidades eran menores. Esta metodología clínica probablemente subestima la capacidad de la infusión de FLK para reducir las dosis de anestésico, mientras que el método de la CAM busca una respuesta objetiva frente al estímulo nocivo, lo que clínicamente no sería adecuado. Por otro lado, cabe recalcar que el estímulo doloroso considerado en este estudio (estímulo quirúrgico) difiere de los analizados en otros estudios (incisión cutánea y estímulo eléctrico supramáximo);^{2,19} al igual que el tiempo de determinación de la CAM, pues, en este caso, se incluye el tiempo anestésico completo y no solo el momento concreto de aplicación del estímulo. Además, en estos estudios previos,^{2,17,19} la CAM estudiada fue la denominada CAM de respuesta motora, es decir, la aproximación tradicional a la CAM, en la cual se busca la concentración de anestésico inhalatorio requerida para abolir la respuesta de movimiento frente a un estímulo nociceptivo supramáximo en el 50 % de los pacientes estudiados.²³ Parece razonable pensar que en condiciones clínicas, como son aquellas en las que se encontraban los pacientes incluidos en este estudio retrospectivo, lo más probable es que el anestésista asignado al caso no esperase a observar movimiento en los pacientes para incrementar la concentración de anestésico inhalatorio, sino que lo hiciera al observar respuestas del sistema nervioso autónomo, como incremento en la FC, la PAM o la PAS. Por tanto, el concepto de CAM más parecido a lo que realmente se ha evaluado en nuestro estudio es el descrito por Roizen *et al.*³¹ como CAM de bloqueo de respuesta nerviosa autónoma (CAM-BAR, del inglés *blockade of autonomic responses*), definida como la concentración alveolar mínima de anestésico inhalatorio requerida para bloquear la respuesta nerviosa autónoma, ante un estímulo doloroso, en el 50 % de los pacientes estudiados. Se ha descrito que la CAM-BAR es mayor que la CAM de respuesta motora en la especie humana³¹⁻³³ y en la especie canina.³⁴ Así, se ha observado que una in-

fusión continua de una dosis de ketamina similar a la empleada en el presente estudio reduce en un 40 % la CAM de sevoflurano en el perro,¹⁰ mientras que la reducción es solo del 18 % de la CAM-BAR de este anestésico inhalatorio.¹⁵ Esto podría explicar también por qué la reducción de la CAM producida por el FLK en el presente estudio es menor que la descrita en estudios previos.^{2,17,19} También hay que considerar que la mayoría de pacientes incluidos en este estudio recibieron tanto sedantes como analgésicos en la premedicación, lo que no ocurre en los estudios citados, donde se evita la interferencia de otros fármacos que no sean los estudiados.^{2,17,19} Estos fármacos podrían haber contribuido a reducir la diferencia en la reducción de la CAM entre el grupo FLK y el control, ya que los controles habrían recibido fármacos que disminuyen en mayor o menor medida la CAM. En cualquier caso, la distribución de protocolos anestésicos empleados fue similar en ambos grupos.

La anestesia equilibrada o multimodal intraoperatoria, en la que la administración de fármacos analgésicos permite disminuir la cantidad de anestésico inhalatorio al mismo tiempo que se mantiene un adecuado plano de anestesia quirúrgica, disminuye la severidad de depresión cardiovascular en perros anestesiados, en comparación con perros anestesiados únicamente con anestésicos inhalatorios.¹ Sin embargo, a pesar de la reducción de la dosis de anestésico inhalatorio, a nivel general no se han detectado mejoras en los parámetros cardiovasculares. Este hallazgo confirma los resultados obtenidos en otro estudio en el cual no hay diferencias entre los distintos grupos estudiados.² Solo se han observado unas presiones arteriales mayores en los animales sometidos a cirugía del sistema reproductor femenino, lo cual puede explicarse por el hecho de que en estos pacientes la reducción de la CAM fue mayor, posiblemente por tratarse del subgrupo quirúrgico donde el estímulo doloroso es menor. No se puede descartar que la diversidad de protocolos farmacológicos pueda haber dado lugar a un sesgo no controlable en un estudio retrospectivo, así como la utilización de métodos oscilométricos para la medición de la presión arterial. Por último, obviamente influye en estos resultados la actuación del propio anestésista que, ante la presencia de anomalías cardiovasculares, habrá actuado en consecuencia para controlar la alteración de cualquier parámetro independientemente del grupo al que perteneciera el animal, introduciendo un nuevo sesgo en los resultados. En cuanto a otras consecuencias de la administración de FLK, como pudiera ser una mayor depresión respiratoria producida por el opioide en infusión,²⁵ no ha podido determinarse en este estudio, ya que ha sido realizado en un centro donde la ventila-

ción mecánica es rutinaria, de forma que no se pueden establecer comparaciones entre grupos.

En cualquier caso, a la vista del potencial beneficio que supone la utilización de FLK en infusión continua en términos de reducción de las necesidades de anestésicos inhalatorios, y la posibilidad de observar alguna mejora cardiovascular si dicha reducción es suficientemente importante, sería deseable realizar un estudio prospectivo en condiciones homogéneas, para valorar la eficacia de una infusión continua de FLK. Se debería establecer previamente un protocolo de reducción de anestésico inhalatorio y medir los parámetros cardiovasculares con métodos invasivos para poder

valorar la influencia de la reducción de inhalatorio en los mismos. Además, hay que comprobar el verdadero efecto analgésico de esta combinación de fármacos en infusión, ya que este estudio solo demuestra que se pueden reducir las concentraciones de isoflurano o sevoflurano.

Conclusión

En conclusión, a pesar de las limitaciones inherentes a un estudio retrospectivo, la inclusión de una infusión continua de FLK en el protocolo anestésico, durante el periodo intraoperatorio, es capaz de reducir las necesidades de anestésico inhalatorio.

Fuente de financiación: este estudio retrospectivo no ha sido financiado por ninguna entidad.

Conflicto de intereses: parte de los resultados de este estudio fueron presentados en el Congreso de la Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria (SEAAV) celebrado en Zaragoza en el año 2013. Ninguno de los autores que firma este artículo tiene algún conflicto de interés relacionado con los fármacos empleados o los resultados aquí presentados.

Summary

The aim of this case-control retrospective study (2006-2013) was to determine whether inhalational anaesthetic requirements were reduced in patients receiving fentanyl-lidocaine-ketamine (FLK) intraoperatively compared to those who did not receive this infusion. The FLK protocol used was fentanyl (4.5 µg/kg/h), ketamine (0.6 mg/kg/h) and lidocaine (3 mg/kg/h), with a previous loading dose. A total of 88 dogs (cases) receiving FLK categorized by type of surgery, and 78 dogs (controls) undergoing the same surgical procedures but not receiving FLK were included. Sevoflurane or isoflurane were used to maintain anaesthesia. For the comparative study, the doses of anaesthetic were considered in relation with the minimum alveolar concentration (MAC) of the dog, so both inhalation anaesthetics could be compared together in the same study. Both demographics and the anaesthetic protocol used were considered for the descriptive and comparative analysis. The FLK and control groups were compared using the Student's t-test (parametric data) and Mann-Whitney U test (non-parametric data). FLK administration produced a significant reduction (21 %) of the inhalational agent requirements in all surgeries, without differences between them. In conclusion, inhaled anaesthetic requirements for maintenance are significantly reduced when FLK is included in the anaesthetic protocol, regardless of the type of surgical procedure.

Bibliografía

1. Dyson DH: Perioperative pain management in veterinary patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38(6):1309-27.
2. Muir WW, Wiese AJ, March PA: Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003; 64(9):1155-60.
3. Guimarães Alves IP, Montoro Nicácio G, Diniz MS, Alves Rocha TL, Prada Kanashiro G, Navarro Cassu R: Analgesic comparison of systemic lidocaine, morphine or lidocaine plus morphine infusion in dogs undergoing fracture repair. *Acta Cir Bras* 2014; 29(4):245-51.
4. Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC, Patz JD, Jaffe R: The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Can J Vet Res* 1994;58(4):248-53.
5. Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibanovichi-Camarillo JA, et al: Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40(6):599-609.
6. Reilly S, Seddighi R, Egger CM, et al: The effect of fentanyl on the end-tidal sevoflurane concentration needed to prevent motor movement in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2013;40(3):290-6.
7. Simões CR, Monteiro ER, Rangel JP, Nunes-Junior JS, Campagnol D: Effects of a prolonged infusion of fentanyl, with or without atropine, on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2016;43(2):136-44.
8. Monteiro ER, Teixeira-Neto FJ, Campagnol D, Alvaides RK, Garofalo

- NA, Matsubara LM: Effects of remifentanyl on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2010; 71(2):150-6.
9. Valverde A, Doherty TJ, Hernández J, Davies W: Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2004;31(4):264-71.
 10. Wilson J, Doherty TJ, Egger CM, Fidler A, Cox S, Rohrbach B: Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35(4):289-96.
 11. Matsubara LM, Oliva VN, Gabas DT, Oliveira GC, Cassetari ML: Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009;36(5):407-13.
 12. Ortega M, Cruz I: Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Can Vet J* 2011;52(8):856-60.
 13. Columbano N, Secci F, Careddu GM, Sotgiu G, Rossi G, Driessen B: Effects of lidocaine constant rate infusion on sevoflurane requirement, autonomic responses, and postoperative analgesia in dogs undergoing ovariectomy under opioid-based balanced anesthesia. *Vet J* 2012;193(2):448-55.
 14. Moran-Muñoz R, Ibancovich JA, Gutierrez-Blanco E, et al: Effects of lidocaine, dexmedetomidine or their combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 2014; 76(6):847-53.
 15. Love L, Egger C, Rohrbach B, Cox S, Hobbs M, Doherty T: The effect of ketamine on the MACBAR of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011;38(4):292-300.
 16. Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E, McKusick B, Granholm M: Changes in the minimum alveolar concentration of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2006;33(2):97-103.
 17. Ebner LS, Lerche P, Bednarski RM, Hubbell JA: Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine, and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *Am J Vet Res* 2013;74(7):963-70.
 18. Rioja E, Gianotti G, Valverde A: Clinical use of a low-dose medetomidine infusion in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy. *Can Vet J* 2013;54(9):864-8.
 19. Aguado D, Benito J, Gómez de Segura IA: Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs using a constant rate of infusion of lidocaine-ketamine in combination with either morphine or fentanyl. *Vet J* 2011;189(1):63-6.
 20. Wendt-Hornickel E, Snyder LB: Comparison of anesthesia with a morphine-lidocaine-ketamine infusion or a morphine-lidocaine epidural on time to extubation in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2016;43(1):86-90.
 21. Acevedo-Arcique CM, Ibancovich JA, Chavez JR, et al: Lidocaine, dexmedetomidine and their combination reduce isoflurane minimum alveolar concentration in dogs. *PLoS One* 2014; 9(9):e106620.
 22. Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA, et al: Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2015;42(3):309-18.
 23. Merkel G, Eger EI: A comparative study of halothane and halopropane anesthesia including method for determining equipotency. *Anesthesiology* 1963; 24:346-57.
 24. Hofmeister EH, Brainard BM, Sams LM, Allman DA et al: Evaluation of induction characteristics and hypnotic potency of isoflurane and sevoflurane in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2008; 69(4):451-6.
 25. Pascoe PJ: Opioid analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000;30(4):757-72.
 26. Murphy MR, Hug CC: The anesthetic potency of fentanyl in terms of its reduction of enflurane MAC. *Anesthesiology* 1982; 57(6):485-8.
 27. Steagall PV, Teixeira Neto FJ, Minto BW, Campagnol D, Corrêa MA: Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(4):522-7.
 28. Ueyama Y, Lerche P, Eppler CM, Muir WW: Effects of intravenous administration of perzinfotel, fentanyl, and a combination of both drugs on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 2009;70(12):1459-64.
 29. Steffey EP, Baggot JD, Eisele JH, Willits N, Woliner MJ, Jarvis KA, et al: Morphine-isoflurane interaction in dogs, swine and rhesus monkeys. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17(3):202-10.
 30. Kazama T, Ikeda K: Comparison of MAC and the rate of rise of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. *Anesthesiology* 1988;68(3):435-7.
 31. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM: Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision--MAC BAR. *Anesthesiology* 1981;54(5):390-8.
 32. Daniel M, Weiskopf RB, Noorani M, Eger EI: Fentanyl augments the blockade of the sympathetic response to incision (MAC-BAR) produced by desflurane and isoflurane: desflurane and isoflurane MAC-BAR without and with fentanyl. *Anesthesiology* 1998;88(1):43-9.
 33. Albertin A, Casati A, Bergonzi P, Fano G, Torri G: Effects of two target-controlled concentrations (1 and 3 ng/ml) of remifentanyl on MAC(BAR) of sevoflurane. *Anesthesiology* 2004;100(2):255-9.
 34. Yamashita K, Furukawa E, Itami T, Ishizuka T, Tamura J, Miyoshi K: Minimum alveolar concentration for blunting adrenergic responses (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 2012; 74(4):507-11.