



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO

PROGRAMA MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS
NATURALES

EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA PERIOPERATORIA
DEL FENTANILO, LIDOCAINA, KETAMINA,
DEXMEDETOMIDINA O LA COMBINACIÓN
LIDOCAINA-KETAMINA-DEXMEDETOMIDINA EN
PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA

TESIS

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

PRESENTA:

EDUARDO GUTIÉRREZ BLANCO

El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México. Noviembre 2013



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
MÉXICO

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA
PERIOPERATORIA DEL FENTANILO, LIDOCAINA,
KETAMINA, DEXMEDETOMIDINA O LA
COMBINACIÓN LIDOCAINA-KETAMINA-
DEXMEDETOMIDINA EN PERRAS SOMETIDAS A
OVARIOHISTERECTOMIA

T E S I S

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

PRESENTA:

EDUARDO GUTIÉRREZ BLANCO

COMITÉ DE TUTORES

Dr. José Mauro Victoria Mora. Tutor Académico
Dr. José Antonio Ibancovich Camarillo. Tutor Adjunto
Dr. Manuel Emilio Bolio González. Tutor adjunto

El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México. Noviembre 2013

Índice

<i>Resumen</i>	v
<i>Abstract</i>	vii
CAPÍTULO I	1
Introducción	1
CAPÍTULO II	3
Revisión de literatura	3
2.1 Generalidades de la Anestesia.....	3
2.1.1 Anestesia inhalatoria.....	3
2.1.2 Isoflurano.....	4
2.1.3 Farmacocinética y farmacodinamia.....	4
2.1.4 Efecto sobre el SNC.....	4
2.1.5 Efecto sobre el sistema Cardiovascular.....	4
2.1.6 Efecto sobre el sistema Respiratorio.....	5
2.1.7 Usos clínicos	5
2.2 Anestesia Equilibrada	5
2.3 Dolor	7
2.3.1 Generalidades	7
2.3.2 Fisiopatología del dolor	8
2.3.3 Sensibilización periférica.....	10
2.3.4 Sensibilización central. Modulación en el asta dorsal.....	11
2.3.5 Tipos de dolor.....	13
2.3.6 Evaluación del dolor.....	14
2.3.7 Escala de posicionamiento numérico (NRS).....	14
2.3.8 Escala de dolor de la Universidad de Melbourne (UMPS).....	15
2.3.9 Escala compuesta de evaluación de dolor de Glasgow (GCPS)	15
2.4 Analgésicos y adyuvantes de la anestesia.....	18
2.4.1 Fentanilo.....	18
2.4.1.1 Farmacocinética y farmacodinamia	18
2.4.1.2 Efectos secundarios.....	19
2.4.1.3 Usos clínicos.....	20
2.4.2 Lidocaína intravenosa.....	20
2.4.2.1 Farmacocinética y farmacodinamia	20
2.4.2.2 Efectos secundarios.....	21
2.4.2.3 Usos clínicos.....	21
2.4.3 Ketamina	21
2.4.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia	21
2.4.3.2 Efectos secundarios.....	22
2.4.3.3 Usos clínicos.....	23
2.4.4 Dexmedetomidina.....	23
2.4.4.1 Farmacocinética y Farmacodinamia	23

2.4.4.2 Efectos secundarios y sobre los sistemas corporales	25
2.4.4.3 Usos clínicos.....	25
CAPÍTULO III.....	26
Justificación	26
CAPÍTULO IV.....	27
Hipótesis	27
CAPÍTULO V	28
Objetivo	28
CAPÍTULO VI.....	29
Material y método	29
6.1 Sujetos de Estudio	29
6.2 Diseño experimental.	29
6.2.1 Procedimiento anestésico y tratamientos.....	29
6.3 Monitorización y Profundidad Anestésica.....	32
6.4 Infusión constante postquirúrgica	34
6.5 Evaluación de la sedación y del dolor postquirúrgico	34
6.6 Analgesia de rescate	36
6.7 Análisis estadístico	36
CAPÍTULO VII	37
Resultados.....	37
7.1 Artículo científico número 1.	37
7.2 Artículo científico número 2. Correo del editor.	49
CAPÍTULO VIII.....	74
Discusión	74
8.1 Analgesia transquirúrgica	74
8.2 Analgesia postquirúrgica	78
CAPÍTULO IX.....	84
Conclusiones.....	84
CAPÍTULO X.....	85
Referencias Bibliográficas.....	85

Lista de cuadros

Cuadro 1. Escala de dolor de la Universidad de Melbourne (UMPS) (Holton et al. 2001; Hellyer et al. 2011)..... 16

Cuadro 2. Escala compuesta de evaluación del dolor de Glasgow (GCPS, forma corta) (Mich y Hellyer et al. 2009; Hellyer et al. 2011)..... 17

Lista de Figuras

Figura 1. Reservas funcionales y anestesia equilibrada (Tendillo y Santos 2006).....	7
Figura 2. Ingreso sensorial hacia la médula espinal a través de las fibras nerviosas A β , A δ y C.....	9
Figura 3. Localización de las láminas o núcleos sensitivos (I al VII) y motores (VIII al X) de la sustancia gris de la médula espinal (Muir 2009).	9
Figura 4. Regiones del cerebro que se relacionan con diferentes funciones y respuestas asociadas al dolor (Muir 2009).	10
Figura 5. Esquematización de la sensibilización periférica (Muir 2001).	11
Figura 6. Esquematización de la sensibilización central (Muir 2001).	12
Figura 7. Mecanismo de acción celular de los opioides (Miller et al. 2009)	19
Figura 8. Mecanismo de acción de la ketamina sobre el receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (Modificado de Pozzi et al. 2006).....	22
Figura 9. Mecanismo de acción celular de la dexmedetomidina y algunos efectos mediados por la activación de diferentes subtipos de receptores α_2 adrenérgicos (Paris et al. 2005).	24

Resumen

Las técnicas de anestesia equilibrada proveen una mejor estabilidad cardiovascular al reducir los requerimientos de los anestésicos inhalatorios, mejorando la analgesia durante la anestesia general y en el postoperatorio. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos sobre el requerimiento de isoflurano y analgésicos postquirúrgicos durante la infusión continua (IC) intravenosa (IV) de fentanilo (FENT), lidocaina (LIDO), ketamina (KET), dexmedetomidina (DEX), o la combinación lidocaína-ketamina-dexmedetomidina (LKD) en perros.

Se realizó un estudio clínico prospectivo y ciego con 54 perros programados para ovariectomía. La inducción a la anestesia se realizó con la administración endovenosa de propofol y la anestesia fue mantenida con isoflurano vaporizado en oxígeno al 100%. Los animales fueron distribuidos aleatoriamente en 6 grupos de tratamiento: Solución salina 0.9%/butorfanol (butorfanol 0.4 mg kg⁻¹ IV, salina 0.9% IC, CONTROL/BUT; n=9); fentanilo (5 µg kg⁻¹ IV, 10 µg kg⁻¹ hora⁻¹, FENT; n=10); ketamina (1 mg kg⁻¹ IV, 40 µg kg⁻¹ minuto⁻¹, KET; n=8), lidocaína (2 mg kg⁻¹ IV, 100 µg kg⁻¹ minuto⁻¹, LIDO; n=9); dexmedetomidina (1 µg kg⁻¹ IV, 3 µg kg⁻¹ hora⁻¹, DEX; n=8); o LKD (n=10).

Se monitorizaron variables cardiopulmonares y la concentración tele-espiratoria de isoflurano (F_{ET} Iso) durante la cirugía. Al finalizar esta y durante 4 horas se disminuyeron las dosis como sigue: solución salina 0.9% IC, fentanilo (2.5 µg kg⁻¹ hora⁻¹); ketamina (10 µg kg⁻¹ minuto⁻¹), lidocaina (25 µg kg⁻¹ minuto⁻¹), dexmedetomidina (1 µg kg⁻¹ hora⁻¹); o LKD.

La analgesia postoperatoria se evaluó usando las escalas de dolor de Glasgow, Universidad de Melbourne y numérica (NRS) durante 24 horas postquirúrgicas. La sedación fue registrada por medio de NRS. Se proporcionó analgesia de rescate en caso de ser necesario. Los datos fueron analizados utilizando un análisis de varianza (ANAVA) y se consideró una ($p < 0.05$) como estadísticamente significativa.

En el transquirúrgico, la frecuencia cardíaca disminuyó significativamente en FENT comparada con LIDO, KET y CONTROL/BUT. La presión arterial media fue más baja en FENT y CONTROL/BUT que en DEX. La media \pm ds de F_{ET} Iso y % de reducción de los requerimientos de isoflurano durante la cirugía fueron 1.01 \pm 0.31/41.6% (FENT), 1.37 \pm 0.19/20.8% (KET), 1.34 \pm 0.19/22.5% (LIDO), 1.30 \pm 0.28/24.8% (DEX), 0.95 \pm 0.19/54.9% (LKD) y 1.73 \pm 0.18/0.0% (CONTROL-BUT).

En los grupos CONTROL/BUT, KET, DEX y LIDO recibieron analgesia de rescate tres, dos y dos perras respectivamente. Hubo una alta incidencia de falla del tratamiento en

CONTROL/BUT y KET al compararse con LKD y FENT. Las puntuaciones de sedación de FENT y LKD fueron mayores que CONTROL/BUT a la hora 1.

Los grupos FENT y LKD disminuyeron en mayor cantidad los requerimientos de ISO en comparación con el resto de los tratamientos. La combinación LKD proporcionó adecuada analgesia postquirúrgica. El butorfanol en dosis única, LIDO, KET y DEX podrían no ser efectivas para el tratamiento del dolor postoperatorio en perras sometidas a ovariectomía electiva.

Abstract

Balanced anesthesia techniques provide better cardiovascular stability by reducing inhalant requirements while improving analgesia during general anesthesia and in the postoperative period. The aim of this study was to evaluate the isoflurane-sparing and postoperative analgesic effects of an intravenous (IV) constant rate infusion (CRI) of fentanyl (FENT), lidocaine (LID), ketamine (KET), dexmedetomidine (DEX), or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) in dogs.

Fifty four dogs scheduled for ovariohysterectomy were included in a randomized, prospective, blinded, clinical study. Anesthesia was induced with propofol and maintained with isoflurane with one of the following treatments: saline 0.9%/butorphanol (butorphanol 0.4 mg kg⁻¹ IV, saline 0.9% CRI, CONTROL/BUT; n=9); fentanyl (5 µg kg⁻¹ IV, 10 µg kg⁻¹ hour⁻¹, FENT; n=10); ketamine (1 mg kg⁻¹ IV, 40 µg kg⁻¹ minute⁻¹, KET; n=8), lidocaine (2 mg kg⁻¹ IV, 100 µg kg⁻¹ minute⁻¹, LIDO; n=9); dexmedetomidine (1 µg kg⁻¹ IV, 3 µg kg⁻¹ hour⁻¹, DEX; n=8); or LKD (n=10). Cardiopulmonary variables and end-tidal isoflurane concentration (FE_T Iso) were monitored throughout and until the end of surgery. At that time, doses were decreased and administered for 4h as follows: saline 0.9% CRI, fentanyl (2.5 µg kg⁻¹ hour⁻¹); ketamine (10 µg kg⁻¹ minute⁻¹), lidocaine (25 µg kg⁻¹ minute⁻¹), dexmedetomidine (1 µg kg⁻¹ hour⁻¹); or LKD. Postoperative analgesia was evaluated using Glasgow composite pain scale, University of Melbourne pain scale, and numerical rating scale (NRS) up to 24h after surgery. Sedation was recorded using a NRS. Postoperative rescue analgesia was provided when appropriate. Data were analyzed using ANOVA (*p* <0.05)

At most time points, heart rate values were lower in FENT than LIDO, KET and CONTROL/BUT. Mean arterial blood pressure was lower in FENT and CONTROL/BUT than in DEX. Overall mean ± SD FE_T Iso and % reduced isoflurane requirements were 1.01 ± 0.31/41.6% (FENT), 1.37 ± 0.19/20.8% (KET), 1.34 ± 0.19/22.5% (LIDO), 1.30 ± 0.28/24.8% (DEX), 0.95 ± 0.19/54.9% (LKD) and 1.73 ± 0.18/0.0% (CONTROL-BUT) during surgery.

Eight, three, two and two dogs in CONTROL/BUT, KET, DEX and LIDO were given rescue analgesia, respectively. There was a significantly higher incidence of treatment failure in CONTROL/BUT and KET when compared with LKD and FENT. Fentanyl and LKD sedation scores were higher than CONTROL/BUT at 1h.

FENT and LKD resulted in greater isoflurane-sparing effect than the other treatments. The combination LKD resulted in adequate postoperative analgesia. Butorphanol as a single dose, and LIDO, KET and DEX may not be effective for treatment of postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy.

CAPÍTULO I

Introducción

Los anestésicos inhalatorios han sido ampliamente utilizados para el mantenimiento de la anestesia en medicina veterinaria. Las principales ventajas incluyen el rápido control de la profundidad anestésica, así como un perfil farmacocinético favorable. Lo anterior permite una rápida inducción y recuperación de la anestesia debido a la captación y eliminación del anestésico, lo cual ocurre principalmente a través de la vía pulmonar (Steffey y Howland 1977). Sin embargo, una de las principales preocupaciones asociadas con la administración de anestésicos inhalatorios como el isoflurano (ISO), es la progresiva depresión respiratoria y cardiovascular a una dosis-dependiente. Pacientes de alto riesgo o animales con enfermedad sistémica, pueden desarrollarla, sobre todo cuando la anestesia es basada únicamente con anestésicos inhalatorios (Steagall et al. 2006). De esta forma, la administración de múltiples fármacos anestésicos-analgésicos a dosis bajas, cada uno con un propósito específico, contribuirá a tomar las características farmacológicas deseables de estos, disminuyendo la necesidad de emplear altas concentraciones de anestésicos inhalatorios, disminuyendo así, la incidencia de efectos secundarios adversos. Esta técnica de anestesia se conoce como *anestesia balanceada, equilibrada o multimodal* (Wagner et al. 2002; Muir et al. 2003; Valverde et al. 2004; Pascoe et al. 2006; Sano et al. 2006; Solano et al. 2006; Steagall et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Matsubara et al. 2009; Ueyama et al. 2009; Pascoe y Steffey 2009; Ortega & Cruz 2011; Columbano et al. 2012).

La analgesia preventiva consiste en la administración de un fármaco analgésico antes del estímulo nociceptivo, para prevenir la central y proporcionar analgesia postoperatoria (Gaynor 2009).

En general varias clases de fármacos han sido utilizados para proporcionar analgesia perioperatoria, entre ellas los opioides como el fentanilo, analgésicos locales como la

lidocaína, antagonistas de los receptores N-Metil-D-aspartato (NMDA) como la ketamina y agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos como la dexmedetomidina (Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Ortega & Cruz 2011; Columbano et al. 2012; Gurney 2012).

El fentanilo es un opioide agonista puro de los receptores μ en el sistema nervioso central (SNC) que modula los impulsos desde los nervios periféricos antes de que sean transmitidos a los centros superiores (Wagner et al. 2002; Steagall et al. 2006). La lidocaína es un bloqueador de los canales de sodio que reduce la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios por medio de sus efectos sedantes y analgésicos, por mecanismos aún no muy claros (Frölich et al. 2010).

La ketamina es un anestésico disociativo y antagonista de los receptores N-metil-deaspartato NMDA que puede prevenir la sensibilización central y la hiperalgesia inducida por opioides (Pozzi et al. 2006). Por su parte la dexmedetomidina induce sedación y analgesia por la activación de los receptores α_2 adrenérgicos en el locus ceruleus y el asta dorsal de la médula espinal (Murrell & Hellebrekers 2005).

La combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción puede proveer mayor analgesia que la producida por uno por separado, reduciendo de esta forma los requerimientos de los anestésicos inhalatorios (Muir et al. 2003; Doherty et al. 2007; Wilson et al. 2008; Aguado et al. 2011) y mejorando la analgesia postquirúrgica.

Los animales se benefician del tratamiento del dolor post-quirúrgico, ya que se promueve el bienestar animal además de generar un efecto positivo en la rapidez y calidad de la recuperación, generando estancias hospitalarias más cortas.

De esta forma el objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos en el requerimiento de isoflurano y analgésicos postoperatorios de la infusión constante (IC) intravenosa (IV) del fentanilo (FENT), lidocaina (LIDO), ketamina (KET), dexmedetomidina (DEX), o la combinación lidocaína-ketamina-dexmedetomidina (LKD) en perros.

CAPÍTULO II

Revisión de literatura

2.1 Generalidades de la Anestesia.

El término anestesia, derivado del griego *anaesthesia* (insensibilidad) es usado para describir la pérdida de sensación de alguna parte o del cuerpo entero. El fin último de la anestesia es aliviar el dolor e inducir relajación muscular, necesarios ambos para realizar cirugías seguras (Short 2003).

La anestesia general es la inconsciencia inducida por fármacos caracterizada por una depresión reversible y controlada del SNC. La analgesia puede o no estar presente, sin embargo, en este estado el paciente no es capaz de responder a un estímulo nociceptivo, de forma tal que las funciones motoras, sensoriales y autonómicas están atenuadas (Thurmon y Short 2007).

2.1.1 Anestesia inhalatoria.

Los anestésicos inhalatorios han sido ampliamente utilizados para la anestesia en animales. Dentro de los fármacos anestésicos, los inhalatorios se consideran únicos pues son administrados y eliminados en gran parte del organismo a través de los pulmones (Steffey y Mama 2007). Han ganado popularidad en parte por sus características farmacocinéticas y por producir un predecible y rápido ajuste de la profundidad anestésica. A pesar de que desde 1846 inició el uso de la anestesia por inhalación en perros con el empleo del éter (Lumb y Jones 1981), menos de 20 agentes anestésicos inhalatorios han sido aprobados para su uso en animales y de estos, actualmente sólo 5 tienen un uso clínico de importancia en los estados unidos de Norteamérica. El isoflurano se considera el gas anestésico más utilizado actualmente en Medicina Veterinaria (Steffey y Mama 2007, Steffey 2009).

La dosificación y potencia de los agentes inhalatorios se describe en términos de la concentración alveolar mínima (CAM), la cual se define como la concentración mínima anestésica en el alvéolo requerida para mantener al 50% de los pacientes sin responder a un estímulo doloroso conocido (Merkel y Eger 1963). Es la medida relativa de la potencia de los anestésicos inhalatorios (Merkel y Eger 1963, Eger et al. 1965, Steffey y Howland 1977).

2.1.2 Isoflurano.

El isoflurano es un halogenado metil-etil-eter, sintetizado por primera vez en 1965 y utilizado ampliamente en seres humanos y animales (Steffey 2009).

2.1.3 Farmacocinética y farmacodinamia.

En seres humanos y animales el isoflurano se biotransforma en un 0.2%, por procesos de desfluoronización. Los metabolitos resultantes no inducen algún tipo de toxicidad renal o hepática (Ludders 1992, Steffey 2009). Los mecanismos celulares y moleculares por los cuales actúa aún permanecen sin conocerse; sin embargo, se sabe que producen una interferencia en la transferencia de iones para la conducción de señales nerviosas (Ludders 1992, Steffey 2009).

2.1.4 Efecto sobre el SNC.

Como en la mayoría de los anestésicos inhalatorios, el isoflurano produce una generalizada y reversible depresión del SNC, en la cual el grado de depresión es descrita como profundidad anestésica. Se asume que el principal sitio de acción anestésica es la membrana axonal o sináptica (Ludders 1992, Steffey 2009).

2.1.5 Efecto sobre el sistema Cardiovascular.

El isoflurano produce disminución en la contractibilidad cardíaca y del volumen latido vía alteraciones de la homeostasis del calcio a nivel subcelular, resultando en una

disminución del gasto cardiaco. La presión sanguínea también disminuye en relación dosis-dependiente y se relaciona principalmente con una disminución de la resistencia vascular sistémica y del gasto cardiaco (Steffey y Howland 1977, Horan et al. 1977, Mutoh et al. 1997, Haskins 2006). Estas alteraciones inducidas por el anestésico se ven exacerbadas en casos de enfermedad sistémica cardiovascular y en individuos de edad avanzada con reserva funcional disminuida (Klide 1976, Ludders 1992, Steffey 2009).

2.1.6 Efecto sobre el sistema Respiratorio.

El isoflurano disminuye la frecuencia y profundidad de la respiración e incrementa la presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial (PaCO_2). La magnitud de esta depresión es dependiente de la dosis y del tiempo. La concentración alveolar mínima (CAM) del isoflurano que causa apnea en el perro es de 2.5 CAM. Asimismo disminuye la capacidad vasoconstrictora del musculo liso bronquial (Klide 1976, Ludders 1992, Steffey 2009).

2.1.7 Usos clínicos

El isoflurano se utiliza como anestésico general a valores de 1.5 CAM, aproximadamente el equivalente a una FET^{ISO} de 1.8%, considerando que la CAM de Isoflurano es 1.2 (Steffey y 1977). A esta concentración se han reportado efectos cardiovasculares adversos (Klide 1976, Horan et al. 1977, Polis et al. 2001). Como se ha mencionado anteriormente, los efectos cardiorrespiratorios son dosis-dependientes por lo que una correcta dosis, en función a las condiciones cardiovasculares del paciente, disminuye los efectos adversos de la anestesia general sobre la fisiología cardiovascular del paciente (Mattson et al. 2006).

2.2 Anestesia Equilibrada

Las técnicas anestésicas que consideran la utilización de un solo agente anestésico, han sido en gran parte abandonados a favor de la utilización de la anestesia equilibrada, en

donde se incorporan fármacos de diferentes clases, con el fin de poder alcanzar la inconsciencia, analgesia, relajación muscular y la protección neurovegetativa (Bednarski 2011). Las técnicas de anestesia equilibrada, son una opción viable en pacientes con reserva funcional disminuida (Figura 1), como aquellos de alto riesgo y con enfermedad sistémica avanzada (Steagall et al. 2006).

El término anestesia balanceada, equilibrada o multimodal, refiere la administración de múltiples fármacos anestésicos-analgésicos a dosis bajas, cada uno con un propósito específico, lo que contribuye a tomar las características farmacológicas deseables de estos, disminuyendo la necesidad de emplear altas concentraciones de anestésicos inhalatorios disminuyendo así, los efectos secundarios (Wagner et al. 2002; Muir et al. 2003; Valverde et al. 2004; Pascoe et al. 2006; Sano et al. 2006; Solano et al. 2006; Steagall et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Matsubara et al. 2009; Ueyama et al. 2009; Pascoe y Steffey 2009; Ortega & Cruz 2011; Columbano et al. 2012).

En general varias clases de fármacos han sido utilizados para proporcionar analgesia perioperatoria entre ellas los opioides como el fentanilo, analgésicos locales como la lidocaína, antagonistas de los receptores N-Metil-D-aspartato (NMDA) como la ketamina y agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos como la dexmedetomidina (Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Ortega & Cruz 2011; Columbano et al. 2012; Gurney 2012).

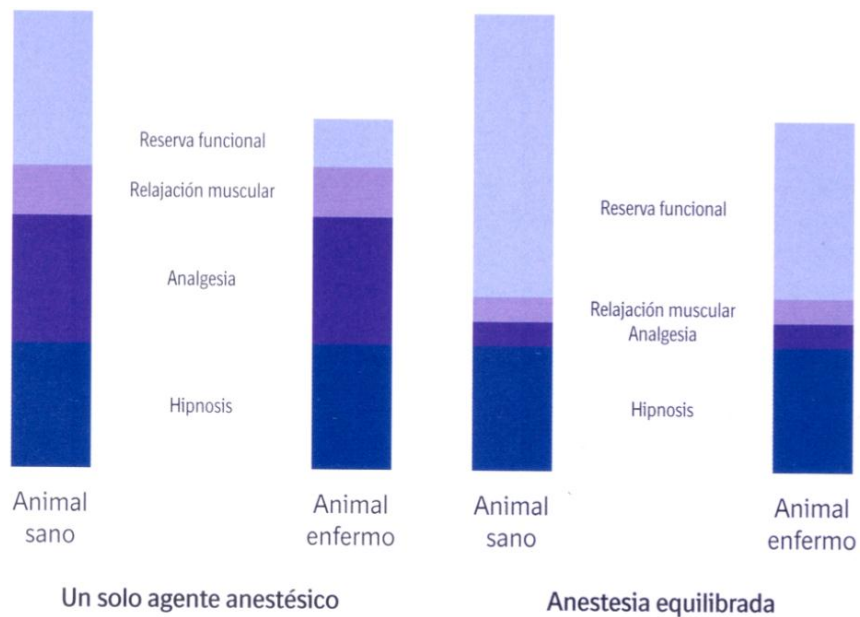


Figura 1. Reservas funcionales y anestesia equilibrada (Tendillo y Santos 2006).

2.3 Dolor

2.3.1 Generalidades

El dolor es una experiencia sensorial y emocional que comúnmente se asocia a un daño tisular (Muir y Clifford 2001). Los animales pueden tener experiencias nocivas y exhibir una respuesta aversiva, de esta forma se desarrolló el concepto “nocicepción” (Livingston 2010). La nocicepción es la detección de un estímulo nocivo y la transmisión de esa información al cerebro. El dolor es la percepción de la experiencia sensorial inducida por un estímulo nocivo (Muir y Clifford 2001).

La Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) ha definido dolor como “una sensación sensorial y emocional no placentera, asociada con un potencial o actual daño tisular, descrito en términos del propio daño. La falta de habilidad para comunicarse de ninguna manera niega la posibilidad de que un individuo pueda experimentar dolor, por tal motivo los animales quedan predispuestos a no recibir un tratamiento apropiado para el alivio del dolor (Muir y Clifford 2001).

El dolor nociceptivo o patológico surge de la activación de un discreto grupo de receptores y vías neurales por un estímulo nocivo que está de hecho, potencialmente dañando a los tejidos (Hellyer et al. 2011). El estímulo nociceptivo provoca el reflejo de retirada y respuestas conductuales, autonómicas, neuroendocrinas e inmunológicas en proporción con la severidad de dicho estímulo (Muir y Clifford 2001).

2.3.2 Fisiopatología del dolor

El dolor ocurre cuando se activan transductores de alto umbral, localizados en las terminaciones distales de los nociceptores A β , A δ y C. La estimulación viaja por las fibras nerviosas sensitivas A β (mielinizadas, de bajo umbral, conducción de alta velocidad), A δ (poco milinizadas, alto y bajo umbral, conducción de mediana velocidad) y C (no milinizadas, alto umbral y conducción de lenta velocidad) llevándola hasta la médula espinal (Figura 2). Las fibras nerviosas A β y A δ terminan en neuronas principalmente de las láminas I, II, IV y V, las cuales proyectan información sensorial al cerebro. Las fibras C terminan en la lámina II (sustancia gelatinosa) en el asta dorsal de la médula espinal (Figura 3).

La información sensorial es entonces proyectada a la formación reticular, vía haces espinotalámico, espinoreticular, espinomesencefálico y vías de la columna dorsal, antes de terminar en el tálamo. El tálamo integra y retransmite información a la corteza somatosensorial, la cual proyecta a las áreas de asociación, incluyendo al sistema límbico (Muir y Clifford 2001). El sistema límbico incluye al cíngulo (comportamiento, emoción), amígdala (miedo condicionado, ansiedad), hipocampo (memoria), hipotálamo (actividad autonómica simpática) y el locus ceruleus (vigilia, vigilancia, comportamiento) (Muir 2009) (Figura 4).

El dolor visceral es pobremente localizado. Las vías aferentes viajan en los nervios simpáticos y el vago principalmente hacia el sistema nervioso central. Los receptores responden a estímulos como encogimiento, isquemia, dilatación o espasmo, pero no necesariamente al trauma quirúrgico (Hellyer et al. 2011).

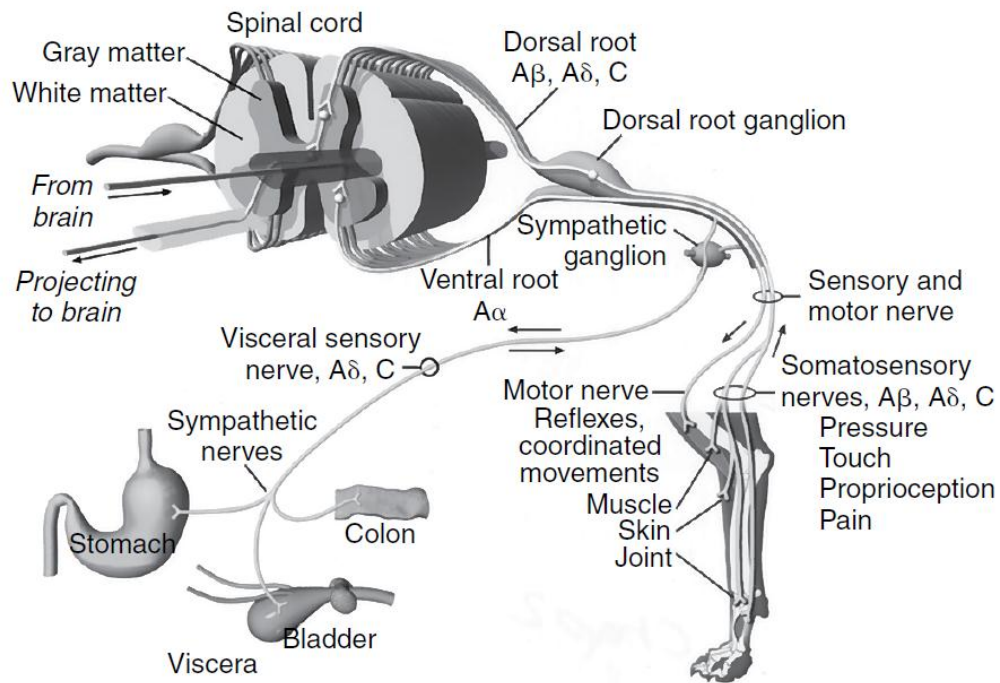


Figura 2. Ingreso sensorial hacia la médula espinal a través de las fibras nerviosas Aβ, Aδ y C (Muir 2009)

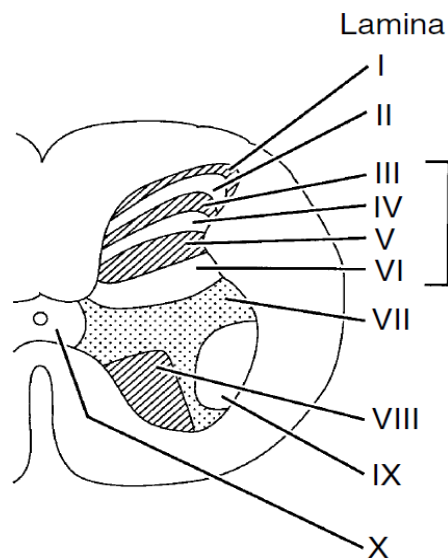


Figura 3. Localización de las láminas o núcleos sensitivos (I al VII) y motores (VIII al X) de la sustancia gris de la médula espinal (Muir 2009).

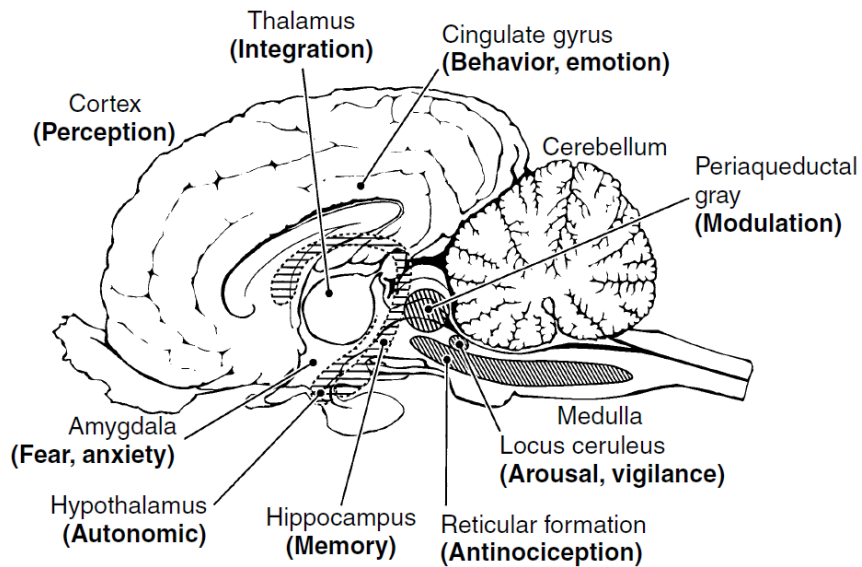


Figura 4. Regiones del cerebro que se relacionan con diferentes funciones y respuestas asociadas al dolor (Muir 2009).

2.3.3 Sensibilización periférica

El daño tisular induce la liberación de muchos mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y leucotrienos, conocidos como sensibilizadores de nociceptores, los cuales bajan el umbral de los nociceptores periféricos. De esta manera, en el tejido dañado o inflamado en el que normalmente el umbral es alto, este se baja produciendo actividad en los aferentes nociceptivos. Ciertos mediadores inflamatorios como la bradiquinina y serotonina, o sustancias liberadas por las células dañadas como iones de potasio y trifosfato de adenosina, estimulan directamente a los nociceptores, y de esta manera pueden ser considerados como activadores de nociceptores.

Las terminaciones nerviosas libres estimuladas pueden liberar sustancia P (la cual es también un neurotransmisor importante en las vías centrales nociceptivas). Esta sustancia P dilata los vasos sanguíneos y degranula las células cebadas, lo cual contribuye a la inflamación e incrementa la sensibilización de los nociceptores locales. El resultado de todo lo anterior es el desarrollo de la hiperalgesia primaria (la cual resulta de la respuesta

incrementada de los nociceptores al estímulo nocivo) y un fenómeno relacionado llamado alodinia (Hellyer et al. 2007). (Figura 5)

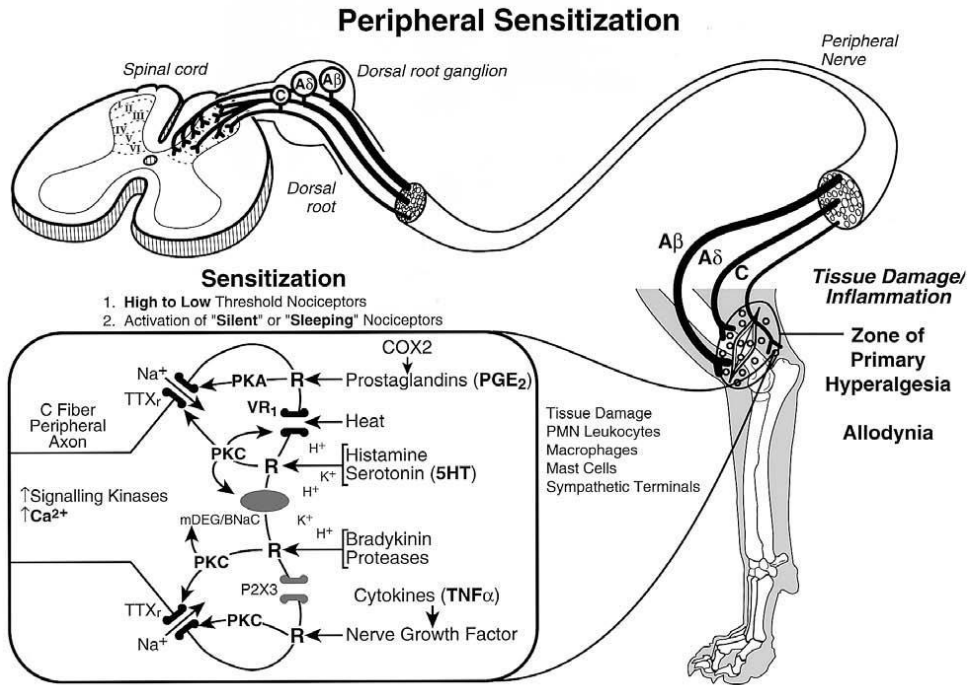


Figura 5. Esquematización de la sensibilización periférica (Muir 2001).

2.3.4 Sensibilización central. Modulación en el asta dorsal.

El incremento en la excitabilidad del asta dorsal de la médula espinal exagera el ingreso sensorial a partir de los nociceptores y obtiene respuestas a partir de las fibras Aβ que normalmente no respondían (alodinia) (Muir y Clifford 2001).

Las neuronas de amplio y dinámico rango (WDR por sus siglas en inglés), responden tanto a los estímulos nocivos como a los no nocivos, sin embargo responden más vigorosamente a los estímulos nocivos. Estas neuronas son probablemente las células de mayor importancia en la expresión espinal de la facilitación del dolor (Hellyer et al. 2011)

El bombardeo de las neuronas nociceptivas-específicas y no específicas en el asta dorsal de la médula espinal, a partir de las fibras C, resulta en una sumación temporal y despolarización cumulativa (conocida como “wind up” en inglés) de las entradas sinápticas en las neuronas del asta dorsal (Muir y Clifford 2001). La alta frecuencia de potenciales de

acción en la terminal aferente primaria estimula la liberación de cantidades incrementadas de glutamato, el cual está asociado a la liberación de sustancia P y el factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés).

El “wind up” es el resultado de la remoción del bloqueo por magnesio de los receptores NMDA, haciéndolos más disponibles para activarse con glutamato. Estos receptores demuestran conductancia al calcio, de esta manera su activación se asocia con el flujo interno del calcio sobre la neurona postsináptica, conduciendo a una serie de cascadas intracelulares que terminan en la regulación de los receptores. La sustancia P y BDNF son neurotransmisores neuromoduladores que se unen a los receptores de la proteína G. Estos también activan las señales en cascada intracelulares que incrementan la sensibilidad de la membrana a subsiguientes estimulaciones (Muir y Clifford 2001; Hellyer et al. 2011).

La sensibilización central incrementa el área de respuesta, causa hipersensibilidad y alodinia y cambia la respuesta tisular a los estímulos térmicos, mecánicos y químicos (Muir y Clifford 2001).

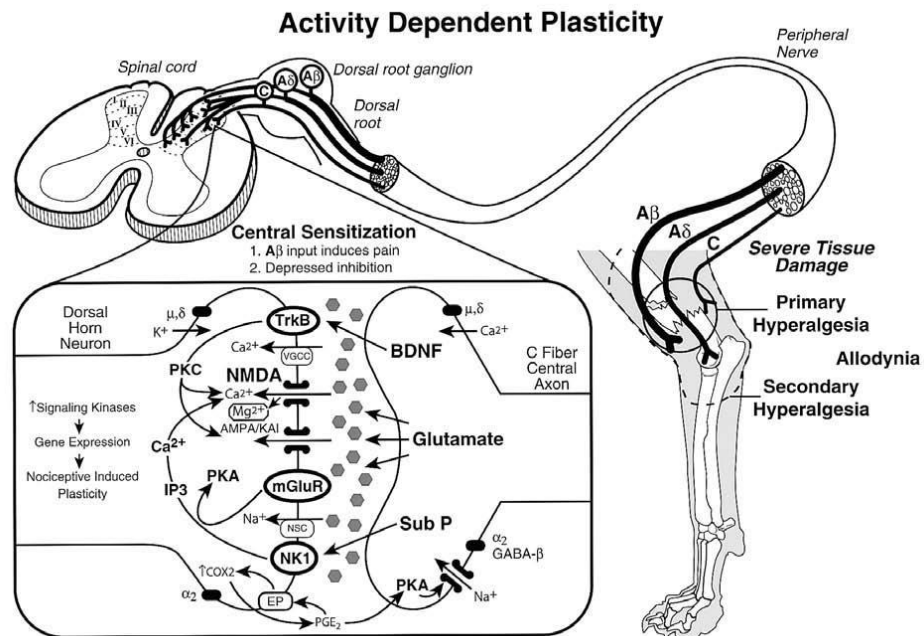


Figura 6. Esquematización de la sensibilización central (Muir 2001).

2.3.5 Tipos de dolor.

Existen diferentes tipos de dolor; el dolor *superficial* resulta de la estimulación de los receptores de dolor en la piel por su parte el dolor profundo emerge de estructuras internas como músculo, articulaciones, tendones, periostio y ligamentos. El dolor *visceral* resulta de la estimulación de receptores de distensión localizados en la pared visceral, los cuales son sensibles a los cambios en forma y tensión. Dependiendo de la duración el dolor puede ser agudo o crónico. El dolor *crónico* se caracteriza por persistir después del tiempo esperado de curación y puede involucrar una alteración del sistema nervioso, que es capaz de mantener un estímulo doloroso, sin la necesidad de refuerzo por repetición del factor causal inicial. El dolor

agudo permanece durante el proceso de curación y generalmente se acompaña de cambios autonómicos (Anil et al. 2002).

El dolor *fisiológico* se refiere frecuentemente como dolor *nociceptivo*, debido a que depende de la activación de receptores periféricos de alto umbral (nociceptores), ya sea por excesiva presión, calor, frío o irritantes químicos o eléctricos. El dolor *patológico* ocurre en la presencia o ausencia de un estímulo o en respuesta a un estímulo inocuo (alodinia), con frecuencia produciendo respuestas exageradas (hiperalgesia) y prolongadas (hiperpatia) (Muir 2009)

El dolor *postquirúrgico*, es un dolor *agudo* resultante de la incisión quirúrgica y está asociada al daño tisular. Se sugiere que el dolor incisional difiere en sus mecanismos con relación a otros estados inflamatorios y neuropáticos. Básicamente se menciona la participación de los receptores aminoácidos excitatorios inotrópicos α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole-propionate (AMPA)/kainato, en el dolor inducido por la incisión, hiperalgesia y sensibilización espinal. El incremento en las concentraciones de lactato y bajo pH ocurren en las heridas de piel y músculo después de la incisión, sugiriendo que un mecanismo doloroso-isquémico podría contribuir al dolor postquirúrgico (Wu y Raja 2011).

2.3.6 Evaluación del dolor.

Como se ha descrito con anterioridad, el dolor es una experiencia multidimensional extremadamente compleja que incluye elementos tanto sensoriales como afectivos. Los animales no pueden expresar el dolor abiertamente, sin embargo poseen los componentes neuroanatómicos y neurofarmacológicos necesarios para la recepción, transmisión y percepción del estímulo nociceptivo. De esta manera se asume que los animales experimentan dolor, aun cuando no lo puedan percibir o comunicar exactamente como lo hace la gente (Hellyer et al. 2011). Sin embargo, está claro que puede ser especialmente difícil evaluar el grado de dolor experimentado por los animales, así como su habilidad para manejar ese dolor (Mich y Hellyer 2009).

Se ha dado por sentado que la simple observación es un método inadecuado para la evaluación del dolor (Shih et al. 2008), además de que hasta ahora, ningún método ha sido validado como el “estándar de oro” (Holton et al. 2001) así, la utilización de más de una escala puede ser apropiada para una adecuada evaluación del dolor.

Es importante resaltar que todos los métodos de evaluación del dolor son categóricos, subjetivos y proclives al error, al subestimar o sobreestimar el grado de dolor. Incluso, si la “cantidad” de dolor es correctamente estimada, aun así es difícil de esclarecer que tan bien el individuo es capaz de manejar ese dolor. Adicionalmente, todas las escalas de dolor actuales están sujetas a algún grado de variabilidad asociada al observador (Mich y Hellyer 2009).

2.3.7 Escala de posicionamiento numérico (NRS)

La escala de posicionamiento numérico (NRS por sus siglas en inglés) es un sistema de evaluación semi-objetiva que utiliza categorías a las que se les asigna números enteros. Las ventajas de la NRS incluyen una evaluación del paciente más minuciosa en comparación con la escala visual análoga (VAS por sus siglas en inglés) y de la escala simple descriptiva (SDS por sus siglas en inglés). Es un método fácil para tabular la calificación (Mich y Hellyer 2009) y se ha considerado como más conveniente para la evaluación del dolor en la práctica clínica (Anil et al. 2002) además de ser tan fiable y

reproducibile como VAS y SDS (Holton et al 1998, Mathews 2000). Dentro de las desventajas se incluye el hecho de asumir que existe una diferencia igual al sopesar entre cada categoría, cuando de hecho puede no ser cierto, además de que no toma en cuenta el posible efecto residual o adverso de los anestésicos (Mich y Hellyer 2009, Hellyer et al. 2011).

2.3.8 Escala de dolor de la Universidad de Melbourne (UMPS).

Esta escala fue desarrollada para evaluar el dolor postoperatorio, teniendo en consideración la evaluación del comportamiento y de los signos fisiológicos. Se asignan valores a los incrementos de la frecuencia respiratoria y frecuencia cardiaca asumiendo que existe una relación entre estos incrementos y la intensidad del dolor, sin embargo lo opuesto también ha sido documentado (Holton et al. 2001). En general esta escala se considera más precisa que las escalas VAS, SDS y NRS, si bien, es necesario cierto conocimiento previo del comportamiento del perro (estado mental y de conducta) antes de la anestesia y cirugía (Mich y Hellyer 2009). La escala está compuesta de 6 categorías (Cuadro 1) asignándose calificaciones entre 0 y un máximo de 27 (Hellyer et al. 2011).

2.3.9 Escala compuesta de evaluación de dolor de Glasgow (GCPS)

Esta escala se basa en signos conductuales los cuales se considera que representan el dolor en el perro (Holton et al. 2001). Los datos fisiológicos no se incluyen y la exactitud se incrementa sobre VAS, SDS y NRS. La escala está compuesta por 6 categorías conductuales que incluyen postura, confort, vocalización, atención a la herida, comportamiento y respuesta hacia los humanos, movilidad y respuesta al tacto (Cuadro 2). La máxima puntuación es de 24 o 20 si la movilidad no puede ser evaluada. Esta escala no toma en consideración el efecto residual de los anestésicos (Mich y Hellyer 2009, Hellyer et al. 2011).

Cuadro 1. Escala de dolor de la Universidad de Melbourne (UMPS) (Holton et al. 2001; Hellyer et al. 2011).

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
1. Parámetros fisiológicos	a. Datos fisiológicos dentro del rango de referencia.	0
	b. Pupilas dilatadas	2
	c. Incremento de la FC en relación a la basal: >20% >50% >100%	1 2 3
	d. Incremento de la FR en relación a la basal: >20% >50% >100%	1 2 3
	e. Temperatura rectal excede el rango de referencia.	1
	f. Salivación	2
2. Respuesta a la palpación	a. Sin cambios de comportamiento.	0
	b. Reacciones protectoras* cuando es tocado.	2
	c. Reacciones protectoras* antes de ser tocado.	3
3. Actividad	a. En descanso: durmiendo	0
	b. En descanso: semiconsiente	0
	c. En descanso: despierto	1
	d. Comiendo	0
	e. Agitado (camina constantemente, se levanta y se acuesta).	2
	f. Revolcándose, golpeándose.	3
4. Estado mental	a. Sumiso	0
	b. Amistoso	1
	c. Miedoso	2
	d. Agresivo	3
5. Postura	a. Resguardando o protegiendo el área afectada (incluye posición fetal).	2
	b. Decúbito lateral	0
	c. Decúbito esternal	1
	Escoja una: d. Sentado o parado.	2 1
	e. Moviéndose	1
	f. Postura anormal (pe. posición de rezo)	2
6. Vocalización ⁺	a. No vocaliza	0
	b. Vocaliza cuando es tocado	2
	c. Vocalización intermitente	2
	d. Vocalización continua	3
TOTAL		

*Las reacciones protectoras incluyen movimientos de la cabeza hacia el área afectada, lamerse, morderse, rascarse la herida, tensar los músculos y posturas de protección.

+ No incluye ladridos de alerta.

Descripción del dolor
1 – 5 = dolor leve
6 – 13 = dolor moderado
14 – 21 = dolor severo
21 – 27 = dolor insoportable

Cuadro 2. Escala compuesta de evaluación del dolor de Glasgow (GCPS, forma corta) (Mich y Hellyer et al. 2009; Hellyer et al. 2011).

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN	PUNTAJE
A. Dentro de la jaula el perro está:	(I) Quieto Llanto intermitente Llanto constante Aullando	0 1 2 3
	(II) Ignoira el área afectada Observa el área afectada Lame el área afectada Frota el área afectada	0 1 2 3
	** En el caso de fracturas espinales, pélvicas, múltiple de costillas o en caso de requerir asistencia para la locomoción márquelo y proceda con el inciso C. SI NO	
B. Cuando el perro camina o se levanta está:	(III) Normal Claudicación Lento o letárgico Dificultad para incorporarse Rehúsa moverse	0 1 2 3 4
C. Si presenta una herida o área dolorosa, incluyendo el abdomen, presione gentilmente alrededor del área. Se muestra:	(IV) No hace nada Mira a su alrededor Retrocede Gruñe o protege el área Intenta morder Llora	0 1 2 3 4 5
D. En general el perro está:	(V) De buen ánimo Quieto Indiferente o no responsivo al medio Nervioso o miedoso Deprimido o no responsivo a estímulos	0 1 2 3 4
	(VI) Confortable Incómodo Quieto Encorvado o tenso Rígido	0 1 2 3 4
TOTAL		

Descripción del dolor
1 – 5 = dolor leve
6 – 11 = dolor moderado
12 – 17 = dolor severo
18 – 24 = dolor insoportable

2.4 Analgésicos y adyuvantes de la anestesia.

2.4.1 Fentanilo

El fentanilo es un analgésico opioide agonista μ puro, de corta acción, altamente liposoluble y 100 veces más potente que la morfina. El pico de efecto analgésico ocurre en 5 minutos y dura aproximadamente 30 minutos después de su administración intravenosa (Hellyer et al 2011).

2.4.1.1 Farmacocinética y farmacodinamia

El fentanilo se une de manera reversible al receptor opioide μ (agonista OP3), activando varios tipos de proteína G e inhibiendo la actividad de la enzima adenil-ciclasa, esto activa las corrientes de los receptores operados por el ion potasio y suprime las corrientes de voltaje del ion calcio. Esta disminución de la liberación de calcio previene la liberación de neurotransmisores, como la sustancia P en el sistema nervioso central (Figura 7). El fentanilo reduce el requerimiento de los anestésicos e hipnóticos por sus características analgésicas y sedativas (Lamont et al. 1997).

Debido a su alta liposolubilidad, el fentanilo se distribuye rápidamente del plasma al SNC, y posteriormente se redistribuye del SNC a tejidos con sitios receptores a los fármacos inactivos, como el tejido graso y el músculo esquelético. Lo anterior disminuye la concentración plasmática y es responsable de la rápida terminación del efecto clínico. Sin embargo a grandes dosis o infusiones prolongadas es necesaria la biotransformación hepática y excreción renal para que desaparezca el efecto clínico. La vida media de eliminación es de 2-3 horas. De acuerdo con la vida media sensible al contexto, el tiempo de eliminación se prolonga y los efectos clínicos pueden persistir por un período más largo después de una infusión intravenosa (Kukanich y Papich 2009, Hellyer et al 2011).

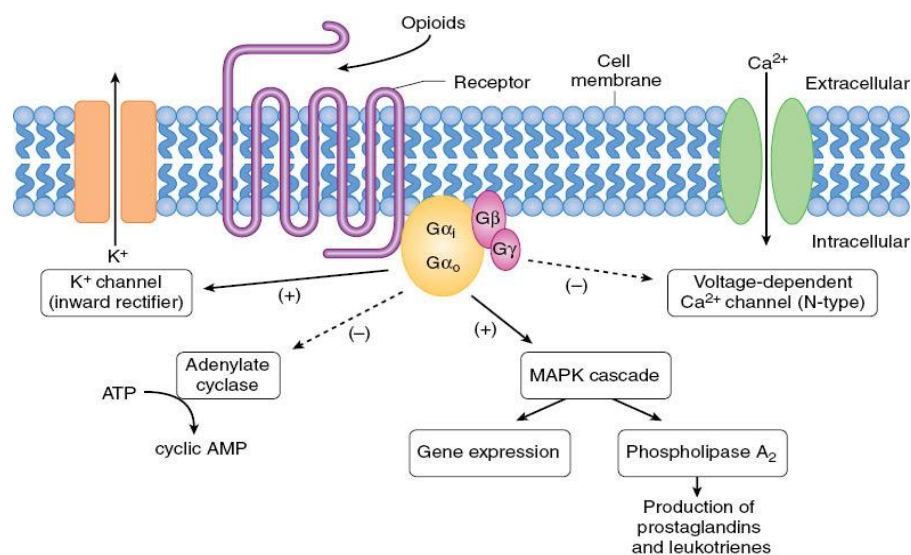


Figura 7. Mecanismo de acción celular de los opioides (Miller et al. 2009)

2.4.1.2 Efectos secundarios

En general la estabilidad cardiovascular es muy buena, pues no produce hipotensión por efecto directo sobre los vasos sanguíneos y tampoco por liberación de histamina. La bradicardia puede ser significativa después de la administración intravenosa pero es generalmente responsiva a los anticolinérgicos. La depresión respiratoria es más común en humanos que en perros, sin embargo puede verse una ligera disminución de la frecuencia respiratoria asociada a la administración de otros fármacos depresores del SNC, y mediada principalmente por los receptores μ_2 . Se caracteriza por un incremento en los niveles de la PaCO₂ sobre todo en pacientes anestesiados en comparación con los conscientes. A nivel gastrointestinal se han reportado algunos casos de constipación con la administración de grandes dosis y por tiempos prolongados. El efecto clásico sobre el sistema genito-urinario es la retención urinaria que también se asocia a grandes dosis (Kukanich y Papich 2009; Hellyer et al. 2011).

2.4.1.3 Usos clínicos

Debido a su corto período de acción, el fentanilo se recomienda administrarlo por infusión constante (IC) para proveer disminución de la CAM de anestésicos inhalatorios (Sano et al. 2006; Steagall et al. 2006; Ueyama et al. 2009) y para producir analgesia trans y postquirúrgica a dosis de carga de 2 a 5 $\mu\text{g kg}^{-1}$, e IC de 5 a 10 $\mu\text{g kg hr}^{-1}$ (Wagner et al. 2002; Gurney 2012; Linton et al. 2012). Se pueden utilizar dosis altas en conjunto con midazolam, para inducir a la anestesia en el paciente críticamente enfermo (Hellyer et al. 2011).

2.4.2 Lidocaína intravenosa

La lidocaína es un anestésico local, amida, bloqueador no selectivo de los canales de sodio (Thomas et al. 2004) utilizada ampliamente en medicina de humanos y veterinaria. Reduce los requerimientos de los anestésicos principalmente por sus características analgésicas y sedativas. Tiene un rápido tiempo de latencia (2-5 minutos) y la duración de su efecto es variable dependiendo de la vía de administración (Webb y Pablo 2009).

2.4.2.1 Farmacocinética y farmacodinamia

Los anestésicos locales bloquean los impulsos nerviosos inhibiendo los canales de sodio individuales, reduciendo con esto la despolarización neuronal (McCleane 2007). Cuando se usan en suficiente concentración, producen un completo bloqueo neuronal; sin embargo, cuando es administrada sistémicamente a dosis bajas, no se observa un efecto en los potenciales de acción en las fibras aferentes A β , A δ , o C. No se sabe aún a ciencia cierta el mecanismo por el cual la lidocaína sistémica produce analgesia, sin embargo, se ha observado que tiene una predominancia de efecto sobre el tejido neural dañado a concentraciones mucho menores que las requeridas para causar un bloqueo completo neuronal.

La biotransformación es hepática vía citocromo P-450, con eliminación renal (en humanos) de menos del 2% (Webb y Pablo 2009).

2.4.2.2 Efectos secundarios

En algunos estudios con animales la lidocaína ha demostrado un efecto inotrope negativo mediado por un efecto con los canales de sodio y calcio (McCleane 2007), sin embargo, eleva el umbral de la fibrilación ventricular en perros, por un efecto directo sobre las células miocárdicas. A dosis de $200 \mu\text{g kg min}^{-1}$ se observó una disminución del índice latido e incremento de la frecuencia cardiaca en perros (Nunes de Moraes et al. 1998). Vómito, arcadas, temblor, sedación y ataxia también fueron observados en perros conscientes después de la administración de una IC de lidocaína (MacDougall et al. 2009).

2.4.2.3 Usos clínicos

La lidocaína intravenosa se ha utilizado extensivamente como analgésico único o adjunto de la analgesia en humanos conscientes y anestesiados (Thomas et al. 2004; Marret et al. 2008; McCarthy et al. 2010; Saadawy et al. 2010; Kim et al. 2011; Grady et al. 2012; Kang et al. 2012; Kim et al. 2013); así también como en animales (Smith et al. 2004; Robertson et al. 2005; MacDougall et al. 2009). Se ha utilizado exitosamente para disminuir la CAM de Isoflurano (Muir et al. 2003; Valverde et al. 2004; Wilson et al. 2008) con dosis de carga de $1-2 \text{ mg kg}^{-1}$ e IC de 50 a $100 \mu\text{g kg min}^{-1}$.

2.4.3 Ketamina

La ketamina 2-(2-clorofenol)-2-(metilamino)-ciclohexanona clorhidrato, es un derivado de la fenciclidina, utilizado como anestésico general; siendo recientemente reconocido como un antagonista de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) que, a dosis bajas, puede contribuir de manera substancial a la analgesia, minimizando la sensibilización del SNC (Posner y Burns 2009; Hellyer et al. 2011).

2.4.3.1 Farmacocinética y Farmacodinamia

La ketamina se une de manera no competitiva al receptor NMDA. De esta forma previene la unión del neurotransmisor excitatorio glutamato, resultando en una depresión de

la actividad de los sistemas, talamo-cortical, límbico y reticular activado. La analgesia atribuida a la ketamina podría estar mediada al menos por dos mecanismos: La activación de los receptores opioides μ y κ y la prevención de sensibilización central y periférica además de la sumación temporal (wind up) (Pozzi et al 2006, Posner y Burns 2009) (Figura 8).

Se biotransforma en el hígado por procesos de metilación y el metabolito resultante es la norketamina (activo farmacológicamente) el cual por procesos de hidroxilación se hace más soluble en agua y se elimina en orina (Posner y Burns 2009).

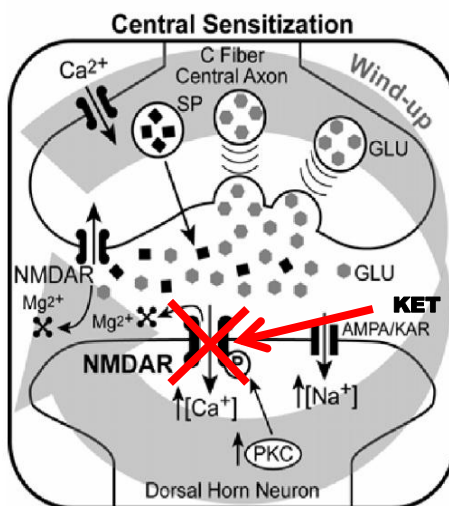


Figura 8. Mecanismo de acción de la ketamina sobre el receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (Modificado de Pozzi et al. 2006)

2.4.3.2 Efectos secundarios

A dosis sub-anestésicas, la ketamina no produce los clásicos efectos conductuales de disociación (Wagner et al. 2002; Posner y Burns 2009). Sin embargo, después de infusiones constantes prolongadas aún a dosis subanestésicas, pueden presentarse algunos casos de disforia (Wagner et al. 2002). A estas mismas dosis se observa una mejora en las variables cardiovasculares mediadas probablemente por la inhibición de la recaptación de

catecolaminas y liberación de los mismos por las terminaciones nerviosas, además de la inhibición del óxido nítrico (Boscan et al. 2005).

2.4.3.3 Usos clínicos

La ketamina usada a dosis sub-anestésicas actúa suplementando la analgesia en el dolor quirúrgico y postquirúrgico en perros (Slingsby & Waterman-Pearson 2000; Wagner et al. 2002) y humanos (Bell et al. 2005; Persson 2013; Barreveld et al. 2013). Las dosis sub-anestésicas se logran administrando una dosis de carga de $0.15-0.7 \text{ mg kg}^{-1}$, seguida de una IC de $2-10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ (Sarrau et al 2007; Wagner et al. 2002). La ketamina ha mejorado el comportamiento de alimentación cuando se ha administrado por IC en perras después de realizarles mastectomía (Sarrau et al. 2007), sin embargo no demostró un efecto en la disminución del requerimiento de opioides. La ketamina por IC ha demostrado también la disminución de la CAM del isoflurano y sevoflurano (Muir et al. 2003; Solano et al. 2006; Wilson et al. 2008).

2.4.4 Dexmedetomidina

La dexmedetomidina (4-[(1R)-1-(2,3-dimetilfenil) etil]-3H-imidazole) es el dextro-enantiómero de la mezcla racémica de la medetomidina (Posner y Burns 2009a). Es el más potente y selectivo agonista de los receptores α_2 -adrenérgicos. La selectividad α_2 / α_1 es 1620 para la dexmedetomidina, en comparación con 160 para la xilazina. La estimulación de los receptores α_2 -A induce analgesia, hipnosis, sedación, inhibición de la secreción de insulina y simpatolisis (Valverde 2010).

2.4.4.1 Farmacocinética y Farmacodinamia

La estimulación del receptor α_2 adrenérgico produce la inhibición de la adenil-ciclase resultando en la disminución de la síntesis de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) a partir del trifosfato de adenosina (ATP) (Murrel y Hellebrekers 2005). Un mecanismo alternativo es la activación de los receptores de proteína-G, los cuales disminuyen la excitación

neuronal debido a la apertura de canales de potasio, disminución del flujo interno de calcio y la inhibición de la adenil-ciclasa (Valverde 2010). (Figura 9)

El efecto antinociceptivo se da tanto a nivel supraespinal, como espinal. A nivel espinal se inhibe la señal nociceptiva ya sea por inhibición de la liberación de neurotransmisores desde las fibras nerviosas aferentes primarias a las neuronas de segundo orden y afectando la modulación pre y post sináptica de las señales nociceptivas que ingresan en el asta dorsal de la médula espinal. A nivel supra espinal el efecto se da al modularse la información nociceptiva de ascenso hacia el diencefalo y sistema límbico. El locus ceroleous se reconoce como un sitio preferencial para la generación de la sedación y analgesia supraespinal (Murrell y Hellebrekers 2005).

La dexmedetomidina es biotransformada por hidroxilación hepática y aclarada por el riñón en el perro (Kuusela et al. 2000).

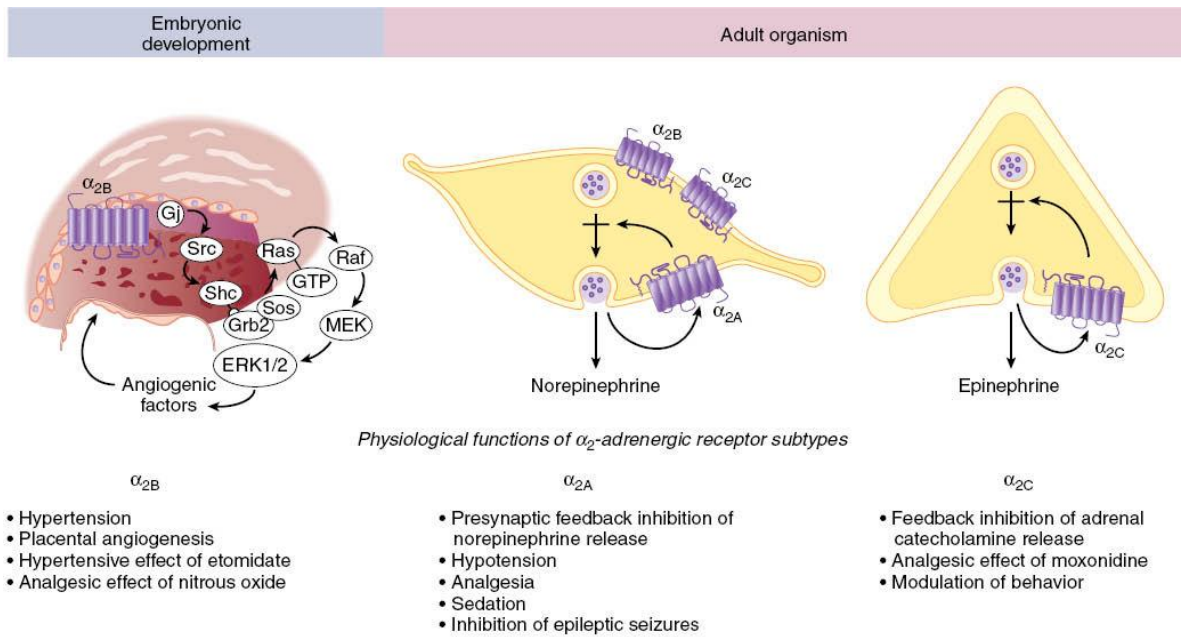


Figura 9. Mecanismo de acción celular de la dexmedetomidina y algunos efectos mediados por la activación de diferentes subtipos de receptores α_2 adrenérgicos (Paris et al. 2005).

2.4.4.2 Efectos secundarios y sobre los sistemas corporales

Sobre el sistema cardiovascular, se da un incremento inicial en la presión sanguínea, resultante de la vasoconstricción periférica mediada por la activación de los receptores α_2 en el músculo liso vascular. Esto se asocia a un incremento en el tono vagal con disminución de la frecuencia cardiaca. El gasto cardiaco disminuye, aparentemente por un efecto depresor directo sobre el miocardio, por una disminución en la respuesta a la postcarga incrementada por los agonistas α_2 y por hipoxia y disfunción en respuesta a la vasoconstricción coronaria (Murrel y Hellebrekers 2005).

La dexmedetomidina disminuye los requerimientos de oxígeno y el flujo sanguíneo en todo el organismo, apenas a niveles ligeramente superiores a la hipoperfusión. Asimismo tiene un efecto anti-arritmogénico mediado a través de receptores imidazólicos (Murrel y Hellebrekers 2005, Valverde 2010).

2.4.4.3 Usos clínicos

La dexmedetomidina se ha utilizado de manera común en la anestesia de perros y gatos, por su habilidad para reducir los requerimientos de inducción y mantenimiento de otros agentes anestésicos (Khan et al. 1999b; Uilenreef et al. 2008), y para el manejo del dolor postquirúrgico (Valtolina et al. 2009).

A dosis de carga de $3\mu\text{g kg}^{-1}$ e infusiones constantes de $3\mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$, la CAM de isoflurano se redujo en un 59% (Pascoe et al. 2006).

Cuando la dexmedetomidina se usó a dosis de carga de $25 \mu\text{g m}^{-2}$ (equivalente a $1 \mu\text{g kg}^{-1}$) e IC de $25 \mu\text{g m}^{-2} \text{ hora}^{-1}$, durante 24 horas postquirúrgicas, produjo analgesia postoperatoria sin reacciones secundarias clínicas, sin embargo el 27% de los perros requirió analgesia de rescate (Valtolina et al. 2009).

CAPÍTULO III

Justificación

Proporcionar una alternativa farmacológica capaz de disminuir los requerimientos de los anestésicos inhalatorios durante la anestesia general en el perro, en donde se proporcione analgesia perioperatoria.

CAPÍTULO IV

Hipótesis

La combinación de lidocaína, ketamina y dexmedetomidina en infusión intravenosa continua, disminuye en mayor proporción los requerimientos de isoflurano y mejora la analgesia postquirúrgica en comparación con cada uno de los fármacos por separado, con un comportamiento similar a la infusión continua intravenosa de fentanilo.

CAPÍTULO V

Objetivo

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos sobre el requerimiento de isoflurano y analgésicos postoperatorios de la infusión continua intravenosa (IV) del fentanilo (FENT), lidocaina (LIDO), ketamina (KET), dexmedetomidina (DEX), o la combinación lidocaína-ketamina-dexmedetomidina (LKD) en perras sometidas a ovariectomía electiva.

CAPÍTULO VI

Material y método

6.1 Sujetos de Estudio

En este estudio se utilizaron 54 perras no gestantes de diferentes razas, con una edad promedio de 2.5 ± 1.0 años y un peso promedio de 15 ± 2.3 kg. Para determinar su estado de salud se realizó un examen físico completo y pruebas de laboratorio como: hemograma, química sanguínea (urea, creatinina, ALT, AST, FAS, bilirrubinas, albumina), pruebas de coagulación y examen general de orina. Se determinaron como criterios de exclusión perros que tuvieran datos de laboratorio anormales, arritmias cardiacas, obesidad (condición corporal mayor de 6 en escala del 1 al 9) o cualquier signo clínico que evidenciara enfermedad.

Los animales se incluyeron en el estudio previo consentimiento por escrito de los propietarios.

El estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Veterinario para Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México y en la Clínica de Pequeñas Especies de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma de Yucatán.

El estudio realizado en este trabajo fue de tipo clínico aleatorio y ciego.

6.2 Diseño experimental.

6.2.1 Procedimiento anestésico y tratamientos

En todos los animales se realizó un ayuno de sólidos de 8 horas y 2 horas de líquidos. 5 minutos antes de la inducción anestésica, se obtuvo una muestra de sangre arterial tomada directamente de la arteria femoral utilizando jeringas heparinizadas (Pro-vent Plus 1mL; Smiths Medical, MN, USA) para su análisis gasométrico (PaO_2), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO_2), pH, bicarbonato (HCO_3^-), lactato y glucosa (IL GEM Premier 3000,

Instrumentation Laboratory, MA, USA). Las mediciones de gases arteriales fueron corregidas de acuerdo a la temperatura corporal.

La vena cefálica se cateterizó asépticamente, colocando un catéter calibre 20 conectado a un puerto para inyección tipo luer (BD-luer loK; Becton Dickinson and Company, NJ, USA). La terapia de líquidos se realizó administrando solución salina fisiológica al 0.9% (Solución DX-CS; Pisa Farmacéutica, México) a una velocidad de administración de $3 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ durante todo el proceso anestésico. Se utilizó para esto un infusor de jeringa electrónico (Graseby 3400; Graseby Medical, UK).

La inducción de la anestesia se realizó con la administración endovenosa de propofol a una dosis de 6 mg kg^{-1} (Diprivan; Zeneca Pharma, México). La administración transcurrió en el lapso de un minuto. Los perros se intubaron por la vía orotraqueal por medio de una sonda con globo en la punta la cual se conectó a un sistema de respiración por reinhalación (Multiplus MEVD; Royal Medical Co. Ltd., South Korea).

Para el mantenimiento de la anestesia se utilizó Isoflurano (Isoflurane USP, Piramal Health Care, India) vaporizado en oxígeno al 100%, a un flujo de oxígeno aproximado de $100 \text{ mL kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ el cual se redujo a $50 \text{ mL kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ después de 15 minutos.

Todos los animales fueron ventilados mecánicamente con ventilación por presión intermitente positiva, la cual empezó desde el inicio de la anestesia (Vent V; Royal Medical Co. Ltd). El ventilador se ajustó para mantener los niveles de dióxido de carbono en rangos normales (concentración telerespiratoria de dióxido de carbono ($\text{PE}'\text{CO}_2$) 33-45 mmHg, 4.4-5.9 kPa). Los perros se colocaron en decúbito dorsal y se les cateterizó la arteria dorsal metatarsiana, utilizando un catéter calibre 22 (Introcan; B-Braun, Brazil). La vía arterial permitió la toma de muestras sanguíneas y la monitorización de la presión arterial. Se utilizó una manta térmica (HoMedics HP300-A; HoMedics, China) durante todo el proceso anestésico, con el fin de mantener la temperatura corporal entre 37 y 38°C.

Todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron por el mismo cirujano y asistente. El abordaje quirúrgico se realizó con una incisión en la línea media que involucró piel, tejido subcutáneo y aponeurosis del músculo recto abdominal. Se utilizó la técnica modificada de tres pinzas (Padilha et al. 2011). El peritoneo y la línea alba se cerraron

juntos utilizando un surgete continuo simple y monofilamento absorbible como material de sutura.

El tejido subcutáneo se suturó por separado utilizando el mismo material y patrón de sutura. La piel se suturó por medio un patrón de sutura subcuticular y puntos simples separados utilizando nylon monofilamento.

Cinco minutos después de la inducción de la anestesia, los perros fueron distribuidos de manera aleatoria a uno de los siguientes grupos:

- **Grupo I FENT:** Los animales pertenecientes a este grupo se les administró una dosis de carga de $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ de citrato de fentanilo (Fentanest; Janssen, México) seguido de una infusión continua (IC) de $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$.
- **Grupo II KET:** Los animales pertenecientes a este grupo recibieron una dosis de carga de 1 mg kg^{-1} de ketamina (Inoketan; Virbac, México) seguido de una IC de $40 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$.
- **Grupo III LIDO:** Los animales pertenecientes a este grupo se les administró una dosis de carga de 2 mg kg^{-1} de lidocaína (Pisacaína 2%; Pisa Farmacéutica, México) seguido de una IC de $100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$.
- **Grupo IV DEX:** Los animales pertenecientes a este grupo se les administró una dosis de carga de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina (Dexdormitor; Pfizer Animal Health, México) seguido de una IC de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$.
- **Grupo V LKD:** Los animales pertenecientes a este grupo se les administro una dosis de carga de 2 mg kg^{-1} de lidocaína seguido de una IC de $100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$, dosis de carga de 1 mg kg^{-1} de ketamina seguido de una IC de $40 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ y una dosis de carga de $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ de dexmedetomidina seguido de una IC de $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$.
- **Grupo VI CONTROL/BUT:** Los animales pertenecientes a este grupo recibieron una dosis de carga de 0.4 mg kg^{-1} de butorfanol IV (Torbugesic; Fort Dodge, IA, USA) seguido de una IC de solución salina fisiológica al 0.9%.

Las dosis de carga se diluyeron a un volumen final de 0.2 mL kg⁻¹ con solución de agua inyectable, y se administró por vía IV a una velocidad de administración que tardó 2 minutos. En todos los grupos los fármacos se diluyeron en un volumen total de 60 mL con solución salina al 0.9%, administrándose a razón de 2 ml kg⁻¹ hora⁻¹. Todas las IC empezaron inmediatamente después de la dosis de carga y se infundieron a lo largo de todo el procedimiento anestésico (Colleague 3; Baxter, IN, USA).

La cirugía comenzó 45 minutos después de iniciada la IC.

6.3 Monitorización y Profundidad Anestésica

Se monitorizaron de manera continua la concentración inspirada de ISO (FI_{ISO}), la concentración tele-espírométrica de ISO (F_{ET} ISO) y la frecuencia respiratoria (FR) por medio de la colección de muestras de gas a partir de la parte proximal del tubo endotraqueal (V9400 Capnograph Agent monitor; Surgivet, MA, USA). El analizador de gases se calibró antes del comienzo de cada estudio, utilizando una mezcla de gases estándar proveída por el fabricante (Agent Calibration kit, Surgivet).

La frecuencia cardíaca (FC) y ritmo se obtuvieron a partir del trazo del electrocardiograma (ECG) utilizando la derivada II. La presión arterial sistólica, diastólica y media (PAS, PAD y PAM respectivamente) se monitorizaron continuamente (Advisor; Surgivet) a partir de la cateterización de la arteria dorsal metatarsiana, a la cual se le conectó una extensión con solución salina heparinizada, conectada asimismo a un transductor de presión (Becton & Dickinson, USA). El punto de referencia cero para calibrar el transductor de presión se logró al colocarlo al nivel del esternón mientras el paciente se encontraba en decúbito lateral.

La saturación de oxígeno de la oxihemoglobina detectada en el pulso (SpO₂) se monitorizó con un sensor convencional el cual fue colocado a nivel de la arteria sublingual (Advisor, Surgivet). La temperatura rectal (TR) se midió por medio de un termómetro digital. Las muestras de sangre arterial se colectaron para su análisis a los 10, 20 y 30 minutos durante el procedimiento quirúrgico y a los 10 minutos después de retirar el tubo endotraqueal (POST).

Los datos se recabaron inmediatamente al comienzo de la incisión de piel (T0, basal), inmediatamente después de la celiotomía (T1), durante la tracción y ligadura (justo antes de la excisión) del ovario izquierdo (T2) y ovario derecho (T3), al tiempo del enclampamiento del útero para la realización de la histerectomía (T4), al momento del cierre de la pared abdominal (T5), durante el cierre del tejido subcutáneo (T6) y al punto medio del cierre de la piel (T7).

El nivel de profundidad anestésica se evaluó por medio de la ausencia del reflejo palpebral, la falta de tono en la mandíbula y PAM entre 60 y 90 mmHg. Se permitieron valores altos de la PAM si el reflejo palpebral y el tono de la mandíbula se encontraban ausentes sin respuesta al estímulo quirúrgico.

El vaporizador se ajustó en función a los signos clínicos antes mencionados y a las respuestas autonómicas resultantes del estímulo quirúrgico. Si la PAM o la FC subían más de un 20% sobre los valores basales en algún momento determinado de la cirugía, entonces el procedimiento quirúrgico se detenía y la concentración de ISO se incrementaba. De manera contraria, si la PAM o FC disminuía por debajo del 20% de los valores basales, la concentración de ISO se reducía. Cuando la PAM se encontraba por debajo de 60 mmHg, se administró 5 mL kg^{-1} de solución salina fisiológica al 0.9% durante 15 minutos.

Se registró el tiempo quirúrgico (tiempo desde la primera incisión hasta la colocación del último punto de sutura), tiempo de anestesia (tiempo desde la administración de propofol hasta el cierre del vaporizador) y el tiempo de extubación (tiempo desde el cierre del vaporizador hasta el retiro del tubo endotraqueal). Los perros fueron desconectados del circuito de reinhalación de la máquina de anestesia al momento de la extubación. Se registraron también los tiempos necesarios para: el primer movimiento de levantamiento de cabeza, para completar el decúbito esternal y el tiempo para levantarse en cuadripedestacion (tiempo transcurrido desde el cierre del vaporizador hasta la cuadripedestación, definida como la habilidad de mantenerse de pie por lo menos durante 10 segundos sin asistencia). La extubación se realizó una vez que el deglutorio o de tos fueron evidentes.

6.4 Infusión constante postquirúrgica

Al finalizar la cirugía, se redujeron las dosis de la IC de los fármacos por un período de 4 horas como sigue:

- **Grupo I FENT:** Fentanilo en (IC) a una dosis de $2.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$.
- **Grupo II KET:** Ketamina en IC a una dosis de $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$.
- **Grupo III LIDO:** Lidocaina en IC a una dosis de $25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$.
- **Grupo IV DEX:** Dexmedetomidina en IC a una dosis de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$.
- **Grupo V LKD:** Lidocaina en IC de $25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ (LIDO), Ketamina en IC a una dosis de $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ en IC a una dosis de $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$.
- **Grupo VI CONTROL/BUT:** Solución salina al 0.9% en IC a $2 \text{ ml kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$.

6.5 Evaluación de la sedación y del dolor postquirúrgico

Los perros fueron admitidos a las instalaciones de los hospitales 16 a 18 horas antes de la cirugía, permitiéndoseles interactuar con el observador por al menos durante una hora, en un ambiente tranquilo. El grado de sedación y dolor fue evaluado aproximadamente 90 minutos previos a la inducción de la anestesia (Tiempo 0), y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 16, 18, 20, 22 y 24 horas posteriores al procedimiento quirúrgico por el observador, que no tuvo conocimiento de los tratamientos administrados.

El dolor postquirúrgico se evaluó utilizando tres distintas escalas de dolor: la escala compuesta para la evaluación del dolor de Glasgow (GCPS, forma corta), la escala de dolor de la Universidad de Melbourne (UMPS) y la escala de posicionamiento numérico (NRS).

La forma corta de GCPS incluye 30 opciones dentro de seis categorías de comportamiento. Dentro de cada categoría las opciones están ordenadas numéricamente de

acuerdo con el dolor asociado. La máxima puntuación de dolor a alcanzar es de 24. Para la evaluación del dolor el observador apuntaba la opción que se ajustaba a la conducta del perro, dentro de cada categoría, en el momento de la evaluación. Se efectuó asimismo la palpación de la herida quirúrgica, registrándose los cambios de postura y movimiento.

La UMPS incluye múltiples opciones en seis categorías de datos o conductas asociadas a la respuesta al dolor. Estas categorías incluyen datos fisiológicos, respuesta a la palpación de la herida, actividad, estado mental, postura y vocalización. La máxima calificación a alcanzar es de 27 puntos (Firth & Haldane 1999).

La NRS se derivó del uso de líneas de 100 mm que fueron divididas entre 10 y numeradas de manera consecutiva (Mathews et al. 2013). La ausencia total de dolor se calificó como “0” y el dolor máximo como “10”. El observador asignó un número entre 0 y 10 de acuerdo con el grado de dolor percibido.

Para la evaluación del dolor, el perro se examinó sin ser sacado de su jaula y sin ser molestado. El observador llamaba al perro por su nombre, mientras se observaban sus reacciones y comportamiento. El paciente se manipulaba con gentileza y se evaluaba la frecuencia cardíaca y respiratoria; asimismo se le animaba a cada paciente para moverse y caminar. Se realizó una ligera palpación de la herida quirúrgica y el abdomen, anotando la calificación correspondiente en cada una de las escalas de dolor.

La sedación también fue evaluada utilizando NRS, donde el paciente totalmente consciente se calificó como “0” y el totalmente inconsciente como “10”. De manera adicional, el cuidado postquirúrgico incluyó la administración de alimento y agua una hora después.

En todos los pacientes se vació la vejiga antes de ser colocados en su jaula y antes de cada evaluación.

Se permitió que los perros caminaran al exterior de las instalaciones para que pudieran orinar y defecar al menos cada 4 horas.

6.6 Analgesia de rescate

Cuando los valores de la escala NRS, UMPS, GCPS se encontraban con un valor de ≥ 4 , ≥ 10 , ≥ 9 , respectivamente, se proporcionó analgesia de rescate con la administración intramuscular de morfina (0.5 mg kg^{-1}) y subcutánea de carprofeno (4 mg kg^{-1}). Los datos registrados después de la administración de la analgesia de rescate se excluyeron del análisis estadístico. Los perros fueron reevaluados cada 20 minutos después con el objetivo de asegurar un correcto efecto analgésico. Al momento del alta de la clínica (a las 24 horas) se prescribió carprofeno a una dosis de 4 mg mg kg^{-1} cada 24 horas por tres días por vía oral.

6.7 Análisis estadístico

La prueba de Shapiro-Wilk se utilizó para analizar la normalidad de los datos. Los datos paramétricos se expresaron como media \pm desviación estándar (DS) y los no paramétricos como medianas y rangos. Para estudiar los cambios temporales durante la anestesia en cada grupo, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA de una vía) de mediciones repetidas seguido de la prueba de Dunnett cuando fuera apropiado. Para la comparación entre grupos en cada tiempo quirúrgico, se utilizó ANOVA de una vía seguido de un post-hoc de Tukey. Para el análisis de los datos no paramétricos dentro de cada grupo en el período posquirúrgico, se utilizó la prueba de Friedman, seguido de la prueba de comparación múltiple de Dunns, si existiera alguna diferencia significativa. El análisis de los datos no paramétricos entre los distintos grupos se realizó por medio de la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba de comparación múltiple de Dunns. Las diferencias en la incidencia del fallo del tratamiento se analizaron utilizando la prueba exacta de Fisher. Se fijaron las diferencias estadísticas significativas a un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el paquete estadístico GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software Inc., Ver. 5.0 San Diego, CA, USA).

CAPÍTULO VII

Resultados

7.1 Artículo científico número 1.

RESEARCH PAPER

Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs

Eduardo Gutierrez-Blanco^{*,†}, José M Victoria-Mora[‡], Jose A Ibancovich-Camarillo[†], Carlos H Sauri-Arceo^{*}, Manuel E Bolio-González^{*}, Carlos M Acevedo-Arcique[†], Gabriela Marin-Cano^{*} & Paulo VM Steagall[§]

^{*}Department of Animal Health and Preventive Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Yucatan Autonomous University, Merida, Mexico

[†]Department of Veterinary Anesthesiology, Faculty of Veterinary Medicine, Mexico State Autonomous University, Toluca, Mexico

[‡]Department of Veterinary Orthopedics and Traumatology, Faculty of Veterinary Medicine, Mexico State Autonomous University, Toluca, Mexico

[§]Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

Correspondence: Paulo VM Steagall, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Montreal, 3200, rue Scottie, Saint-Hyacinthe, QC, J2S 2M2, Canada. E-mail: psteagall@gmail.com

Abstract

Objective To evaluate the isoflurane-sparing effects of an intravenous (IV) constant rate infusion (CRI) of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) in dogs undergoing ovariohysterectomy.

Study design Randomized, prospective, blinded, clinical study.

Animals Fifty four dogs.

Methods Anesthesia was induced with propofol and maintained with isoflurane with one of the following IV treatments: butorphanol/saline (butorphanol 0.4 mg kg⁻¹, saline 0.9% CRI, CONTROL/BUT); fentanyl (5 µg kg⁻¹, 10 µg kg⁻¹ hour⁻¹, FENT); ketamine (1 mg kg⁻¹, 40 µg kg⁻¹ minute⁻¹, KET), lidocaine (2 mg kg⁻¹, 100 µg kg⁻¹ minute⁻¹, LIDO); dexmedetomidine (1 µg kg⁻¹, 3 µg kg⁻¹ hour⁻¹, DEX); or a LKD combination. Positive pressure ventilation maintained eucapnia.

An anesthetist unaware of treatment and end-tidal isoflurane concentration (F_eIso) adjusted vaporizer settings to maintain surgical anesthetic depth. Cardiopulmonary variables and F_eIso concentrations were monitored. Data were analyzed using ANOVA (*p* < 0.05).

Results At most time points, heart rate (HR) was lower in FENT than in other groups, except for DEX and LKD. Mean arterial blood pressure (MAP) was lower in FENT and CONTROL/BUT than in DEX. Overall mean ± SD F_eIso and % reduced isoflurane requirements were 1.01 ± 0.31/41.6% (range, 0.75 ± 0.31/56.6% to 1.12 ± 0.80/35.3%, FENT), 1.37 ± 0.19/20.8% (1.23 ± 0.14/28.9% to 1.51 ± 0.22/12.7%, KET), 1.34 ± 0.19/22.5% (1.24 ± 0.19/28.3% to 1.44 ± 0.21/16.8%, LIDO), 1.30 ± 0.28/24.8% (1.16 ± 0.18/32.9% to 1.43 ± 0.32/17.3%, DEX), 0.95 ± 0.19/54.9% (0.7 ± 0.16/59.5% to 1.12 ± 0.16/35.3%, LKD) and 1.73 ± 0.18/0.0% (1.64 ± 0.21 to 1.82 ± 0.14, CONTROL/BUT) during surgery. FENT and LKD significantly reduced F_eIso.

Conclusions and clinical relevance At the doses administered, FENT and LKD had greater isoflurane-sparing effect than LIDO, KET or CONTROL/BUT, but not at all times. Low HR during FENT may limit improvement in MAP expected with reduced FrIso.

Keywords analgesia, anesthesia, balanced anesthesia, dog, isoflurane.

Introduction

Inhalation anesthetics have been widely used for anesthetic maintenance in veterinary medicine. Main advantages include rapid control of the anesthetic depth by adjustments of the vaporizer dial and fresh oxygen flow, and favorable pharmacokinetic profile, allowing relatively rapid induction and recovery from anesthesia because anesthetic gas uptake and elimination occurs mainly via the lungs (Steffey & Howland 1977). However, one of the main concerns is the progressive cardiopulmonary depression observed with high doses of inhalation agents such as isoflurane (ISO). High risk patients or animals with systemic disease may develop severe cardiovascular depression if anesthesia is maintained with an inhalation anesthetic alone. Consequently, anesthetic agents such as fentanyl, lidocaine, ketamine and/or dexmedetomidine have been used in an attempt to reduce inhalation agent requirements resulting in less cardiovascular depression (Wagner et al. 2002; Muir et al. 2003; Valverde et al. 2004; Pascoe et al. 2006; Sano et al. 2006; Solano et al. 2006; Steagall et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Matsubara et al. 2009; Ueyama et al. 2009; Ortega & Cruz 2011; Columbano et al. 2012). Combinations of drugs with different pharmacologic mechanisms may provide greater analgesia than each drug given alone, with further inhalant-sparing effect (Muir et al. 2003; Doherty et al. 2007; Wilson et al. 2008; Aguado et al. 2011).

The aim of this study was to evaluate the ISO-sparing effects of a continuous rate infusion (CRI) of fentanyl (FENT), lidocaine (LIDO), ketamine (KET), dexmedetomidine (DEX) on separate occasions, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) in dogs undergoing ovariectomy. The authors hypothesized that all drug treatments would reduce the ISO requirements in comparison to a control group administered a single dose of butorphanol (CONTROL/BUT). This ISO-sparing effect would lead to less

hypotension during anesthesia and surgery in the treated groups.

Materials and methods

The study protocol was approved by the Animal Research Ethics Committee of the Faculty of Veterinary Medicine, Mexico State Autonomous University, Mexico (protocol number FE44/2009- 103.5/09/4195).

Animals

Fifty four client-owned mixed-breed intact non pregnant female dogs (1–6 years old) were enrolled in a randomized, prospective, blinded clinical study after the owner's written consent was obtained. The dogs were considered to be healthy based on medical history, physical examination, complete blood count (CBC) and serum biochemical analyses. Dogs with abnormal laboratory data or any clinical signs of systemic disease were not included in the study.

Anesthetic procedure and treatments

Food but not water was withheld for 10 hours before anesthesia. Approximately 5 minutes before induction of anesthesia, an arterial blood sample was collected percutaneously from the femoral artery in heparinized syringes (Pro-vent Plus 1 mL; Smiths Medical, MN, USA), and immediately analyzed for arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), arterial partial pressure of carbon dioxide (PaCO₂), arterial pH (pHa), bicarbonate (HCO₃⁻), lactate and glucose concentrations (IL GEM Premier 3000, Instrumentation Laboratory, MA, USA). Blood-gas measurements were corrected to body temperature.

A 20-gauge catheter was aseptically placed into a cephalic vein and connected to a resealable male luer injection port (BD-luer loK; Becton Dickinson and Company, NJ, USA). Saline 0.9% (Solucion DX-CS; Pisa Farmaceutica, Mexico) was administered at 3 mL kg⁻¹ hour⁻¹ throughout anesthesia by the use of a syringe infusion device (Graseby 3400; Graseby Medical, UK). Anesthesia was induced by administration of propofol (6 mg kg⁻¹; Diprivan; Zeneca Pharma, Mexico) IV over 1 minute. The dogs were intubated with appropriately sized cuffed endotracheal tubes and connected to a rebreathing system (Multiplus MEVD; Royal Medical Co. Ltd., South Korea). ISO (Isoflurane USP, Piramal Health Care, India) in 100% oxygen was adminis-

tered for maintenance of anesthesia, with an initial oxygen flow rate of approximately 100 mL kg⁻¹ minute⁻¹ that was reduced to approximately 50 mL kg⁻¹ minute⁻¹ after 15 minutes. Intermittent positive pressure ventilation (IPPV) was started at the beginning of anesthesia (Vent V; Royal Medical Co. Ltd) and adjusted to maintain eucapnia (end-tidal carbon dioxide tension (P_eCO₂) 33–45 mmHg, 4.4–5.9 kPa). Dogs were then placed in lateral recumbency and a 22-gauge catheter (Introcath; B-Braun, Brazil) was introduced into a dorsal pedal artery for blood pressure monitoring and sampling of arterial blood. A thermal warming blanket (HoMedics HP300-A; HoMedics, China) was used to maintain rectal temperature at 37–38°C. All surgeries were performed through a ventral midline incision by the same surgeons (FDE/CSA).

Five minutes after induction of anesthesia the dogs were randomly assigned to one of the following treatments:

- Group FENT: A loading dose (5 µg kg⁻¹) of fentanyl (Fentanest; Janssen, Mexico) followed by a CRI of 10 µg kg⁻¹ hour⁻¹;
- Group KET: A loading dose (1 mg kg⁻¹) of ketamine (Inoketan; Virbac, Mexico) followed by a CRI of 40 µg kg⁻¹ minute⁻¹;
- Group LIDO: A loading dose (2 mg kg⁻¹) of lidocaine (Pisacaina 2%; Pisa Farmaceutica, Mexico) followed by a CRI of 100 µg kg⁻¹ minute⁻¹;
- Group DEX: A loading dose (1 µg kg⁻¹) of dexmedetomidine (Dexdormitor; Pfizer Animal Health, Mexico) followed by a CRI of 3 µg kg⁻¹ hour⁻¹;
- Group LKD: A loading dose (2 mg kg⁻¹) of lidocaine followed by a CRI of 100 µg kg⁻¹ minute⁻¹, a loading dose (1 mg kg⁻¹) of ketamine followed by a CRI of 40 µg kg⁻¹ minute⁻¹ and a loading dose (1 µg kg⁻¹) of dexmedetomidine followed by a CRI of 3 µg kg⁻¹ hour⁻¹;
- Group CONTROL/BUT: A loading dose (0.4 mg kg⁻¹) of IV butorphanol (Torbugesic; Fort Dodge, IA, USA) followed by a CRI of saline 0.9%.

Loading doses were diluted to a final volume of 0.2 mL kg⁻¹ with sterile water and administered IV over 2 minutes. In all groups, drugs for CRI were diluted to 60 mL with saline 0.9% and delivered at 2 mL kg⁻¹ hour⁻¹. All CRIs were started immediately after the loading dose and infused (Colleague 3; Baxter, IN, USA) throughout anesthesia. Surgery commenced 45 minutes after the beginning of CRIs and instrumentation. As part of a different study, at the end of surgery, treatments were not discontinued

but instead, doses were decreased and administered for another 4 hours as follows:

- Group FENT: a CRI of 2.5 µg kg⁻¹ hour⁻¹;
- Group KET: a CRI of 10 µg kg⁻¹ minute⁻¹;
- Group LIDO: a CRI of 25 µg kg⁻¹ minute⁻¹;
- Group DEX: a CRI of 1 µg kg⁻¹ hour⁻¹;
- Group LKD: a CRI of 25 µg kg⁻¹ minute⁻¹ (LIDO), a CRI of 10 µg kg⁻¹ minute⁻¹ (KET) and a CRI of 1 µg kg⁻¹ hour⁻¹ (DEX) in combination;
- Group CONTROL/BUT: a CRI of saline 0.9% at 2 mL kg⁻¹ hour⁻¹.

Postoperative pain scores were evaluated using four different pain scoring systems and rescue analgesia was provided with IM and subcutaneous administration of morphine (0.5 mg kg⁻¹; Graten; Pisa Farmaceutica, Mexico) and carprofen (4 mg kg⁻¹; Rimadyl; Pfizer Animal Health, NY, USA), respectively. The latter data will be reported elsewhere.

Monitoring, time points and adjustment of vaporizer settings

Inspired ISO (F_IISO) and end-tidal ISO (F_EISO) concentrations, P_eCO₂ and respiratory rate (*f_R*) were continuously monitored by sampling from the proximal end of the endotracheal tube (V9400 Capnograph Agent monitor; Surgivet, MA, USA). The gas analyzer was calibrated before starting each experiment with a standard gas mixture provided by the manufacturer (Agent Calibration kit, Surgivet).

Heart rate (HR) and rhythm were obtained from a continuous lead II ECG recording. Systolic, mean and diastolic arterial blood pressures (SAP, MAP and DAP, respectively) were continuously monitored (Advisor; Surgivet) from the dorsal pedal artery via saline-filled tubing connected to a pressure transducer (BD DTX Plus; Becton Dickinson and Company). The zero reference point for the pressure transducer was the level of the thoracic inlet while in dorsal recumbency. Hemoglobin oxygen saturation (SpO₂) was monitored with a pulse oximeter (Advisor; Surgivet) with an infrared sensor attached to the dog's tongue. Rectal temperature (RT) was recorded with a digital thermometer. Arterial blood samples were collected for blood-gas analysis at 10, 20, and 30 minutes during surgery and 10 minutes after extubation (POST).

Data were recorded immediately at the beginning of the skin incision (T₀, baseline), and then immediately after celiotomy (T₁), during traction and ligation (just before excision) of the left (T₂) and

right ovary (T3), at the time that the uterus was clamped for performing the hysterectomy (T4), at the midpoint of closure of the abdominal wall (T5), at the midpoint of subcutaneous closure (T6), and at the midpoint of skin closure (T7).

Surgical depth of anesthesia was assessed using the absence of palpebral reflex, lack of jaw tone, and MAP between 60 and 90 mmHg. Higher MAP was accepted if palpebral reflex and jaw tone were absent and no response to surgical stimulation was observed. Decreases in jaw tone were assessed by attempting to open the jaws wide and estimating the amount of passive resistance. Palpebral reflexes were tested by gently tapping the medial canthus of the eye. Based on clinical signs and autonomic responses to surgical stimulation, the vaporizer was adjusted by an anesthetist (EGB) who was blinded to the treatments. If MAP or HR increased by 20% from previously recorded values in response to surgical stimulation at the specified time points, surgery was stopped and isoflurane administration was increased. Surgery continued when MAP or HR values decreased below the initial 20% increment. Conversely, if MAP or HR values decreased by 20%, isoflurane administration was decreased. When MAP decreased to 60 mmHg, 0.9% saline, 5 mL kg⁻¹, was infused over 15 minutes.

Surgery time (time from the first incision until placement of the last suture), anesthesia time (time from injection of propofol to turning off the vaporizer), and time to extubation (time elapsed from turning off the vaporizer dial until extubation) were recorded for each dog. Dogs were disconnected from the rebreathing circuit at extubation. Time to first head lift, time to accomplish sternal recumbency (time elapsed from turning off the vaporizer until sternal recumbency), and time to standing (time elapsed from turning off the vaporizer until standing and defined as ability to stay standing at least 10 seconds without assistance) were recorded for each dog. Extubation was performed once the dogs' cough reflex or swallowing was evident.

Statistical analysis

A Shapiro-Wilk test was used to analyze data and normality. Data are reported as mean ± standard deviation (SD) values, except where indicated. To study temporal changes during anesthesia, a one-way ANOVA for repeated measures was performed for each group followed by Dunnett's test when appropriate. For comparisons between groups, one-way

ANOVA was performed at each time point followed by post-hoc Tukey test when appropriate (Graphpad Software 5.0, CA, USA). Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results

Surgery was without complications in all cases and all dogs were discharged from the hospital 24 hours later. There were no significant differences among groups for body weight, anesthetic and surgery times (Table 1). Time to extubation was shorter in LIDO, and KET and CONTROL/BUT when compared with FENT, DEX or LKD, and DEX and LKD, respectively ($p < 0.05$) (Table 1). Time to first head lift was longer in LKD when compared with all other groups ($p < 0.05$). Time to sternal recumbency was shorter in LIDO when compared with FENT, and longer in LKD when compared with all groups, with the exception of FENT ($p < 0.05$). Time to standing was significantly shorter in LIDO when compared with FENT and KET, and longer in LKD when compared with all other groups.

Blood-gas and biochemical variables

Baseline measurements were not significantly different among groups for pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, glucose and lactate concentrations (Table 2). Some differences were found at different time points but all values were close to baseline values and unlikely to be of clinical relevance with the exception of glucose concentrations (Table 2).

At 10 and 30 minutes, and at 20 minutes and POST, glucose concentrations were higher in DEX when compared with FENT, LIDO, CONTROL/BUT, and FENT and LIDO, respectively. At 30 minutes and POST, glucose was higher in LKD than in LIDO. Compared with baseline, glucose was significantly higher in DEX (10, 20, 30 minutes and POST), KET (30 minutes and POST) and LKD (20, 30 minutes and POST).

Cardiopulmonary variables

HR was significantly higher at T2 in FENT, LIDO and DEX, at T3 and T4 in DEX, and at T2 and T3 in CONTROL/BUT (Table 3). SAP, MAP and DAP were higher at T2, T3 and T4 when compared with baseline in CONTROL/BUT. SAP, MAP and DAP were higher from T2 to T7 when compared with

Table 1 Body weight, surgery time, anesthetic time and specific recovery times (mean \pm SD) in isoflurane-anesthetized dogs undergoing ovariohysterectomy receiving a CRI of fentanyl (loading dose of $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ followed by $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$; FENT), ketamine (loading dose of 1 mg kg^{-1} followed by $40 \mu\text{g kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$; KET), lidocaine (loading dose of 2 mg kg^{-1} followed by $100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$; LIDO), dexmedetomidine (loading dose of $1 \mu\text{g kg}^{-1}$ followed by $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$; DEX), a combination of lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) or saline 0.9%/butorphanol (loading dose of 0.4 mg kg^{-1} of IV butorphanol followed by a CRI of saline 0.9%; CONTROL/BUT)

Group	Body weight (kg)	Surgery time (minutes)	Anesthetic time (minutes)	Time to extubation (minutes)	Time to first head lift (minutes)	Time to sternal recumbency (minutes)	Time to standing (minutes)
FENT ($n = 10$)	15.4 ± 5.9	38.7 ± 8.7	85.8 ± 11.5	12.0 ± 4.9 ad	16.1 ± 8 bcd	23.9 ± 10.1 cd	36.5 ± 10.2 b
KET ($n = 8$)	15.7 ± 4.7	40.9 ± 7.1	87.5 ± 9.4	7.3 ± 2.7 bcd	11.4 ± 4.4 c	21 ± 8.3 bcd	40.3 ± 13.6 bd
LIDO ($n = 9$)	14.4 ± 5.9	39.3 ± 5.2	85.7 ± 10.8	6.3 ± 1.9 bc	9 ± 2.1 bc	11.3 ± 2.8 b	22.1 ± 5.9 c
DEX ($n = 8$)	17 ± 6.4	41.5 ± 7.6	88.6 ± 12.3	14 ± 4.6 a	16.1 ± 5.6 bcd	21.3 ± 6.3 bcd	28.6 ± 9.3 bc
LKD ($n = 10$)	16 ± 4.6	40 ± 8.3	90.1 ± 12.1	16.5 ± 4.9 a	29.6 ± 8.4 a	37.5 ± 10.2 a	59.9 ± 11.8 a
CONTROL/BUT ($n = 9$)	15.2 ± 6.1	38.9 ± 8.9	86.9 ± 9.7	7.3 ± 2.8 bcd	9.7 ± 3.3 bc	14.4 ± 3.9 bc	26 ± 5.4 bc

a,b,c,d significantly different among groups ($p < 0.05$).

baseline in all other groups. Two dogs in the DEX group developed a second degree atrioventricular (A-V) block 3–5 minutes after the loading dose.

f_R , SpO_2 and RT were not significantly different from baseline with any treatment (data not shown). f_R , SpO_2 and RT values were not significantly different among groups ($p > 0.05$). PeCO_2 was higher in KET and CONTROL/BUT at T2 when compared to LKD and LIDO, respectively (Table 3) ($p < 0.05$). Other significant changes for HR, SAP, MAP and DAP are reported in Table 3.

Isoflurane requirement

FeIso concentrations were higher at T2 and T3, in DEX and lower in FENT, KET, LKD at T6 and T7, respectively, when compared with baseline (Table 4). Overall FeIso , mean \pm SD, and % reduction in FeIso (ranges) were $1.01 \pm 0.31/41.6\%$ ($0.75 \pm 0.31/56.6\%$ to $1.12 \pm 0.80/35.3\%$, FENT), $1.37 \pm 0.19/20.8\%$ ($1.23 \pm 0.14/28.9\%$ to $1.51 \pm 0.22/12.7\%$, KET), $1.34 \pm 0.19/22.5\%$ ($1.24 \pm 0.19/28.3\%$ to $1.44 \pm 0.21/16.8\%$, LIDO), $1.30 \pm 0.28/24.8\%$ ($1.16 \pm 0.18/32.9\%$ to $1.43 \pm 0.32/17.3\%$, DEX), $0.95 \pm 0.19/54.9\%$ ($0.7 \pm 0.16/59.5\%$ to $1.12 \pm 0.16/35.3\%$, LKD) and $1.73 \pm 0.18/0.0\%$ (1.64 ± 0.21 to 1.82 ± 0.14 , CONTROL/BUT). FeIso was significantly reduced in FENT and LKD at different time points than other groups. FeIso was significantly higher in CONTROL/BUT than in other groups throughout surgery.

Discussion

The results of this study show that, in comparison with the control group, all treatments were associated with significant decreases in FeIso , and such findings were in accordance with the authors' hypothesis. However, this isoflurane-sparing effect did not always provide significantly higher blood pressures during anesthesia and surgery. The opioid vagal-mediated bradycardia (Steagall et al. 2006) produced by FENT may have partially prevented a greater increase in MAP that would be expected with reduced inhalant anesthetic administration. For any interpretation of data, one must bear in mind that all comparisons in this study were made with a group that had been administered a single dose of butorphanol, a drug that produces reduction in the minimum alveolar concentration of isoflurane (MAC_{ISO}) in dogs (Ko et al. 2000). However, butorphanol is a short-acting opioid analgesic (Camargo et al. 2011) and decreases in isoflurane requirements would be also short-lived since plasma concentrations of the drug would be expected to decline over time.

HR was lower in the FENT group compared with the other groups, with the exception of DEX and LKD, throughout the surgery. Opioids may induce an increase in vagal tone leading to bradycardia (Steagall et al. 2006) and anticholinergic drugs have been used to prevent or treat opioid-induced bradycardia (Ilkiw et al. 1993; Dyson & James-Davies 1999). In this case, an improvement in arterial blood pressure and HR would have been

Table 2 Arterial blood variables (mean \pm SD) recorded in isoflurane-anesthetized dogs undergoing ovariohysterectomy receiving either a CRI of fentanyl (FENT), ketamine (KET), lidocaine (LIDO), dexmedetomidine (DEX), lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) or saline 0.9% (CONTROL/BUT). See Table 1 for dosage regimens

Variables	Group	Baseline	10 minutes	20 minutes	30 minutes	Post	
pH	FENT	7.33 \pm 0.06	7.34 \pm 0.04	7.31 \pm 0.03	7.31 \pm 0.03	7.29 \pm 0.04a	
	KET	7.38 \pm 0.03	7.32 \pm 0.05*	7.29 \pm 0.06a*	7.33 \pm 0.03*	7.33 \pm 0.03	
	LIDO	7.38 \pm 0.02	7.40 \pm 0.07	7.38 \pm 0.04b	7.37 \pm 0.03	7.39 \pm 0.04b	
	DEX	7.39 \pm 0.03	7.36 \pm 0.04	7.34 \pm 0.03	7.34 \pm 0.03	7.37 \pm 0.02b	
	LKD	7.40 \pm 0.03	7.35 \pm 0.05	7.33 \pm 0.04*	7.32 \pm 0.04*	7.38 \pm 0.05b	
	CONTROL/BUT	7.32 \pm 0.05	7.32 \pm 0.08	7.30 \pm 0.06	7.31 \pm 0.08	7.32 \pm 0.05	
PaCO ₂ (mmHg and kPa)	FENT	37 \pm 4.4	37 \pm 2.4	35 \pm 3.6	34 \pm 4.4	39 \pm 4.7abd	
		5.0 \pm 0.6	4.9 \pm 0.3	4.7 \pm 0.5	4.6 \pm 0.6	5.2 \pm 0.6	
	KET	38 \pm 2.5	36 \pm 2.6	38 \pm 1.1	35 \pm 2.3	37 \pm 3.8bc	
		5.0 \pm 0.3	4.7 \pm 0.3	5.0 \pm 0.2	4.7 \pm 0.3	4.9 \pm 0.5	
	LIDO	37 \pm 4.2	36 \pm 4.9	37 \pm 1.8	34 \pm 1.5	46 \pm 5.5a*	
		5.0 \pm 0.6	4.8 \pm 0.6	4.9 \pm 0.2	4.6 \pm 0.2	6.1 \pm 0.7	
	DEX	35 \pm 2.6	35 \pm 3.2	33 \pm 1.9b	34 \pm 2.4	30 \pm 0.9c*	
		4.6 \pm 0.3	4.7 \pm 0.4	4.4 \pm 0.3	4.5 \pm 0.3	3.9 \pm 0.1	
	LKD	36 \pm 4.1	38 \pm 5.9	37 \pm 3.2	37 \pm 2.1	36 \pm 4.5bc	
		4.8 \pm 0.6	5.1 \pm 0.8	5.0 \pm 0.4	4.9 \pm 0.3	4.7 \pm 0.6	
	CONTROL/BUT	37 \pm 3.1	39 \pm 4.9	39 \pm 1.8a	38 \pm 3.5	37 \pm 4.1bc	
	PaO ₂ (mmHg and kPa)	FENT	5.0 \pm 0.4	5.1 \pm 0.7	5.3 \pm 0.2	5.0 \pm 0.5	4.9 \pm 0.5
98 \pm 6.5			496 \pm 73	518 \pm 69	516 \pm 78	105 \pm 12b	
KET		13.1 \pm 0.9	66.2 \pm 9.7	69.1 \pm 9.2	68.8 \pm 10.4	14.0 \pm 1.6	
		97 \pm 2	569 \pm 58	567 \pm 72	587 \pm 67	99 \pm 4	
LIDO		12.9 \pm 0.3	75.8 \pm 7.8	75.6 \pm 9.6	78.2 \pm 9.0	13.2 \pm 0.6	
		98 \pm 4	558 \pm 43	593 \pm 35	547 \pm 56	89 \pm 2a*	
DEX		13.1 \pm 0.5	74.3 \pm 5.7	79.1 \pm 4.7	73.0 \pm 7.5	11.9 \pm 0.2	
		96 \pm 9	557 \pm 65	532 \pm 66	561 \pm 61	111 \pm 12b*	
LKD		12.7 \pm 1.2	74.3 \pm 8.7	70.9 \pm 8.8	74.8 \pm 8.1	14.9 \pm 1.7	
		98 \pm 5	532 \pm 52	577 \pm 27	557 \pm 43	99 \pm 9	
CONTROL/BUT		13.1 \pm 0.7	71.0 \pm 6.9	76.9 \pm 3.7	74.2 \pm 5.7	13.2 \pm 1.2	
HCO ₃ ⁻ (mmol L ⁻¹)		FENT	101 \pm 4.7	581 \pm 69	559 \pm 73	543 \pm 68	108 \pm 9b
	13.4 \pm 0.6		77.4 \pm 9.2	74.5 \pm 9.8	72.4 \pm 9.1	14.4 \pm 1.2	
	KET	21.1 \pm 2.0	19.2 \pm 2.5*	18.7 \pm 2.0*	18.7 \pm 2.0*	19.1 \pm 2.1*	
		21.7 \pm 2.1	19.5 \pm 2.3*	18.6 \pm 2.2*	19.1 \pm 1.6*	19.6 \pm 1.3*	
	LID	21.0 \pm 1.8	21.4 \pm 2.4	21.1 \pm 2.1	20.5 \pm 1.5	22.1 \pm 3.2	
		22.0 \pm 1.4	19.9 \pm 1.7*	19.1 \pm 1.3*	19.5 \pm 1.0*	19.9 \pm 1.1*	
	LKD	21.4 \pm 1.7	20.3 \pm 2.6	20.0 \pm 1.4	20.0 \pm 1.6	20.4 \pm 1.7	
		20.6 \pm 2.6	20.8 \pm 1.8	19.6 \pm 2.2	18.6 \pm 2.7*	19.4 \pm 1.7	
	CONTROL/BUT	106 \pm 17	91 \pm 15b	98 \pm 22 cd	113 \pm 22bc	119 \pm 23bc	
	Glucose (mg dL ⁻¹)	KET	105 \pm 14	112 \pm 10	122 \pm 10abc	132 \pm 20abc*	136 \pm 29*
			97 \pm 11	100 \pm 9b	103 \pm 10bc	94 \pm 7c	100 \pm 10c
		DEX	93 \pm 12	137 \pm 18a*	155 \pm 34a*	167 \pm 22a*	166 \pm 25a*
93 \pm 5			112 \pm 15	131 \pm 22ab*	141 \pm 27ab*	149 \pm 38ab*	
CONTROL/BUT		100 \pm 6	97 \pm 22b	111 \pm 5bc	108 \pm 16bc	119 \pm 16	
Lactate (mmol L ⁻¹)		FENT	1.3 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	1.7 \pm 0.7*	1.9 \pm 0.9*	1.9 \pm 1.1*
		KET	1.2 \pm 0.2	2.0 \pm 0.7*	1.9 \pm 0.4*	1.9 \pm 0.4	1.8 \pm 0.4
		LIDO	1.0 \pm 0.4	1.5 \pm 0.7	1.8 \pm 0.7	1.7 \pm 0.4	1.2 \pm 0.4b
		DEX	1.1 \pm 0.3	1.6 \pm 0.5*	1.9 \pm 0.4*	2.2 \pm 0.5*	1.9 \pm 0.5*
		LKD	1.2 \pm 0.4	1.4 \pm 0.5	1.6 \pm 0.6*	1.7 \pm 0.6*	1.4 \pm 0.6b
		CONTROL/BUT	1.5 \pm 0.6	1.9 \pm 0.8	2.3 \pm 1.0	2.3 \pm 1.1	2.8 \pm 1.2a*

*Significantly different from baseline values ($p < 0.05$). a, b, c, d, e significantly different among groups ($p < 0.05$).

evident in the opioid-treated group as it has been observed in the clinical setting (Steagall et al. 2006). HR was rarely different among FENT, DEX and LKD

since a baroreflex physiological bradycardia is commonly observed after the administration of dexmedetomidine due to increases in systemic

Table 3 Variables (mean \pm SD) recorded in isoflurane-anesthetized dogs undergoing ovariohysterectomy receiving either a CRI of fentanyl (FENT), ketamine (KET), lidocaine (LIDO), dexmedetomidine (DEX), lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) or saline 0.9%/butorphanol (CONTROL/BUT). See Table 1 for dosage regimens

Variables	Group	Time points									
		T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7		
HR (beats minute ⁻¹)	FENT	56 \pm 10c	56 \pm 10bc	73 \pm 24cd*	65 \pm 23b	61 \pm 21b	55 \pm 16c	55 \pm 16de	57 \pm 16c		
	KET	105 \pm 20a	107 \pm 20a	115 \pm 23ae*	108 \pm 18ac	109 \pm 17ad	100 \pm 23ab	102 \pm 18ac*	111 \pm 15de		
	LIDO	106 \pm 20a	101 \pm 13a	118 \pm 18ae*	109 \pm 12ac	99 \pm 12ac	98 \pm 14ab	97 \pm 15abc	99 \pm 16abd		
	DEX	71 \pm 14bc	72 \pm 17bc	92 \pm 21bcde*	90 \pm 24bc*	86 \pm 19cd*	79 \pm 20bc	77 \pm 19cd	79 \pm 18abc		
	LKD	78 \pm 17b	76 \pm 16b	82 \pm 14bc	85 \pm 16bc	80 \pm 12bc	78 \pm 12bc	74 \pm 16bc	72 \pm 14c		
	CONTROL/BUT	104 \pm 7a	104 \pm 18a	129 \pm 15a*	129 \pm 15a*	115 \pm 7a	114 \pm 18a	109 \pm 21a	104 \pm 19ab		
	FENT	79 \pm 8a	81 \pm 8a	117 \pm 13*	123 \pm 18*	113 \pm 11a*	103 \pm 14b*	105 \pm 14ac*	105 \pm 14ac*		
	KET	88 \pm 6	92 \pm 14	124 \pm 17*	126 \pm 15*	125 \pm 11*	112 \pm 10*	114 \pm 8*	116 \pm 12*		
	LIDO	102 \pm 15b	101 \pm 11b	132 \pm 10*	125 \pm 6*	115 \pm 8*	114 \pm 12*	113 \pm 13*	116 \pm 11*		
	DEX	100 \pm 10b	106 \pm 11b	135 \pm 8*	134 \pm 11*	131 \pm 9b*	125 \pm 6a*	126 \pm 9b*	127 \pm 11b*		
	LKD	104 \pm 11b	106 \pm 9b	124 \pm 10*	126 \pm 9*	121 \pm 11*	117 \pm 14*	119 \pm 15bc*	120 \pm 17*		
	CONTROL/BUT	86 \pm 16	89 \pm 21	125 \pm 22*	120 \pm 21*	115 \pm 22*	100 \pm 22b	97 \pm 20a	97 \pm 25a		
FENT	47 \pm 7a	51 \pm 10a	89 \pm 18a*	93 \pm 21*	78 \pm 10d*	72 \pm 13ad*	73 \pm 13ac*	73 \pm 13ac*			
KET	65 \pm 16	67 \pm 14	96 \pm 8*	95 \pm 6*	95 \pm 11b*	83 \pm 7bcd*	83 \pm 7*	89 \pm 10*			
LIDO	75 \pm 17b	75 \pm 13b	102 \pm 9*	97 \pm 9*	90 \pm 13*	86 \pm 9cd*	87 \pm 11*	85 \pm 11*			
DEX	67 \pm 13c	78 \pm 12c*	110 \pm 9b*	107 \pm 9b*	102 \pm 5bc*	95 \pm 6bc*	92 \pm 4bc*	94 \pm 2b*			
LKD	79 \pm 11d	83 \pm 9d	101 \pm 11*	103 \pm 9*	97 \pm 11b*	92 \pm 12b*	92 \pm 13b*	91 \pm 11bc*			
CONTROL/BUT	56 \pm 17abc	61 \pm 22abc	87 \pm 21*	82 \pm 16a*	74 \pm 14a*	63 \pm 17a	62 \pm 20a	61 \pm 18a			
FENT	62 \pm 5ad	64 \pm 8a	101 \pm 14a*	106 \pm 19*	107 \pm 10*	87 \pm 13ac*	87 \pm 18b*	89 \pm 14*			
KET	73 \pm 15	76 \pm 14	107 \pm 11*	106 \pm 8*	107 \pm 10*	94 \pm 8*	95 \pm 7*	99 \pm 10*			
LIDO	83 \pm 14b	86 \pm 12	113 \pm 8*	109 \pm 6*	100 \pm 12*	96 \pm 10*	96 \pm 10*	97 \pm 10*			
DEX	79 \pm 11	89 \pm 9b*	119 \pm 8b*	116 \pm 6*	112 \pm 5a*	105 \pm 5b*	104 \pm 4a*	106 \pm 2b*			
LKD	89 \pm 11bc	91 \pm 8b	109 \pm 10*	111 \pm 9*	105 \pm 10*	102 \pm 12bc*	102 \pm 13*	102 \pm 13*			
CONTROL/BUT	69 \pm 18a	70 \pm 22	100 \pm 20*	97 \pm 18*	90 \pm 17b*	78 \pm 18a	78 \pm 21b	77 \pm 19a			
FENT	34.5 \pm 1.4	35.2 \pm 2.1	35.9 \pm 1.7	35.6 \pm 1.9	35.1 \pm 1.1	35.4 \pm 1.7	36.3 \pm 1.7	36.4 \pm 1.7			
KET	4.6 \pm 0.2	4.7 \pm 0.3	4.8 \pm 0.2	4.7 \pm 0.3	4.7 \pm 0.3	4.7 \pm 0.1	4.8 \pm 0.2	4.9 \pm 0.2			
LIDO	35.8 \pm 2.3	36.0 \pm 2.0	37.0 \pm 2.1ac	36.1 \pm 2.5	37.3 \pm 1.3	36.6 \pm 1.6	36.1 \pm 2.6	35.5 \pm 2.6			
DEX	4.8 \pm 0.3	4.8 \pm 0.3	4.9 \pm 0.3	4.8 \pm 0.3	5.0 \pm 0.2	4.9 \pm 0.2	4.8 \pm 0.4	4.7 \pm 0.3			
LIDO	35.8 \pm 2.0	35.1 \pm 2.0	35.3 \pm 1.5bc	36.4 \pm 1.9	36.0 \pm 1.9	36.4 \pm 2.1	35.4 \pm 2.0	35.6 \pm 1.8			
DEX	35.5 \pm 2.3	34.8 \pm 2.3	35.5 \pm 1.1	35.8 \pm 2.5	36.4 \pm 2.1	35.9 \pm 1.5	35.8 \pm 2.5	36.3 \pm 2.2			
LKD	4.7 \pm 0.3	4.6 \pm 0.3	4.7 \pm 0.1	4.8 \pm 0.3	4.8 \pm 0.3	4.8 \pm 0.2	4.8 \pm 0.3	4.8 \pm 0.3			
CONTROL/BUT	35.0 \pm 1.9	35.4 \pm 2.0	34.5 \pm 1.6b	35.6 \pm 1.4	36.6 \pm 2.2*	36.6 \pm 2.2*	37.0 \pm 2.3*	36.9 \pm 1.9*			
FENT	4.7 \pm 0.3	4.7 \pm 0.3	4.6 \pm 0.3	4.7 \pm 0.2	4.9 \pm 0.2	4.9 \pm 0.3	4.9 \pm 0.3	4.9 \pm 0.2			
KET	36.6 \pm 2.1	36.6 \pm 2.5	37.9 \pm 1.5a	36.7 \pm 1.1	37.1 \pm 0.9	37.3 \pm 1.6	37.9 \pm 1.3	37.3 \pm 2.6			
LIDO	4.9 \pm 0.3	4.9 \pm 0.3	5.0 \pm 0.2	4.9 \pm 0.1	5.0 \pm 0.1	5.0 \pm 0.2	5.0 \pm 0.2	5.0 \pm 0.3			

*Significantly different from baseline values ($p < 0.05$). a, b, c, d, e significantly different among groups ($p < 0.05$).

Table 4 Fe₅₀ (mean ± SD) recorded in isoflurane-anesthetized dogs undergoing ovariohysterectomy receiving either a CRI of fentanyl (FENT), ketamine (KET), lidocaine (LIDO), dexmedetomidine (DEX), lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) or saline 0.9% - butorphanol (CONTROL/BUT)

Group	Time points							
	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7
FENT	1.10 ± 0.24bd	1.12 ± 0.28bd	1.12 ± 0.37b	1.06 ± 0.36bd	1.05 ± 0.33bc	1.01 ± 0.34bc	0.86 ± 0.28be*	0.75 ± 0.31be*
KET	1.43 ± 0.20sc	1.44 ± 0.21ac	1.42 ± 0.23	1.51 ± 0.22ac	1.37 ± 0.15ac	1.32 ± 0.15ac	1.23 ± 0.14cd*	1.24 ± 0.17cd*
LIDO	1.35 ± 0.14cd	1.38 ± 0.17cd	1.44 ± 0.21	1.42 ± 0.25acd	1.32 ± 0.23abc	1.27 ± 0.19cd	1.26 ± 0.16cd	1.24 ± 0.19cd
DEX	1.16 ± 0.26cd	1.16 ± 0.18cd	1.43 ± 0.34*	1.43 ± 0.32ad*	1.38 ± 0.32ac	1.35 ± 0.31ac	1.25 ± 0.27c	1.21 ± 0.26c
LKD	1.01 ± 0.16b	1.00 ± 0.16b	1.12 ± 0.16b	1.02 ± 0.22b	0.98 ± 0.24b	0.91 ± 0.24b	0.83 ± 0.22b*	0.70 ± 0.16b*
CONTROL/BUT	1.74 ± 0.18a	1.73 ± 0.19a	1.80 ± 0.18a	1.82 ± 0.14a	1.74 ± 0.19a	1.69 ± 0.19a	1.64 ± 0.21a	1.65 ± 0.20a

*Significantly different from baseline values (T0) within the group ($p < 0.05$). ^{a,b,c,d} significantly different among groups ($p < 0.05$).

vascular resistance resulting from an α_2 -mediated vasoconstriction in the peripheral blood vessels (Pascoe et al. 2006). Based on previous studies of the cardiovascular effects of dexmedetomidine (Congdon et al. 2013), it is likely that its administration (DEX and LKD groups) increased systemic vascular resistance that would have countered the isoflurane-induced vasodilation.

Short acting opioids such as FENT, a synthetic μ (OP3) agonist, have been used to improve analgesia during general anesthesia while providing inhalant anesthetic-sparing effects. Fentanyl has been associated with good hemodynamic stability, although bradycardia and mild respiratory depression have been reported in dogs (Sano et al. 2006). In a recent study in dogs, MAC_{ISO} was decreased by 3.5% after a loading dose of fentanyl ($5 \mu\text{g kg}^{-1}$) followed by a CRI of $9 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ (Ueyama et al. 2009). These findings are consistent with our study, where at similar doses, a 41.6% overall reduction in ISO requirements was observed. In dogs undergoing unilateral mastectomy, decreases in ISO requirements ranged from 54 to 66% after a CRI of $30 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ of FENT, a three-fold dosage increase in comparison with the current study (Steagall et al. 2006). In the authors' experience, the doses reported here are commonly used during general anesthesia in the canine patient. ISO-sparing effects could have been greater with higher doses of fentanyl, or if used in high-risk patients, or when other anesthetics or analgesics are combined (Ilkiw et al. 1993).

Dexmedetomidine is the most selective α_2 agonist that is commonly used in small animal anesthesia because of its sedative, anxiolytic and analgesic effects (Khan et al. 1999a; Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008). It is also used to reduce the dose rates of other anesthetic agents administered for induction and maintenance of general anesthesia (Khan et al. 1999b; Uilenreef et al. 2008). In the present study, DEX decreased Fe₅₀ by a similar magnitude previously measured in dogs (Pascoe et al. 2006; Campagnol et al. 2007; Uilenreef et al. 2008). However, it is clear that ISO-sparing effects were not as great as previously demonstrated (Pascoe et al. 2006; Campagnol et al. 2007; Uilenreef et al. 2008). This may have been related to the doses employed here, but also because comparisons were made with a control group receiving butorphanol; an agonist at κ (OP1) and antagonist at μ (OP3) opioid receptors that has been shown to decrease the MAC_{ISO} by $20.3 \pm 12.9\%$ (Ko et al. 2000).

Alpha₂ agonists have been documented to produce transient hyperglycemia resulting from alpha₂-receptor-mediated inhibition of insulin release from beta cells (Khan et al. 1999a; Pawson 2008) and, therefore, it was not surprising that glucose concentrations were higher in groups LKD and DEX.

Lidocaine is an amide local anesthetic that has been used as an adjunct of general anesthesia in dogs (Valverde et al. 2004; Wilson et al. 2008). It reduces the MAC of volatile anesthetics in a dose-dependent manner, and without significant cardiovascular changes (Valverde et al. 2004; Wilson et al. 2008). When LIDO was administered to dogs (loading dose of 2 mg kg⁻¹ followed by a CRI of 50 µg kg⁻¹ minute⁻¹), it decreased MAC_{ISO} by 18.7% (Valverde et al. 2004), whereas a 29% reduction was obtained at the same CRI dose even without a loading dose (Muir et al. 2003). In the present study, a reduction of 22.5% (range, 16.8 to 28.3%) in ISO requirement was recorded after a loading dose of 2 mg kg⁻¹ followed by a CRI of 100 µg kg⁻¹ minute⁻¹ which was quite similar to the MAC studies (Muir et al. 2003; Valverde et al. 2004).

Ketamine is a dissociative anesthetic agent with N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonistic properties that has been used to produce ISO-sparing effects and postoperative analgesia (Wagner et al. 2002). It has been demonstrated that a KET CRI reduces the MAC_{ISO} in a dose-dependent fashion (Muir et al. 2003; Solano et al. 2006; Wilson et al. 2008). In the absence of a loading dose, a 10 µg kg⁻¹ minute⁻¹ dose of ketamine reduced the MAC_{ISO} by 25% (Muir et al. 2003). Another study using target-controlled infusion documented MAC_{ISO} reduction from 10.9 to 39.5% in dogs (Solano et al. 2006), similar to the 12.7 to 28.9% reduction in FeIso in this study. Since lidocaine and ketamine have been shown to produce a dose-dependent reduction in MAC_{ISO} (Valverde et al. 2004; Solano et al. 2006), it is clear that higher doses of both drugs could have produced greater ISO-sparing effects. This study could not demonstrate that a significant reduction in ISO requirements in LIDO or KET was associated with a significantly higher blood pressure during surgery when compared with CONTROL/BUT. Lidocaine and ketamine CRIs may provide other benefits like sedation, analgesia or antihyperalgesia in dogs undergoing surgery that the current study design was not able to demonstrate. In addition, recovery times were shorter in these groups when compared with FENT, DEX and/or LKD.

To the authors' knowledge there is no published data about the use of LKD in dogs. In the study presented here, the combination LKD resulted in greater ISO-sparing effects than LIDO, KET and DEX, although to a lesser extent than the sum of the three treatments. An additive effect may result from this protocol due to their different mechanisms of action in the nociceptive pathway (Hendrickx et al. 2008). LIDO is a typical sodium channel blocker that reduces the inhalant MAC by means of its sedative and analgesic effects due to unclear mechanisms (Frölich et al. 2010). Ketamine is a dissociative anesthetic and NMDA receptor antagonist that may prevent central sensitization, opioid-induced hyperalgesia, dependence and tolerance from occurring (Pozzi et al. 2006). Dexmedetomidine is an alpha₂ adrenoreceptor agonist that induces sedation and analgesia by activation of alpha₂ adrenoreceptors in the central nervous system and in the dorsal horn of the spinal cord (Murrell & Hellebrekers 2005). This may explain the profound reduction in FeIso (54.9% and 35.3–59.5%, mean and range, respectively) after LKD in comparison with CONTROL/BUT, KET, LIDO, and at some time points, with DEX. This combination may be useful where opioids are unavailable, however the cardiovascular effects after LKD were similar to DEX. Recovery times (time to extubation, time to first head lift, time to sternal recumbency and time to standing) were longer in DEX and LKD than in other treated groups. In the clinical setting, this may be prevented by the administration of an alpha₂ adrenoreceptor antagonist to antagonize the sedative and cardiovascular effects of dexmedetomidine.

With the exception of LKD and LIDO, there was a significant HR increase at T2 in all groups when compared with baseline. This could be due to intense surgical stimulation and autonomic nervous system activation when traction and ligation of the ovaries were performed. The CONTROL/BUT required the highest concentrations of ISO to suppress such stimulus, accompanied by decreases in arterial blood pressure most likely mediated by isoflurane-induced vasodilation. This study confirmed that the addition of other anesthetic agents administered by CRI decreased FeIso and was accompanied by varying degrees of increased arterial blood pressure.

Conclusion and clinical relevance

At the doses administered, FENT and LKD resulted in greater ISO-sparing effect than did LIDO, KET or

CONTROL/BUT, although this was not observed at all time points. It appeared that the low HR induced by FENT may have contributed to lower arterial pressure than expected from reduced Fentanyl Iso.

Acknowledgements

Eduardo Gutierrez-Blanco was sponsored by a scholarship provided by SEP-PROMEP.

References

- Aguado D, Benito J, Gómez de Segura IA (2011) 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* 189, 63–66.
- Camargo JB, Steagall PV, Minto BW et al. (2011) Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 38, 252–259.
- Campagnol D, Teixeira FJ, Giordano T et al. (2007) Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 68, 1310–1318.
- Columbano N, Secci F, Careddu GM et al. (2012) Effects of lidocaine constant rate infusion on sevoflurane requirement, autonomic responses, and postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy under opioid-based balanced anesthesia. *Vet J* 193, 448–455.
- Congdon JM, Marquez M, Niyom S et al. (2013) Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 464–471.
- Doherty T, Redua MA, Queiroz-Castro P et al. (2007) Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. *Vet Anaesth Analg* 34, 125–131.
- Dyson DH, James-Davies R (1999) Dose effect and benefits of glycopyrrolate in the treatment of bradycardia in anesthetized dogs. *Can Vet J* 40, 327–331.
- Frölich MA, McKeown JL, Worrell MJ et al. (2010) Intravenous lidocaine reduces ischemic pain in healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 35, 249–254.
- Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM et al. (2008) Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 107, 494–506.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC et al. (1993) The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Can J Vet Res* 57, 248–253.
- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM (1999a) Alpha-2 and imidazole receptor agonist. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54, 146–165.
- Khan ZP, Munday IT, Jones RM et al. (1999b) Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers 1: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 83, 372–380.
- Ko JC, Lange DN, Mandsager RE et al. (2000) Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 217, 1025–1028.
- Lin G, Robben JH, Murrell JC et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 141–153.
- Matsubara IM, Oliva VNLS, Gabas D et al. (2009) Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 407–413.
- Muir WW, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, ketamine and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64, 1155–1160.
- Murrell JC, Hellebrekers LJ (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg* 32, 117–127.
- Ortega M, Cruz I (2011) Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Can Vet J* 52, 856–860.
- Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E et al. (2006) Changes in the MAC of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 97–103.
- Pawson P (2008) Sedatives. In: *Small Animal Clinical Pharmacology* (2nd edn). Maddison J, Page S, Church D (eds). Saunders (Elsevier), UK, pp. 113–125.
- Pozzi A, Muir WW, Traverso F (2006) Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *J Am Vet Med Assoc* 228, 53–60.
- Sano T, Nishimura R, Kanazawa H et al. (2006) Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 266–273.
- Solano AM, Pypendop BH, Boscan PL et al. (2006) Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 67, 21–25.
- Steagall PVM, Teixeira FJ, Minto BW et al. (2006) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 229, 522–527.
- Steffey EP, Howland D (1977) Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 38, 1833–1849.
- Ueyama Y, Lerche P, Eppler M et al. (2009) 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* 70, 1459–1464.
- Uilenreef JJ, Murrell JC, McKusick B et al. (2008) Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 35, 1–12.
- Valverde A, Doherty TJ, Hernández J et al. (2004) Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 31, 264–271.
- 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, 72–75.
- Wilson J, Doherty TJ, Egger CM et al. (2008) Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 289–296.

Received 15 August 2012; accepted 6 November 2012.

7.2 Artículo científico número 2. Correo del editor.

De: VAAedoffice@wiley.com
Asunto: Veterinary Anaesthesia and Analgesia - Manuscript VAA-13-0210
Fecha: Mie, 25 de Septiembre de 2013, 17:44
Para: gublan@uady.mx, egublan@gmail.com
Cc: gublan@uady.mx, egublan@gmail.com, josemaurovictoriamora@hotmail.com, ibanvet@gmail.com, csarceo@uady.mx, bgonza@uady.mx, acevedoacm@gmail.com, gabymarin11@hotmail.com, psteagall@gmail.com

25-Sep-2013

Dear Dr. GUTIERREZ-BLANCO,

Your manuscript entitled "Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs" **has successfully been submitted online** and is presently being given full consideration for publication in Veterinary Anaesthesia and Analgesia.

Your manuscript ID is VAA-13-0210.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the Editorial Office with questions. If there are any changes to your mailing or e-mail address, please log into Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/vaa> and edit your user information accordingly.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Centre after logging into <http://mc.manuscriptcentral.com/vaa>

Thank you for submitting your manuscript to Veterinary Anaesthesia and Analgesia.

Yours sincerely,

Cherrylyn Arenga
Veterinary Anaesthesia and Analgesia

Submission Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*.

Manuscript ID: VAA-13-0210


Title: Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs

Authors: GUTIERREZ-BLANCO, EDUARDO
Victoria-Mora, Jose
Ibancovich-Camarillo, Jose
Sauri-Arceo, Carlos
Boljo-Gonzalez, Manuel
Acevedo-Arcique, Carlos
Marin-Cano, Gabriela
Steagall, Paulo

Date Submitted: 25-Sep-2013

 Print  Return to Dashboard

ScholarOne Manuscripts™ v4.13 (patent #7,257,767 and #7,263,655). © ScholarOne, Inc., 2013. All Rights Reserved.
ScholarOne Manuscripts is a trademark of ScholarOne, Inc. ScholarOne is a registered trademark of ScholarOne, Inc.

 Follow ScholarOne on Twitter

[Terms and Conditions of Use](#) - [ScholarOne Privacy Policy](#) - [Get Help Now](#)

Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs

Eduardo Gutierrez-Blanco^{*}, José M Victoria-Mora[♯], Jose A Ibancovich-Camarillo[‡], Carlos H Sauri-Arceo^{*}, Manuel E Bolio-González^{*}, Carlos M Acevedo-Arcique[‡], Gabriela Marin-Cano[♯], Paulo VM Steagall[§]

***Department of Animal Health and Preventive Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Yucatan Autonomous University, Merida, Mexico**

‡Department of Veterinary Anesthesiology, Faculty of Veterinary Medicine. Mexico State Autonomous University, Toluca, Mexico.

♯Department of Veterinary Orthopedics and Traumatology, Faculty of Veterinary Medicine, Mexico State Autonomous University, Toluca, Mexico.

§ Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Montreal, Saint-Hyacinthe, QC, Canada

Correspondence: **Eduardo Gutierrez-Blanco, Department of Animal Health and Preventive Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Yucatan Autonomous University, Km 15.5 road Merida-Xmatkuil, Merida, Yucatan, Mexico**

Tel: +52 999 9423200 Branch 16

Email: gublan@uady.mx

Suggested running title: Postoperative analgesia in dogs

1 XX = Material removed

2

3 **Abstract**

4 **Objective** To evaluate the postoperative analgesic effects of a constant rate infusion (CRI)
5 of either fentanyl (FENT), lidocaine (LID), ketamine (KET), dexmedetomidine (DEX), or
6 the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) in dogs.

7

8 **Study Design** Randomized, prospective, blinded, clinical study.

9

10 **Animals** Fifty four dogs

11

12 **Methods**

13 Anesthesia was induced with propofol and maintained with isoflurane in 100% oxygen.

14 Treatments were delivered as a CRI after bolus administration and given until the end of

15 surgery. At that time point, doses were decreased, and administered in the postoperative

16 period for 4h as follows: saline 0.9%/butorphanol (butorphanol 0.4 mg/kg IV after

17 induction, saline 0.9% CRI, CONTROL/BUT); FENT ($2.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$); ketamine ($10 \mu\text{g}$

18 $\text{kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$), lidocaine ($25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$); dexmedetomidine ($1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$); or a

19 combination of LKD at the aforementioned doses. Postoperative analgesia was evaluated

20 using three different pain scales (Glasgow composite pain scale, University of Melbourne

21 pain scale, and numerical rating scale) up to 24h after surgery. Rescue analgesia was

22 provided with morphine and carprofen. Data were analyzed using Friedman or Kruskal-

23 Wallis test with appropriate post-hoc testing ($P < 0.05$).

24 **Results**

25 Groups (n) that required rescue analgesia included CONTROL (8), KET (3), DEX (2), and
26 LID (2). There was a significantly higher incidence of treatment failure in
27 CONTROL/BUT when compared with other groups. LKD pain scores were significantly
28 decreased at different time points than other treatments. Overall, CONTROL/BUT pain
29 scores were significantly higher than FENT, DEX and LKD, but not than KET or LIDO at
30 1h. Fentanyl and LKD sedation scores were higher than CONTROL at 1h.

31

32 **Conclusions and Clinical Relevance**

33 The combination LKD resulted in adequate postoperative analgesia. Lidocaine,
34 CONTROL/BUT, KET and DEX may not be effective for treatment of postoperative pain
35 in dogs undergoing ovariohysterectomy.

36 **Key words:** *analgesia; constant-rate-infusion; pain scales; dog*

37

38 **Introduction**

39 Drugs such as fentanyl, lidocaine, ketamine and/or dexmedetomidine have been commonly
40 administered to provide inhalant anesthetic-sparing effects and perioperative analgesia in
41 dogs (Wagner et al. 2002; Steagall et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Ortega
42 & Cruz 2011; Columbano et al. 2012; Gutierrez-Blanco et al. 2013). However, there is
43 limited information available on the efficacy and early post-operative analgesic effects
44 provided by these agents when given alone, or in combination, as a constant rate infusion
45 (CRI) to dogs undergoing surgery.

46 The first part of this study reported the isoflurane-sparing and cardiovascular effects
47 of a CRI of either fentanyl (FENT), lidocaine (LIDO), ketamine (KET), dexmedetomidine
48 (DEX), or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD) in dogs
49 undergoing ovariohysterectomy (Gutierrez-Blanco et al. 2013). The second part of the
50 study aimed to evaluate postoperative analgesic effects provided by the aforementioned
51 treatments in the same population of dogs. The authors hypothesized that treated groups
52 would present lower pain scores when compared with a control group treated with
53 butorphanol (CONTROL/BUT).

54

55 **Materials and methods**

56 *Animals*

57 Fifty four client-owned mixed-breed nonpregnant and nonaggressive dogs (age 1 to 6 years
58 old) were enrolled in a randomized, prospective, blinded clinical study after owner's
59 written consent was obtained. The dogs were in anestrus and considered to be healthy based

60 on medical history, physical examination, CBC and serum biochemical analysis. Exclusion
61 criteria included dogs with abnormal laboratory data, cardiac arrhythmias, or that were
62 obese (body condition score greater than 6/9) or any clinical signs of systemic disease were
63 not included in the study. The study protocol was approved by the Animal Care Committee
64 XX (protocol number XX).

65 ***Procedure***

66 The anesthetic procedure has been previously reported (Gutierrez-Blanco et al. 2013).
67 Briefly, food but not water was withheld for 10 hours before anesthesia. A 20-gauge
68 catheter (XX) was aseptically placed into the cephalic vein and anesthesia was induced
69 with intravenous administration of 6 mg kg⁻¹ of propofol (XX). After intubation was
70 performed, dogs were connected to a rebreathing system and isoflurane (XX) and 100%
71 oxygen was provided for maintenance of anesthesia. A thermal warming blanket was used
72 to maintain body temperature between 37–38°C. Anesthetic monitoring included invasive
73 systolic, mean and diastolic blood pressure, electrocardiogram, pulse oximetry and
74 capnography using a multiparametric monitor (XX) (Gutierrez-Blanco et al. 2013). All
75 surgeries were performed by a single trained surgeon (XX). A ventral midline incision was
76 made over the skin, subcutaneous tissue and the aponeurosis of the rectus abdominis
77 muscle, and a modified 3-clamp technique was employed. The abdominal wall was closed
78 with no greater than appositional tension using a simple continuous pattern of absorbable
79 sutures and the skin was closed in a simple interrupted pattern.

80

81 ***Treatments***

82 Five minutes after induction of anesthesia, a loading dose (LD) was administered and
83 treatments were started immediately after as a CRI, and using an infusion device (XX). At
84 the end of surgery, dosage regimens were decreased, and treatments were administered for
85 another 4h as follows:

86

- 87 ▪ Group FENT (n=10): A loading dose ($5 \mu\text{g kg}^{-1}$) of fentanyl (XX) followed by a
88 CRI of $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ during surgery, and then $2.5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ afterwards;
- 89 ▪ Group KET (n=8): A loading dose (1mg kg^{-1}) of ketamine (XX) followed by a CRI
90 of $40 \mu\text{g kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$ during surgery; and then $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$ afterwards;
- 91 ▪ Group LIDO (n=9): A loading dose (2mg kg^{-1}) of lidocaine (XX) followed by a
92 CRI of $100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$ during surgery; and then $25 \mu\text{g kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$ afterwards;
- 93 ▪ Group DEX (n=8): A loading dose ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$) of dexmedetomidine (XX) followed
94 by a CRI of $3 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ during surgery; and then $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$ afterwards;
- 95 ▪ Group LKD (n=10): A loading dose (2mg kg^{-1}) of lidocaine followed by a CRI of
96 $100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$; a loading dose (1mg kg^{-1}) of ketamine followed by a CRI of $40 \mu\text{g}$
97 $\text{kg}^{-1} \text{minute}^{-1}$ and a loading dose ($1 \mu\text{g kg}^{-1}$) of dexmedetomidine followed by a CRI of $3 \mu\text{g}$
98 $\text{kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$. Dosage regimens were then decreased as described in groups LIDO, KET,
99 DEX, and were administered in combination.
- 100 ▪ Group CONTROL/BUT (n=9): A loading dose (0.4mg kg^{-1}) of IV butorphanol
101 (XX) followed by a constant rate infusion of saline 0.9% during surgery; and then 2ml kg^{-1}
102 hour^{-1} afterwards.

103 The surgical procedure began 45 minutes after the administration of bolus.

104 *Assessment of sedation and postoperative pain*

105 The dogs were admitted to the veterinary teaching hospital approximately 16-18 hours
106 before surgery, and were allowed to interact with the observer (XXX) for at least an hour in
107 a calm and silent environment. The degree of sedation and pain was assessed approximately
108 90 minutes prior to the induction of anesthesia (time 0) and at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,
109 12, 16, 18, 20, 22 and 24 hours after the end of surgery by the observer who was blinded to
110 the analgesic treatments. Postoperative pain scores were evaluated according to the short
111 form of Glasgow composite pain score (GCPS), The University of Melbourne pain scale
112 (UMPS), and a numerical rate scaling (NRS).

113 The short form of GCMPS

114 (<http://www.gla.ac.uk/schools/vet/research/painandwelfare/downloadacutepainquestionnaire/>
115 e/) includes 30 descriptor options within 6 behavioral categories. Within each category, the
116 descriptors are ranked numerically according to their associated pain. The maximum pain
117 score is achieved with 24 points. For pain scoring, the observer recorded the descriptor
118 within each category which best fitted the dog's behavior or condition at that time point.
119 Posture, movement and reactions were recorded after wound palpation. The UMPS
120 includes multiple descriptors in six categories of data or behaviors associated with response
121 to pain. Categories include physiological data, response to palpation, activity, mental status,
122 posture, and vocalization. A maximum score is achieved with 27 points (Firth & Haldane
123 1999). The NRS was derived by using 100 mm lines that were divided by 10, and
124 numbered accordingly (Mathews et al. 2013). No pain was marked as "0" and the worst
125 pain that the observer imagined could ever come from an ovariohysterectomy as "10". The

126 investigator scored a whole number between 0-10 according to the degree of pain perceived
127 to the experienced by the dog.

128 For pain scoring, the dog was examined without being removed from her cage and
129 without being disturbed. Then, while observing the dog's reaction and behavior, the
130 observed greeted the dog by calling its name. The animal was approached, spoken to, and
131 the cage door opened. The patient was gently handled, auscultated for heart and respiratory
132 rate, petted, encouraged to walk and to move around. The incision site, surrounding skin
133 and abdomen were palpated, and pain scores were recorded.

134 Sedation was also scored using the NRS, where fully conscious and alertness was scored as
135 "0" and unconsciousness as "10". In addition to pain, postoperative care included
136 monitoring of temperature, blood pressure, heart and respiratory rate, the administration of
137 food and water 1 hour after surgery and emptying of urinary bladder, if needed. Dogs were
138 walked outside the facilities for urination and defecation at least every 4 hours.

139 ***Rescue analgesia***

140 Rescue analgesia was provided with intramuscular and subcutaneous administration of
141 morphine (0.5 mg kg^{-1}) and carprofen (4 mg kg^{-1}), respectively, if NRS pain scores were \geq
142 4 during postoperative monitoring, or UMPS pain scores were ≥ 10 , or if GCPS pain scores
143 were ≥ 9 . Timing of rescue analgesia was recorded. Data collected after rescue analgesia
144 were not included in the statistical analysis. Dogs were reassessed after 20 minutes after
145 intervention analgesia in order to assure adequate pain relief. A second dose of morphine
146 was part of the protocol, but none of dogs required it. At hospital discharge, dogs were
147 prescribed oral carprofen (4 mg kg^{-1}) every 24h for three days.

148 *Statistical analysis*

149 Nonparametric data was reported as median and range. Statistical analysis was performed
150 using a statistical software package (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc., San Diego,
151 CA, USA). The Shapiro-Wilk test was used for normality analysis of the parameters.
152 Within each group, changes in nonparametric data with time were analyzed using Friedman
153 test followed by Dunn's multiple comparison test, respectively, when a significant
154 difference was detected. Nonparametric data were analyzed using the Kruskal–Wallis test,
155 followed by Dunn's multiple comparison post-test when appropriate. Differences in
156 incidence of treatment failure were analyzed using the Fisher exact test. Significance was
157 defined at $p < 0.05$.

158

159 **Results**

160 None of the dogs demonstrated any indication of pre-existing pain or sedation before
161 surgery, therefore baseline pain and sedation scores did not differ among treatments. Eight
162 dogs that received CONTROL/BUT (88.2%) required rescue analgesia at 1h. In addition,
163 three dogs in the KET group (37.5%), two in the DEX group (25%), and two in the LIDO
164 group (22.2%) also received intervention analgesia. There was significantly higher
165 incidence of treatment failure in CONTROL/BUT when compared with other groups
166 (Table 1). Comparisons were not performed between CONTROL/BUT and other
167 treatments after 1h due to the high incidence of rescue analgesia in the control group; data
168 were excluded from analysis after intervention analgesia. Dogs were considered to be
169 comfortable after administration of rescue analgesia.

170 When using the GCPS, CONTROL/BUT pain scores were significantly greater than DEX
171 and LKD at 1h, KET pain scores were significantly higher than DEX at 20h; and LKD pain
172 scores were significantly lower than FENT at 24h. Within groups, pain scores were
173 significantly increased from baseline in CONTROL/BUT at 1h; in FENT at 1h, 9h and 12h;
174 in LIDO at 2h and 9h; in DEX at 1, 8, 9, 10, 11 and 12h (Table 2).

175 When using the UMPS, LKD pain scores were significantly lower than CONTROL/BUT at
176 1h, than KET at 2 and 3h, and when compared with FENT at 6h, 7h, 10, 11, 16h and 18h.
177 FENT pain scores were significantly greater than KET at 18 and 22h. Within groups, pain
178 scores were significantly increased from baseline in CONTROL/BUT at 1h, and in FENT
179 at 7h (Table 2).

180 When using NRS, LKD pain scores were significantly lower than CONTROL/BUT at 1h,
181 than FENT at 5, 6, and 7h, than LIDO at 2h, than KET at 4 and 6h, and when compared
182 with DEX at 8 and 10h. CONTROL/BUT pain scores were significantly higher than DEX
183 and FENT at 1h. Within groups, pain scores were significantly increased from baseline in
184 CONTROL/BUT at 1h; in FENT between 5 and 22h, with the exception at 20h; in LIDO at
185 3h; in DEX at 9 and 10h (Table 2).

186 FENT and LKD sedation scores were significantly higher than CONTROL/BUT at 1h
187 (Table 3). Within groups, CONTROL/BUT sedation scores were significantly increased at
188 1h; from 1 to 5h in LKD, from 1 to 3h in LIDO, from 1 to 4h in FENT, and from 1 to 2h in
189 KET, when compared to baseline values.

190

191 **Discussion**

192 In general, the results of the present study indicated that a CRI of LKD is associated with
193 significant lower pain scores than other treated groups when using the NRS, or than
194 CONTROL/BUT and FENT using the GCPS, or than CONTROL/BUT, KET and FENT
195 using the UMPS. However, LKD was not significantly different than FENT or DEX during
196 the infusion period (4h after surgery). In addition, the incidence of rescue analgesia was
197 significantly lower in all treated groups when compared with CONTROL/BUT. However,
198 pain scores were not significantly decreased in KET and LIDO than in CONTROL/BUT at
199 1h.

200 Fentanyl is a short-acting opioid that produces analgesia by binding to opioid
201 receptors within the central and peripheral nervous system (Mathews et al. 2013). A CRI of
202 fentanyl is considered to be the cornerstone for the treatment of perioperative pain in canine
203 practice (Wagner et al. 2002, 2010, Mathews et al. 2013). In one study where a fentanyl
204 CRI ($2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$, IV) was administered to dogs after forelimb amputation, the highest
205 UMPS were 4.61 ± 0.79 (mean \pm SD; 0-10 range) during the first four hours
206 postoperatively (Wagner et al. 2002). Dogs in the present study had lower pain scores (3.5,
207 1-5; median, range) in the FENT group perhaps due to the mild to moderate nature of pain
208 after an ovariohysterectomy when compared with a limb amputation. It is not surprising
209 that pain scores in FENT were significantly increased when compared with baseline after
210 the end of the infusion period. Fentanyl has a rapid onset and a short duration of action,
211 therefore a CRI is required to sustain its plasma concentrations and analgesic effects (Sano
212 et al. 2006). According to the dosage regimens administered and the incidence of rescue
213 analgesia, our results demonstrated that a fentanyl CRI provides adequate postoperative

214 analgesia after ovariohysterectomy in dogs. However, some dogs in FENT could have been
215 administered more analgesics that would have reduced their postoperative pain scores in
216 comparison with LKD and baseline values. In the clinical setting, a fentanyl CRI should be
217 given until postoperative pain is controlled.

218 Ketamine is a non-competitive antagonist of the N-methyl D-aspartate (NMDA)
219 receptors that may prevent central sensitization and cumulative depolarization (“wind-up”)
220 from occurring (Pozzi et al. 2006). Sub-anesthetic doses of ketamine have been used as an
221 adjunctive analgesic agent in dogs (Slingsby & Waterman-Pearson 2000; Wagner et al.
222 2002; Sarrau et al. 2007) and humans (Bell et al. 2005). In dogs, dosage regimens usually
223 consist of administering a loading dose (0.15-0.7 mg kg⁻¹) followed by a CRI (2-10 µg kg⁻¹
224 minute⁻¹) (Wagner et al. 2002; Sarrau et al. 2007). Ketamine has improved feeding behavior
225 when administered as a CRI in dogs after mastectomy (Sarrau et al. 2007) but did not
226 provide an opioid-sparing effect nor induced better analgesia than a control group receiving
227 morphine intravenously. In the present study, pain scores in KET were not significantly
228 different than CONTROL/BUT and the drug did not provide adequate analgesia in 37.5%
229 of dogs that required rescue analgesia. Higher pain scores were recorded in KET when
230 compared to DEX and LKD at different time points. According to the UMPS, pain scores
231 in KET were lower when compared to FENT at 18 and 22h possibly due to selection bias.
232 This may have occurred because three dogs in KET had been already administered
233 intervention analgesia, and excluded from further statistical analysis. This could also
234 explain why temporal changes were not observed in KET. On the other hand, analysis bias
235 would have been observed if dogs had not been excluded after intervention analgesia.

236 Ketamine might be used as part of a multimodal analgesic approach but not as a sole
237 method of providing pain relief in dogs after surgery (Wagner et al. 2002, Sarrau et al.
238 2007).

239 Intravenous lidocaine has been used in an attempt to provide analgesia in humans
240 (Marret et al. 2008; McCarthy et al. 2010) and in dogs (Smith et al. 2004; MacDougall et
241 al. 2009). According to the NRS in this study, LIDO presented higher pain scores than
242 LKD at 2h. Pain scores were significantly higher when compared to baseline during the
243 infusion period. Two dogs required rescue analgesia in LIDO (22.2%). To the authors`
244 knowledge, there are no published data on the administration of lidocaine CRI during the
245 postoperative period in dogs, and comparisons can be difficult. A CRI of LIDO provided
246 postoperative analgesia similar to morphine CRI after ophthalmologic surgery in dogs
247 when given a LD (1 mg kg^{-1}) followed by a CRI ($25 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$) (Smith et al. 2004).
248 However, only four dogs were used in that pilot study and treatment failure was observed in
249 two of these dogs. Lidocaine did not produce electrical antinociception even at higher doses
250 than used in this study ($50\text{-}100 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$) when compared to a control group
251 (MacDougall et al. 2009). At the doses administered, LIDO provided limited analgesic
252 effects if one considers that some dogs required rescue analgesia, and pain scores were not
253 significantly lower than CONTROL/BUT at 1h.

254 Dexmedetomidine is a highly selective α_2 -receptor agonist that exhibits sedative
255 and analgesic effects by activating its receptors within the brainstem and in the dorsal horn
256 of the spinal cord (Murrell & Hellebrekers 2005). The administration of a CRI of DEX has
257 been reported in dogs (Pascoe et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Van

258 Oostrom et al. 2011; Lervik et al. 2012; Gutierrez-Blanco et al. 2013). The postoperative
259 analgesic effects of a DEX CRI ($25 \mu\text{g m}^{-2}$, equivalent to $1 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$) have been
260 studied in a clinical trial (Valtolina et al. 2009). The incidence of treatment failure in that
261 study was 27.5% whereas in the present study 25% of dogs receiving DEX required rescue
262 analgesia. At the doses administered, pain scores were significantly lower with DEX when
263 compared with CONTROL/BUT at 1h (GCPS and NRS) or KET at 20h (GCPS). However,
264 if one considers treatment failure and significant temporal changes even after exclusion of
265 dogs receiving intervention analgesia, DEX failed to provide satisfactory analgesia in all
266 dogs after ovariohysterectomy.

267 To the authors' knowledge, this is the first study that reports the postoperative
268 analgesic effects of a CRI of LKD in dogs. It provided significantly lower pain scores than
269 other treated groups, and may be considered as an alternative therapy for treatment of pain
270 where opioids are not available. Indeed, none of the dogs receiving LKD required rescue
271 analgesia. Significant temporal changes were not observed within this group. Multimodal
272 analgesia is a technique based on the administration of analgesic drugs with different
273 mechanisms of action (Kehlet and Dahl 1993) which could explain the benefit of using
274 LKD in the clinical setting. The synergy between these various pharmacological agents
275 allows clinicians to use lower doses of each drug, and therefore the risk of adverse effects is
276 lower.

277 Changes in animal behavior in response to pain can be difficult to interpret after
278 surgery, and for this reason more than one scoring system should be used for adequate pain
279 assessment (Holton et al. 2001). This study employed three different pain scales (GCMPS,

280 UMPS and NRS) that were able to identify differences among treated groups and to test the
281 hypothesis of the study. NRS has been considered suitable for assessing pain in the clinical
282 setting (Anil et al. 2002) and it is as reliable and reproducible as visual analog scale (VAS)
283 and simple descriptive scale (SDS) (Holton et al. 1998). In addition, NRS was considered
284 appropriate for this study because there was a dynamic and interactive approach (i.e wound
285 palpation) with the dog before pain scoring, and a single experienced observer (XX)
286 recorded all scores in order to avoid inter-observer variability. The UMPS was developed to
287 evaluate postoperative pain on the basis of the assessments of behavior and physiological
288 categories (Firth & Haldane 1999). Finally, the GCPS is a scale based on behavioral signs
289 believed to characterize pain in dogs (Holton et al. 2001). Independent of the pain scaling
290 employed herein, it is clear that using lower cut-off points for provision of rescue analgesia
291 could have resulted in higher incidence of treatment failure in this study.

292 Sedation scores were included in the study reported here because the dog's level of
293 consciousness could inevitably affect pain assessment. Sedation scores were significantly
294 higher in FENT and LKD when compared with CONTROL/BUT at 1h. However, a stress
295 and pain-free recovery from anesthesia has been associated with high sedation scores in
296 dogs receiving analgesics (Firth & Haldane 1999). This could be the case for dogs in FENT
297 and LKD in comparison to CONTROL/BUT where almost 90% of patients required rescue
298 analgesia at that time point.

299

300 **Conclusion and clinical relevance**

301 Butorphanol must not be used as a sole agent and at a single dose for pain management in
302 dogs undergoing ovariohysterectomy. At the doses administered, LKD resulted in lower
303 pain scores and better postoperative analgesia than other treated groups. LKD and FENT
304 provided adequate analgesia during the infusion period. LIDO, KET and DEX may not be
305 effective as a sole analgesic for treatment of postoperative pain in dogs after
306 ovariohysterectomy.
307

Table 1. Number of dogs per group requiring rescue analgesia over time after ovariohysterectomy and receiving either a constant rate infusion of fentanyl (FENT), lidocaine (LID), ketamine (KET), dexmedetomidine (DEX), a combination of lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD), or saline 0.9% with a loading dose of butorphanol after induction (CONTROL/BUT). Treatments were infused for 4 hours after surgery. *Significantly different from all other treated groups.

Treatment	Time points (hours)																		Total	%
	Baseline	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	18	20	22	24		
FENT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10	0
KET	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3/8	37.5
LID	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2/9	22.2
DEX	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2/8	25
LKD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/10	0
CONTROL/BUT	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8/9	88.9*

Table 2. Median (range) of the Glasgow composite pain scale (GCPS), the University of Melbourne pain scale (UMPS) and the numerical rate scaling (NRS) in dogs after ovariohysterectomy. Animals received a constant rate infusion of either fentanyl (FENT), lidocaine (LIDO), ketamine (KET), dexmedetomidine (DEX), a combination of lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD), or saline 0.9% with a loading dose of butorphanol after induction of anesthesia (CONTROL/BUT). Baseline values were recorded 90 minutes before induction of anesthesia. Treatments were infused for 4 hours after surgery. *Significantly different from baseline values^{a,b,c,d} significantly different among groups ($p < 0.05$).

Pain Scale	Treatment	Time points (hours)																	
		Baseline	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	18	20	22	24
GCPS	FENT	0 (0-3)	2.5 [*] (1-4)	1 ^{ac} (1-2)	1 (1-4)	2 (1-2)	2 (1-4)	2 (1-5)	2 (1-4)	1.5 (1-2)	2 [*] (1-6)	2 (1-4)	2 (1-5)	2 [*] (1-5)	2 (1-4)	2 (0-3)	2 (1-4)	1.5 (1-4)	1.5 ^b (1-4)
	KET	1 (0-2)	2 (1-7)	2.5 (1-4)	2.5 (1-4)	2 (1-4)	2.5 (1-6)	2.5 (1-4)	3 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (0-1)	1 (0-1)	1 ^a (0-1)	1 (0-1)	1 (0-2)
	LID	0 (0-2)	2 (1-7)	3 [*] (1-6)	2 (1-6)	2 (1-4)	1 (0-7)	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (0-3)	2 [*] (1-4)	1 (0-3)	1 (0-4)	2 (0-3)	2 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-3)
	DEX	0 (0-3)	2 ^{ac*} (1-3)	2 (1-2)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	3 [*] (1-4)	2 [*] (2-3)	2 [*] (2-5)	3 [*] (2-5)	2 [*] (2-4)	2 (2-3)	2 (2-2)	2 ^b (2-3)	1.5 (1-3)	1 (0-2)
	LKD	0 (0-1)	1.5 ^a (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (1-2)	1.5 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-2)	2 (0-2)	2 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 ^a (0-1)
	CONTROL/BUT	0 (0-1)	7 ^{b*} (3-9)	6 (4-8)	6 (3-9)	4 (4-4)	2 (2-2)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)
UMPS	FENT	2 (2-5)	3 (1-9)	2 (1-8)	2 (0-8)	3.5 (1-5)	5 (2-6)	4 ^b (1-9)	6 ^{b*} (2-7)	3 (0-5)	3.5 (1-13)	4.5 ^b (1-7)	4.5 ^b (0-9)	3 (2-6)	3.5 ^b (2-5)	4.5 ^b (2-6)	3 (0-7)	3 ^b (1-7)	2.5 (1-6)

	KET	3 (1-6)	4 (1-12)	4.5 ^b (2-6)	4 ^b (2-8)	4.5 (2-7)	3.5 (0-8)	3 (1-6)	2 (0-3)	2 (2-3)	2 (2-4)	3 (2-4)	1 (1-4)	2 (1-5)	2 (1-3)	1 ^{ac} (0-2)	1 (0-2)	1 ^{ac} (0-2)	1 (0-3)	
	LID	2 (2-4)	3 (1-5)	3 (2-4)	2.5 (2-5)	2 (2-9)	3 (1-4)	3 (2-6)	2 (0-6)	4 (1-5)	4 (0-5)	2 (0-5)	3 (0-5)	2 (0-5)	2 (2-5)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	2 (0-4)	
	DEX	1 (1-4)	3.5 (0-7)	3 (0-8)	3 (0-7)	3 (1-6)	3 (1-5)	6 (2-7)	4 (2-6)	4 (2-9)	4 (2-6)	4 (2-8)	4 (2-5)	4 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-5)	2 (2-4)	3 (1-4)	3 (1-5)	
	LKD	2.5 (1-3)	2 ^a (1-4)	2 ^a (1-3)	2 ^a (1-2)	2 (0-3)	2.5 (0-4)	2 ^a (0-4)	2 ^a (0-4)	3 (0-4)	2 (0-4)	2 ^a (0-4)	1.5 ^a (0-3)	2 (0-4)	1.5 ^a (0-4)	1 ^a (0-4)	1.5 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-5)	
	CONTROL/BUT	2 (1-2)	8 ^{b*} (3-9)	6 (6-6)	4 (4-4)	4 (4-4)	3 (3-3)	3 (3-3)	4 (4-4)	1 (1-1)	1 (1-1)	5 (5-5)	1 (1-1)	1 (1-1)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	1 (1-1)	2 (2-2)	
NRS	FENT	0 (0-0)	1 ^{acd} (1-4)	1 (0-3)	1 (0-4)	2 (0-3)	2.5 ^{b*} (1-3)	2 ^{bc*} (1-3)	2.5 ^{b*} (1-4)	2 [*] (0-3)	2 [*] (0-4)	2 [*] (0-4)	2 [*] (1-3)	2.5 [*] (1-4)	2 [*] (1-4)	2 [*] (1-4)	2 (1-4)	2 ^{b*} (1-5)	1.5 ^b (1-5)	
	KET	0 (0-0)	2.5 (0-6)	2.5 (1-3)	3 (1-4)	3 ^b (1-4)	2.5 (1-6)	2.5 ^b (1-5)	1 (1-5)	1 (1-4)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	0 (0-1)	0 ^a (0-0)	0 ^a (0-0)	
	LID	0 (0-0)	2 (1-4)	2 ^b (1-5)	2 [*] (1-5)	2 (1-3)	1 (0-3)	2 (1-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-3)
	DEX	0 (0-0)	1.5 ^{ac} (1-3)	2 (1-2)	1 (0-2)	1 (1-2)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 ^b (1-3)	2 [*] (1-3)	2 ^{b*} (1-4)	1.5 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-4)	1.5 (0-3)	1.5 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)
	LKD	0 (0-0)	1 ^a (0-1)	1 ^a (0-1)	1 (0-2)	1 ^a (0-2)	1 ^a (0-2)	1 ^a (0-2)	1 ^a (0-2)	1 ^a (0-2)	1 ^a (0-2)	1 (0-2)	1 ^a (0-2)	1 (0-2)	1 [*] (0-2)	0.5 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	0.5 (0-3)
	CONTROL/BUT	0 (0-0)	6 ^{b*} (4-8)	4 (4-4)	4 (4-4)	3 (3-3)	2 (2-2)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	3 (3-3)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)

Table 3. Median (range) of sedation scores using a numerical rating scaling (NRS) in dogs after ovariohysterectomy. Animals received a constant rate infusion of either fentanyl (FENT), lidocaine (LIDO), ketamine (KET), dexmedetomidine (DEX), a combination of lidocaine-ketamine-dexmedetomidine (LKD), or saline 0.9% with a loading dose of butorphanol after induction of anesthesia (CONTROL/BUT). Baseline values were recorded 90 minutes before induction of anesthesia. Treatments were infused for 4 hours after surgery. *Significantly different from baseline values. ^{a,b,c} significantly different among groups ($p < 0.05$).

Treatment	Time points (hours)																	
	Baseline	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	16	18	20	22	24
FENT	0	8.0 ^{ac*} (6-8)	6.5* (5-8)	6.5* (4-7)	6.0* (2-7)	4.5 (2-6)	3.5 (0-6)	3.0 (0-5)	2.0 (0-5)	0 (0-5)	0 (0-1)	0 (0-3)	0 (0-1)	0	0	0	0	0
KET	0	6.5* (4-8)	7.0* (4-7)	5.5 (3-7)	5.0 (2-6)	4.5 (1-5)	3.5 (1-5)	3.0 (0-4)	2.0 (0-4)	1.0 (0-4)	1.0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-2)	0	0	0
LID	0	7.0* (3-8)	6.0* (2-7)	5.0* (2-6)	4.0 (0-5)	3.0 (0-5)	2.0 (0-4)	2.0 (0-3)	1.0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0	0	0	0	0	0
DEX	0	6.5* (5-9)	6.0* (3-9)	5.0* (3-9)	5.0 (2-8)	4.0 (1-7)	2.0 (1-6)	1.0 (1-5)	1.0 (0-5)	1.0 (0-4)	0 (0-4)	0 (0-3)	0 (0-2)	0	0	0	0	0
LKD	0	7.5 ^{a*} (5-9)	7.0* (5-8)	7.0* (5-8)	5.5* (4-7)	4.5* (3-7)	4.5 (1-5)	3.0 (0-4)	2.0 (0-4)	0.5 (0-3)	0.5 (0-3)	0 (0-2)	0 (0-1)	0	0	0	0	0
CONTROL/BUT	0	5.0 ^{b*} (3-5)	2.0 (2-2)	3.0 (3-3)	2.0 (2-2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

References

- Anil SS, Anil L, Deen J (2002) Challenges of pain assessment in domestic animals. *J Am Vet Med Assoc* 220, 3313-319.
- Bell RF, Dahl JB, Moore RA et al. (2005) Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesth Scand* 49, 1405-1428.
- Columbano N, Secci F, Careddu GM et al. (2012) 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* 193, 448-455
- Firth AM, Haldane SL (1999) Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 214, 651-659.
- Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA et al. (2013) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* doi: 10.1111/vaa.12079.
- Holton LL, Scott EM, Nolan AM et al. (1998) Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 217, 685-690.
- Holton LL, Reid J, Scott EM et al. (2001) Development of a behavior-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec* 148, 525-531.
- Kehlet H, Dahl JB (1993) The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 77, 1048-1056.
- Lervik A, Haga HA, Ranheim B et al. (2012) The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 414-425.
- Lin G, Robben JH, Murrel JC et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 141-153.

- MacDougall LM, Hethey J, Livingston A et al. (2009) Antinociceptive, cardiopulmonary, and sedative effects of five intravenous infusion rates of lidocaine in conscious dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 512-522.
- Marret E, Rolin M, Beaussier M et al. (2008) Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 95, 1331-1338.
- Mathews K, Kronen P, Lascelles BDX, Nolan A, Robertson SA, Steagall PVM, Wright B, Yamashita K (2013) WSAVA guidelines for recognition, assessment and treatment of pain in animals. Submitted to *Journal of Small Animal Practice*.
- McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS (2010) Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. A systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 70, 1149-1163.
- Murrell J, Hellebrekers L (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg* 32, 117-127.
- Ortega M, Cruz I (2011) Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Can Vet J* 52, 856-860.
- Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E et al. (2006) Changes in the MAC of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 97-103.
- Pozzi A, Muir WW, Traverso F (2006) Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *J Am Vet Med Assoc* 228, 53-60.
- Sano T, Nishimura R, Kanazawa H et al. (2006) Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 266-273.
- Sarrau S, Jourdan J, Dupuis-Soyris F et al. (2007) Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behavior in bitches undergoing mastectomy. *J Small Anim Pract* 48, 670-676.

- Slingsby LS, Waterman-Pearson AE (2000) The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy – a comparison between pre- or post-operative administration. *Res Vet Sci* 69, 147-152.
- Smith LJ, Bentley E, Shih A et al. (2004) Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study. *Vet Anaesth Analg* 31, 53-63.
- Steagall PVM, Teixeira FJ, Minto BW et al. (2006) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 229, 522-527.
- Uilenreef JJ, Murrel JC, McKusick B et al. (2008) Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 35, 1-12.
- Valtolina C, Robben JH, Uilenreef J et al. (2009) Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 369-383.
- Van Oostrom H, Doornenbal A, Schot A et al. (2011) Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. *Vet J* 190, 338-344.
- 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, 72-75.

CAPÍTULO VIII

Discusión

8.1 Analgesia transquirúrgica

Los resultados del presente estudio demuestran que todos los tratamientos se asociaron con una disminución significativa de los requerimientos de ISO, en comparación con el grupo control, esto de acuerdo con la hipótesis planteada para este estudio. Sin embargo, este efecto reductor en los requerimientos de ISO no siempre proveyó mejor estabilidad cardiovascular durante la anestesia y cirugía. La bradicardia de origen vagal inducida por FENT pudo contrarrestar un posible incremento en la presión arterial que se esperaría al reducir los requerimientos del ISO. Es importante señalar que, para cualquier interpretación de los datos obtenidos en el presente estudio, todas las comparaciones se hicieron con un grupo al cual se le administró butorfanol, fármaco que produce reducción de la CAM en perros (Ko et al. 2000), lo cual podría asociarse o no a una mejora en la función cardiovascular.

Los valores de frecuencia cardiaca fueron menores en el grupo FENT en comparación con los otros grupos con la excepción de DEX y LKD durante la cirugía. Como se ha mencionado con anterioridad, es bien conocido que los opioides pueden inducir un incremento en el tono vagal conduciendo a la bradicardia (Steagall et al. 2006). Adicionalmente, se ha demostrado que la administración de anticolinérgicos se requiere con frecuencia para mejorar la presión sanguínea, ya sea para tratar la bradicardia inducida por el opioide o para prevenirla (Ilkiw et al. 1993; Dyson & James-Davies 1999). Considerando el escenario anterior, podrían haber sido evidentes una mejora en la presión arterial y en otras variables cardiovasculares en el grupo FENT, tal como ha sido observado clínicamente (Steagall et al. 2006). La FC no fue diferente en todos los tiempos quirúrgicos entre los grupos FENT, DEX y LKD, ya que la dexmedetomidina induce una bradicardia fisiológica barorrefleja, debido a una vasoconstricción mediada por agonismo de los

receptores α_2 adrenérgicos en los vasos sanguíneos periféricos. Este efecto probablemente condujo a un incremento en la resistencia vascular sistémica (Pascoe et al. 2006) De hecho, la administración de dexmedetomidina (en los grupos DEX y LKD) atenuó el efecto vasodilatador del ISO, muy probablemente por el incremento en la resistencia vascular sistémica producido por la dexmedetomidina (Congdon et al. 2013).

Para mejorar la analgesia durante la anestesia general, se han utilizado opioides de acción corta como el fentanilo, un agonista μ puro (OP3) que además reduce el requerimiento de los anestésicos inhalatorios. El fentanilo ha demostrado buena estabilidad cardiovascular, si bien se ha reportado en perros bradicardia y depresión respiratoria (Sano et al. 2006). En un estudio reciente, la CAM de ISO disminuyó en un 35% después de la administración IV de fentanilo a una dosis de carga de $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ seguida de una IC de $9 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$ (Ueyama et al. 2009). Estos hallazgos son consistentes con los resultados obtenidos en el presente estudio, donde utilizando dosis similares, se obtuvo una reducción global del 41.6% en el requerimiento de ISO. En perros sometidos a mastectomía unilateral, la disminución en el requerimiento de ISO estuvo en rangos del 54 al 66%, después de una IC de $30 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$, tres veces superior a la dosis usada en el presente trabajo (Steagall et al. 2006) De acuerdo con la experiencia clínica del autor y tutores, las dosis utilizadas en el presente trabajo corresponden a las más utilizadas en la práctica clínica cotidiana de la anestesia en el paciente canino.

Sin embargo, es importante considerar que el efecto reductor en el requerimiento de ISO pudo haber sido mayor si las dosis en el grupo FENT hubieran sido mayores o, si en su caso, el fentanilo hubiera sido utilizado en pacientes de alto riesgo o en combinación con otros analgésicos o anestésicos (Ilkiw et al. 1993).

La dexmedetomidina es el agonista α_2 adrenérgico más selectivo, comúnmente utilizado en la anestesia de pequeños animales debido a sus efectos sedativos, ansiolíticos y analgésicos (Khan et al. 1999a Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008), y también por su capacidad para reducir los requerimientos de los anestésicos para la inducción y mantenimiento de la anestesia (Khan et al. 1999b; Uilenreef et al. 2008). En el presente estudio la dexmedetomidina disminuyó los requerimientos de ISO de manera similar que en

otros estudios (Pascoe et al. 2006; Campagnol et al. 2007; Uilenreef et al. 2008), si bien es claro que la disminución en el requerimiento de ISO no fue tan grande como la reportada en esos trabajos. Este particular hallazgo puede estar relacionado con las dosis empleadas en el presente estudio, pero también debido a que las comparaciones se hicieron con un grupo control tratado con butorfanol, un agonista de los receptores opioides κ (OP1) y antagonista de los receptores μ (OP3), que se sabe disminuye la CAM de ISO en un $20.26 \pm 12.91\%$ (Ko et al. 2000).

Los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos producen hiperglicemia transitoria, resultante de una inhibición de la liberación de insulina en las células beta del páncreas (Khan et al. 1999a; Pawson 2008), de esta manera no fue extraño que los niveles de glucosa en sangre fueran más altos en los grupos DEX y LKD.

La lidocaína es una amida, anestésico local que ha sido utilizada ampliamente como adjunto de la anestesia general en perros (Valverde et al. 2004; Wilson et al. 2008). Reduce los requerimientos de los anestésicos inhalatorios en relación dosis-dependiente sin producir cambios cardiovasculares significativos (Valverde et al. 2004; Wilson et al. 2008). Cuando la lidocaína se administró en perros a dosis de carga de 2 mg kg^{-1} seguido de una IC de $50 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$, se demostró una disminución en la CAM de ISO de un 18.7% (Valverde et al. 2004), mientras que se obtuvo una reducción del 29% a la misma dosis de IC incluso sin dosis de carga (Muir et al. 2003). En el presente estudio, se obtuvo una reducción del 22.5% (rango del 16.8 al 28.3%) en el requerimiento de ISO después de administrar una dosis de carga de 2 mg kg^{-1} seguida de una IC de $100 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ la cual fue razonablemente similar a la usada en estudios previos de CAM (Muir et al. 2003; Valverde et al. 2004).

La ketamina es un anestésico disociativo con propiedades antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), que ha sido utilizado para reducir los requerimientos de ISO y para producir analgesia postquirúrgica (Wagner et al. 2002). Se ha demostrado que la IC de ketamina reduce la CAM del ISO en relación dosis-dependiente (Muir et al. 2003; Solano et al. 2006; Wilson et al. 2008). En ausencia de dosis de carga, una IC de $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ redujo la CAM de ISO en un 25% (Muir et al. 2003). En otro

estudio en el que se utilizó infusión controlada sobre objetivo, se documentó una reducción del 10.9 al 39.5% de la CAM del ISO en perros (Solano et al. 2006), similar al 12.7-28.9% de reducción en la FET Iso en el presente estudio. En vista de que tanto la lidocaína como la dexmedetomidina han demostrado producir una disminución dosis-dependiente de los requerimientos de ISO (Valverde et al. 2004; Solano et al. 2006), es claro que dosis más altas de ambos fármacos podrían haber producido una disminución mayor de los requerimientos de ISO. El presente estudio no pudo demostrar que una disminución significativa de los requerimientos de ISO en los grupos LIDO y KET, estuviera asociada a una presión sanguínea más alta, en comparación con el grupo CONTROL/BUT. La IC de LIDO y KET podría proveer otros beneficios adicionales como sedación, analgesia o antihiperalgnesia, sin embargo esto no pudo demostrarse en los perros sometidos a ovariectomía del presente estudio. De manera adicional, los tiempos de recuperación fueron más cortos en estos grupos (LIDO y KET) en comparación con los grupos FENT, DEX y/o LKD.

Al conocimiento del autor y tutores, no existen datos publicados acerca del uso de la combinación LKD en perros. En el estudio presentado aquí, la combinación LKD resultó en una disminución más grande en los requerimientos de ISO en comparación con los grupos LIDO, KET y DEX, aunque en menor proporción que la suma de los tres tratamientos. Este protocolo podría resultar en un posible efecto aditivo, debido al efecto de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos en la vía nociceptiva (Hendrickx et al. 2008). La lidocaína es un típico bloqueador de los canales de sodio que reduce la CAM de los anestésicos inhalatorios por medio de sus efectos sedativos y analgésicos, por mecanismos que aún no son claros (Frölich et al. 2010). La KET es un anestésico disociativo y antagonista de los receptores NMDA que podría prevenir la ocurrencia de sensibilización central, despolarización cumulativa y la hiperalgnesia, dependencia y tolerancia inducida por opioides (Pozzi et al. 2006). La DEX es una agonista de los adrenoreceptores α_2 que induce sedación y analgesia por la activación de estos mismos receptores en el encéfalo y en el asta dorsal de la médula espinal (Murrell & Hellebrekers 2005). La suma de los anteriores mecanismos de acción, actuando en diferentes sitios de la vía nociceptiva podría explicar la

profunda reducción de la FET Iso (54.9% y 35.3-59.5%, media y rango, respectivamente) después de la administración de la combinación LKD, en comparación con los grupos CONTROL/BUT, KET, LIDO, y en algunos momentos con el grupo DEX. Esta combinación asimismo podría ser útil en las situaciones donde los opioides no están disponibles, sin embargo, hay que considerar que los efectos cardiovasculares son similares a los producidos por DEX, de tal forma que se reservaría su uso para pacientes sin enfermedad cardiovascular.

Los tiempos de recuperación (tiempos a la extubación, primer levantamiento de cabeza, decúbito esternal y cuadrípestación) fueron mayores en los grupos DEX y/o LKD en comparación con los otros grupos. En la práctica clínica esto podría prevenirse con la administración de un antagonista de los receptores alfa₂ adrenérgicos para revertir los efectos cardiovasculares y sedativos de la dexmedetomidina.

Con la excepción de los grupos LKD y LIDO, hubo un incremento significativo de la FC en T2 en todos los grupos al comparar con los datos basales. Esto pudo deberse a la intensa estimulación quirúrgica y la activación del sistema nervioso autónomo (simpático) cuando se realizó la tracción y ligadura de los ovarios. El grupo CONTROL/BUT requirió las más altas concentraciones de ISO para suprimir dicho estímulo quirúrgico, lo cual condujo a una disminución en la presión arterial, muy probablemente mediada por una vasodilatación inducida por el isoflurano. El presente estudio confirmó que la adición de distintos fármacos administrados por IC, disminuyeron la FET Iso, acompañado por incrementos variables de la presión arterial.

8.2 Analgesia postquirúrgica

En términos generales, los resultados del presente estudio indicaron que la IC de LKD se asoció con calificaciones de las escalas de dolor más bajas que en todos los otros grupos usando la escala NRS, o más bajas que los grupos CONTROL/BUT y FENT utilizando GCPS, o incluso más bajas que los grupos CONTROL/BUT, FENT y KET usando UMPS. Sin embargo, el grupo LKD no fue significativamente diferente que los grupos FENT o DEX durante las 4 horas de infusión postquirúrgica. Adicionalmente, la

incidencia de analgesia de rescate fue significativamente más baja en todos los grupos tratados en comparación con el grupo CONTROL/BUT; sin embargo, las calificaciones de las escalas de dolor no disminuyeron significativamente en los grupos KET y LIDO al compararlos con CONTROL/BUT en la hora 1 postquirúrgica.

Como se ha comentado con anterioridad, el fentanilo es un opioide de corta acción que produce analgesia al unirse al receptor opiáceo en el sistema nervioso central y periférico (Mathews et al. 2013). La IC de fentanilo se considera la piedra angular en el tratamiento del dolor perioperatorio en la práctica clínica con caninos (Wagner et al. 2002, 2010, Mathews et al. 2013). En un estudio en el que se utilizó fentanilo en perros después de la amputación del miembro anterior, (IC de $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$, IV) las calificaciones más altas en UMPS fueron 4.61 ± 0.79 (media \pm DS; rango 0-10) durante las primeras cuatro horas postquirúrgicas (Wagner et al. 2002). Los perros del grupo FENT en el presente estudio tuvieron menores calificaciones usando la misma escala de dolor (mediana 3.5, rango 1-5), quizás debido a la ligera a moderada naturaleza del dolor que caracteriza una ovariohisterectomía, en comparación con una amputación del miembro anterior. No es de extrañarse que las calificaciones de dolor en el grupo FENT se incrementaran significativamente al compararse con los valores basales después de finalizar el período de infusión. El FENT tiene un rápido período de latencia y una corta duración de acción, de esta forma es necesario administrarlo como IC para mantener las concentraciones plasmáticas y los efectos analgésicos (Sano et al. 2006). De acuerdo con los regímenes de dosificación administrados y la incidencia de analgesia de rescate, los resultados del presente estudio demostraron que la IC de fentanilo provee una adecuada analgesia después de una ovariohisterectomía en perros. Sin embargo, algunos perros en el grupo FENT pudieron verse beneficiados de la administración de más analgésicos que pudieron reducir aún más las calificaciones de dolor en comparación con el grupo LKD y los valores basales. En la práctica clínica, una IC de fentanilo debería de ser administrada hasta que el dolor postquirúrgico sea controlado.

La ketamina en dosis sub anestésicas se ha utilizado como agente analgésico adjunto en perros (Slingsby & Waterman-Pearson 2000; Wagner et al. 2002; Sarrau et al.

2007) y humanos (Bell et al. 2005). En perros, los regímenes de dosificación consisten usualmente en la administración de una dosis de carga de 0.15 a 0.7 mg kg⁻¹ seguida de una IC de 2-10µgkg⁻¹ minuto⁻¹ (Wagner et al. 2002; Sarrau et al. 2007). La ketamina ha mejorado el comportamiento de alimentación cuando se ha administrado como IC en perros posterior a una mastectomía (Sarrau et al. 2007), sin embargo no proveyó un efecto reductor en el requerimiento de opioides y tampoco indujo mejor analgesia que un grupo control que recibió morfina intravenosa. En el presente estudio, las calificaciones de dolor en el grupo KET no fueron significativamente diferentes a las obtenidas en el grupo CONTROL/BUT; además tampoco se proveyó adecuada analgesia en el 37.5% de los perros que requirieron analgesia de rescate. Las más altas calificaciones de las escalas de dolor se registraron en el grupo KET cuando se compararon en diferentes momentos con los grupos DEX y LKD.

De acuerdo con la UMPS, las calificaciones de dolor en el grupo KET fueron menores al compararse con el grupo FENT en las horas 18 y 22, posiblemente por una selección prejuiciosa. Esto pudo haber ocurrido porque tres perros en el grupo KET recibieron analgesia de intervención y fueron consecuentemente excluidos del análisis estadístico. Esto podría explicar por qué no se observaron cambios temporales en el grupo KET. La ketamina puede ser utilizada como parte la aproximación analgésica multimodal, pero no como un único método para proveer alivio del dolor en perros después de cirugía (Wagner et al. 2002, Sarrau et al. 2007).

La lidocaína administrada por vía intravenosa ha sido utilizada en un intento de proveer analgesia en humanos (Marret et al. 2008; McCarthy et al. 2010) y en perros (Smith et al. 2004; MacDougall et al. 2009). En el presente estudio de acuerdo con la NRS, el grupo LIDO presentó calificaciones de dolor más altas que el grupo LKD a la hora 2. Las calificaciones de dolor fueron significativamente más altas en el período de infusión comparativamente con los datos basales. En el grupo LIDO dos perros requirieron analgesia de rescate (22.2%). Al conocimiento del autor y tutores, no hay datos publicados en relación a la administración en IC de lidocaína en el período postquirúrgico en perros, por lo que las comparaciones pueden ser difíciles. En perros sometidos a cirugía oftálmica,

la IC de lidocaína proveyó analgesia postquirúrgica similar a la IC de morfina, cuando se administró en una dosis de carga de 1 mg kg^{-1} seguida de una IC de $25 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$ (Smith et al. 2004). Sin embargo, sólo cuatro perros fueron utilizados en ese estudio piloto y se observó falla en el tratamiento en dos de ellos. En otro estudio, la lidocaína no produjo antinocicepción eléctrica incluso a dosis mayores que las utilizadas en el presente trabajo en la IC postquirúrgica ($50\text{-}100 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$), cuando se comparó con un grupo control (MacDougall et al. 2009). A las dosis administradas en el presente estudio, la LIDO proporcionó efectos analgésicos limitados, si se toma en consideración que algunos perros requirieron analgesia de rescate y que las calificaciones de dolor no fueron más bajas que en el grupo CONTROL/BUT en la hora 1 postquirúrgica.

La dexmedetomidina es un agonista selectivo de los receptores α_2 adrenérgicos que ha sido utilizado por IC en perros (Pascoe et al. 2006; Lin et al. 2008; Uilenreef et al. 2008; Van Oostrom et al. 2011; Lervik et al. 2012). En un trabajo previo, se realizó un estudio clínico en el que se evaluaron los efectos analgésicos postquirúrgicos de una IC IV de dexmedetomidina de $25 \text{ } \mu\text{g m}^{-2}$, (equivalente a $1 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$). La incidencia de fallo en el tratamiento en el trabajo antes mencionado fue del 27.5%, muy similar al obtenido en el presente estudio donde 25% de los perros en el grupo DEX requirieron analgesia de rescate. A las dosis administradas, las calificaciones del dolor fueron significativamente más bajas en el grupo DEX en comparación con el grupo CONTROL/BUT a la hora 1 (con las escalas GCPS y NRS) o con el grupo KET a la hora 20 (GCPS). Sin embargo, si se considera la falla del tratamiento, y los cambios en función al tiempo, incluso después de la exclusión de los perros que revieron analgesia de rescate, la DEX falló en proveer analgesia satisfactoria en todos los perros después de la ovariohisterectomía.

Al conocimiento del autor y tutores, este es el primer estudio en el que se reporta el efecto analgésico postquirúrgico de la IC de LKD en perros. La combinación LKD, proveyó calificaciones de dolor significativamente más bajas que en los otros grupos tratados, pudiendo considerarse como una terapia alternativa para el tratamiento del dolor en lugares donde los opioides no están disponibles. Adicionalmente, ninguno de los perros

tratados en el grupo LKD requirió analgesia de rescate; y tampoco se observaron cambios temporales en ellos.

La analgesia multimodal es una técnica basada en la administración de fármacos analgésicos con diferentes mecanismos de acción (Kehlet & Dahl 1993), lo cual podría explicar el beneficio de utilizar la combinación LKD en la práctica clínica. La posible aditividad entre estos diversos agentes, les permitiría a los practicantes clínicos utilizar dosis menores de cada fármaco, disminuyendo con esto el riesgo de efectos secundarios.

Los cambios en la conducta animal en respuesta al dolor pueden ser difíciles de interpretar después de una cirugía; por esta razón, más de un sistema de calificación de dolor debería de ser utilizado para una adecuada evaluación del dolor (Holton et al. 2001). En el presente estudio se emplearon tres diferentes escalas de evaluación del dolor (GCMPS, UMPS y NRS), que fueron capaces de identificar diferencias entre los grupos tratados y probar la hipótesis de este estudio. La NRS se ha considerado adecuada para la evaluación del dolor en la práctica clínica (Anil et al. 2002) y es tan confiable y reproducible como la escala visual análoga (VAS) y la escala simple descriptiva (SDS) (Holton et al. 1998). Adicionalmente la NRS ha sido considerada como una escala apropiada para el presente estudio debido a que hubo una aproximación dinámica e interactiva con el perro (por ejemplo la palpación de la herida) antes de la calificación del dolor, además de que solo un observador experimentado registró todas las calificaciones, en orden de evitar variabilidad entre varios observadores.

La UMPS se desarrolló para evaluar el dolor postquirúrgico, considerando para su evaluación, las categorías de comportamiento y fisiológicas (Firth & Haldane 1999). Finalmente la GCPS es una escala basada en signos conductuales que se cree, caracterizan el dolor en el perro (Holton et al. 2001). Independientemente de la escala de dolor empleada en este estudio, es claro que si se hubieran utilizado valores más bajos para el límite de intervención de analgesia, se podría haber obtenido una incidencia más alta de falla en el tratamiento.

En este estudio se incluyeron las calificaciones de sedación dado que el nivel de conciencia del perro pudo, inevitablemente, afectar la evaluación del dolor. Las

calificaciones de sedación fueron significativamente más altas en los grupos FENT y LKD al compararse con el grupo CONTROL/BUT en la hora 1. Sin embargo, recuperaciones de la anestesia libres de stress y dolor se han asociado a altas calificaciones de sedación en perros que recibieron analgésicos (Firth & Haldane 1999). Este podría ser el caso de los perros en los grupos FENT y LKD en comparación con el grupo CONTROL/BUT donde casi el 90% de los pacientes requirieron analgesia de rescate.

CAPÍTULO IX

Conclusiones.

- A las dosis administradas, los grupos FENT y LKD resultaron con un menor requerimiento de ISO en comparación con los grupos LIDO, KET, DEX y CONTROL/BUT, si bien esto no ocurrió en todos los tiempos de evaluación.
- La baja frecuencia cardiaca en el grupo FENT pudo haber contribuido a que la presión arterial en este grupo, fuera más baja que la esperada al reducirse el requerimiento de ISO.
- El butorfanol no debe de utilizarse como agente analgésico único y en una sola administración para el manejo del dolor en perros sometidos a ovariectomía.
- A las dosis administradas, la combinación LKD resultó en calificaciones de dolor más bajas y mejor analgesia postquirúrgica que los otros grupos tratados.
- LKD y FENT proveyeron adecuada analgesia durante el período de infusión.
- LIDO, KET y DEX podrían no ser efectivas como agentes analgésicos únicos para el tratamiento del dolor en perros después de una ovariectomía.

CAPÍTULO X

Referencias Bibliográficas

- Aguado D, Benito J, Gómez de Segura IA (2011) 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* 189, 63-66.
- Anil SS, Anil L, Deen J (2002) Challenges of pain assessment in domestic animals. *JAVMA* 220, 3313-319.
- Aydogan MS, Korkmaz MF, Ozgül U (2013) Pain, fentanyl consumption, and delirium in adolescents after scoliosis surgery: dexmedetomidine vs midazolam. *Paediatr Anaesth* 23, 446-452.
- Baba Y, Kohase H, Oono Y et al. (2012) Effects of dexmedetomidine on conditioned pain modulation in humans. *Eur J Pain* 16, 1137-1147.
- Barrelveld AM, Correl DJ, Liu X et al. (2013) Ketamine decreases postoperative pain scores in patients taking opioids for chronic pain: results of a prospective, randomized, double-blind study. *Pain Med* 14, 935-934.
- Bednarski RM (2011) Anesthesia management of dogs and cats. In: *Essentials of small animal anesthesia*. Grimm KA, Tranquili WJ, Lamont LA editors. 2nd edition. John Wiley & Sons, Inc. Singapore. Pp. 274-299.

- Bell RF, Dahl JB, Moore RA et al. (2005) Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: a quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review). *Acta Anaesth Scand* 49, 1405-1428.
- 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, 2122-2129.
- Camargo JB, Steagall PVM, Minto BW et al. (2011) Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 38, 252-259.
- Campagnol D, Teixeira FJ, Giordano T et al. (2007) Effects of epidural administration of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 68, 1310-1318.
- Columbano N, Secci F, Careddu GM et al. (2012) 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*. 193, 448-455.
- Congdon JM, Marquez M, Niyom S et al. (2013) Cardiovascular, respiratory, electrolyte and acid-base balance during continuous dexmedetomidine infusion in anesthetized dogs. *Vet Anaesth Analg* (in press).
- Dahmani S, Michelet D, Abback P et al. (2011) Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. *Paediatr Anesth* 21, 636-652.

- Doherty T, Redua MA, Queiroz-Castro P et al. (2007) Effect of intravenous lidocaine and ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in goats. *Vet Anaesth Analg* 34, 125-131.
- Dyson D, James-Davies R (1999) Dose effect and benefits of glycopyrrolate in the treatment of bradycardia in anesthetized dogs. *Can Vet J* 40, 327-331.
- Ebert B, Mikkelsen S, Thorkildsen C et al. (1997) Norketamine the main metabolite of ketamine, is a non-competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord. *Eur J Pharmacol* 333, 99-104.
- Eger EI, Saidman LJ, Branstater B (1965) Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology* 26, 756-763.
- Elshammaa N, Chidambaran V, Housny W et al. (2011) Ketamine as an adjunct to fentanyl improves postoperative analgesia and hastens discharge in children following tonsillectomy – a prospective, double-blinded, randomized study. *Paediatr Anesth* 21, 1009-1014.
- Firth AM, Haldane SL (1999) Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 214, 651-659.
- Frölich MA, McKeown JL, Worrel MJ et al. (2010). Intravenous lidocaine reduces ischemic pain in healthy volunteers. *Reg Anesth Pain Med* 35, 249-254.
- Gaynor JS (2009). Definitions of terms describing pain. In: *Handbook of veterinary pain management*. Gaynor JS & Muir WW editors. 2nd edition. MOSBY Elsevier. China. Pp 57-59.

- Gurney MA (2012) Pharmacological options for intra-operative and early postoperative analgesia: an update. *J of Small Anim Practice* 53, 377-386.
- Grady P, Clark N, Lenahan J et al. (2012) Effect of intraoperative intravenous lidocaine on postoperative pain and return of bowel function after laparoscopic abdominal gynecologic procedures. *AANA J* 80, 282-288.
- Grimm KA, Tranquili WJ, Gross DR et al. (2005) Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am J Vet Res* 66, 1222-1226.
- Hansen BD (2003) Assessment of pain in dogs: Veterinary clinical studies. *ILAR J* 4, 197-205.
- Haskins SC (2006) Comparative cardiovascular and pulmonary effects of sedatives and anesthetic agents and anesthetic drug selection for the trauma patient. *J Vet Emerg Crit Care*. 16, 300-328.
- Hellyer PW, Robertson SA, Fails AD, Lamont LA, Mathews KA, Skarda RT, Glowaski M, Dunning D, Lascelles DX (2011). Pain physiology, pharmacology and management. In: *Essentials of Small animal anesthesia and analgesia*. Grimm KA, Tranquili WJ, Lamont LA editors. 2nd ed. Wiley-Blackwell. Singapore. Pp. 82-146.
- Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM et al. (2008) Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg* 107, 494-506.
- Holton LL, Scott EM, Nolan AM et al. (1998a) Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 217, 685-690.

- Holton LL, Scott EM, Nolan AM et al (1998b) Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract* 39, 469-474.
- Holton LL, Reid J, Scott EM et al. (2001) Development of a behavior-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec* 148, 525-531.
- Horan BF, Prys-Roberts C, Roberts JG, Bennett MJ, Foëx P (1977) Haemodynamic responses to isoflurane anaesthesia and hypovolemia in the dog, and their modification by propranolol. *Br J Anaesth* 49, 1179-1187.
- Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR (1992) Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76, 334-341.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Haskins SC et al. (1993) The cardiovascular sparing effect of fentanyl and atropine, administered to enflurane anesthetized dogs. *Can J Vet Res* 57, 248-253.
- Inoue T, Ko JC, Mandsager RE et al. (2006) Efficacy and safety of preoperative etodolac and butorphanol administration in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Anim Hosp Assoc* 42, 178-188.
- Jacobson JD, Hartsfield SM, Haskins SC, McGrath CJ (1995). *Introduction to veterinary Anesthesiology*. Brush Mountain Publishing Inc. U.S.A. pp 383.
- Kang JG, Kim MH, Kim EH et al. (2012) Intraoperative intravenous lidocaine reduces hospital length of stay following open gastrectomy for stomach cancer in men. *J Clin Anesth* 24, 465-470.

- Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM (1999a) Alpha-2 and imidazoline receptor agonist. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 54, 146-165.
- Khan ZP, Munday IT, Jones RM et al. (1999b) Effects of dexmedetomidine on isoflurane requirements in healthy volunteers 1: pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Br J Anaesth* 83, 372-380.
- Kim TH, Kang H, Hong JH et al. (2011). Intraperitoneal and intravenous lidocaine for effective pain relief after laparoscopic appendectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Surg Endosc* 25, 3183-3190.
- Kim TH, Kang H, Choi YS et al. (2013). Pre-and intraoperative lidocaine injection for preemptive analgesics in laparoscopic gastrectomy: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. A head of print.
- Klide AM (1976) Cardiopulmonary effects of enflurane and isoflurane in the dog. *Am J Vet Res* 37, 127-131.
- Ko JC, Lange DN, Mandsager RE et al. (2000) Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 217, 1025-1028.
- Koopert W, Weigand M, Neumann F et al. (2004) Perioperative intravenous lidocaine has preventive effects on postoperative pain and morphine consumption after major abdominal surgery. *Anesth Analg.* 98(4): 1050-1055.

- Kukanich B, Papich MG (2009) Opioids analgesic drugs. *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Riviere JE, Papich MG editors. 9th ed. Wiley-Blackwell. USA. Pp 301-333.
- Kuusela E, Raekallio M, Anttila M, Falck I, Mölsä S, Vainio O (2000) Clinical effects and pharmacokinetics of medetomidine and its enantiomers in dogs. *J Vet Pharmacol. Therap* 23, 15-20.
- Lamont LA, Mathews KA (2007) Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. In: Lumb & Jones' *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Tranquili WJ, Thurmon JC, Grimm KA editors. 4th edition. Blackwell Publishing. U.S.A.
- Leece EA, Brearley JC, Harding EF (2005) Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 32, 184-192.
- Lervik A, Haga HA, Ranheim B et al. (2012) The influence of a continuous rate infusion of dexmedetomidine on the nociceptive withdrawal reflex and temporal summation during isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 39, 414-425.
- Lin G, Robben JH, Murrel JC et al. (2008) Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 141-153.
- Linton DD, Wilson MG, Newbound GC et al. (2012) The effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared to buprenorphine for the control of postoperative pain in dogs in a randomized, multicentered clinical study. *J vet Pharmacol Therap* 35, Suppl 2, 53-64 doi: 10.1111/j.1365-2885.2012.01408.x.

- Livingston A (2010) Pain and analgesia in domestic animals. In: Comparative and veterinary pharmacology 199 (Handbook of experimental pharmacology). Cunningham F, Elliott J, Lees P editors. Springer. Version Kindle. Pp. 159-189.
- Love L, Egger C, Rohrbach B et al. (2011) The effect of ketamine on the MACBAR of sevoflurane in dogs. *Vet Anesth Analg* 38, 292-300.
- Ludders JW (1992) Advantages and guidelines for using isoflurane. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 22, 328-331.
- MacDougall LM, Hethy J, Livingston A et al. (2009) Antinociceptive, cardiopulmonary, and sedative effects of five intravenous infusion rates of lidocaine in conscious dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 512-522.
- Mattson SF, Kerr CL, Dyson DH (2006) The effect of hypovolemia due to hemorrhage on the minimum alveolar concentration of isoflurane in the dog. *Vet Anaesth Analg* 33, 296-301.
- McCleane G (2007) Intravenous Lidocaine: An outdated or underutilized treatment for pain? *J Palliat Med* 10, 798-805.
- Marret E, Rolin M, Beaussier M et al (2008) Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg* 95, 1331-1338.
- Mathews KA (2000) Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin N Am-Small* 30, 729-755.
- Mathews K, Kronen P, Lascelles BDX, Nolan A, Robertson SA, Steagall PVM, Wright B, Yamashita K. (2013) WSAVA guidelines for recognition, assessment and treatment of pain in animals. Submitted *Journal of Small Animal Practice*.

- Matsubara LM, Oliva VNLS, Gabas D et al. (2009) Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36,407-413.
- McCarthy GC, Megalla SA, Habib AS (2010) Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. A systematic review of randomized controlled trials. *Drugs* 70, 1149-1163.
- Merkel G, Eger EI (1963) A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. Including method for determining equipotency. *Anesthesiology* 24, 346-357.
- Mich PM, Hellyer P (2009) Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. In: *Handbook of Veterinary Pain Management*. Muir WW, Gaynor JS, editors. 2nd Ed. MOSBY. Elsevier. China. p 78-109.
- Miller RD, Eriksson LI, Fleisjer LF et al. (2009) *Miller's Anesthesia: Expert Consult Premium Edition* 7th edition. U.S.A. Pp 3312.
- Mion G, Villeveille T (2013) Ketamine pharmacology: An uptade (Pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *SNC Neurosci Ther* 19, 370-380.
- Morgan CJA, Curran HV (2012) Ketamine use: a review. *Addiction* 107, 27-38.
- Muir WW, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, ketamine and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64, 1155-60.
- Muir WW, Clifford JW (2001) Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc* 219, 1346-1356.

- Muir WW (2009) Physiology and pathophysiology of pain. In: Handbook of veterinary pain management. Gaynor JS & Muir WW editors. 2nd edition. MOSBY Elsevier. China. Pp 13-41.
- Murrel J, Hellebrekers L (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg* 32,117-127.
- Mutoh T, Nishimura R, Kim HY, Matsunaga S, Sasaki N (1997) Cardiopulmonary effects of sevoflurane, compared with halothane, enflurane and isoflurane, in dogs. *Am J Vet Res* 58, 885-890.
- Nunes de Moraes A, Dyson DH, O'Grady MR, McDonnell WN, Holmberg DL (1998) Plasma concentrations and cardiovascular influence of lidocaine infusions during isoflurane anesthesia in healthy dogs with subaortic stenosis. *Vet Surg* 27, 486-497.
- Ortega M, Cruz I (2011) Evaluation of a constant rate infusion of lidocaine for balanced anesthesia in dogs undergoing surgery. *Can Vet J* 52, 856-860.
- Padilha ST, Steagall PVM, Monteiro BP, Kahvegian MAP, Ubukata R, Rodrigues EO, Rosa AL, Aguiar AJA (2011) A clinical comparison of remifentanyl or alfentanil in propofol-anesthetized cats undergoing ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg* 13, 738-743.
- Paris A, Tonner PH (2005) Dexmedetomidine in anesthesia. *Curr Opin Anesthesiol* 18, 412-418.

- Pascoe PJ, Raekallio M, Kuusela E et al. (2006) Changes in the MAC of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 97-103.
- Pascoe PJ, Steffey EP (2009). Introduction to drugs acting on the central nervous system and principles of anesthesiology. En: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Riviere JE, Papich MG editors. 9th ed. Wiley-Blackwell. USA. pp 183-210
- Pawson P (2008) Sedatives. In: *Small Animal Clinical Pharmacology*. (2nd edn). Maddison J, Page S, Church D (eds). Saunders UK. pp 113-125.
- Pekcan Z, Koc B (2010) The postoperative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 37, 557-565.
- Perrson J (2013) Ketamine in pain management. *CNS Neurosci Ther* 19, 396-402.
- Polis I, Gasthuys F, Van Ham L, Laevens H (2001). Recovery times and evaluation of clinical hemodynamic parameters of sevoflurane, isoflurane and halothane anaesthesia in mongrel dogs. *J Vet Med* 48, 401-411.
- Posner LP, Burns P (2009) Injectable anesthetic agents. In: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Riviere JE, Papich MG editors. 9th ed. Wiley-Blackwell. USA. pp 265-299.
- Posner LP, Burns P (2009a) Sedative agents: Tranquilizers, alpha-2 agonists, and related agents. In: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Riviere JE, Papich MG editors. 9th ed. Wiley-Blackwell. USA. pp 337-380.

- Pozzi A, Muir WW, Traverso F (2006) Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *J Am Vet Med Assoc* 228, 53-60.
- Pypendop BH, Ilkiw JE (2005) The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesth Analg* 100, 97-101.
- Pypendop BH, Solano A, Boscan P et al (2007) Characteristics of the relationship between plasma ketamine concentration and its effect on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 34, 209-212.
- Quandt J, Lee JA (2009) Analgesia and constant rate infusions. In: *Small Animal Critical Care Medicine*. (1st edn) Silverstein D, Hooper K (eds). Saunders. Canada. pp 710-716.
- Robertson SA, Sanchez LC, Merrit AM et al. (2005) Effect of systemic lidocaine on visceral and somatic nociception in conscious horses. *Equine Vet J* 37, 122-127.
- Saadawy IM, Kaki AM, Abd El Latif AA et al. (2010) Lidocaine vs. magnesium: effect on analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 54, 549-556.
- Sano T, Nishimura R, Kanazawa H et al. (2006) Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 266-273.
- Sarrau S, Jourdan J, Dupuis-Soyris F et al. (2007) Effects of postoperative ketamine infusion on pain control and feeding behavior in bitches undergoing mastectomy. *J Small Anim Pract* 48, 670-676.

- Schnabel A, Reichl SU, Poepping DM et al. (2013) Efficacy and safety of intraoperative dexmedetomidine for acute postoperative pain in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth* 23, 170-179.
- Shih AC, Robertson S, Isaza N et al. (2008). Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 35, 69-79.
- Short CE (2003). The management of animal pain: Where have we been, where are we now and where are we going? *Vet J* 165, 101-103.
- Sinclair MD, Dyson DH (2012). The impact of acepromazine on the efficacy of crystalloid, dextran or ephedrine treatment in hypotensive dogs under isoflurane anesthesia. *Vet Anesth Analg* 39, 563-573.
- Slingsby LS, Waterman-Pearson AE (2000) The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy – a comparison between pre- or post-operative administration. *Res Vet Sci* 69, 147-152.
- Smith LJ (2002) Hypotension. In: *Veterinary Anesthesia and Pain management secrets*. Gree SA editor. Hanley & Belfus, Inc. USA. Pp. 135-140.
- Smith LJ, Bentley E, Shih A et al. (2004) Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study. *Vet Anaesth Analg* 31, 53-63.
- Solano AM, Pypendop BH, Boscan PL et al. (2006) Effect of intravenous administration of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 67, 21-25.

- Steagall PVM, Teixeira FJ, Minto BW et al. (2006) Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 229, 522-527.
- Steagall PVM, Taylor PM, Rodrigues LCC et al. (2009) Analgesia for cats after ovariohysterectomy with either buprenorphine or carprofen alone or in combination. *Vet Rec* 164, 359-363.
- Steffey EP, Howland D (1977) Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 38, 1833-1849.
- Steffey EP, Mama KR (2007) Inhalation Anesthetics. In: In: Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia. Tranquili WJ, Thurmon JC, Grimm KA editors. 4th ed. Blackwell Publishing. USA. Pp 355-393.
- Steffey EP (2009). Inhalation Anesthetics. In: Veterinary Pharmacology & Therapeutics. Riviere JE, Papich MG editors. 9th ed. Wiley-Blackwell. USA. pp 229-263.
- Tendillo CFJ, Santos GM (2006) Manual práctico de anestesia en el perro y en el gato. Boehringer Ingelheim. Pp 22.
- Thomas J, Kronenberg R, Cox MC et al. (2004). Intravenous lidocaine relieves severe pain: Results of an inpatient hospice chart review. *J Palliat Med* 7, 660-667.
- Thurmon JC, Short CE (2007) History and overview of veterinary anesthesia. In: Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia. Tranquili WJ, Thurmon JC, Grimm KA editors. 4th ed. Blackwell Publishing. USA. Pp 3-6.

- Ueyama Y, Lerche P, Eppler M et al. (2009) 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* 70, 1459-1464.
- Uilenreef JJ, Murrel JC, McKusick B et al. (2008) Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Vet Anaesth Analg* 35, 1-12.
- Valtolina C, Robben JH, Uilenreef J et al. (2009) Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 369-383.
- Valverde A, Doherty T, Hernandez J et al. (2004) Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 31, 264-271.
- Valverde A (2010) Alpha – 2 agonists as pain therapy in horses. *Vet Clin Equine* 26, 515-532.
- Van Oostrom H, Doornenbal A, Schot A et al. (2011) Neurophysiological assessment of the sedative and analgesic effects of a constant rate infusion of dexmedetomidine in the dog. *Vet J* 190, 338-344.
- Wagner AE, Hellyer PW (2002). Observation of private practice practices in Colorado, with an emphasis on anesthesia. *J Vet Med Educ* 29, 176-182.
- 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, 72-75.

- Wagner AE, Worland GA, Glawe JC et al. (2008) Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 232, 109-115.
- Wagner AE (2009) Opioids, in Gaynor JS, Muir WW (eds). 2nd ed. *Handbook of Veterinary Pain Management*. St. Louis MO, Mosby, 2009, pp 163-182.
- Wagner AE, Mich PM, Uhring SR, Hellyer PW (2010) Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *J Am Vet Med Assoc* 236, 751-756.
- Webb AI, Pablo LS (2009) Local anesthetics. In: *Veterinary Pharmacology & Therapeutics*. Riviere JE, Papich MG editors. 9th ed. Wiley-Blackwell. USA. Pp. 381-399.
- Wegner K, Horais KA, Tozier NA et al. (2008) Development of a canine nociceptive thermal escape model. *J Neurosci Meth* 168, 88-97.
- Wilson J, Doherty TJ, Egger CM et al. (2008) Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 289-296.
- Wu CL, Raja SN (2011) Treatment of acute postoperative pain. *Lancet* 377, 2215-2225.