

R: 8090

T/2.8-3.524!

73

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Veterinaria

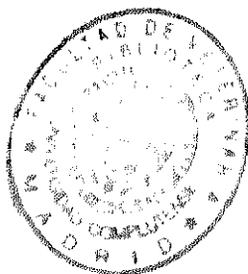
Departamento de Patología Animal II

BIBLIOTECA UCM



5305866777

**ESTUDIO CLINICO DE LA  
DESENSIBILIZACION LARINGEA  
EN EL GATO**



Juan María Josa Mutuberria

Madrid, 1993

NA : X-53-1941166

Colección Tesis Doctorales. N.º 187/93

© Juan María Josa Mutuberría

Edita e imprime la Editorial de la Universidad  
Complutense de Madrid. Servicio de Reprografía.  
Escuela de Estomatología. Ciudad Universitaria.  
Madrid, 1993.  
Ricoh 3700  
Depósito Legal: M-30758-1993



La Tesis Doctoral de D. JUAN MARIA  
JOSA MUTUBERRIA  
Titulada ESTUDIO CLINICO DE LA DESSENSIBI-  
LIZACION LARINGEA EN EL GATO  
Director Dr. D. JULIO OLIVAS FLEITE  
fue leida en la Facultad de VETERINARIA  
de la UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, el día 1.º  
de JULIO de 19 92, ante el tribunal  
constituido por los siguientes Profesores:  
PRESIDENTE P.º D. D. FRANCISCO LOPEZ TITONESA  
VOCAL P.º D. D. FIDEL SAN ROMAN  
VOCAL P.º D. D. JOSE RODRIGUEZ GOMEZ  
VOCAL P.º D. D. RAFAELA CUENCA VALLERA  
SECRETARIO P.º D. D. DIETER BRANDAU

habiendo recibido la calificación de .....  
APTO CUM LAUDE MAYORJA

Madrid, a 10 de Julio de 19 92  
EL SECRETARIO DEL TRIBUNAL.

FACULTAD DE VETERINARIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID  
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA ANIMAL II  
(Patología y Clínica médico-quirúrgica)

## ESTUDIO CLINICO DE LA DESENSIBILIZACION LARINGEA EN EL GATO

*Trabajo realizado por el Ldo. de grado en Veterinaria, D. Juan María Josa Mutuberría, bajo la dirección del Prof. Dr. D. Julio Ollus Pleite, para optar al grado de Doctor en Veterinaria.*

## AGRADECIMIENTOS

- *Al Prof. Dr. D. Julio Ollás Pleite, por su dirección de este trabajo, y su ayuda siempre adecuada, en el momento convenido.*

- *Al Prof. Dr. D. Manuel Rodríguez Sánchez, Director del Departamento de Patología Animal II de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid y al Prof. Dr. D. Fidel San Román Ascaso, Catedrático de Cirugía de dicho Departamento, por el permiso y las facilidades ofrecidas para el desarrollo de este trabajo.*

- *A los miembros del Departamento de Patología Animal II de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid que con sus sugerencias han contribuido a mejorar la calidad del presente trabajo.*

- *A mi familia quirúrgica: Prof. Dr. D. Dieter Brandau Ballnet, Prof. Dr. D. Julio Ollás Pleite, Pña. Dra. Dña. Laura M. de la Campa Díaz y D. Miguel Angel Ruiz Ortega. Sus enseñanzas quirúrgicas y anestésicas, así como su amistad y apoyo han sido fundamentales para concebir, desarrollar, realizar e incluso acabar el presente estudio.*

- *A mi otra familia, que es la que realmente me ha animado a proseguir en este Trabajo.*



INDICE



INDICE

0. INDICE .....	1
1. RESUMEN .....	4
2. INTRODUCCION Y OBJETIVOS .....	6
3. REVISION BIBLIOGRAFICA .....	8
3.1. Síntesis histórica .....	8
3.2. Anatomía de la larynx .....	11
3.3. Reflejos laríngeos .....	14
3.4. Métodos de desensibilización .....	26
3.4.1. Agentes anestésicos locales .....	26
3.4.1.1. Mecanismo de acción .....	26
3.4.1.2. Clasificación .....	29
3.4.1.3. Farmacocinética .....	29
3.4.1.4. Toxicología .....	33
3.4.1.5. Uso clínico .....	36
3.4.2. Otros agentes .....	38
3.4.2.1. Agentes relajantes musculares .....	39
3.4.2.1.1. Succinilcolina .....	39
3.4.2.1.2. Agentes no despolarizantes .....	40

3.4.2.2. Analgésicos no locales	42
3.4.2.2.1. Narcóticos	43
3.4.2.2.2. $\alpha_1$ -adrenérgicos	44
3.4.2.2.3. Ciclohexaminas	46
3.4.2.2.4. Lidocaina	48
3.4.2.2.5. Barbitúricas	49
3.4.2.2.6. Propofol	50
3.4.2.2.7. $\alpha$ -Cloralesa	50
3.4.2.2.8. Anestésicos halogenados	51
3.4.2.2.9. Fenotiazinas	52
3.4.2.2.10. Benzodiazepinas	53
3.4.2.3. Agentes compensadores	54
<b>4. PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS</b>	<b>56</b>
<b>5. METODO Y MATERIAL</b>	<b>57</b>
5.1. Método	57
5.1.1. Elección de la muestra	57
5.1.2. Determinación de los grupos	58
5.1.3. Cuantificación del tamaño de la muestra	59
5.1.4. Tratamiento de los datos	62
5.1.5. Descripción de la muestra	63
5.1.6. Procedimientos	66
5.2. Material	74
<b>6. RESULTADOS</b>	<b>76</b>
6.1. Conductividad cardíaca	77
6.1.1. Comparación de frecuencias	78

6.1.2. Comparación de diferencia de frecuencias .....	84
6.1.3. Tendencia de la frecuencia .....	84
6.1.4. Arritmias .....	91
6.2. Fenómenos respiratorios .....	96
6.3. Nivel de halotano .....	99
6.4. Recuperación de la deglución .....	103
6.5. Presencia de vómitos .....	105
6.6. Eficacia de la lidocaína .....	105
6.7. Alteración del funcionalismo laríngeo .....	106
7. DISCUSION CLINICA .....	108
7.1. Toxicidad clínica .....	109
7.2. Eficacia de la lidocaína .....	110
7.3. Técnica anestésica general .....	112
7.4. Otros medios de desensibilización laríngea .....	115
7.5. Nuevos problemas .....	117
8. CONCLUSIONES .....	119
9. BIBLIOGRAFIA .....	120
10. ANEJOS	
10.1. Lista de abreviaturas .....	146
10.2. Tablas .....	147
10.3. Protocolo del Trabajo .....	157



# RESUMEN



## 1. RESUMEN

En el presente trabajo se describe un estudio clínico sobre la eficacia de la desensibilización laríngea en el gato, mediante 10 mg de lidocaína al 10%, aplicada tópicamente ante el estímulo de la intubación endotraqueal.

Para dicho fin se emplea una muestra de 70 gatos, *Felis catus*, dividida en dos grupos de 35 gatos cada uno, sometidos al mismo procedimiento quirúrgico, induciendo la anestesia con xilazina y ketamina y manteniéndose con halotano. En ambos grupos se realiza la desensibilización laríngea con lidocaína, 10 mg al 10%. En un grupo de ellos se realiza la intubación endotraqueal, mientras que en los restantes se mantiene la anestesia y el aporte de oxígeno mediante mascarilla facial.

Los resultados indican que la lidocaína no evita totalmente la presencia de reflejos cardiovasculares y respiratorios por el procedimiento de la intubación endotraqueal. Si bien estos reflejos no presentan importancia clínica.

El procedimiento de la desensibilización laríngea mediante lidocaína tópica y posterior intubación no presenta riesgos en pacientes felinos que tengan un buen estado físico.

**Palabras claves:** Gato. Anestesia. Larynx. Intubación. Lidocaína.

## ABSTRACT

In this work, a clinical trial about the efficacy of the laryngeal desensitization in the cat, by means of 10 mg, 10%, of lidocaine, topically applied, in the case of the stimulation of endotracheal intubation, is described.

With this goal, a sample of 70 cats, *Felis catus*, was used. It was splitted into two groups of 35 cats each one. In both groups the same surgical procedure was followed. The anaesthetic induction was produced by xylazine and ketamine, and the anaesthetic maintenance was held by halothane. The laryngeal desensitization was performed in both groups with lidocaine 10%, 10 mg. The endotracheal intubation was used for the first group, in the second one the maintenance of anaesthesia and the supply of oxygen was done by means of a facial mask.

The results show that the lidocaine cannot fully avoid the presence of cardiovascular and respiratory reflexes determined by the endotracheal intubation. However, these reflexes do not seem to have any clinical effects.

The procedure of laryngeal desensitization with topical lidocaine, and further intubation does not show any risk in feline clinical patients with good physical status.

**Keywords:** Cat. Anaesthesia. Larynx. Intubation. Lidocaine.



**INTRODUCCION  
Y  
OBJETIVOS**

## 2. INTRODUCCION Y OBJETIVOS

La anestesia general del gato es un técnica habitual en la práctica veterinaria, tanto con fines clínicos como experimentales. A pesar de ello, las cifras de mortalidad y morbilidad son significativamente más elevadas respecto a las observadas en otras especies (38).

La intubación endotraqueal se considera una de las principales medidas para reducir dichos porcentajes (56)(59)(62)(80)(111), al asegurar una correcta administración de oxígeno así como de agentes anestésicos volátiles. No obstante en el período de la intubación se produce un alto número de incidencias (38), aducándose para ello una serie de motivos:

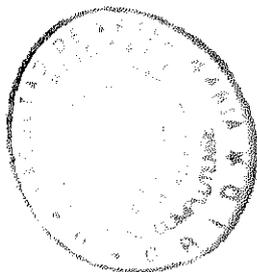
- Procedimiento largo que retrasa el inicio de la técnica quirúrgica.
- Dificultad técnica en la intubación que puede producir traumatismos e intubaciones incorrectas (45)(115).
- Persistencia en el gato de reflejos laríngeos en planos anestésicos en los que en otras especies se puede intubar fácilmente (111).
- Presunción de la persistencia de una vía aérea patente gracias a la conservación de dichos reflejos (111)(113).
- Toxicidad de los agentes anestésicos locales empleados para desensibilizar la laringe (111).
- Efectos secundarios indeseables debido al uso de agentes relajantes musculares, que tienen por función anular la respuesta motora laríngea.
- Potencial arritmogeneidad cardíaca provocada por el procedimiento de la intubación endotraqueal.

El fenómeno más estudiado al respecto, es la persistencia del espasmo laríngeo ante una irritación química o mecánica. Otras tendencias de estudio, como la valoración de las respuestas autónomas provocadas por el estímulo de la laringe, se han estudiado ampliamente, si bien dichos trabajos tienen por objeto el desarrollo de modelos experimentales de similares fenómenos en el ser humano.

En ambos casos, no existen apenas estudios clínicos aplicables a los felinos con fines asistenciales, pues circunstancias como la descerebración o el uso de anestésicos no reversibles (143)(144)(145)(146)(147)(153), no reproducen las condiciones en que se suele desarrollar clínicamente esta técnica anestésica.

El fin de este trabajo es tratar de ampliar el conocimiento existente sobre la intubación endotraqueal en los gatos, desde un punto de vista clínico, para lo cual se realiza un estudio que reproduzca lo más fielmente posible las circunstancias en que se desarrolla habitualmente este procedimiento.

El objetivo es determinar hasta qué punto los citados inconvenientes para la práctica habitual de la intubación en los felinos tienen una base real. Se profundiza en el análisis de los reflejos determinados por el estímulo de la intubación al ser factores hasta ahora menos estudiados, en el entorno clínico donde se desarrolla el trabajo.



## **REVISION BIBLIOGRAFICA**

### 3. REVISION BIBLIOGRAFICA

#### 3.1. SINTESIS HISTORICA

Avicena (980-1037) fue el primero en describir la intubación endotraqueal en el ser humano con el fin básico de proporcionar ventilación para mejorar la condición de los pacientes, Avicena solo recurría a la traqueotomía cuando la intubación laríngoatraqueal había fallado (158). El control de la vía aérea continuó con Vesalio (1515-1564), quien con sus experimentos mediante traqueostomías en suidos y en personas, demostró la posibilidad de reanimación cardiopulmonar, si bien sus estudios no fueron bien acogidos por el medio científico de la época (172), lo cual motivó que no fuera hasta cien años más tarde, cuando Robert Hooke (1635-1703) repitiera las experiencias de Vesalio en el perro, sentando al mismo tiempo los precedentes de la ventilación a alta frecuencia (123).

J. Fothergill, en 1744, consideró los peligros de este tipo de "resucitación", basándose en el peligro de sobredistensión de los pulmones. C. Kite describió, en 1788, la intubación nasal y oral en la reanimación del ahogado. En 1803, E. Coleman, profesor veterinario en Londres, recomendó la intubación endotraqueal mediante catéteres de plata, de mayor calibre que los empleados hasta entonces. En 1858, J. Snow intubó animales anestesiados mediante traqueostomías. En 1871, Trendelenburg empleó el citado método en el hombre, ocluyendo la traquea mediante un manguito inflable. En 1880, Macewen pasó un tubo traqueal por vía oral ayudándose con los dedos. Estos sistemas tenían como fin fundamental evitar la neumonía por aspiración, en la cirugía de las vías aéreas superiores (108).

En 1989 R. Matas describe un ventilador mecánico acoplado a un tubo ajustado a la glotis. F. Khun, en 1901, desarrolló la técnica utilizando un tubo metálico flexible por

vía oral con el fin de mantener la anestesia por inhalación en el paciente, inspirando éste a través del tubo. Barthélemy y Dufour, en 1907, administraron vapor de clorofórmico y aire mediante un catéter de goma que introducían en la tráquea por medio del tacto (123).

En 1909, Melzer y Aver, trabajando con animales de experimentación, desarrollaron la anestesia por insuflación endotraqueal por medio de un tubo estrecho que introducían a nivel de la carina. Ese mismo año Elsberg inició la técnica en el ser humano.

C. Jackson, uno de los precursores de la broncoscopia, en 1907 trató de generalizar la intubación como procedimiento básico. I. Whiteside Magill y E.S. Rowbotham, basándose en su trabajo como anestelistas durante la primera guerra mundial, modificaron, simplificaron y publicaron el procedimiento de la intubación endotraqueal, determinando su realización tal como hasta ahora se viene utilizando (108).

En 1913, H. Janeway describió el manguito del tubo endotraqueal como lo conocemos actualmente y cita el uso de la anestesia tópica de la parte posterior de la lengua con cocaína al 10 %, para facilitar la laringoscopia y la intubación (108). P. Frenker y Gietz, en 1924, desarrollaron toda una serie de diferentes tubos endotraqueales para procedimientos quirúrgicos en nariz, oído y garganta.

De todos modos, seguía habiendo autores como H. Beecher que en 1938, seguían preconizando la cirugía torácica, sin necesidad de curare, intubación endotraqueal o ventilación controlada (123).

La popularización de los agentes relajantes musculares, en los años 40 y 50 determinó el uso de la intubación endotraqueal al tiempo que la facilitaba, perfeccionándose las técnicas y profundizándose en su estudio clínico.

Respecto a los problemas que plantean estos procedimientos, F. Kratschner en 1870 describe apnea, cierre de la laringe y bradicardia tras la estimulación química, eléctrica y mecánica de la mucosa del conejo. W.E. Dixon y T.G. Brodie en 1903, trabajando fundamentalmente con gatos, confirman las observaciones de F. Kratschner sobre los efectos producidos en el aparato respiratorio por los agentes inhalados. H.A. Teitelbaum, F.A. Ries y E. Lisansky en 1936 encontraron que la respiración se aceleraba marcadamente en el gato anestesiado cuando la mucosa faríngea o el paladar blando se estimulaba mecánicamente. En algunos casos se daba una inhibición de la respiración en vez de una aceleración (187).

Kosenberg, en 1895, fue el primero en utilizar tópicamente cocaína al 4% con el fin de inhibir la respuesta refleja de la laringe humana. C.L. Burstein y E.A. Roventine en 1938 consideraron que la atropina podía ser útil en la prevención y tratamiento del laringoespasma en gatos (35).

Independientemente de los fenómenos respiratorios observados al estimular la mucosa de la vía aérea, otros autores como L.C. Reid y D.E. Brace en 1940 (140), B.D. King, L.C. Harris y F.E. Griefenstein en 1951 (103), C.L. Burstein, F.L. Lo Pinto y W. Newman en 1950 han observado en el ser humano y posteriormente se ha confirmado en el gato, por J.G. Widdicombe en 1954 (198)(199)(200) y Z. Tomori y J.G. Widdicombe en 1969 (188), posibles repercusiones cardiovasculares a las que puede dar lugar la estimulación de la vía aérea (188), habiendo proliferado los estudios clínicos en el ser humano sobre dicho tema.

### 3.2. ANATOMIA DE LA LARYNX

La larynx es un órgano hueco, cuya base está formada por cartílagos, *cartilaginis laryngis*, unidos entre sí por ligamentos de una forma móvil. Además de esto tiene músculos, *musculi laringi*, que realizan el ensanchamiento y estrechamiento del espacio interior, *cavum laryngis*. Igualmente presenta una mucosa recubriendo dicho *cavum laryngis*, que varía en función de su localización.

La larynx está situada en la parte posterior del *canalis laryngeus* conectando la *laryngopharynx* y la *trachea*, en el tránsito de la cabeza al cuello, en contacto con las caras mediales de la glándula parotis por cada lado y con las ramas de la mandíbula, ventralmente a la posición inicial del esófago, situándose en los gatos retromandibularmente.

La estructura cartilaginosa de la larynx está compuesta por el cartílago *thyreoidea*, el cartílago *cricoidea*, los dos *cartilaginis arytenoidea* y el cartílago *epiglottis*. Los *cartilaginis laryngis* están unidos entre sí, con el *os hyoideum* y con la *trachea* mediante ligamentos y membranas, o bien constituyendo articulatio.

La unión de los *cartilaginis laryngis*, forman en el gato las siguientes articulaciones: *Articulatio cricoarytenoidea*, unida por los *Ligg. cricoarytaenoidea*; *articulatio cricothiroidea*; *articulatio thiroepiglottica* mediante los *Ligg. thiroepiglottica*; la *articulatio* de los *arytenoidea* entre sí es mediante el *Lig. arytaenoideum transversum*.

La unión de la larynx con el *os hyoideum*, es en el caso del gato una *synchondrose* no una *articulatio*. La unión de la larynx con la *trachea* se verifica mediante el elástico *Lig. cricotracheale* (39).

Los músculos de la larynx se pueden clasificar en: Músculos que verifican, en parte, un cambio completo en la posición del órgano. Estos músculos que nacen en posiciones vecinas o alejadas del esqueleto, son músculos procedentes del os hyoideum.

Los músculos propios de la larynx, musculi laryngis, que intervienen únicamente en el desplazamiento de los cartílagos, efectuando por tanto, un estrechamiento o bien un ensanchamiento del espacio interior del órgano, son músculos que intervienen en la respiración y fonación, siendo de naturaleza estriada y pudiéndose clasificar en internos y externos.

► Músculos propios de la larynx:

- *M. cricoarytaenoideus dorsalis*, que nace en la lamina del cartilago cricoidea, a la que cubre completamente y termina en la facies del cartilago thyroidea, articularis cricoidea. Tiene por función ser el dilatador principal de la glottis.
- *M. cricotyroideus*, nace ventralmente de la superficie externa del arcus cartilaginis cricoideae y se inserta en el cartilago thyroidea. Tiene por función estrechar la glottis y tensar la plica vocalis.
- *M. arytaenoideus transversus*, está situado dorsalmente sobre el cartilago arytaenoidea, naciendo en el processus muscularis y uniéndose con el del otro lado. Tiene por función estrechar la glottis.

► Músculos propios internos de la larynx:

- *M. crycoarytaenoideus lateralis*, situado medialmente a la lamina thyroidea, nace ventralmente al borde craneal del anillo del cartilago cricoidea y termina caudal-

mente en el proceso muscular del cartilago arytenoidea. Tiene por función la constricción de la glottis.

- M. vocalis y M. ventricularis, que forman en el gato una lámina conjunta y uniforme con aspecto de abanico.
- M. Thyreoarytaenoideus, que nace en el gato en la basis del cartilago epiglottica y ventralmente del cuerpo del cartilago thyroidea. Tiene por función estrechar la glottis.

El espacio interior de la larynx se denomina cavum laryngis y está recubierto por la tunica mucosa. La mucosa está provista en el vestibulum laryngis y punto de inserción del borde oral de la plica vocalis y plica vestibularis, de un epitelio plano estratificado, mientras que en las zonas restantes posee un epitelio cilindrico y vibratil pluriestratificado. El epitelio de la epiglottis contiene papilas gustativas. En muchos puntos se encuentran estratificaciones linforreticulares y especialmente nodulitos situados en la submucosa, así como glándulas serosas, mucosas y mixtas. El tejido elástico, existente en gran cantidad en la submucosa, representa la membrana fibroelastica laryngis.

La mucosa laríngea se continua con la de la trachea, pharynx y base de la lengua, formando lateralmente, en el gato la plica cricoepiglottica. El límite posterior del vestibulum laryngis está caracterizado por la presencia de la plica vestibularis, o falsas cuerdas vocales, consistentes en una membrana mucosa que se extiende del cartilago arytenoidea al cartilago thyroidea y seguramente relacionada con el ronroneo (161)(192).

Ligeramente posterior a la plica ventricularis, se hallan las auténticas cuerdas vocales, o plica vocalis, que determinan la glottis, no el aditus laryngis que está situado anteriormente a la plica vestibularis (192). El desarrollo de la plica vocalis parece estar en función de la capacidad que tienen los diferentes felinos para rugir (88).

En el gato no hay *ventriculus laryngis lateralis* ni *ventriculus laryngis medianus* entre la plica vocalis y la plica vestibularis, sino que hay unas fosas planas (39). El espacio de la salida de la larynx, *cavum laryngis* aborale, se extiende desde el borde aboral de la plica vocalis hasta el primer anillo de la trachea. El orificio de salida de la larynx hacia la trachea está limitado por el *Lig. cricotracheale*.

La irrigación arterial se debe a ramas de la *A. laryngica*, de la *A. pharyngica ascendens* y de la *A. maxillaris externa*. Las venas se dirigen hacia la *V. laryngica*, *V. pharyngica ascendens* y *V. yugularis*. Los vasos linfáticos buscan los *Lnn. retropharyngis* y los *Lnn. cervicalis cranialis*. Los nervios sensitivos proceden del *N. laryngicus cranialis* y los motores del *N. laryngicus caudalis*. Las fibras nerviosas para el *M. cricothyreoideus* provienen del *N. laryngicus cranialis* (162)(163).

### 3.3. REFLEJOS LARINGEOS

El concepto de estrés como "Situación de un individuo vivo, o de alguno de sus órganos o aparatos, que por exigir de ellos un rendimiento muy superior a lo normal, los pone en riesgo próximo de enfermar" (139) es matizado por otros autores reduciéndolo al efecto de factores que alteran la homeostasis del individuo, existiendo una serie de respuestas de los órganos intentando llegar a un estado fisiológico normal (31)(122).

Esta segunda definición carece pues del factor "riesgo de enfermedad" presente en la primera y clasifica al estrés, según el tipo de respuestas, en tres grupos.

- \* Estrés neutral: Las respuestas evocadas no son en sí dañinas ni inducen una mejora del bienestar del individuo.

- Euestrés: Implica alteraciones que potencialmente pueden tener efectos beneficiosos.
- Disestrés: Estado del individuo en el que este es incapaz de adaptarse, pueden dar respuestas patológicas.

En este entorno es donde debemos incluir el problema que se estudia en este trabajo, valorando las respuestas del paciente ante estímulos no habituales, tales como la laringoscopia, la administración tópica de fármacos en la laringe o la intubación endotraqueal.

La laringe tiene como misión principal la protección de la vía aérea, lo cual se da de una manera habitual durante la deglución, donde las cuerdas vocales se juxtaponen, el cartilago epiglotis se retrae sobre el aditus laringeo y mediante la musculatura extrínseca de la laringe, esta se desplaza anterocranealmente. En este momento y de forma fisiológica se detiene la respiración (78). Este mecanismo muestra una interrelación de la laringe, el control de la laringe (176)(177), así como de los mecanismos respiratorios, interrelación que puede verse comprometida como consecuencia de un estímulo poco habitual como es alguno de los anteriormente citados (129).

W.F. Allen, en 1929 (9), estudiando el efecto de agentes inhalados o insuflados sobre la respiración, presión arterial y pulso considera que dichos efectos son debidos a estímulos directos sobre los nervios craneales, especialmente nervio trigémino y nervios olfatorios, descartando un componente humoral por parte de las sustancias inhaladas. Igualmente observó la influencia del nervio vago así como la parte cervical del sistema nervioso autónomo en las respuestas. También considera que el procedimiento de anestesia general influye de manera significativa en el umbral de excitación de dichos nervios.

H.A. Teitelbaum y F.A. Ries en 1934, describen un reflejo inspiratorio en el gato al estimular mecánicamente la faringe, no observando dicho efecto al estimular la laringe, tráquea y paladar. La anestesia profunda con éter, así como la aplicación de cocaína al 1% abolía dicho reflejo. La sección bilateral del nervio glossofaríngeo, que era la vía sugerida no abolía dichos reflejos, sugiriéndose la necesidad de más de una vía aferente (184).

Los mismos autores en 1935 (185) observaron en gatos anestesiados con barbital sódico una amplia inspiración seguida por una espiración más o menos profunda al estimular eléctricamente el nervio glossofaríngeo, posteriormente se observaba una serie de movimientos respiratorios entrecortados y poco profundos, seguida de una aceleración que se supone debida al estímulo anóxico que es capaz de superar el reflejo apnéico debido a la irritación.

En 1936, H.A. Teitelbaum y F.A. Ries (186) observaron varios hechos similares al estimular mecánicamente el paladar blando, paladar blando, fundamentalmente una aceleración respiratoria, aunque ocasionalmente también apreciaban inhibición. La aplicación de cocaína al 2% sobre la mucosa faringopalatina originaba, al estimular nuevamente, a los dos minutos de la aplicación de cocaína, una completa inhibición de la respiración en lugar de aceleración, si el estímulo era a los cuatro minutos postaplicación de la cocaína, no había ni aceleración ni estimulación respiratoria, sugiriendo dos tipos de receptores diferentes para las respuestas inhibitorias y aceleradoras de la respiración. Se sugiere un estímulo aferente acelerador por medio del denominado nervio de Vidian, nervio del canal pterigoideo así como del nervio palatino menor, ganglio pterigo-palatino y nervio petroso mayor así como del nervio intermedio, no siguiendo la vía simpática del nervio petroso profundo. El reflejo inhibitorio palatino es abolido al seccionar las ramas comunicantes con el nervio palatino mayor (34). El reflejo acelerador de la respiración en la faringe sería debido al estímulo del nervio glossofaríngeo. En el reflejo faríngeo inhibitorio de la respiración estaría implicado en el nervio vago por medio

de su rama faríngea, y se sugirió la posibilidad de intervención del nervio laríngeo craneal.

En 1940, I.C. Reid y D.E. Brace, llamaron la atención sobre posibles efectos de interés clínico en humano respecto a la irritación del tracto respiratorio y su repercusión sobre el corazón. Dichos autores observaron bradicardias por inhibición vagal, bloqueos auriculoventriculares y marcapasos ectópicos asociados a dicho bloqueo vagal. También citan la presencia de extrasístoles concomitantes con un ritmo sinusal normal. Estos hechos fueron observados durante la inserción del tubo endotraqueal o inmediatamente posterior a la misma, atribuyendo el alto índice de morbilidad al plano ligero de anestesia, normalmente conseguido por ciclopropano, éter y nitroso (140).

J.E. Rall y colaboradores en 1945, estudiando, en perros, el reflejo producido por la estimulación de la parte nasal de la faringe, el cual determina broncoconstricción, consideran que no es solo por un aumento del tono parasimpático sino por una inhibición del tono simpático (138).

En 1951 G.S. Dawes, J.C. Mott y J.G. Widdicombe (47), estudiando los efectos de la veratridina y derivados sobre el pulmón y el sistema cardiovascular, muestran una serie de reflejos que evocan estas sustancias, siendo el más interesante en este caso, la existencia de receptores en el pulmón que estimulados por las amidinas producen una caída en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, siendo mediados estos impulsos por el nervio vago e independientes de la parte simpática.

B.D. King en 1951 observa en perros una serie de arritmias y elevaciones de la presión arterial en el momento de la laringoscopia y la intubación endotraqueal (103).

En 1953, K. Fisher y T. Winson (64), insisten en el papel de la parte parasimpática y los reflejos vagovagales observados en diversos procedimientos quirúrgicos y anestésicos.

cos, tanto sobre el sistema respiratorio, como sobre otras partes del organismo, recomendando el uso de agentes parasimpaticolíticos.

J.G. Widdicombe en 1954 (198)(199)(200), describe diversos reflejos respiratorios del gato como respuesta a estímulos mecánicos y químicos. Encuentra que la irritación mecánica de la laringe produce una serie de esfuerzos espiratorios en la mayoría de las observaciones. En otras ocasiones, tras el estímulo había una pausa y un esfuerzo inspiratorio, o bien un esfuerzo inspiratorio sin pausa previa. Estos reflejos eran abolidos casi completamente por la vagotomía, necesitando ocasionalmente la simpaticocotomía. Relacionando con otras zonas del aparato respiratorio, la laringe parecía ser más sensible que la carina, disminuyendo más en la mitad inferior de la tráquea y bronquios.

Igualmente observa que a niveles anestésicos similares, la cloralosa parece inhibir el componente inspiratorio de la tos mucho más que el pentobarbital, así como que la administración intratraqueal de vapor de éter, al 15-20%, o de un aerosol de procaína, al 5-10%, abolan la tos debida al estímulo mecánico. Ante un estímulo químico en los pulmones observó una tos caracterizada por una serie de esfuerzos espiratorios y movimientos entrecortados. Este segundo tipo de tos se abola únicamente con la vagotomía y la simpaticocotomía concurrentes. La zona de estimulación de esta tos como reacción a los agentes químicos es principalmente debida a la estimulación del pulmón y los bronquios segmentales, mas que sobre la tráquea y los bronquios principales. La procaína en solución al 5-10% no abola este tipo de tos. Respecto a la broncoconstricción, la estimulación mecánica de la tráquea produce un incremento de la resistencia pulmonar al llenado, siendo más fácil de estimular esta constricción en la carina que en la tráquea misma, siendo el lugar más sensible y con un reflejo de consistencia mayor la laringe.

Esta respuesta broncoconstrictora es abolida por vagotomía, lo cual incluye fibras aferentes y eferente de este reflejo (4). Si queda algún reflejo residual, se puede eliminar

por simpaticotomía. El vaciado y llenado de la tráquea además de tos también origina *broncoconstricción*.

J.A. Nadel y J.G. Widdicombe (127), y L.H. Reynolds (148), en 1962, estudiaron los efectos debidos a la irritación de las vías aéreas superiores sobre la resistencia total pulmonar y la presión sanguínea en el gato. Determinaron que la irritación mecánica de la mucosa laríngea incrementa la resistencia pulmonar tanto en gatos anestesiados como en descerebrados, considerando que la línea aferente de este reflejo es el nervio laríngeo *cranialis* y la rama eferente es el nervio vago. La estimulación de la laringe también incrementa la actividad de las fibras parasimpáticas aferentes a la tráquea y bronquios. El aumento de la resistencia pulmonar lo atribuyen estos autores a una *broncoconstricción*.

La irritación mecánica de la túnica mucosa nasal no cambia la resistencia total pulmonar. La estimulación de la túnica mucosa nasal y de la laringe incrementaron la presión sanguínea arterial de manera notoria en el animal descerebrado, pero en menor grado en el animal anestesiado. La vía aferente para el efecto nasal es el 5° par craneal, para el efecto faríngeo el nervio laríngeo craneal y las vías eferentes son la parte simpática.

Simultáneamente a estos estudios sobre la tos y la broncoconstricción, enfocados principalmente hacia el estudio de fenómenos asmáticos o de inhalación de gases tóxicos, el principal problema en el control de la vía aérea en la clínica anestésica seguía siendo la persistencia del espasmo faríngeo, si bien el uso de relajantes musculares había disminuido la frecuencia de presentación de este hecho.

C.L. Burstein y E.A. Roverstine en 1938, sugirieron el uso de sulfato de atropina como medio de abolir este reflejo, si bien las dosis empleadas en el gato, hasta 3-6

mg/kg, parecen indicar que el efecto observado fuera debido principalmente a depresión central (35)(85)(154).

Rosen en 1960 (154), cuestiona la utilidad de la atropina. Destaca que el nervio vago tiene dos orígenes, el núcleo ambiguo y el núcleo dorsal. Del primero se originarían las fibras nerviosas, que mediante el nervio glossofaríngeo, nervio vago y nervio accesorio afieren a las fibras musculares estriadas de la laringe y la faringe. Del núcleo dorsal partirían las fibras eferentes autonómicas. En función de este doble origen y teniendo en cuenta que la atropina solo bloquea los efectos muscarínicos y no los nicotínicos, su uso no evitaría la contracción de los músculos estriados que determinan el espasmo laríngeo. G.A. Harrison y P.E. Vanik, en 1963, confirmaron esta idea experimentalmente en el gato (85). En 1965, P. Dirnhuber y colaboradores describieron la estimulación que se observaba en el nervio laríngeo recurrente, al estimular la laringe con sustancias químicas o con el frío (55).

J.G. Widdicombe, en 1966 (201), estudia y clasifica las fibras eferentes hacia el aparato respiratorio, tanto simpáticas como parasimpáticas. En la clasificación propuesta por dicho autor se encuentran cuatro tipos de fibras:

- Grupo I, vagal, caracterizadas por tener ritmo respiratorio y casi nulo ritmo cardíaco. Se inhiben durante la hipertensión producida por la administración de adrenalina o durante el llenado pulmonar, y se incrementa la descarga durante la oclusión traqueal, estimulación de quimiorreceptores e irritación de la laringe. Supone que su principal acción es la constricción de las vías aéreas.
- Grupo II, simpático, con ritmo inspiratorio y cardíaco, respondiendo cualitativamente de un modo similar a las del grupo I. Este grupo II, se puede subclasificar a su vez, según que el estímulo de la asfíxia y la hipertensión por la administración de adrenalina produzca una respuesta u otra.



- Grupo III, vagal y simpático, con descargas lentas, con un ritmo espiratorio y modulación cardíaca. Se activan por la hipertensión debida a la adrenalina y pueden producir una respuesta de uno u otro tipo.
- Grupo IV, vagal y simpático, conjunto de fibras cuyas descargas presentan cierta relación con la ritmicidad cardíaca. Son activas después de la vagotomía y simpaticocectomía combinadas, considerándose ramas colaterales que determinan reflejos locales, destacando todo ello que los dos componentes del sistema nervioso autónomo, parte simpática y parte parasimpática, guardan interrelaciones no siempre evidentes y uniformes.

En 1969, Z. Tomori y J.G. Widdicombe en un trabajo clave (188), profundizan en el estudio de las respuestas evocadas al estimular mecánicamente el tracto respiratorio. Describen el reflejo de la aspiración, determinando al estimular la epifaringe, caracterizado por descargas breves de alta frecuencia, no seguidas por actividad espiratoria.

En el gato paralizado con relajantes musculares, ventilado artificialmente, la estimulación de las regiones laríngea y traqueobronquiales causan un incremento en la resistencia total pulmonar y en la actividad constrictora traqueal, indicando un reflejo de broncoconstricción. Una estimulación similar de la epifaringe y de la tónica mucosa nasal, produce un descenso de la resistencia pulmonar, determinando una broncodilatación refleja.

Asimismo, en los gatos paralizados, la estimulación a cualquier nivel del tracto respiratorio, produce un incremento reflejo de la presión arterial sistémica, siendo la epifaringe el punto donde la estimulación es más efectiva. La actividad nerviosa en las fibras simpáticas cervicales eferentes se incrementa por dicha estimulación, especialmente de las regiones epifaríngea y laringofaríngea.

En el gato anestesiado que respira espontáneamente, la estimulación del tracto respiratorio produce mayores variaciones aún en la presión arterial, acompañado de esfuerzos respiratorios espasmódicos.

M.A.E. Rex, en 1970, en una serie de artículos (143)(144)(145)(146)(147), estudia el laringoespasma en el gato, determinando los nervios tanto sensitivos como motores implicados en este reflejo (144).

► Entre los nervios sensitivos cita:

- El ramo interno del nervio laríngeo craneal. La neurtomía no suprime el laringoespasma pero lo reduce. Si se deja intacto, seccionando el nervio vago y el nervio laríngeo recurrente, hay espasmo por irritación con vapores anestésicos. Si se bloquea y secciona el ramo interno no hay laringoespasma al irritar la farínge y la larínge, pero no evita el laringoespasma al irritar la tráquea y el pulmón.
- El nervio trigémino cuyo bloqueo aislado no evita el laringoespasma por acción irritativa de los vapores anestésicos.
- El nervio vago cervical. Su sección suprime el laringoespasma por irritación química de la tráquea y pulmón.

► Entre los nervios motores se citan:

- El nervio laríngeo recurrente, cuya estimulación produce un espasmo unilateral (125).
- El nervio laríngeo craneal, rama externa, cuya estimulación produce igualmente espasmo unilateral.

Este autor demuestra que la administración de éter, halotano o metoxifluorano en gatos descerebrados con las vías aéreas intactas produce laringoespasmo, mientras que en animales con áreas aisladas del tracto respiratorio, el metoxifluorano no estimula el laringoespasmo al actuar sobre la tráquea y el pulmón aislados, mientras que el éter y el halotano producían laringoespasmo. Sugiere que estas variaciones se basan en las diferentes solubilidades en sangre, así como la desigual distribución de posibles quimio-receptores, ya sugerida por otros autores (145).

En lo referente a la estimulación mecánica se produce laringoespasmo al estimular el paladar blando, la faringe, la laringe y la tráquea. Destaca la interrelación faringe-laringe que ya había sido descrita por otros autores al estudiar el inicio latigeeo de la deglución (176)(177), así como la mayor sensibilidad presente en el extremo distal de la tráquea respecto a otras zonas más proximales de la misma (146).

A.M. Forbes y F.G. Dally, en 1970, describen el aumento de la presión arterial así como de la frecuencia cardíaca, debido a la intubación endotraqueal, en pacientes con presión arterial normal, atribuyendo la causa de este hecho a la estimulación simpático-adrenal (65).

C. Prys Roberts y colaboradores, en 1971 (137), estudian dicho problema en pacientes hipertensos, atribuyendo un predominio simpático a la respuesta evocada por la laringoscopia y la intubación endotraqueal, sugiriendo el uso de agentes bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos. Takki y colaboradores en 1972, no hallan un aumento de las catecolaminas en plasma tras la laringoscopia usando técnicas similares a las del trabajo anteriormente citado (180).

A. Sato y R. Schmidt (157) engloban estos reflejos somatosimpáticos producidos en receptores viscerales, considerando que tiene una importante modulación central así como una compleja interrelación con la parte parasimpática. Según la clasificación

anatomofuncional de A. Delahunta, el sistema aferente en la laringe sería englobado en el sistema aferente visceral general, mientras que la parte eferente estaría repartida en sistema eferente visceral especial, para aquellas funciones relacionadas con la fibra muscular estriada y sistema eferente visceral general (50).

T. Nishino y colaboradores, en 1985 (131), determinan un modelo experimental en el gato para estudiar la deglución, estimulando el nervio laríngeo craneal, demostrando la interrelación ya observada entre otros autores entre actividad laríngea y deglución. Observan que la estimulación de dicho nervio no parece alterar la presión arterial, pero sí determina apnea además de estimular la deglución. La profundización del plano anestésico determina una disminución de la respuesta deglutoria pero no anula la respuesta a la asfixia (129)(133).

E.P. Robinson y G.R. Johnston, en 1986, estudian la competencia de la función protectora de la vía aérea por parte de la laringe, considerando que el empleo aislado de ketamina como anestésico general en el gato no produce alteraciones importantes en la misma, a no ser que se empleen dosis excesivas del fármaco (152).

S. González Barón y colaboradores, consideran que la variación del calibre laríngeo parece guardar relación con el grado de constricción bronquial, mediada esta por una respuesta vagal basada en la activación de receptores localizados en las vías respiratorias finas. Dichos estudio pueden guardar relación con hechos clínicos, en los que la estimulación traqueal produce broncoespasmo y bradicardia (48)(49)(74).

M. Revington, L.K. Potter y D.I. McCloskey demuestran en 1990, la inhibición de la acción vagal tras la estimulación simpática o la administración exógena de galanina, un neuropéptido presente en las neuronas postganglionares del ganglio cervicotorácico de los felinos. Igualmente observan que la guanetidina impide la inhibición vagal debido a la estimulación simpática, pero no bloquea dicha inhibición cuando este se debe a la

galanina exógena, sugiriendo la galanina endógena como mediador de la inhibición vagal (142). Este hecho muestra que el equilibrio del sistema nervioso autónomo no es un mero equilibrio de la resultante de dos partes antagónicas, sino que es más complejo en su mecanismo.

D.M. Gaumann y T.L. Yaksh, en 1990 (70), cuestionan la utilidad de la  $\alpha$ -cloralosa en los modelos experimentales que estudian la actividad somatoc simpática, al observar que en los felinos anestesiados con  $\alpha$ -cloralosa la estimulación nerviosa provoca solamente diferencias en la presión arterial respecto a los valores basales, mientras que en los animales anestesiados con halotano se observa, ante el mismo tipo de estimulación, variaciones significativas en los niveles de catecolaminas, neuropeptidos así como Met-enkefalinas.

O. Kaminuma y colaboradores, en 1991, estudian en el perro los reflejos sobre las vías aéreas superiores determinados por la oclusión nasal, considerando que esta oclusión produce un marcado aumento de la actividad del músculos de las alas de la nariz y de la actividad laríngea. Al realizar una oclusión traqueal estimulan igualmente la actividad muscular de ambas estructuras pero la actividad muscular laríngea es significativamente menor que en el caso de la oclusión nasal, considerando que para estimular el músculo cricoaritenoides dorsal es fundamental la existencia de una presión negativa en la vía superior (100).

En artículos recientes de carácter clínico, se ha observado que la actividad refleja determinada por la intubación endotraqueal se puede equiparar a la observada en la succión de las vías aéreas, broncoscopia y en la endoscopia gastrointestinal con consecuencias que pueden tener significación clínica (12)(53)(93)(99)(126).

### 3.4. METODOS DE DESENSIBILIZACION LARINGEA

La anulación o el control de los reflejos determinados por el estímulo de la intubación se puede intentar a varios niveles.

- . Evitando la producción y conducción de estímulos aferentes.
- . Deprimiendo el tono autónomo generalizado.
- . Contrarrestando las respuestas evocadas.

Las diferentes técnicas no actúan de un único modo, sino que el resultado suele ser la combinación de los múltiples efectos de un fármaco, la interacción con otros y dependiente del procedimiento básico de inducción y mantenimiento de la anestesia.

#### 3.4.1. Anestésicos locales

##### 3.4.1.1. Mecanismo de acción

La capacidad de bloquear la conducción nerviosa es una propiedad común de muchos fármacos, incluyendo ciertas biotoxinas, los anestésicos generales gaseosos y volátiles, los alcoholes, ácidos y bases orgánicas y ciertos iones cuaternarios de amonio.

En el caso del bloqueo local, el mecanismo de acción se ha explicado clásicamente, con el bloqueo del tránsito de sodio en el nervio, impidiendo que se produzca el potencial de acción de la membrana nerviosa, no dependiendo en igual modo del bloqueo del potasio.

Esa explicación parece relacionarse únicamente con ciertas aminas aromáticas como son los clásicos anestésicos locales, pues el empleo de la veratridina, un compuesto ya estudiado por sus acciones en un tema relacionado con el del presente trabajo, parece bloquear las fibras tipo C, mediante la activación de los canales de sodio (161). El empleo clínico de dicha sustancia aun parece estar distante (101), por lo que nos ceñiremos al estudio de los anestésicos locales habitualmente considerados.

Los compuestos con acción anestésica local pueden clasificarse según su acción sobre la membrana del nervio, presentando dicha acción una interrelación con la estructura del compuesto (151).

Según este criterio pueden considerarse cuatro clases:

- A. Compuestos actuando sobre el exterior de los canales de sodio. A este grupo pertenecen dos biotoxinas: tetrodotoxina y saxitoxina. Son compuestos fuertemente cargados, dentro de los límites normales, del pH fisiológico, que actúan muy específicamente sobre la superficie externa del nervio.
- B. Agentes que actúan sobre un receptor en la parte axoplásmica del canal de sodio. Ciertos compuestos cuaternarios de amonio bloquean fácilmente la membrana celular cuando se aplican en su interior, pero lentamente o nada cuando se aplican desde su exterior. Presentan como rasgo común un grupo amonio permanentemente cargado y una estructura aromática a una cierta distancia del nitrógeno que lleva la carga, por lo cual presentan una cierta similitud con la estructura de los anestésicos locales clásicos.
- C. Son agentes que actúan a través de propiedades físico químicas independientemente de la existencia de receptores. Se caracterizan estructuralmente por

carecer de carga positiva dentro del pH fisiológico. Muchos son moléculas sin carga, otros tienen grupos aminos muy débiles y otros son ácidos débiles.

La benzocaína, un agente anestésico tópico habitual, pertenece a esta clase. Se ha correlacionado la potencia de este fármaco con su coeficiente de reparto en lípidos, sugiriendo que origina expansión de la membrana, cambiando la conformación de las proteínas de la misma, dando un descenso de la permeabilidad del sodio.

- \* BC. El cuarto grupo, estaría representado por agentes que actúan sobre el lado axoplásmico de la membrana y mediante un mecanismo fisicoquímico al mismo tiempo.

En este grupo se encuadran la mayoría de los agentes anestésicos locales usados clínicamente. Químicamente se caracterizan porque la mayoría de ellos, son bases, principalmente aminos con una constante de disociación  $pK_a$  entre 6 y 10. En los agentes anestésicos comúnmente empleados el grupo amino es secundario o terciario y el  $pK_a$  varía entre 7,7 y 9,5.

Estos compuestos poseen características que pertenecen al grupo B y C. Esta dualidad está en función de sus valores de  $pK_a$  y del pH fisiológico, existiendo un equilibrio en el organismo entre la forma base sin carga y la forma iónica cargada o ácida.

Al ser dependiente la estructura de estos fármacos del pH del organismo, la variación de este influirá sobre la actividad del fármaco. Cuanto más alcalina es la solución, mayor es la cantidad de anestésico en la forma no iónica facilitando la penetración en el interior de la neurona donde pasará a su forma catiónica que será la que reaccione específicamente con los canales de sodio, bloqueándolos en la cara interna de la superfi-

cio de la membrana del nervio, impidiendo el tránsito y por consiguiente el potencial de acción que transmite el impulso nervioso (98).

#### 3.4.1.2. Clasificación

Los anestésicos locales más habituales constan de una parte hidrofílica, representada por un grupo amonio, y una parte lipofílica que suele ser un grupo aromático. La unión entre estas dos partes puede ser mediante una unión éster o por una unión amida. Este tipo de cadena intermedia sirve para sistematizarlos pues influye en las características, tanto de estabilidad química como en el metabolismo de los fármacos (29)(182).

La mayoría de los ésteres son metabolizados fundamentalmente por colinesterasas plasmáticas y presentan vidas medias cortas cuando se almacenan en soluciones sin conservantes. Las amidas son más estables, no sufren degradaciones por colinesterasas y su degradación es vía hepática.

Entre los anestésicos locales tipo éster se hallan la cocaína, la benzocaína, la procaína, la cloroprocaína y la tetracaína. Entre los fármacos con unión amida se encuentran la lidocaína, la dibucaina, la etidocaína, la mepivacaína y la bupivacaína.

#### 3.4.1.3. Farmacocinética

Respecto a la farmacocinética de los anestésicos locales, la cinética de la absorción, distribución y eliminación de estos, es un determinante básico, tanto en lo que se refiere a su eficacia, como a su potencial toxicidad.

Los anestésicos locales se administran, por lo general, cerca del lugar de acción, máxime en el caso del presente estudio que se refiere esencialmente a su aplicación tópica.

La eficacia del fármaco se verá influida por la velocidad a la que desaparece del lugar de administración. La toxicidad esta influida, además, por la distribución y eliminación del anestésico. Toxicidad que en el caso de los anestésicos locales afecta fundamentalmente al sistema nervioso central en forma secundaria al sistema cardiovascular (36)(164).

La velocidad de absorción de los anestésicos locales esta en función del lugar de aplicación. El bloqueo de los nervios intercostales, así como de la región paracervical y región caudal, se asocia a cifras de absorción rápidas y mayores valores plasmáticos. Esta mayor rapidez se debe fundamentalmente a la mayor vascularización de dichas regiones (21)(30)(190).

La administración y toxicidad por el uso tópico de anestésicos locales también difiere según el sitio de aplicación. En general, la absorción es más eficaz después de la administración intratraqueal y menos por instilación nasal así como por uretra y vejiga de la orina. Las diferencias se deben tanto a las variaciones propias en la vascularización de las diversas regiones anatómicas (21), así como por el carácter de las preparaciones farmacéuticas usadas en cada caso. Así la rápida absorción en el árbol traqueobronquial se debe no solo a la mayor irrigación, sino también al uso de aerosoles como medio de distribución del fármaco, mientras que los geles o ungüentos con anestésicos locales tienden a retardar la absorción (13).

En el caso de la aplicación tópica de analgésicos locales, con el fin de proceder a la desensibilización laríngea, es normal considerar que los niveles plasmáticos de dichos analgésicos, serán similares a los determinados por una administración intravenosa lenta

(21)(41), si bien no se halla descrita, y menos en el caso de los fétidos, la cinética de absorción de los analgésicos locales aplicados tópicamente tal como se halla descrita para la aplicación extradural (32).

Las concentraciones plasmáticas de los anestésicos locales después de su absorción del lugar de administración están en función de (191):

- . La velocidad de distribución del compartimento vascular al tisular.
- . La velocidad de eliminación por las vías metabólicas y de excreción.

Los agentes anestésicos muestran una desaparición bi o trifásica de su concentración en el plasma (41). La fase  $\pi$  representa la distribución inicial rápida del fármaco en el plasma y su paso hacia los tejidos de equilibrio rápido, coincidente con los tejidos de alta perfusión. Una segunda fase,  $\alpha$ , corresponde a la distribución a los tejidos de equilibrio lento. La fase final,  $\beta$ , representa la eliminación del fármaco del organismo por biotransformación o excreción. Estas tres fases se inician simultáneamente en cuanto al fármaco llega a la circulación general, y la fase  $\beta$  continúa una vez que la influencia de las fases de distribución se ha minimizado por equilibrio del fármaco, entre el plasma y los tejidos.

Las características de las fases de distribución de los anestésicos locales parecen estar relacionadas con la lipofiliidad intrínseca de estos agentes y con la cantidad relativa del fármaco libre en plasma. La concentración de fármaco en el plasma está en función del  $pk_1$  y del grado de unión del fármaco a las proteínas plasmáticas. Cuanto menor sea dicha unión, menor será la fase  $\pi$  (202).

Como se ha dicho la duración de  $\pi$  depende de la velocidad de captación de los anestésicos locales por tejidos muy vascularizados como pulmón, cerebro, corazón, hígado y riñones. El pulmón en especial parece desempeñar un papel importante en la

excreción de los anestésicos locales es la circulación al inicio de su fase de distribución. Si bien esta captación del anestésico por el pulmón depende del agente empleado, estudiado en función igualmente de su grado de unión a las proteínas plasmáticas, a menor fijación de proteínas se encuentra mayor proporción en el pulmón, descomponiéndose el resto de captación de este órgano.

Los anestésicos locales se distribuyen por todos los tejidos del organismo, aunque su concentración en las diferentes estructuras varía en función del tiempo desde su administración. Inicialmente su concentración es mayor lógicamente en los órganos altamente irrigados, pasando posteriormente al músculo esquelético que debido a la gran masa de este tejido lo convierte en el principal depósito de anestésicos locales.

La fase de eliminación final o  $t_e$ , representa la eliminación del anestésico local por metabolismo y excreción. Los aminoésteres se hidrolizan en el plasma por enzimas del tipo esterasas, las amoniamidas se metabolizan en el hígado por enzimas microsomiales.

Los amoniamidos presentan una vida media muy corta, lo que dificulta su estudio experimental. En el caso de las amoniamidas, si bien la importancia del funcionamiento hepático está claramente determinada, existe una gran variabilidad de rutas metabólicas entre especies (29). En la rata y en el cobaya, en el metabolismo de la lidocaína se obtienen grandes cantidades de derivados metabolizados de lidocaína y monoetilglucamida, cuyos conjugados sufren una escasa recirculación enterohepática. En el caso del perro y del hombre no se observan evidencias de recirculación enterohepática en cantidades significativas.

Respecto al gato, si bien aun no ha sido estudiado el metabolismo de la lidocaína en dicha especie, cabe esperar peculiaridades, al ser los felinos deficientes en algunas reacciones específicas de oxidación e hidroxilación, así como carecer de algunas enzimas

tipo glucuronil y transferasas (24), lo cual puede dar lugar a una menor depuración y una vida media más prolongada. Este tipo de carencia en el gato, parece presentarse más en el metabolismo de fármacos tipo fenol, ácidos y aminas aromáticas.

El riñón es el principal órgano de excreción de anestésicos locales y sus metabolitos. Entre los ésteres, la procaína se hidroliza casi por completo en el plasma y menos del 2% del fármaco se excreta por el riñón sin modificar (202).

Las aminoamidas se excretan sin modificar en menos de un 10%, eliminando el resto como metabolitos. La depuración renal está en relación inversa al grado de unión a las proteínas y al pH de la orina. A un pH menor los anestésicos se ionizan más y se reabsorben menos por los túbulos renales (42).

#### 3.4.1.4. Toxicología

Las reacciones adversas a la administración de un fármaco se pueden clasificar de la siguiente manera (24):

- Reacciones tipo A. En estas reacciones la respuesta farmacológica es exagerada, pero normal dentro de lo previsible.
- Reacciones tipo B. Caracterizadas como reacciones inesperadas y aberrantes, no correlacionadas con el efecto farmacológico; no suelen ser dependientes de la dosis y son impredecibles, basándose fundamentalmente en diferencias genéticas o de tipo alérgico (187).

En el caso de los anestésicos locales, si bien se han descrito casos de hipersensibilidad (170), estos son excepcionales, presentando mayor importancia, para el ejercicio clínico habitual, las reacciones tipo A (24)(26).

La reacción tipo A puede ser una respuesta primaria exagerada, o una respuesta colateral no buscada al administrar el fármaco o una respuesta propiamente tóxica. En el caso de la administración de agentes anestésicos locales se pueden observar los tres aspectos citados (24)(26).

La administración de los agentes anestésicos locales tópicos puede producir un período de desensibilización laríngea mayor del deseado. Así como la interrelación con otros fármacos puede determinar una mayor toxicidad (79)(81).

Pueden darse efectos secundarios indeseables como depresión central, crisis convulsivas (164), alteraciones en la contractibilidad cardíaca, así como hipotensión y depresión de la placa neuromuscular (141).

Respecto a los efectos propiamente tóxicos, destaca la posibilidad de producir metahemoglobinemia que presenta la benzocafna, tanto en el gato como en otras especies (25)(26)(168)(203).

En el caso del gato, la administración rápida de lidocafna de 2mg/kg produce en el electroencefalograma un modelo que se puede correlacionar con una depresión cortical.

La administración rápida de 5mg/kg produce una mayor actividad cortical, que aún es mayor y coincide con convulsiones si la dosis administrada es de 10 mg/kg de lidocafna, atribuyéndose este efecto a la competencia entre la lidocafna y la succinilcolina por

la pseudocolinesterasa, ruta metabólica atribuida a ambos compuestos, o bien a una actuación de la succinilcolina, bloqueando el sistema nervioso (3).

Los agentes anestésicos locales se han caracterizado clásicamente por producir hipotensión, si bien en determinados casos, se ha observado que no se sigue esta pauta.

Los efectos hemodinámicos de un agente anestésico local están integrados por (141):

- . Acción directa sobre el músculo cardíaco o el vascular.
- . Acción directa sobre los nervios autonómicos.
- . Reflejos como respuesta a otras acciones.
- . Acción directa sobre el sistema nervioso central

Las acciones que incrementan el ritmo así como el gasto cardíaco, parecen deberse a un efecto evocado por el sistema nervioso central a través de la parte simpática. Asimismo existiría un incremento en la resistencia sistémica, debido al desplazamiento de ciertas áreas vasculares al compartimento central. La depresión miocárdica por agentes anestésicos locales, en dosis subconvulsivas, solo se presentaría cuando existan concomitantemente agentes depresores como barbitúricos, o bloqueo simpático.

En otro estudio correlacionando las dosis tóxicas de lidocaína y bupivacaína por infusión en el gato, se observa que en el caso de ambos anestésicos los efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central preceden a las potenciales acciones tóxicas cardiovasculares (106)(116).

En el caso de la lidocaína, la dosis convulsiva media es 11,7 mg/kg, que corresponde a una concentración plasmática de 139,9 µg/ml.

La dosis cardiotóxica media, presentó un valor de 47 mg/kg, siendo la concentración plasmática de 492  $\mu\text{g/ml}$ , si bien se consideraron estos valores cuando el animal presentaba una presión arterial media de 10 mm de Hg y existía o era inminente la asistolia (16). Antes de llegar a este punto cardiotóxico se observaban ya cambios en el registro electrocardiográfico, incluso precediendo al umbral de actividad convulsiva. Los cambios observados suelen ser variaciones en voltaje y configuración de las ondas T, observándose posteriormente alteraciones en la configuración y voltaje del complejo QRS, con un ensanchamiento del citado complejo, asemejándose a la taquicardia ventricular, si bien persisten las ondas P, a lo cual sigue un bloqueo auriculoventricular, que puede dar lugar a una disociación auriculoventricular completa. Las concentraciones plasmáticas observadas en este estudio sobrepasan notoriamente las concentraciones plasmáticas usualmente consideradas como tóxicas, 6-7  $\mu\text{g/ml}$ .

#### 3.4.1.3. Uso clínico

En este apartado nos referiremos únicamente a la aplicación local de anestésicos, dejando relegada para su comentario en otro apartado, la aplicación sistémica de los anestésicos considerados como locales.

En 1913, H. Janeway, cita el uso de la anestesia tópica de la parte posterior de la lengua con cocaina al 10% para facilitar la laringoscopia e intubación. H.A. Teitzbaum (1966) observó que la cocaina al 1% abolía el reflejo inspiratorio observado al estimular la faringe en el gato.

El mismo autor observa que la aplicación de cocaina al 2% sobre el paladar blando, tiene diferente acción según el tiempo que transcurre entre su aplicación y la estimulación, sugiriendo la existencia de varios receptores con diferente sensibilidad.

J.G. Widdicombe (199), estudiando en el gato la fisiología de la tos, observó que un aerosol de procaína al 5-10%, abolla la tos debida a la irritación de la tráquea y bronquios principales, mientras que no inhibía a esta cuando la estimulación se producía por irritación del pulmón y los bronquios secundarios.

M.A.E. Rex (147) considera, en relación al procedimiento de la intubación endotraqueal en el gato, que la aplicación tópica de lidocaína al 2% mediante aerosol, evita la apnea debida a la inhalación de éter y que la reacción de la faringe y la tráquea a la intubación es menor, persistiendo esta sensibilidad unos 95 min, si bien ocasionalmente existía incluso un aumento de actividad del músculo cricotiroides y cambios en el ritmo respiratorio, sugiriéndose que la estimulación de receptores en el tracto bajo respiratorio puede tener influencia sobre estos hechos. Lo cual se confirma clínicamente en el ser humano en relación a las respuestas circulatorias (53).

En un estudio más detallado sobre esta técnica de desensibilización laríngea se consideran como factores determinantes de su efectividad a:

- . La concentración empleada de analgésico.
- . La difusión del anestésico.
- . La naturaleza de la estructura nerviosa (66).

Tras un estudio en animales experimentales (153), alguno de ellos descerebrados, usando 10 mg de lidocaína en concentraciones al 2, 5 y 10%, se observaron los siguientes hechos:

- \* La solución al 10% alcanzaba la laringe, pharynx y tráquea hasta el 9° anillo traqueal.

- La solución al 2% alcanzaba la lengua, faringe, laringe, tráquea y los bronquios primarios, secundarios y terciarios.
- Las tres concentraciones eran útiles en la desensibilización laríngea, dándose una pérdida de respuesta de la laringe a la estimulación mecánica y una actividad diafragmática normal a los 90-120 segundos postadministración.
- La recuperación completa de la respuesta basal dura de 60 a 120 min, con una mayor duración en aquellos casos en que se empleaba en mayor concentración, si bien había una gran variabilidad entre individuos.

La aplicación tópica de lidocafna se ha asimilado a la administración intravenosa lenta, habiéndose observado, en el caso de niños, que la administración tópica de lidocafna al 4% produce niveles plasmáticos de lidocafna superiores a 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , considerados ya tóxicos, si bien no se presentaron evidencias clínicas de la misma (12)(61).

En un estudio clínico en felinos se considera que una solución al 2% de lidocafna produce una disminución de la respuesta laríngea durante un período de 17 a 100 min, mientras que la solución al 10% disminuye la actividad laríngea entre 61 y 256 min, así como que la lidocafna al 2% es más fácil de dosificar en función del peso (60).

#### 3.4.2. Otros agentes

Ademas de los agentes anestésicos locales existen otros fármacos que han sido empleados a fin de eliminar la respuesta espástica laríngea, o bien para evitar o contrarrestar los reflejos determinados por la estimulación de las vías aéreas.

Es preciso considerar que en la mayoría de las ocasiones el resultado en la consecuencia de la acción aislada de un solo agente sino de varios de ellos, lo cual tiene consecuencias tanto en lo que respecta a su efectividad terapéutica, como en lo que se refiere a la potencial toxicidad.

### 3.4.2.1. Agentes relajantes musculares

#### 3.4.2.1.1. Succinilcolina

La succinilcolina es el más popular y el único agente clínicamente usado entre los agentes relajantes despolarizantes de la placa neuromuscular y también el agente relajante empleado con mayor profusión en la intubación endotraqueal del gato (33)(149).

Es fundamental comprender al utilizar este fármaco, que la anulación de las respuestas motoras del músculo estriado no implica la anulación de las vías sensitivas ni de otro tipo de respuestas eferentes.

En el caso del gato a fin de facilitar la intubación endotraqueal se sugiere una dosis total por paciente de 3-5 mg (80), si bien parece que dosis menores, 0,2 mg/kg, consiguen el mismo resultado (149).

Entre los efectos colaterales de este agente existen varios factores que condicionan su uso. Debido a su semejanza estructural con la acetilcolina, la succinilcolina puede estimular receptores colinérgicos, en ganglios simpáticos y parasimpáticos y receptores muscarínicos en nódulo sinusal y nódulo auriculoventricular con un resultado neto que puede variar, dando bradicardias y más frecuentemente taquicardias. Igualmente la

succinilcolina produce una depleción de  $K^+$  y sensibiliza el miocardio a las catecolaminas, con lo que incrementa de manera notable la presencia de arritmias cardíacas (109).

En su metabolismo interfieren de manera notable los insecticidas organofosforados así como numerosos antibióticos, lo cual condiciona su uso clínico sin un conocimiento previo del historial, así como la terapéutica antibiótica del postoperatorio.

En las dosis normalmente empleadas produce un 100% de apneas de breve duración, si bien dosis menores reducen algo estos porcentajes (149).

La succinilcolina rebaja a la mitad, a 5 mg/kg, el umbral de la toxicidad de la lidocaína en el gato, lo cual dificulta el uso combinado de ambas técnicas (3).

Una circunstancia clínica de interés es la capacidad que ha mostrado la succinilcolina para contrarrestar la broncoconstricción observada en ocasiones como respuesta a la estimulación de las vías aéreas (114).

Como consecuencia de lo expuesto parece que si bien su uso clínico esta ampliamente extendido en el gato, parece razonable el empleo de otras técnicas con menos riesgo para facilitar la intubación endotraqueal.

#### 3.4.2.1.2. Agentes relajantes no despolarizantes

El uso clínico de los agentes relajantes no despolarizantes de la placa neuromuscular en relación con la intubación endotraqueal no ha sido descrito en el caso de los felinos. En comparación con ello, en la medicina humana se ha extendido el empleo de estos agentes como consecuencia del desarrollo farmacológico de agentes con mayor

rapidez de acción así como un menor número de efectos colaterales. En los felinos la utilización de estos agentes no se ha popularizado, excepto en aquellos casos clínicos considerados como imprescindibles.

Los agentes relajantes musculares no despolarizantes afectan notablemente al sistema autonómico del gato. La tubocurarina produce bloqueos en ganglios simpáticos y parasimpáticos, mientras que la gallamina, el alcuronio, pancuronio y fazadonio producen bloqueo postganglionar vagal cardíaco. Solo la dimeritubocurarina ofrece una estabilidad autonómica (97).

Los nuevos relajantes musculares, vecuronio y atracurio, parecen ofrecer mayor estabilidad cardiovascular aunque su uso clínico aun no se halla extendido en la clínica felina (33).

El principal inconveniente de estos agentes es el prolongado tiempo que transcurre entre su administración y su acción. En el caso del ser humano la relajación de la laringe precede cronológicamente, si bien no en intensidad a la del músculo esquelético (57)(58), factor aún no considerado en el caso del gato.

Otro inconveniente de estos agentes es la prolongada duración del bloqueo, que hace precisa la respiración controlada, así como la necesidad de antagonizar la acción de los agentes relajantes. El atracurio presenta una peculiar metabolización mediante la reducción de Hofman (103), teniendo en condiciones ideales una menor necesidad de antagonistas para eliminar cualquier bloqueo residual.

Los agentes relajantes musculares del tipo no despolarizante presentan interacción con otros fármacos, en los felinos esta especialmente estudiada la interacción con la gentamicina (67). Los anestésicos, todos en general potencian el bloqueo, si bien es mayor en el caso de los anestésicos halogenados y la ketamina.

Se han citado casos en los que la administración conjunta de gentamicina y hidrocodona con relajantes musculares han prolongado el bloqueo sin que el uso de antagonistas haya sido efectivo (31). Igualmente se ha observado en los felinos que la acidosis respiratoria prolonga la finalización del bloqueo, lo cual es un factor a tener en cuenta, pues en procedimientos quirúrgicos básicos, como la ovariosterectomía, es habitual la acidosis en los felinos (179).

Otro punto, tampoco es preciso olvidar que los relajantes musculares no despolarizantes no producen una desensibilización de las vías aéreas, dándose incluso la circunstancia experimental de un mayor número de alteraciones cardiovasculares en aquellos animales en los que se emplea la relajación muscular (127).

#### 3.4.1.1. Analgésicos no locales

El uso de agentes que refuerzan el componente analgésico de la denominada anestesia balanceada con el fin de evitar la producción de reflejos debidos a la estimulación de las vías aéreas es una práctica habitual y que se realiza de manera específica en la medicina humana.

En el caso de la práctica veterinaria el escaso desarrollo que ha tenido este problema ha impedido la valoración de los analgésicos administrados de manera sistémica en relación a la inducción de este tipo de reflejos.

Respecto a los felinos son precisas dos consideraciones: Una es la peculiar reacción de estos animales a los narcóticos, la cual puede determinar una estimulación del sistema nervioso central por liberación dopaminérgica o noradrenérgica. Otro aspecto a considerar es que estos agentes analgésicos no exhiben en condiciones normales la potente

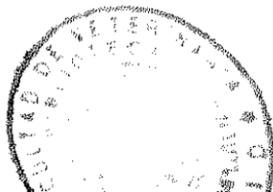
respuesta espástica de la laringe del gato, por lo cual es preciso combinarlos o bien con agentes relajantes musculares o con agentes desensibilizantes locales.

#### 3.4.2.2.1. *Narcóticos*

El uso de derivados opiáceos a fin de impedir la producción de reflejos indeseables por estimulación de la vía aérea es un medio frecuentemente empleado en medicina humana. Así han demostrado su utilidad el fentanilo, el alfentanilo y la buprenorfina (92)(102)(109).

En el caso de la práctica clínica veterinaria el empleo de analgésicos narcóticos no es muy habitual, lo cual dificulta una valoración respecto al problema que se estudia en el presente trabajo. En los felinos el principal inconveniente asociado a su empleo es la tendencia de estos a presentar fenómenos de hiperexcitabilidad y euforia por liberación (dopaminérgica y noradrenérgica, el uso razonable sin sobredosificaciones puede tener un papel importante dentro de la analgesia intraoperatoria.

Entre los narcóticos considerados como útiles en el gato podemos considerar a la morfina, el opiáceo sintético meperidina y los agonistas parciales butorfanol y buprenorfina. El empleo de los agentes agonistas parciales tiene la ventaja añadida de presentar menos efectos colaterales, así como ser sustancias menos controladas legalmente. Es lógico suponer que el uso sistemático de estos agentes determinará una menor cantidad de reflejos determinados por la intubación, al mismo tiempo que aportaría analgesia para el procedimiento quirúrgico, sin por ello aumentar la depresión del sistema nervioso central.



### 3.4.2.2.2. $\alpha_2$ - adrenérgicos

La activación de los  $\alpha$ - adrenoceptores tiene un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de los sistemas corporales. Estos receptores están profundamente relacionados con la parte simpática (189), y representan un papel fundamental en la analgesia por su acción sobre el sistema nervioso central (77)(160).

Este apartado solo se refiere a aquellos que tienen una repercusión fundamentalmente sobre el comportamiento y la analgesia por actuar preferentemente sobre el sistema nervioso central, al poseer este mayor número de receptores  $\alpha_2$  presinápticos responsables de esta acción, aunque también es preciso tener en cuenta la importante repercusión que tienen estos agentes sobre el sistema nervioso autónomo (169).

La xilazina es el agente  $\alpha$ - adrenérgico agonista más empleado clínicamente en el gato (7)(44). Produce analgesia y sedación, atribuidas a la regulación de dopamina y norepinefrina en el sistema nervioso central por los receptores presinápticos  $\alpha_2$ . Como consecuencia de esta acción central produce también emesis y relajación muscular. No produce excitación a no ser que se administre intraarterialmente.

La xilazina tiene un importante efecto sobre el sistema cardiovascular, causa bradicardia, disminuye el gasto cardíaco e incrementa la presión venosa central. Tras su administración produce un aumento inicial de la presión arterial y de la contractilidad miocárdica, seguido por una disminución de estos valores. Se observa una tendencia a producir bradicardias y bloqueos, los cuales no siempre responden fácilmente a los agentes parasimpaticolíticos.

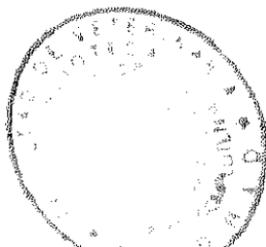
La xilazina en dosis clínicas no produce alteración severa del sistema respiratorio, aunque su uso combinado con otras sustancias debe ser estrechamente vigilado en este aspecto.

La xilazina produce igualmente hiposulinemia con consecuente hiperglucemia, también es notoria la glucosuria y el aumento de volumen de orina. La xilazina produce en el gato una alteración de la termorregulación, lo cual hace preciso el control de la temperatura en el postoperatorio del paciente.

En lo referente al grado de analgesia visceral que produce la xilazina se considera un buen analgésico si bien de acción no muy prolongada (7)(44). Existe una carencia de estudios específicos respecto a su empleo en referencia a la intubación endotraqueal. El empleo de la xilazina determinará una menor presencia de reflejos frente a otras técnicas donde no se encuentre presente este componente de analgesia visceral (10).

La medetomidina es un agonista  $\alpha_2$  adrenoceptor de reciente descubrimiento y de prometedora implantación en el uso clínico. Las características de su acción son similares a las de la xilazina, si bien su afinidad y especificidad por los receptores  $\alpha_2$  es aún mayor, por lo cual sus acciones son más prolongadas y concretas (193), aunque no por ello exentas de efectos colaterales (174).

Su uso clínico en combinación con la ketamina parece aventajar a la clásica combinación xilazina y ketamina (194), contando además con un mayor desarrollo el estudio de sus antagonistas (195). El estudio clínico de la analgesia visceral que produce, esta por realizar, si bien el uso de la dexmedetomidina (1)(5), un isómero, ha demostrado en el ser humano su utilidad.



### 3.4.2.2.3. Ciclohexaminas

Las ciclohexaminas son agentes anestésicos peculiares, caracterizados por proporcionar una anestesia denominada disociativa, en la cual existe una interrupción de los impulsos del sistema nervioso central y de las diversas áreas del cerebro. Este tipo de anestesia se caracteriza por la presencia de actividad ocular, laríngea y deglutoria. Los ojos suelen permanecer abiertos con dilatación de pupilas y presencia ocasional de reflejos palpebrales y corneales. Suele haber una abundante salivación, así como un aumento del tono muscular, ocasionalmente se observan convulsiones y la pauta respiratoria suele seguir un modelo apneístico.

El fármaco más empleado en la práctica felina es la ketamina, combinado normalmente con la xilazina (7)(44)(86) o la medetomidina, o bien con fenotiacinas y benzodiazepinas, últimamente esta aumentando el uso clínico de otra ciclohexamina, la tiletamina, en combinación con el zolazepam, una benzodiazepina (23).

La ketamina produce una falta de percepción sensorial y de respuesta, así como un estado de inconsciencia. El impulso puede llegar a la corteza, pero falla su apreciación debido a la falta de organización de las diferentes áreas. Este hecho influye en que el umbral convulsivo se rebaje considerablemente, lo cual junto con el opistotono generalizado que suelen presentar estos pacientes, determinan su combinación con otros agentes (86)(206).

La analgesia aportada por este agente es principalmente somática, mas que visceral, siendo necesario el uso concomitante de otros analgésicos en los procedimientos que impliquen la manipulación de cavidades.

En relación con la laringe, se considera el sistema aferente de la misma englobado en el sistema aferente visceral general (50), aunque la estimulación de las vías aéreas se incluye en los denominados reflejos somatosimpáticos (157). El estudio de la analgesia de la laringe, en el uso clínico de la ketamina está aún por determinar.

Los efectos cardiovasculares observados en el uso de la ketamina, tales como el aumento de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca e incremento del gasto cardíaco, parecen deberse al efecto combinado de la inhibición de la parte parasimpática y un efecto estimulatorio simpaticomimético (206).

Una consecuencia del empleo de la ketamina es la observación comprobada en el gato de la reducción de la dosis arritmogénica de epinefrina en gatos anestesiados con halotano y en menor grado con isoflurano (17)(18). La ketamina inhibe la recogida presináptica de epinefrina, dando un aumento de norepinefrina plasmática. Este hecho también se aprecia en la medicina humana, donde incluso se sugiere que la estimulación simpática debida a la intubación endotraqueal facilita una mayor presencia de catecolaminas debido a la ketamina (181).

En contraste con esto y con una repercusión clínica confusa está el hecho de que la ketamina bloquea la transmisión colinérgica de la parte simpática (112).

A la ketamina se le ha atribuido la facultad de mantener los reflejos laríngeos lo cual debe ser matizado, pues si bien existe una persistencia de los reflejos laríngeos, incluido una marcada respuesta espástica, no existe una protección real de la vía aérea, tanto en el ser humano como en el gato (153)(183).

#### 3.4.2.2.4. Lidocaína sistémica

La lidocaína es empleada habitualmente como agente anestésico local, pero tiene otros usos clínicos, en cuyo caso se administran de manera sistémica.

Es habitual su empleo para el tratamiento de arritmias severas cardíacas, fibrilaciones y extrasístoles ventriculares especialmente, considerándose el modelo de referencia de los agentes antiarrítmicos tipo 1b (134).

Otros empleos de la lidocaína, si bien aun no muy habituales en la clínica veterinaria, incluyen el tratamiento del fleo paralítico (150) así como el shock determinado por la endotoxemia (83).

En relación al problema de la intubación, la lidocaína ha sido empleada en numerosas ocasiones en el ser humano para anular las respuestas reflejas determinadas por la intubación endotraqueal, endoscopias gastrointestinales o broncoscopias (8) (12) (37) (93) (99).

Este uso de la lidocaína no ha sido estudiado en relación a la persistencia del reflejo determinante del espasmo laríngeo pero parece efectivo en relación a la inhibición en el ser humano de toses, apneas y pautas respiratorias anormales determinadas por la estimulación de las vías aéreas, incluso en mayor grado que la lidocaína aplicada tópicamente (132)(175).

Respecto a los reflejos cardiovasculares, su utilidad en el ser humano es bastante discutida (37)(107)(120), habiéndose considerado como factores que influyen en su eficacia, la dosis de lidocaína, el intervalo entre la administración y la intubación, así como factores raciales (204). La acción de la lidocaína parece ser que afecta según

algunos estudios únicamente a la respuesta vasopresora (8)(46), mientras que en otras ocasiones afecta también a la rítmicidad cardíaca (205).

El efecto de la lidocaína administrada sistémicamente parece ser central, profundizando el plano anestésico, si bien se ha sugerido para la terapia del íleo paralítico con lidocaína, que aparte de una acción espasmolítica del músculo liso, hay una analgesia periférica. Su acción evitando arritmias producidas por la estimulación esta determinada por su acción electrofisiológica tipo Ib (134), sobre el flujo rápido de  $\text{Na}^+$  a la célula, así como por sus propios efectos simpaticomiméticos.

El uso intravenoso de la lidocaína presenta los riesgos inherentes a la toxicidad de la lidocaína (51), que puede desencadenarse más rápidamente que en el caso de la administración tópica en la laringe, al alcanzarse mayores niveles plasmáticos.

Otro factor es el potencial riesgo del uso intravenoso de la lidocaína preparada para su aplicación local, que suele llevar adrenalina, lo cual en perros sanos no parece tener repercusión grave (82), aunque no se ha estudiado aún en animales sometidos a condiciones quirúrgicas.

#### 3.4.2.5. Barbitúricos

El uso de barbitúricos en los felinos con fines anestésicos es una práctica habitual en la clínica veterinaria, en especial aquellos barbitúricos considerados como ultracortos y sobre todo el tiopental sódico. Estos agentes se consideran únicamente como hipnóticos, careciendo de una acción analgésica concomitante.



En su uso como agente inductor es frecuente observar arritmias, especialmente ritmos bigeminales que responden bien a la administración de oxígeno. En relación con la intubación endotraqueal se les ha atribuido el ser agentes que conservan el potencial reflexógeno espástico de la laringe, sin por ello asegurar la vía aérea (60). El estudio de las arritmias observadas durante la inducción con estos agentes fue el determinante para el inicio del estudio clínico de las arritmias producidas por la intubación (35) (64) (103) (155).

#### 3.4.2.2.6. Propofol

El propofol es un agente anestésico hipnótico, no analgésico, de reciente implantación en la práctica veterinaria donde se ha usado principalmente como agente inductor, estando desarrollándose aún numerosos estudios clínicos para valorar su utilidad frente a otros agentes.

En el caso del ser humano su relación con la intubación es contradictoria. Se considera que su uso aislado presenta desventajas frente a su uso combinado con el fentanilo o/y la lidocafina (95)(124), otros autores hallan que el propofol aislado inhibe en un porcentaje significativo la respuesta respiratoria, y en un porcentaje mayoritario la respuesta hipertensiva a la intubación, sin que la lidocafina intravenosa añada ninguna ventaja (37).

#### 3.4.2.2.7. $\alpha$ - Cloralosa

La  $\alpha$ - cloralosa es un procedimiento anestésico que si bien no es utilizable clínicamente ha tenido un amplio uso en la experimentación de los reflejos respiratorios de los felinos.

La narcosis resultante de su empleo produce inconsciencia, acompañado frecuentemente de estimulación del sistema nervioso central, estimulación caracterizada por una mayor actividad registrable electroencefalicamente y temblores musculares.

Se considera que el sistema nervioso autónomo no se ve afectado por la cloralosa, si bien la presión arterial se suele elevar y también el ritmo cardíaco. A dosis elevadas se debe controlar la ventilación. La recuperación de la anestesia mantenido con cloralosa es muy prolongada y agitada, lo cual no lo hace recomendable para experimentos con supervivencia.

*Ha sido el agente anestésico más utilizado en la experimentación felina, atribuyéndosele una facilitación para el estudio de la corteza y de las rutas eferentes, así como la citada estabilidad autonómica, no obstante esta última consideración se ha puesto en duda al estudiar los reflejos somatosimpáticos, donde la  $\alpha$ -cloralosa parece inhibir dichos reflejos en mayor grado que el halotano, sin que por ello se presente una analgesia concomitante, lo cual hace que el halotano sea un fármaco más apropiado para dicha investigación (70)(71).*

#### 3.4.2.2.8. Anestésicos halogenados

Los anestésicos halogenados y más concretamente el halotano y el isoflurano son agentes empleados profusamente como agentes, casi ideales, para el mantenimiento de la anestesia en condiciones clínicas. No obstante presentan ciertas características que tienen su importancia al relacionarlas con el problema tratado en el presente estudio clínico.

Ambos anestésicos son capaces de mantener un estado de anestesia que permite la realización de prácticas quirúrgicas sin que por ello se presente anulación de la respuesta laríngea. Para conseguir la abolición de esta es preciso profundizar el plano anestésico, procedimiento indicado por algunos autores (158), aunque no carente de riesgo (80)(110).

En circunstancias clínicas puede deprimir el sistema nervioso autónomo, tanto en su parte simpática como en su parte parasimpática. Esta depresión es menor que la observada en otros procedimientos como la utilización de  $\alpha$ - cloralosa (70), considerado clásicamente como la técnica que menos altera el sistema nervioso autónomo.

Respecto a la atribuida sensibilización del miocardio a las catecolaminas por parte del halotano es un hecho la menor presencia de arritmias que se presentan en los procedimientos en que se emplea el isoflurano respecto al halotano e incluso la acción beneficiosa que tiene sobre estas arritmias el cambio de agente anestésico de halotano a isoflurano o al enflurano en el transcurso del procedimiento anestésico (96). Es pues fundamental considerar el tipo de anestésico halogenado al estudiar las posibles repercusiones reflejas de la intubación endotraqueal.

El halotano en condiciones clínicas no produce irritación de la vía aérea, si bien concentraciones altas 6-8%, produce laringoespasma y apnea, independientemente del nivel del aparato respiratorio en el que se haya administrado (84).

#### 3.4.2.2.9. Fenotíazinas

Dentro de los fármacos que se pueden utilizar para el control de los reflejos determinados por la intubación endotraqueal se pueden considerar diversos agentes común-

mente empleados en la práctica anestésica veterinaria por sus efectos principalmente tranquilizantes.

Las fenotiazinas son empleadas en este aspecto con profusión, tanto para la premedicación como para la inducción en conjunción con otras sustancias. No producen analgesia, pero sí determinan una menor presencia de catecolaminas circulantes por su acción ansiolítica, al mismo tiempo que producen un bloqueo  $\alpha$ -adrenérgico, que suele determinar una hipotensión a veces excesiva, que evita el efecto vasopresor de las catecolaminas endógenas (72). No producen una inhibición de la respuesta espástica de la faringe frente a la estimulación mecánica.

#### 3.4.2.2.10. Benzodiazepinas

La acción de las benzodiazepinas no está aún claramente definida, se ha supuesto relacionada con un aumento de la actividad del ácido gamma aminobutírico, un neurotransmisor inhibitor.

Su uso como agente sedante en veterinaria es bastante contradictorio, pues su administración a veces determina un aumento paradójico de la excitabilidad nerviosa, este hecho se ha relacionado con la capacidad de este agente para descubrir pautas de comportamiento inhibidas por el adiestramiento (72).

Las benzodiazepinas hacen decrecer la liberación de catecolaminas, lo cual tiene su importancia en relación con la excitabilidad cardíaca y las potenciales arritmias que puedan surgir ante la estimulación de la vía aérea.



Las benzodiazepinas actualmente más empleadas en medicina veterinaria son el diazepam, midazolam y el zolazepam, este último como parte de una combinación anestésica junto con una ciclohexamina (23).

No presenta una acción claramente analgésica y se le ha atribuido una interferencia mínima con el fisiologismo laríngeo (90).

### 3.4.2.3. Agentes compensadores

Además de los agentes hasta ahora considerados, que tienen su principal mecanismo de acción consistente en deprimir la recepción de los estímulos que puedan desencadenar los reflejos determinados por la intubación, existen otros agentes cuyo principal mecanismo de acción es compensar las previsibles respuestas, fundamentalmente cardiovasculares que se dan al estimular la vía aérea.

Dentro de esta categoría, también se incluyen los relajantes musculares, pero su comentario se ha realizado independientemente debido a sus peculiaridades clínicas.

Entre estos agentes compensadores destacan los agentes bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos, tales como el esmolol, metoprolol, labetalol y pindolol (92)(119). Estos agentes son antagonistas no selectivos  $\beta$ -adrenérgicos, con actividad simpaticomimética, que producen cierta vasodilatación y algunos de ellos producen depresión miocárdica, bradicardias severas y disminución del gasto cardíaco, su acción parece ser más efectiva en relación a la ritmicidad cardíaca que respecto a la disminución de la respuesta hipertensora (165).

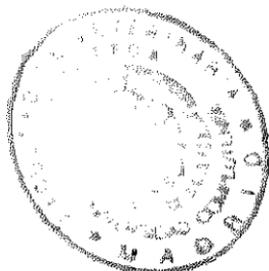
El diltiazem, un agente antiarrítmico, tipo IV (134), del mismo grupo que el verapamil, inhibe la entrada lenta de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ , atenúa estas respuestas (117), si bien puede

dar hipotensión y bradicardia. Otro agente vasodilatador frecuentemente usado en medicina humana es el nitroprusiato.

Un medio aparentemente efectivo del control de la respuesta cardiovascular es el trifosfato de adenosina, por el efecto vasodilatador de la adenosina, a la cual degrada el ATP (113).

El uso de estos agentes en medicina veterinaria, presenta como inconveniente la necesidad del control de las posibles acciones indeseables de estos agentes, las cuales condicionan su empleo únicamente a la presencia de arritmias severas, no a la prevención de las mismas, tal como acontece en medicina humana.

Comentario especial merece la atropina, agente al cual se la ha atribuido la acción de inhibir el espasmo laríngeo, si bien las dosis empleadas parecen sugerir una acción depresora central (85)(154). La atropina presenta un efecto protector de la vía aérea al disminuir la cantidad de secreciones, normalmente muy elevada en el caso del empleo de las ciclohexaminas como agente anestésico. Sobre los reflejos cardiovasculares puede tener importancia cuando el predominio de la parte parasimpática determine bradicardias y bloques, si bien es preciso tener en cuenta el efecto paradójico que a veces se observa en el uso de la atropina (128).



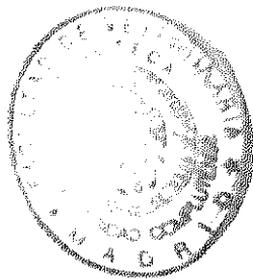
## **HIPOTESIS**

#### 4. PLANTEAMIENTO DE HIPOTESIS

Tras la realización de la revisión bibliográfica y observar la carencia de estudios clínicos en el gato, *Felis catus*, sobre la desensibilización laríngea ante el procedimiento de la intubación endotraqueal, se plantean las siguientes hipótesis.

- 1) En el proceso de desensibilización de la laringe, mediante un agente anestésico local, se pueden producir fenómenos toxicológicos a nivel cardiovascular.
- 2) En una laringe a la cual se aplique un agente anestésico local, con el fin de desensibilizarla, existe la posibilidad de producir reflejos cardiovasculares y respiratorios ante el estímulo del procedimiento.

## METODO Y MATERIAL.



## 5. METODO Y MATERIAL.

### 5.1. METODO

La sistemática a seguir en este estudio, dentro de las diversas existentes en el Método Científico (20)(69), es la de un estudio clínico prospectivo, intentando reproducir una práctica clínica habitual, tanto por la técnica anestésica general como por el proceder mediante agentes anestésicos locales, si bien aún no estudiada desde el punto de vista clínico de las hipótesis planteadas en el apartado 4 de la presente memoria. Por lo tanto podemos considerar a este estudio clínico como perteneciente a la fase IV de los juicios clínicos o de vigilancia de fármacos ya instaurados en el mercado (121)

La metodología del presente estudio clínico ha seguido las pautas del protocolo de investigación que se entregó a la Dirección del Departamento de Patología Animal II (Patología y Clínica médico-quirúrgicas) de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, documento que se adjunta en el apartado 10.3. del presente trabajo.

#### 5.1.1. Elección de la muestra

A fin de establecer datos significativos, se extrajo una muestra de pacientes clínicamente sanos, cuya valoración del estado físico preanestésico fue englobado en el grado I de la American Society of Anesthesists (111), sometidos a un procedimiento quirúrgico fijo, en este caso la ovariectomía con fines clínicos asistenciales.

El hecho de realizarla sobre esta muestra de la población, está determinado por la necesidad de eliminar al máximo el número de variables que puedan interferir el estudio de las hipótesis.

### 5.1.2. Determinación de los grupos

Con el fin de poder realizar los análisis comparativos que prueben las hipótesis planteadas en el apartado 3, se precisan dos grupos de pacientes:

- A) Grupo de pacientes anestesiados a los que se administra anestésico local de manera tópica, pero no se realiza la intubación endotraqueal.
- B) Grupo de pacientes anestesiados a los que se administra anestésico local y se realiza la intubación endotraqueal.

No se ha considerado un grupo C de pacientes anestesiados a los que no se administra anestésico local ni se realiza la intubación endotraqueal, pues se ha eliminado como grupo diferente, en función de un criterio de brevedad(11), pues este grupo se halla representado en ambos grupos A y B, en el momento previo a la administración del anestésico local, que se realiza una vez se ha estabilizado la respuesta del paciente a los agentes inductores y durante el período en que la técnica quirúrgica no interfiere el valor de los datos.

Aún existen otros dos posibles grupos de interés:

- D) Pacientes anestesiados sin anestesia local en los que se realiza la intubación endotraqueal.

E) Pacientes no anestesiados en los que se realiza la intubación.

Estos dos grupos, D y E, no se han considerado en función de un criterio ético al ser procedimientos que pueden poner en peligro la vida del paciente (14). En el caso del grupo E, a diferencia con el ser humano (28), es totalmente impracticable la intubación endotraqueal en las condiciones habituales de clínica en pacientes conscientes.

La inclusión de los pacientes en uno de los grupos A y B, fue al azar, no siendo mediante ordenamiento simple sino restringido, por el que según la secuencia cronológica de admisión eran colocados en un grupo o en otro. Por la naturaleza del estudio, éste no es ciego, lo que no influye en los resultados al ser estos claramente objetivos.

### 5.1.3. Determinación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra de un estudio clínico está en función de varios factores (63)(135):

- . El poder que se desea que tenga el estudio clínico.
- . El nivel de significación que se desea que tenga dicho estudio clínico.
- . El carácter de las variables así como el propio del estudio.

El poder o potencia de un estudio se puede definir como la probabilidad de obtener un resultado significativo con un tamaño determinado de muestra, o más prácticamente como la capacidad que tiene un estudio para detectar una diferencia real de importancia clínica (11).

El poder o potencia se relaciona con el error estadístico de tipo II ( $\beta$ ), siendo la probabilidad de este error,  $\beta$ , correspondiendo a  $1-\beta$  al valor de la potencia. Cuanto mayor sea la potencia menor será el riesgo de observar que el tratamiento, en nuestro caso la desensibilización a la intubación, no produce una diferencia en el estudio cuando en realidad sí existe esta diferencia.

Por otra parte, se corre el riesgo, si se intenta conseguir un estudio con un poder muy alto, que se consigan siempre resultados estadísticamente significativos, independientemente de que esta diferencia se deba realmente al diferente tratamiento sobre los grupos (136).

Este hecho, junto con el coste elevado de los estudios clínicos con gran número de pacientes, suele determinar como potencia o poder ideal un valor de 80% (75).

El nivel de significación del estudio clínico está en relación con el valor de  $\alpha$ , o probabilidad de cometer un error de tipo I, que es aquel en el que se incurre al no rechazar una hipótesis nula que es falsa, o expresado en referencia a los estudios clínicos, como aquel error debido al observar que el tratamiento produce una diferencia entre los grupos cuando en realidad no existe dicha diferencia.

Entonces  $p$  es la probabilidad de obtener un resultado como el observado si la hipótesis nula, esto es, la no existencia de diferencia entre grupos es cierta. Los valores habituales de  $p$  en los juicios clínicos suelen ser 0,05 o 0,01, dependiendo del grado de error que se pueda admitir.

El carácter de las variables influye en la elección del tamaño de la muestra. En el presente estudio se presentan los dos tipos:

- . Cuantitativas: frecuencia cardíaca.

. Cualitativas: como la presencia de arritmias, apneas, toses y fases convulsivas.

El tipo de estudio, en este caso una comparación de dos muestras, influirá en el tamaño de la muestra, al imponer de manera arbitraria la diferencia mínima por detectar o mínima diferencia importante, la cual relacionada con la desviación típica, estimada bien por un grupo piloto o mediante revisión bibliográfica, indica la diferencia estandarizada (11)

En el caso de la frecuencia cardíaca se considera una diferencia clínica de 10 latidos por minuto, que es un 6,6% en relación a la frecuencia base de 150 latidos /ma en el empleo de xilazina y ketamina (193). La desviación típica o estandarizada que se considera es de 8,31 (193), por lo que la diferencia estandarizada será  $10/8,31 = 1,20$ .

Con esta diferencia estandarizada, la potencia deseada del 80%, y el nivel de significación de  $p = 0,05$  aplicándolos sobre un nomograma (11) se obtiene un valor de 22 individuos como el total de la muestra.

En el caso de las variables cualitativas, el procedimiento para determinar el tamaño de la muestra es, hasta cierto punto, similar.

Se relaciona la potencia deseada, el nivel de significación, las probabilidades de que se produzca el fenómeno en un grupo u otro, así como la diferencia a ser detectada entre grupos.

Puesto que desconocemos apriorísticamente los porcentajes que se dan en cada grupo, se considera que la proporción en que se da el hecho a observar en la parte de la población sometida al tratamiento es del 50%, lo cual hace máximo el tamaño de la muestra (130).

El medio de relacionar estos factores es: Bien por fórmulas complejas o bien mediante gráficas que facilitan este proceso de determinación del tamaño de la muestra (6)(22).

En este estudio, con una potencia o poder del 80%,  $p$  de 0,05 y esperando detectar una diferencia de un 30% entre un grupo y otro, el valor para cada grupo es de 35 individuos por grupo.

En el caso de variables cualitativas que se den en muy escasa proporción, el cálculo apriorístico del tamaño de la muestra daría unas cantidades que entran más en el campo de la epidemiología que en el del juicio clínico, por lo que mediante el resultado del análisis de los datos, se determinan a posteriori la potencia de esta parte del juicio clínico (54).

#### 5.1.4. Tratamiento de los datos

El estado comparativo de las variables continuas entre los grupos A y B, se realiza mediante prueba de  $t$  de Student para dos muestras independientes.

El estudio en el caso del grupo C, o grupo control, pacientes anestesiados pero sin analgesia local ni intubación, se realiza mediante prueba de  $t$  para muestras apareadas.

En el caso de las variables cualitativas se mide la asociación de las variables mediante la prueba de Chi cuadrado, y en el caso de fenómenos de escasa frecuencia mediante la prueba exacta de Fisher (178).

Como conclusión diremos que 70 pacientes, divididos al azar en dos grupos de 35, aportarán datos de utilidad clínica para la resolución de las hipótesis planteadas.

### 5.1.5. Descripción de la muestra

La muestra obtenida para el estudio del problema planteado en la sección 3 del presente trabajo, se halla compuesta por 70 pacientes de la especie *Felis catus*, sexo hembra, de raza mixta, cuya valoración preanestésica de su estado físico es ASA I. Todos los pacientes fueron sometidos a ovariosterectomías de conveniencia por deseo expreso de las personas responsables de los mismos.

La pertenencia de un paciente a uno u otro grupo se basó en un criterio cronológico, colocando alternativamente a los animales en uno u otro grupo.

A fin de considerar si los dos grupos de la muestra pueden considerarse como pertenecientes a la misma población, se han tomado como parámetros las edades y pesos de los pacientes, así como la frecuencia cardíaca en la valoración preanestésica y en el momento previo a la administración de lidocaína. También se ha considerado el tiempo transcurrido desde la inducción anestésica hasta el inicio del procedimiento.

En las Tablas A-1 y A-2 del anexo se den los valores individuales de los 70 pacientes. Por otra parte en la Tabla I se recogen las medias y desviaciones típicas para cada uno de los grupos. Con esos datos se han realizado las correspondientes pruebas de *t* sin que se muestren diferencias significativas entre los dos grupos. Si como consecuencia los consideramos como una única muestra procedente de la misma población. Esta muestra estará representada por los siguientes estadísticos:

Parámetro	Media	Desv. típica	Lím. confianza
Edad (años)	1,82	1,55	± 0,37
Peso, kg	2,66	0,39	± 0,09
Free. prequirúrgica	177,58	26,99	± 6,39
Free. prelidocafna	150,79	25,25	± 5,98
Tiempo de inducción	25,72	8,63	± 2,04

TABLA 1 . PARAMETROS DE LA MUESTRA SEGUN GRUPOS

PARAMETRO	NO INTUBADOS		INTUBADOS		GL	t, exp
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s		
Edad, a	1,79	1,77	1,85	1,30	68	0,16
Peso, kg	2,64	0,41	2,67	0,36	68	0,33
Frec. cardiaca prequirurgica	178,29	28,15	176,86	25,78	68	0,22
Frec. cardiaca prelidocaina	151,71	24,26	147,86	26,21	68	0,97
Tiempo de inducción, min	25,86	8,18	25,57	9,06	68	0,14

$\bar{X}$ =media; s= desviación típica; GL= grados de libertad: alcat 0,05 y 68 GL = 1,98

- 65 -



### 5.1.6. Procedimiento

En aquellos pacientes susceptibles de incluirse en el presente juicio clínico, se realizó una valoración preanestésica en el plazo medio de una semana previo a la intervención. Dicha valoración se basó en un examen clínico mediante técnicas directas, registro electrocardiográfico, análisis hematológico sistemático así como valoración de la funcionalidad renal y hepática mediante análisis serológicos.

Los pacientes guardaron un ayuno de dieta sólida de 24 horas, así como de dieta líquida de 12 horas. El día de la intervención se realizó un nuevo examen clínico. Tras el consentimiento de los responsables del animal, se administró en la masa muscular lumbar (171) una combinación de clorhidrato de xilazina, 1,5 mg/kg, clorhidrato de ketamina 15 mg/kg y sulfato de atropina 0,05 mg/kg.

Una vez inducida la anestesia, se realiza la preparación quirúrgica del paciente, la cual consiste en el rasurado y limpieza quirúrgica del abdomen, empleándose en dicho procedimiento un tiempo medio de 25 min.

Una vez transportado el paciente al quirófano se realiza un registro electrocardiográfico que servirá como referencia para los restantes que se realicen durante el transcurso de la anestesia.

La decisión de incluir en un grupo u otro, como ya se ha citado, se determina por orden correlativo, alternándose los procedimientos.

En ambos grupos, con el animal en decúbito prono y mediante visualización directa de la laringe, tras la apertura de la boca y extensión de la cabeza, sin deprimir ni traccionar de la lengua, se realiza una comprobación del movimiento normal de los cartílagos

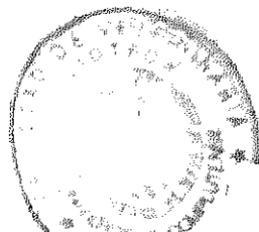
laringeos. Inmediatamente se administra mediante aerosol, 10 mg de lidocaína al 10% sobre el aditus laringeo , procediéndose al registro de variables como alteraciones en la conducción cardíaca, presencia de espasmos, toses, inspiraciones forzadas, apneas y movimientos de deglución, denominándose a este momento  $t_0$ .

Transcurridos 90 segundos, en  $t_1$ , tiempo considerado como el preciso para la desensibilización laringea por el anestésico local, se intuba a los pacientes del grupo correspondiente de animales.

Para realizar la intubación, el paciente se coloca en decúbito prono, con la cabeza levantada y en extensión. La boca permanece abierta mediante dos cintas sujetas por un ayudante, las cuales traccionan de la mandíbula y el maxilar por detrás de los dientes caninos del paciente. La laringe se visualiza directamente no realizándose ni tracción ni depresión de la base de la lengua. En caso de que la lengua tienda a replegarse ocultando la laringe, se sujeta la punta de la lengua con un dedo de la persona que introduce el tubo endotraqueal.

El tubo endotraqueal se inserta justo hasta desaparecer el manguito del mismo tras la laringe. El tubo endotraqueal se sujeta mediante una cinta a la región occipital del paciente.

El paciente se coloca en decúbito lateral, llenando el manguito con aire hasta el momento en que se comprueba mediante auscultación que este se ajusta a la tráquea y acoplándose el tubo al circuito anestésico. En el caso de los animales en los que la anestesia se mantenga mediante mascarilla facial, ésta se aplica en dicho momento. Durante el transcurso del procedimiento se realiza un nuevo registro de las circunstancias que se dan durante su realización.



Posteriormente el paciente es colocado en decúbito supino, sobre un colchón aislante de poliestireno, con las extremidades semiflexionadas, realizándose la preparación final del campo quirúrgico. El procedimiento quirúrgico consiste en una laparatomía media para realizar una ovariectomía y exploración complementaria de la cavidad abdominal.

Durante todo el procedimiento se realizó el registro de variables, si bien se tomaron como puntos de referencia los 5, 10, 15, 30 y 45 min postadministración de la lidocaína, denominados  $t_5$ ,  $t_{10}$ ,  $t_{15}$ ,  $t_{30}$  y  $t_{45}$  respectivamente, así como el momento de ligar los ovarios,  $t_{lig}$  y el tiempo final de la intervención,  $t_{fin}$ , considerando a este cuando el dial del vaporizador estaba en el 0% de aporte de halotano.

El tubo endotraqueal se retira una vez finalizada la intervención, cuando se aprecia una respiración rítmica y espontánea, sin esperar a movimientos de deglución. Al retirar dicho tubo se registró la presencia de reflejos deglutorios e igualmente se comprobó por visualización directa la funcionalidad laríngea.

En el caso de los pacientes no intubados, tras retirar la máscara se comprobó visualmente el desplazamiento normal de los cartílagos laríngeos. La recuperación del reflejo deglutorio se valora mediante la estimulación faringopalatina por una sonda esofágica de calibre 4 mm. Este mismo procedimiento se emplea para observar la respuesta deglutoria en aquellos pacientes desintubados que no presentan dichos reflejos al desintubar.

Una vez terminada la intervención, el paciente es retirado a una jaula de observación, donde es colocado en decúbito prono y bajo una lámpara de luz infrarroja, registrándose el tiempo que tarda el animal en atender a la voz e incorporarse, así como la posible existencia de vómitos o la presencia de convulsiones que pudieran haber estado enmascaradas por el procedimiento anestésico.

Independientemente de la medicación anestésica, a cada paciente se le administró durante el procedimiento, vía intravenosa, solución Ringer lactato en una cantidad de 10 ml/kg. Durante el postoperatorio se administró como medicación antibiótica 10 mg/kg de ampicilina de acción prolongada, así como antisépticos y antibióticos tópicos como la povidona yodada, violeta de genciana y cloranfenicol.

Una vez comprobado el curso normal del postoperatorio inmediato, el paciente es devuelto al responsable del mismo, al cual se le cita para visitas posteriores con el fin de comprobar y vigilar el normal postoperatorio.

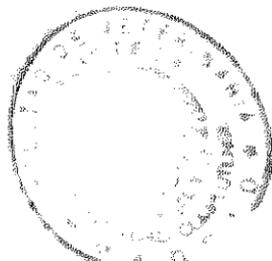
El registro anestésico de los datos se realiza siguiendo un modelo clásico, que incluye la valoración preanestésica del paciente, los incidentes y el curso propiamente dicho de la anestesia, así como del postoperatorio (14)(15).

REGISTRATION INFORMATION				
1. NAME OF REGISTRANT	2. ADDRESS	3. TYPE OF BUSINESS	4. STATE	5. COUNTY
1. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
2. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
3. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
4. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
5. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
6. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
7. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
8. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
9. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
10. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
11. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
12. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
13. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
14. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
15. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
16. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
17. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
18. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
19. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES
20. J. M. SMITH	123 MAIN ST.	RETAIL STORE	CA	LOS ANGELES





REGISTRO DE POSTMORTEM				
1. HORA	2. LUGAR	3. EVOLUCION	4. MEDICION	5. MEDICACION
6. FECHA		7. MEDICACION		
8. FECHA ANATOMIA	9. CIRUJANOS		10. ANATOMISTAS	
11. NECROPSIA		12. FECHA		13. JUICIO CRITICO POSTMORTEM



## 5.2. MATERIAL

El material empleado en el presente trabajo, fue elegido en función del criterio de su accesibilidad por la generalidad de los clínicos veterinarios, a fin de reproducir lo más fielmente posible las circunstancias que se dan en la práctica clínica habitual.

A continuación se describe el material más significativo, indicándose entre paréntesis la marca registrada y el laboratorio que lo proporciona. El material general así como las instalaciones fueron las de los quirófanos de cirugía general de pequeños animales del Departamento de Patología Animal II (Patología y Clínica medicoquirúrgicas), de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.

Los fármacos empleados son:

- Clorhidrato de xilazina, 20 mg/ml (Rompún, Bayer)
- Clorhidrato de ketamina, 50 mg/ml (Ketolar 50 mg, Parke Davis)
- Lidocaina base, 123,077 mg/ml (Xylocaina 10%, Inibsa)
- Sulfato de atropina, 1 mg/ml (Atropina, Palex)
- Halotano, (Fluothane, ICI)
- Ampicilina, 100 mg/ml ( Amfipen L.A., Intervet)
- Solución Ringer Lactato

El material anestésico utilizado, independientemente del suministro de oxígeno y la estructura propia de la máquina anestésica, es:

- Vaporizador térmicamente compensado. Fluotec Mark 2, BOC.
- Circuito anestésico T de Ayre, modificación de Jackson Rees. Sistema universal Stellenbosch, con bolsa de reinhalación de 500 ml.

- Tubo endotraqueal de goma roja de 4 mm de diámetro externo, con manguito inflable, Büsch.

Mascarilla facial de Hall, para pequeños animales, BOC.

El registro electrocardiográfico se realizó con un electrocardiografo San ei IE-22, a una velocidad de registro de 25 mm/sg y una sensibilidad de 10 mm/mV.

## RESULTADOS



## 6. RESULTADOS

Los resultados de la experimentación se recogen en las tablas globales, Tabla A.1 y Tabla A.2 del anexo 10.2, realizadas mediante una Hoja de cálculo. En ellas aparecen los datos de partida de ambos grupos de la muestra, así como las medidas y datos referentes a los siguientes parámetros:

- *Cronotropismo* cardíaco, expresada como frecuencia de latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria, expresada en respiraciones por minuto.
- Nivel de halotano (concentraciones en %) durante la operación, considerada como la cantidad de agente anestésico vaporizado con el fin de mantener un nivel anestésico clásico.
- La recuperación de la deglución.
- La presencia o no de vómitos.
- La eficacia de la lidocaína ante la respuesta espástica.
- La alteración del funcionamiento laríngeo.

Unos parámetros son continuos y fácilmente medibles, mientras que otros son discontinuos desde el punto de vista de si se presentan o no. Por ello el análisis de los mismos se realiza, según ya se ha indicado en el apartado 5.1.4, utilizando técnicas distintas. En unos casos fundamentalmente mediante la prueba de *t* de Student, mientras

que en los datos cualitativos se emplea la probabilidad exacta de Fisher o la prueba de  $\chi^2$  cuadrado.

Para el análisis de cada parámetro se segregan de las tablas globales del anexo 10.2, las referentes a cada parámetro en estudio. Se hallan los valores de cada grupo, considerándolos como originarios de poblaciones distintas, tratándose de comprobar la hipótesis nula, la falta de diferencias entre ambas muestras, mediante el análisis estadístico pertinente. El resultado estadístico se interpreta a su vez en términos de apreciación clínica.

#### 6.1. CONDUCTIVIDAD CARDIACA

Los resultados individuales de las frecuencias cardíacas se indican en las Tablas 2 y 3. De estas tablas se han deducido las Tablas correspondientes a las diferencias de valores durante tiempos distintos, respecto a la frecuencia inicial,  $t_0$ , a la de la aplicación de la lidocaina,  $t_{1,5}$  y a los cinco min,  $t_5$ . Por último se analiza la incidencia o significación de parámetros cualitativos como arritmias, divididas en bradicardias y taquicardias, al ser estas las únicas arritmias presentes. En la Tabla A-3 se recoge el número total de respuestas cualitativas.

##### 6.1.1. Comparación de frecuencias

En la Tabla A-4 y en la Tabla A-5, se recogen los valores estadísticos referentes a las dos posibles poblaciones para diferentes tiempos, expresados en min y se toma como punto inicial de referencia el momento de la administración de la lidocaina:

$$t_{10}, t_{12}, t_{14}, t_{16}, t_{18}, t_{20}$$

Los valores  $t_{10}$  y  $t_{20}$  como los tiempos de cese del suministro de gases anestésicos y el momento de ligadura de los pedículos ováricos respectivamente.

El rango de frecuencias está comprendida entre 150 y 168 latidos por minuto. Las desviaciones típicas correspondientes están comprendidas entre 23 y 36 latidos por minuto. La cual da como coeficientes de variación comprendidos entre el 14% y el 25%.

Al comparar, tal como se muestra en la Tabla 4, por la prueba t de Student, las frecuencias del grupo correspondiente al de animales en los que se ha realizado la intubación con las del grupo de pacientes en los que no se ha intubado, se observa que cuando la hipótesis nula, es decir, que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los valores observados en los grupos sometidos a los diferentes tratamientos, pues la probabilidad determinada experimentalmente es menor que la correspondiente a una variación aleatoria. Una que la intubación no produce alteraciones en términos generales una alteración del cronotropismo.

Dado que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos podemos considerarlos como procedentes de una misma población, pudiendo conjuntarse los resultados del cronotropismo para diferentes momentos del procedimiento. Dicha valores medios, desviación típica y límites de confianza, teniendo presente que en el 95% de los casos los valores estarían englobados en ellos, son:

<i>Tiempo, mn</i>	<i>media</i>	<i>desv. típica</i>	<i>Límites de confianza</i>
0	153,75	24,57	± 5,81
1,5	152,80	30,10	± 7,12
5	153,60	27,08	± 6,41
10	156,50	25,53	± 6,04
15	155,90	25,28	± 5,98
30	158,50	24,76	± 5,86
Ligadura	157,25	26,37	± 6,24
Final	162,90	25,84	± 6,12

Además el estudio de la respuesta ante un estímulo visceral, como es la ligadura del pedículo ovárico, muestra una respuesta similar en ambos grupos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, que indiquen un comportamiento reflejo distinto entre los grupos, lo cual muestra la uniformidad de respuesta de ambos grupos frente a un estímulo visceral similar a ambos grupos.

Las pruebas estadísticas hasta ahora realizadas comparan las medias de un grupo con respecto a las del otro, sin considerar la evolución de los valores dentro del propio grupo. La prueba de t de Student para muestras apareadas (178) nos va a permitir relacionar dentro de cada grupo de la muestra diversos periodos con el grupo control, que como se citó en 5.1.2. es el propio grupo, una vez inducida la anestesia y previamente a la administración de lidocaína, denominándose a este momento  $t_{\text{inducor}}$ .

Los valores tomados para el cálculo de estos estadísticos se encuentran en las Tablas globales A-1 y A-2, así como las ya desglosadas Tablas 2 y 3. Los valores de t para las comparaciones que se consideran más interesantes son:

	no intubados	intubados
$t_{induce}/t_4$	1,47	1,30
$t_{recovery}/t_{1,2}$	1,47	0,86
$t_{induce}/t_6$	2,33	0,21

Teniendo presente que para 34 grados de libertad y  $p = 0,05$ , la probabilidad aleatoria es 2,02. Se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas a lo largo de los cinco primeros min del procedimiento, exceptuando en el grupo de animales no intubados donde se aprecia un aumento significativo en  $t_3$  respecto a  $t_{induce}$  o grupo control.

La consecuencia de lo anteriormente expuesto es que la lidocaína afecta ligeramente, elevándose, al cronotropismo cardíaco a los cinco min de su administración. El factor intubación parece influir en que no existan diferencias estadísticamente significativas, circunstancia que se comenta clínicamente en el apartado 7.1. De todos modos la comparación entre grupos en  $t_2$ , como se ha descrito previamente, no muestra diferencias estadísticamente significativas que pudieran dar aún mayor valor a esta consideración. El estudio comparativo respecto al grupo control de otros momentos posteriores del procedimiento quirúrgico no se ha considerado, al existir ya numerosos factores que pueden influir en el resultado.

TABLA 2. FESIMÉNTAS CARDÍACAS INDIVIDUALES EN PACIENTES NO EMBARAZADAS

CONCEPTO	INDIVIDUOS																
	491M	571M	759M	799M	1009M	105M	270M	322M	326M	536M	610M	622M	664M	700M	809M	860M	913M
MUM DE REGISTRO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
CATO N.º	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
MUESTRA	160	140	225	160	180	200	160	220	210	150	180	200	170	200	160	170	130
Frec cardiaca	160	140	225	160	180	200	160	220	210	150	180	200	170	200	160	170	130
INDUCCION	150	140	170	120	140	160	140	220	190	140	170	160	140	160	140	160	100
Frec cardiaca	150	140	170	120	140	160	140	220	190	140	170	160	140	160	140	160	100
1°- 0 min																	
LIDOCAINA, 10 %	130	140	170	120	140	180	140	220	190	140	170	160	140	160	140	160	120
Frec cardiaca	130	140	170	120	140	180	140	220	190	140	170	160	140	160	140	160	120
1°- 1.5 min																	
INDUCCION, no	130	140	170	120	140	180	140	220	190	140	170	160	140	160	140	160	110
Frec cardiaca	130	140	170	120	140	180	140	220	190	140	170	160	140	160	140	160	110
MANUTENIMIENTO																	
1°- 5 min	130	150	200	120	150	200	140	190	190	150	180	160	150	180	140	140	100
Frec cardiaca	130	150	200	120	150	200	140	190	190	150	180	160	150	180	140	140	100
1°- 10 min	130	150	190	120	150	200	140	200	200	150	180	160	160	180	155	170	100
Frec cardiaca	130	150	190	120	150	200	140	200	200	150	180	160	160	180	155	170	100
1°- 15 min	130	150	180	120	150	200	140	200	200	150	180	160	160	180	155	150	110
Frec cardiaca	130	150	180	120	150	200	140	200	200	150	180	160	160	180	155	150	110
1°- 30 min	130	150	180	120	150	200	140	200	200	150	180	160	160	180	155	120	120
Frec cardiaca	130	150	180	120	150	200	140	200	200	150	180	160	160	180	155	120	120
1°- 45 min																	
Frec cardiaca	150	130	180	150	180	200	90	200	200	150	200	160	160	180	155	180	110
1° LIGANERA																	
Frec cardiaca	150	150	180	130	140	210	160	210	200	160	200	160	160	180	155	180	110
1° 110% CIRUGIA																	
Frec cardiaca	130	150	180	130	140	210	160	210	200	160	200	160	160	180	155	180	110

CONCEPTO	INDIVIDUOS																
	954M	1067M	1123M	1226M	1220M	1250M	1335M	1353M	1502M	1771M	1707M	1828M	197M	190M	201M	359M	1434M
MUM DE REGISTRO	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
CATO N.º	18	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
MUESTRA	170	190	210	210	190	150	180	180	170	160	120	150	240	170	140	180	270
Frec cardiaca	170	190	210	210	190	150	180	180	170	160	120	150	240	170	140	180	270
INDUCCION	150	160	180	170	170	150	150	170	150	100	160	180	150	160	120	150	170
Frec cardiaca	150	160	180	170	170	150	150	170	150	100	160	180	150	160	120	150	170
1°- 0 min																	
LIDOCAINA, 10 %	150	160	180	170	170	150	150	170	150	100	160	180	150	160	120	150	170
Frec cardiaca	150	160	180	170	170	150	150	170	150	100	160	180	150	160	120	150	170
1°- 1.5 min																	
INDUCCION, no	150	160	180	170	170	150	150	170	150	100	160	180	150	160	120	150	170
Frec cardiaca	150	160	180	170	170	150	150	170	150	100	160	180	150	160	120	150	170
MANUTENIMIENTO																	
1°- 5 min	150	170	190	170	180	160	150	170	150	110	140	160	150	170	140	150	160
Frec cardiaca	150	170	190	170	180	160	150	170	150	110	140	160	150	170	140	150	160
1°- 10 min	160	160	190	180	160	160	160	170	150	150	110	150	200	150	170	140	160
Frec cardiaca	160	160	190	180	160	160	160	170	150	150	110	150	200	150	170	140	160
1°- 15 min	160	160	190	180	160	160	160	170	150	150	110	150	200	150	170	140	160
Frec cardiaca	160	160	190	180	160	160	160	170	150	150	110	150	200	150	170	140	160
1°- 30 min	160	180	200	160	190	190	160	170	160	155	110	150	190	160	170	150	160
Frec cardiaca	160	180	200	160	190	190	160	170	160	155	110	150	190	160	170	150	160
1°- 45 min																	
Frec cardiaca				190	210	170	165	190									
1° LIGANERA																	
Frec cardiaca	160	180	190	160	210	190	190	170	150	150	110	150	170	160	170	150	170
1° 110% CIRUGIA																	
Frec cardiaca	160	180	200	160	190	170	170	190	170	155	120	160	190	160	180	150	170



TABLA 4. COMPARACION ESTADISTICA DE FRECUENCIAS CARDIACAS ENTRE GRUPOS

Tiempo	NO INTUBADOS		INTUBADOS		GL	t exp
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s		
inducción	153,7	24,26	147,9	26,21	68	0,97
0	155,8	22,72	151,7	26,29	68	0,70
1,5	155,5	22,60	150,1	36,07	68	0,75
5	158,3	22,94	148,9	30,66	68	1,45
10	160,7	24,44	152,3	26,58	68	1,38
15	160,4	24,63	151,4	25,91	68	1,49
30	162,9	24,05	154,1	25,45	68	1,49
ligam	161,6	28,15	152,9	24,47	68	1,38
final	167,7	25,39	158,1	26,29	68	1,55

X = media; s = desviación típica; GL = grados de libertad  
t, aleat 0,05 y 68 GL = 1,98

### 6.1.2. Comparación de diferencias de frecuencias

Con el fin de resaltar la posible influencia de la anestesia en la conductividad cardíaca, los valores de esta para diferentes tiempos se han relacionado frente a un valor base

$$\begin{aligned} & \cdot \frac{2}{3} \\ & \cdot \frac{1}{1.5} \\ & \cdot \frac{1}{5} \end{aligned}$$

Los valores individuales obtenidos se indican en la Tabla 5 y la Tabla 6. En la Tabla A-6 y en la Tabla A-7 del anexo se indican los valores estadísticos correspondientes de cada grupo. Por último en la Tabla 7 se da un resumen de los dos grupos así como también los valores experimentales de la *t* de Student determinados a partir de los mismos.

Se ve que al igual que ocurría con los valores absolutos, aquí también se puede mantener la hipótesis nula. En la mayoría de los casos las dos muestras pertenecen a la misma población, y por consiguiente estadísticamente no hay diferencia significativa entre las dos procedimientos de anestesia.

### 6.1.3. Tendencia de la frecuencia durante la intervención

A lo largo de la intervención la frecuencia cardíaca, siempre de origen sinusal, parece que tiende a aumentar ligeramente durante la intervención. Ajustándose este crecimiento a la recta de regresión.

$$\text{Frecuencia} = 153,04 + 0,20 t$$

$t$  es expresado en *min.*

Frecuencia en latidos/min.

Sin embargo la prueba  $t$  de Student entre el tiempo inicial,  $t_0$  y el de 30 min,  $t_{30}$  da valores experimentales, que *no* tiene diferencias estadísticamente significativas, por lo cual se puede considerar que la media de las frecuencias es la misma en  $t_0$  y  $t_{30}$ .

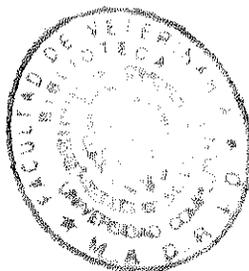




TABLA 5. DIFERENCIA DE FRECUENCIAS EN LOS PACIENTES NO INGRESADOS (CONTINUACION)

LIMITE P.D.	INDICADOR																		
	NUM. DE REGISTRO	154m	1047m	1123m	1225m	1228m	1258m	1335m	1351m	1623m	1775m	1787m	1828m	1878m	1909m	201m	359m	1631m	1641m
D11 FF 1,3/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-10	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 5,0/0,0	0	10	0	0	10	10	10	0	0	0	-20	10	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 10,0/0,0	10	0	10	10	10	10	10	0	0	0	-20	10	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 15,0/0,0	10	-20	10	10	10	10	10	0	0	0	-30	10	10	0	0	0	0	0	0
D11 FF 20,0/0,0	10	20	20	-10	20	40	10	0	10	-15	10	10	10	10	10	0	-2	0	0
D11 FF 25,0/0,0	10	0	10	20	40	40	10	20	0	-20	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 30,0/0,0	10	-40	10	-10	40	40	40	0	0	-20	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 35,0/0,0	10	20	20	10	20	20	20	20	20	-15	20	20	20	20	20	0	0	0	0
D11 FF 40,0/0,0	0	10	10	0	10	10	10	0	0	-10	10	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 45,0/0,0	10	0	10	10	10	10	10	0	0	-10	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 50,0/0,0	10	20	20	-10	20	40	10	0	10	-5	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 55,0/0,0	10	-40	10	-10	40	40	40	0	0	-30	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 60,0/0,0	10	20	20	10	20	20	20	20	20	-5	20	20	20	20	20	0	0	0	0
D11 FF 65,0/0,0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 70,0/0,0	0	0	10	-20	10	10	10	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 75,0/0,0	0	40	10	10	10	10	10	10	10	0	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 80,0/0,0	0	40	0	-20	10	10	10	10	0	0	0	0	-30	0	0	0	0	0	0
D11 FF 85,0/0,0	0	20	10	0	10	10	10	10	20	5	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 90,0/0,0	0	-20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 95,0/0,0	0	20	10	-20	10	10	10	0	10	5	0	0	0	-10	10	0	0	0	0
D11 FF 100,0/0,0	0	0	10	10	10	10	10	10	10	0	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 105,0/0,0	0	-40	0	-10	10	10	10	10	0	0	0	0	0	-30	10	0	0	0	0
D11 FF 110,0/0,0	0	20	10	0	10	10	10	10	20	5	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 115,0/0,0	0	-20	0	-20	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 120,0/0,0	0	40	20	0	10	10	10	10	20	5	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 125,0/0,0	0	-40	0	-20	10	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 130,0/0,0	0	20	10	0	10	10	10	10	10	0	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 135,0/0,0	0	40	20	0	10	10	10	10	20	5	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 140,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 145,0/0,0	0	40	10	10	10	10	10	10	10	0	10	10	10	10	10	0	0	0	0
D11 FF 150,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 155,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 160,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 165,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 170,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 175,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 180,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 185,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 190,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 195,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
D11 FF 200,0/0,0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

TABLA 6. DIFERENCIA DE FRECUENCIA EN LOS PACIENTES INTUBADOS

CATEGORÍA	INDIVIDUO																
	4921	4931	5161	7601	8031	8991	821	891	991	3021	3331	4231	6001	8231	6881	8081	8101
NUM DE REGISTRO	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
DIF fr 1.5/D.0	-30	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	30	0	0	0
DIF fr 5.0/D.0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DIF fr 10.0/D.0	0	0	0	0	10	0	20	0	0	-30	0	0	-10	+10	20	30	10
DIF fr 15.0/D.0	-10	0	0	0	10	0	10	0	10	-30	0	0	-10	-10	-40	40	40
DIF fr 30.0/D.0	20	0	0	-20	20	0	15	0	10	-30	0	20	0	0	0	30	20
DIF fr 45.0/D.0	-10	0	0	10	20	0	15	0	10	0	0	0	0	0	0	35	20
DIF fr 116/D.0	20	0	10	-20	20	0	15	0	0	-30	30	20	+10	-10	-40	40	20
DIF fr 1 CR/D.0	-10	10	0	10	20	0	15	0	10	-30	0	0	10	0	10	50	30
DIF fr 5.0/1.5	30	0	0	0	-10	-20	0	0	0	0	0	0	0	-30	0	0	0
DIF fr 10.0/1.5	30	0	0	0	10	-20	20	0	0	-30	0	0	-10	-40	20	10	30
DIF fr 15.0/1.5	20	0	0	0	10	-20	10	0	10	-30	0	0	-10	-40	-40	40	40
DIF fr 30.0/1.5	30	0	0	-20	20	-20	15	0	10	-30	0	20	0	-30	0	30	20
DIF fr 45.0/1.5	20	0	0	10	20	-20	15	0	10	0	0	0	0	0	0	35	20
DIF fr 116/1.5	30	0	10	-20	20	-20	15	0	0	-30	30	20	+10	-40	-40	40	20
DIF fr 1 CR/1.5	20	10	0	10	20	-20	15	0	10	-30	0	0	10	-30	10	50	30
DIF fr 10.0/5.0	10	0	0	0	0	0	10	0	-10	0	0	0	0	0	60	-10	-10
DIF fr 15.0/5.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DIF fr 30.0/5.0	30	0	0	-20	10	0	5	0	0	0	0	20	10	10	40	-10	-20
DIF fr 45.0/5.0	0	0	0	10	10	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	-5	-20
DIF fr 116/5.0	30	0	10	-20	10	0	5	0	-10	0	0	30	20	0	0	0	-20
DIF fr 1 CR/5.0	0	10	0	10	10	0	5	0	0	0	0	0	20	10	50	10	-10
DIF fr 15.0/10	-10	0	0	0	0	0	-10	0	10	0	0	0	0	0	-60	10	10
DIF fr 30.0/10	-20	0	0	-20	10	0	-5	0	10	0	0	0	20	10	-20	0	-10
DIF fr 45.0/10	-10	0	0	10	10	0	-5	0	10	0	0	0	0	0	0	0	-10
DIF fr 116/10	20	0	10	-20	10	0	-5	0	0	0	30	20	0	0	-60	10	-10
DIF fr 1 CR/10	-10	10	0	10	10	0	-5	0	10	0	0	0	20	10	-10	20	0
DIF fr 30.0/15	30	0	0	-20	10	0	5	0	0	0	0	20	10	10	40	-10	-20
DIF fr 45.0/15	0	0	0	10	10	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	-5	-20
DIF fr 116/15	30	0	10	-20	10	0	5	0	-10	0	30	20	0	0	0	0	-20
DIF fr 1 CR/15	0	10	0	10	10	0	5	0	0	0	0	0	20	10	50	10	-10
DIF fr 45.0/30	-30	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0	-20	0	0	0	5	0
DIF fr 116/30	0	0	10	0	0	0	0	0	-10	0	30	0	-10	-10	-40	10	0
DIF fr 1 CR/30	-10	10	0	30	0	0	0	0	0	0	0	-20	10	0	10	20	10



TABLA 7. COMPARACION ESTADISTICA DE LAS DIFERENCIAS DE FRECUENCIAS CARDIACAS ENTRE GRUPOS

Intervalo de tiempo	NO INTUBADOS		INTUBADOS		GL	texp
	X	s	X	s		
t1,5 -t0	-0,3	1,71	-1,6	27,26	68	0,28
t 5 -t0	2,5	10,50	-2,9	21,53	68	1,33
t10 -t0	9,9	10,05	0,6	18,55	68	2,61
t15 -t0	4,7	10,96	-0,3	20,51	68	1,27
t30 -t0	7,1	13,02	2,4	18,35	68	1,24
t45 -t0	15,7	13,87	9,0	11,06	40	2,23
tligd-t0	5,8	22,33	1,1	23,02	68	0,87
tfinl-t0	11,9	11,56	6,4	16,58	68	1,61
t5 -t1,5	2,8	9,98	-1,3	10,54	68	1,67
t10-t1,5	5,2	9,42	2,1	20,34	68	0,82
t15-t1,5	4,9	10,40	1,3	21,78	68	0,88
t30-t1,5	7,4	12,61	4,0	22,81	68	0,77
t1g-t1,5	6,1	22,05	2,7	24,92	68	0,60
t10 -t5	0,3	5,76	0,9	11,38	68	0,28
tligd-t5	1,1	19,96	1,4	12,88	68	0,07

X = media; s = desviación típica; GL = grados de libertad  
t,aleat 0,05 y 68 GL = 1,98; t,aleat 0,05 y 40 GL = 2

#### 6.1.4. Arritmias

Además del estudio de las frecuencias cardíacas consideradas como parámetro continuo, es preciso tener en cuenta la presencia de datos cualitativos, como son las arritmias, que se presentan a lo largo del procedimiento.

Las arritmias halladas en el presente estudio se reducen únicamente a taquicardias y bradicardias sin presencia de arritmias más complejas ni tampoco alteraciones en la morfología de las ondas, respecto a los valores en  $t_0$ , que se consideran como punto de referencia.

En la Tabla 8, se indica el número total de arritmias, taquicardias y bradicardias, presentadas para diferentes tiempos y cuya presencia o ausencia se considera como parámetro cualitativo.

La comparación entre los dos grupos se realiza usando en este caso la probabilidad exacta de Fisher, que se compara con la probabilidad aleatoria experimental. Se observa que la única diferencia estadísticamente significativa es la correspondiente al  $t_{1,5}$ , en donde se observa una mayor frecuencia de arritmias en el grupo de felinos que se está intubando.

El desglose entre taquicardias y bradicardias se indica en la Tabla 9, en la cual se observa que la diferencia señalada se debe a las taquicardias, que aparecen en mayor número en el caso de los felinos intubados.

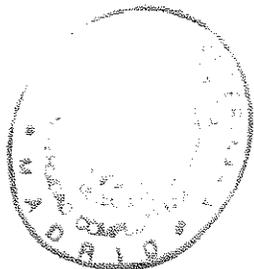
Por otra parte es interesante analizar, para cada grupo individual el número de arritmias que se observan para el tiempo de ligadura,  $t_{lig}$ , cuando se compara con el momento en que hay mayor número de arritmias,  $t_{1,5}$ .

En la Tabla 10 se observa que el grupo de pacientes intubados no presenta diferencias significativas en el número de arritmias entre dichos momentos. Sin embargo, si que es significativa la deficiencia para el grupo de animales en los cuales se ha utilizado la mascarilla, observándose una mayor diferencia de arritmias en el momento de la ligadura del pedículo ovárico respecto a los momentos iniciales del procedimiento. Este hecho, junto con la circunstancia de que la respuesta a la ligadura del pedículo ovárico es similar en ambos grupos, tal como se describe en el apartado 6.1.1. muestra que en un grupo de pacientes en los que haya una respuesta estadísticamente significativa de tipo refleja cenoentrópica a la estimulación laríngea, existirá una respuesta refleja a la estimulación visceral, lo cual puede tener importancia al valorar el grado de analgesia visceral de un procedimiento anestésico.

En el caso de las tres bradicardias, como consecuencia de la intubación, que se consideraron más importantes, se desinfló el manguito del tubo endotraqueal, cediendo parcialmente la bradicardia solo en el caso del paciente nº 66 y persistiendo la bradicardia en los casos nº 57 y nº 61 incluso con la administración adicional de sulfato de atropina, 0,02 mg/kg, además del vaciado del manguito.

TABLA 8. ARRITMIAS EN AMBOS GRUPOS

Tiempo min	NO INTUBADOS	INTUBADOS	Probabili- dad exact Fisher
inducción	0	1	1
0	5	2	0,22
1,5	0	10	0,0022
5	1	0	1
10	1	3	0,364
15	2	3	0,527
30	2	5	0,22
45	1	0	1
ligadura	13	13	0,39
final	0	0	1
*****			
P exactal signifa <0,05			
*****			



**TABLA 9. DESGLOSE Y COMPARACION DE ARRITMIAS PARA t=0 Y t=1,5 min**  
 \*\*\*\*\*

Tiempo min	NO INTUBADOS	INTUBADOS	Probabild exct Fisher
*****			
ARRITMIAS EN t=0 min			
Taquicardias	4	1	0,492
Bradicardias	1	1	0,205
ARRITMIAS EN t=1,5min			
Taquicardias	0	6	0,024
Bradicardias	0	4	0,114
*****			
P exptal	signicativ <0,05		
*****			

TABLA 10. PRUEBA DE SIGNIFICACION DE LAS ARRITMIAS EN  
 EL MOMENTO DE t = 1,5 Y t = ligadura

PACIENTES	NUMERO SUCEOS		X <sup>2</sup>	PROBABILIDAD exacta de Fisher
	t = 1,5	t = lig		
NO INTUBADOS	0	13	--	5,6E-15 (xx)
INTUBADOS	10	13	1,57(x)	--

\*\*\*\*\*  
 (x) X<sup>2</sup> para P = 0,05 y 1 GL es 3,84 Hipótesis nula válida  
 (xx) P experimental < 0,05; Hipótesis nula no válida  
 \*\*\*\*\*

## 6.2. FENOMENOS RESPIRATORIOS

Al estudiar la respuesta respiratoria ante los estímulos de la administración determinados por la lidocaína y la intubación, las mayores diferencias se observan en el momento de la intubación. En la Tabla 11 se indica el número de sucesos correspondientes a alteraciones respiratorias para ambos grupos de pacientes a lo largo de la intervención.

Si consideramos en primer lugar el estímulo de la lidocaína,  $t_0$ , vemos que no hay diferencias entre los dos grupos, hecho lógico pues todavía no se ha realizado la intubación. En comparación con el período previo de inducción, durante el cual se observaron dos sucesos (2,9%), aumentan las alteraciones:

- espasmo ligero, 24 (34,3%)
- apnea, 5 (7,1%)
- tos/inspiración forzada, 13 (18,6%)
- taquipnea, 2 (2,9%)

Una vez realizada la intubación, la muestra con mascarilla se podría seguir comparando con el período de la inducción, pero la muestra donde se realiza la intubación tiene superpuestos los posibles efectos de la lidocaína y de la intubación. En todo caso, la comparación entre las dos muestras, excepto en los momentos de la intubación,  $t_{1,5}$  y desintubación han dado estadísticamente el mismo número de sucesos, excepto para el tiempo de 10 min,  $t_{10}$ .

La mayor diferencia en el número de alteraciones respiratorias se presenta, como ya se ha dicho, en los momentos de intubación,  $t_{1,5}$  y desintubación, consistiendo fundamentalmente en toses, inspiraciones forzadas y apneas. El tratamiento estadístico, prueba

de Fisher o de Chi cuadrado, reflejado en la Tabla II, confirma la significación positiva de estas diferencias, con la mayor presencia de estos hechos en el grupo de pacientes intubados, 24 (68,6%) respecto a los no intubados, 12 (34,3%)



**TABLA 11. COMPARACION DE ALTERACIONES RESPIRATORIAS ENTRE GRUPOS**  
 .....

Tiempo min	nº INTUBADOS	INTUBADOS	Probabilid exact Fisher	$\chi^2$
<b>Inducción</b>				
alterac. respirat.	1	1	2,990	
t=0, apnea ligera	11	11		1,24
apnea	4	1	0,202	
tos/insp forzada	8	3		1,84
taquipnea	2	0	0,492	
t=1,5 apnea	0	9	9 <sup>-4</sup>	
tos/insp forzada	0	15	0,802	
taquipnea	0	0	1,000	
t=5 alterac. respirat.	3	6	0,239	
t=10 alterac respirat.	1	2	0,01484	
t=15 alterac respirat.	4	8	0,171	
t=20 alterac respirat.	4	3	0,349	
t=45 alterac respirat.	1	1	0,990	
t final alter respirat.	1	4	0,204	
t final alter respirat.	0	0	1,000	
<b>Desintubación</b>				
tos/insp forzada	0	11	3,85 <sup>-4</sup>	
apnea	0	1	1,000	
.....				
F experimental	signific	<0,05;	$\chi^2$ aleat	=3,84
.....				

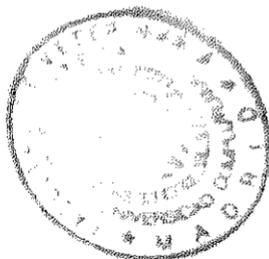
### 6.3. NIVEL DE HALOTANO

El nivel de anestésico volátil administrado indica las necesidades del paciente para una mayor analgesia o un inhibición de reflejos indeseados.

Los niveles individuales de halotano para la totalidad de los pacientes, y diferentes tiempos se indica en la Tabla 12 y en la Tabla 13. Un resumen de los mismos, así como la comparación estadística, por la prueba de t, para los niveles de los dos grupos de pacientes en los distintos tiempos se da en la Tabla 14. Se observa que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las exigencias de concentración de halotano en el caso de que los pacientes se intuben o se use mascarilla.

Realizada la prueba de t para los valores correspondientes de 5 a 30 min, resultan unos valores experimentales para t de 3,92 y 3,33 inferiores a 1,98 que es el valor máximo aleatorio para 68 grados de libertad.

Es preciso señalar que aunque en el momento de la ligadura ovárica aparece una media más alta para los pacientes con mascarilla, la prueba estadística indica que tal diferencia no es significativa, lo cual estadísticamente implica un comportamiento similar de ambos grupos de pacientes, pese al tratamiento, ante estímulos viscerales.



TAMA 17. NIVELES DE HORMONAS PARA PACIENTES NO INTERADOS

CONCEPTO	INDIVIDUO																
	001	021	041	061	081	101	121	141	161	181	201	221	241	261	281	301	321
NUM DE REGISTRO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
EDAD H.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
MANTENIMIENTO	0																
1- 5 años																	
Nivel medio de testosterona, E	2	1,5	1,5	2	2	2	2	2	1,5	3	1	3	2	2	2	2	
1- 10 años																	
Nivel medio de testosterona, E	1,5	1,5	1,5	1,5	2	2	2	2	1	1,5	3	1	2	3	2	2	
1- 15 años																	
Nivel medio de testosterona, E	1,5	1,5	1,5	1,5	2	2	2	2	1	1,5	2	1	2	2	3	1	
1- 20 años																	
Nivel medio de testosterona, E	1	2	1,5	1	2	1,5	2	1	1,5	3	1,5	2	2	1	2	0	
1- 25 años																	
Nivel medio de testosterona, E		0,5	0,5		1	0	1	2		0,5	0	0,5		1			
1- 30 años																	
Nivel medio de testosterona, E	2	2	1,5	1,5	2,5	2	2	2	1	1,5	2	1,5	2	2	2	2	

CONCEPTO	INDIVIDUO																
	341	361	381	401	421	441	461	481	501	521	541	561	581	601	621	641	661
NUM DE REGISTRO	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
EDAD H.	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34
MANTENIMIENTO																	
1- 5 años																	
Nivel medio de testosterona, E	1,5	2	2	2	2	1,5	1,5	2	2	2	1,5	2	2	2	1,5	3	
1- 10 años																	
Nivel medio de testosterona, E	2	2	2	2	2	1,5	1,5	2	2	1	1,5	2	2	2	1,5	3	
1- 15 años																	
Nivel medio de testosterona, E	2	1	1,5	1	2	1,5	1,5	2	1,5	1	2	2	2,5	2	1,5	2	
1- 20 años																	
Nivel medio de testosterona, E	0,5	0,5	1	2	1	2	1	1	1	2	2	1	2,5	1	2	0,5	
1- 25 años																	
Nivel medio de testosterona, E				0,5	1	1	1	1,5			0,5	1	1			0,5	
1- 30 años																	
Nivel medio de testosterona, E	2	1	1,5	2	1	1,5	1,5	1	1,5	1	2	2	2,5	1	2	2	

Table 13. Values of the Grand Mean Estimated Parameters

Year of Birth	1981-1982																	
	36	4731	5167	7601	8081	8974	429	897	991	3024	3337	4731	4801	6431	6881	8081	8174	
1981-1982	1.5	2	2	1	2	2	2	2	2	2	1.5	2	2	2	2	2	2	2
1983-1984	1.5	2	2	1	2	1	1	2	1	1.5	2	2	2	2	2	2	2	2
1985-1986	1	2	1	1	2	1	1	2	2	1	1	2	2	1	2	1.5	1	1
1987-1988	2	2	1	1.5	2	1	1.5	1	1.5	1	2	2	1	0	2	1.5	2	2
1989-1990	0	1		1.5	0.5	1	1	1	1		1.5	1				2	0	
1991-1992	2	2	1	1.5	2	1	1	2	1.5	1.5	2	2	2	2	1	2	2	2

Year of Birth	1981-1982																	
	41	9127	9974	8081	8287	8287	9081	10081	10081	10081	10081	10081	10081	10081	10081	10081	10081	10081
1981-1982	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
1983-1984	2	2	2	1	1	2	2	2	2	1	2	2	2	1	2	2	2	2
1985-1986	2	2	1	1	1	2	1.5	2	2	1	2	2	1			2		2
1987-1988	2	2	1	2	1	2	1.5	2	1	1	2	2	2	1	1	2	1	2
1989-1990	1		0.5		0		0					0	0		0	1		0.5
1991-1992	2	0	1	2	1	2	1.5	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	2

101

\*\*\*\*\*  
**TABLA 14. COMPARACION DE LOS NIVELES DE HALOTANO ENTRE GRUPOS**  
 \*\*\*\*\*

Tiempo	NO INTUBADOS		INTUBADOS		GL	texp
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s		
t = 5	1,94	0,42	1,94	0,32	68	0,00
t = 10	1,90	0,50	1,74	0,50	68	1,33
t = 15	1,70	0,47	1,54	0,55	68	1,31
t = 30	1,48	0,70	1,53	0,53	68	0,34
t ligadura	1,77	0,48	1,54	0,53	68	1,90

\*\*\*\*\*  
 $\bar{X}$  = media; s = desviación típica; GL = grados de libertad

t, aleat 0,05 y 68 GL = 1,98;

\*\*\*\*\*

#### 6.4. RECUPERACION DE LA DEGLUCION

En la Tabla 15 se han recogido los valores medios de los tiempos necesarios para la recuperación de la deglución referido al tiempo inicial del procedimiento  $t_0$  y al tiempo final de la intervención  $t_{fin}$ . En esa misma Tabla se indican las desviaciones típicas para ambos grupos de pacientes, intubados y no intubados.

Una primera observación de la Tabla parece indicar tiempos de recuperación ligeramente más cortos para el grupo sometido a la intubación. No obstante la comparación estadística no señala diferencias significativas, si bien las desviaciones típicas, o la variabilidad dentro de cada grupo, son muy grandes, para afinar más la respuesta en este parámetro habría que haber utilizado una muestra aun más numerosa.

Usando los resultados de esta experiencia se puede establecer que los tiempos medios de recuperación del reflejo de la deglución, junto con sus desviaciones típicas serían los indicados a continuación:

	media	desviación típica
$t_0$	57,76	20,97
$t_{fin}$	33,00	19,24

Ello lleva a unos límites de confianza para el valor de la media, en un 95% de los casos de:

$$t_0 \quad \text{media} = 57,76 \pm 4,96$$

$$t_{fin} \quad \text{media} = 33,00 \pm 4,55$$

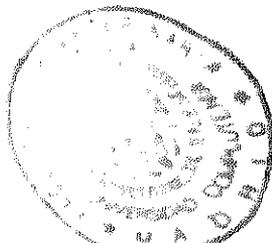


TABLA 15. RECUPERACION DEL REFLEJO DE DEGLUCION SEGUN GRUPOS

Tiempo referido	NO INTUBADOS		INTUBADOS		GL	texp
	$\bar{X}$	s	$\bar{X}$	s		
t = 0	60,51	24,04	55,00	17,36	68	1,1
t = final	19,00	22,65	14,00	15,09	68	1,09

\*\*\*\*\*  
 $\bar{X}$  = media; s = desviación típica; GL = grados de libertad  
 t, aleat 0,05 y 68 GL = 1,98;  
 \*\*\*\*\*

### 6.5. PRESENCIA DE VÓMITOS

En el curso del presente estudio se han observado muy pocos vómitos, y fueron en mayor número después de recuperar el reflejo de la deglución, tal como se observa en la Tabla 16. La comparación estadística mediante la probabilidad exacta de Fisher, que como válida la hipótesis nula, es decir que no hubo diferencias estadísticas entre grupos, tanto si se considera la presencia de vómitos antes como posteriormente a la recuperación del reflejo de la deglución.

Lo cual indica que la intubación no favorece la presentación de vómitos, como pudiera suponerse debido a la estimulación de zonas reflejogénas determinadas de la emesis por la interrelación faringe-larínge (176)(177). Es preciso considerar en cualquier caso la potencial presencia de vómitos para prevenir la neumoaspiración.

### 6.6. EFICACIA DE LA LIDOCAINA

En todos los pacientes intubados excepto uno, fue suficiente una dosis de 10 mg de lidocaína al 10%, para permitir la colocación del tubo endotraqueal al primer intento.

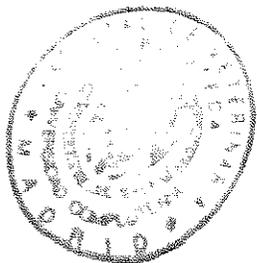
En el gato que mostró espasmo al contacto con el tubo endotraqueal, una dosis complementaria de 10 mg de lidocaína permitió la colocación del mismo.

## 6.7. ALTERACION DEL FUNCIONALISMO LARINGEO

A la observación tras la retirada del tubo o tras el fin de la anestesia no se apreciaron visualmente alteraciones de la morfología de la laringe, siendo uniforme el movimiento de los cartílagos laríngeos, tampoco se apreciaron estridores ni silbidos laríngeos o edemas que denotaran una alteración severa de la vía.

TABLA 16. PRESENCIA DE VOMITOS SEGUN GRUPOS

.....	.....	.....	.....
Tiempo	NO INTUBADOS	INTUBADOS	Probabilidad exct Fisher
.....	.....	.....	.....
*****			
ANTES DE RECUPERAR EL REFLEJO DE DEGLUCION			
	1	0	0,500
.....			
DESPUES DE RECUPERAR EL REFLEJO DE DEGLUCION			
	2	2	0,390
*****			
P exptal	signife	<0,05	.....
*****			



.

## **DISCUSION CLINICA**

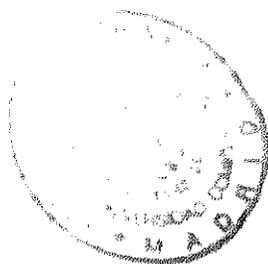
## 7. DISCUSION CLINICA

Los resultados obtenidos en este trabajo no son de fácil comparación con aquellos relacionados con temas similares. La mayor parte de dichos trabajos tienen por fin la investigación fisiológica básica, en donde el gato no es considerado como un paciente sino como base para el estudio, fundamentalmente, de los denominados reflejos somato-simpáticos.

Como consecuencia de ello las circunstancias en que se desarrollaron dichos estudios son significativamente diferentes a los del modelo clínico empleado en este caso. Así en dichos trabajos a fin de evitar las influencias de los centros nervioso superiores se suprimen las señales inhibitoras de los ganglios basales y la corteza, para lo cual es práctica habitual la descerebración y creación de modelos espinales (144) (145) (146) (147) (153).

Otra circunstancia que dificulta el análisis de estas experiencias es el uso de métodos anestésicos como la  $\alpha$ -cloralosa no utilizada con fines clínicos y que altera los reflejos somáticos sin una analgesia concomitante (70).

Los estudios clínicos sobre la desensibilización laríngea en el gato han tenido un mínimo desarrollo, pues se han limitado al estudio del espasmo laríngeo y de los medios para anularlo, sin considerar otro tipo de hechos que se den durante el procedimiento y que pudieran tener importancia clínica, tal como lo sugieren los datos resultados de los estudios con fines experimentales. En contraste, en la especie humana han proliferado los estudios clínicos, a los cuales precisamente ha servido como punto común de referencia la experimentación en felinos. A las conclusiones extraídas de estos juicios clínicos realizados en la especie humana se recurre también, con las lógicas reservas, al analizar los resultados del presente trabajo.



## 7.1. TOXICIDAD CLÍNICA

La lidocaína, 10 mg al 10%, empleada como dosis estándar para su aplicación sobre la laringe en gatos, de más de 2 kg de peso, no produce ninguna reacción indeseable. Este hecho está de acuerdo con las dosis consideradas como neurotóxicas en gatos, 10 mg/kg en infusión rápida (3), o 11,7 mg/kg en administración intravenosa lenta (36). Hay que tener presente que en el caso de la neurotoxicidad la apreciación clínica de la misma puede enmascarse por la técnica anestésica general. En el caso de los estudios que determinaron las dosis tóxicas de lidocaína se empleó el gas nitrógeno (3) y el gas nitroso y el halotano. En el presente estudio el uso de la ketamina como parte de la técnica anestésica general habría facilitado la presentación de convulsiones, al rebajar este fármaco el umbral de excitabilidad, a diferencia de otros estudios (60) donde el empleo de barbitúricos habría podido efectivamente disimular la neurotoxicidad del agente anestésico local.

Respecto a la toxicidad sobre el sistema cardiovascular, el valor considerado como cardiotóxico en el gato es 47 mg/kg de clorhidrato de lidocaína (36). La cantidad administrada a los pacientes del presente estudio es mucho menor, si bien hay que considerar que se consideró como punto cardiotóxico en el trabajo que sirve como referencia al momento en que la presión arterial media era de 10 mm de Hg y existía o era inminente la asistolia, observándose sin embargo alteraciones en el registro electrocardiográfico incluso antes del umbral de excitabilidad nerviosa.

En el presente trabajo no se han observado alteraciones importantes en el registro electrocardiográfico de los pacientes tras la administración de la lidocaína, tomando como referencia al registro previo a la administración del anestésico local. Las variaciones observadas en el ritmo observadas a las manipulaciones quirúrgicas, como la ligadura de ovarios, o a manipulaciones anestésicas como la inserción del tubo endotraqueal.

El discreto aumento del cronotropismo observado en el grupo de animales no intubados respecto a su propio grupo control, a los cinco min postadministración de la lidocaína, hecho no observado en el grupo de pacientes intubados, pudiera deberse a una respuesta compensadora a la hipotensión determinada por los agentes anestésicos locales (141), al aumentar las concentraciones plasmáticas por la rápida absorción de esta vía de administración (21)(41). Hecho que no se observaría en los pacientes intubados debido a la respuesta vasopresora determinada por la intubación. Para el estudio detallado de estas circunstancias hace falta obviamente un registro de las presiones arteriales.

## 7.2. EFICACIA DE LA LIDOCAINA

Respecto a la eficacia de la lidocaína como agente desensibilizante de la laringe ante la estimulación debida al procedimiento de la intubación endotraqueal, se consideran dos aspectos. Uno de ellos, la eficacia para evitar el espasmo laríngeo y otro, la capacidad para impedir otros reflejos respiratorios así como reflejos cardiovasculares.

El empleo de lidocaína, 10 mg al 10%, evita la presencia de espasmo laríngeo, si bien no anula por completo la respuesta de defensa de la laringe en todos los casos. Estos resultados confirman lo descrito por otros autores que han estudiado este problema, si bien las técnicas anestésicas o bien las circunstancias experimentales varían por completo respecto a las del presente estudio (60)(147)(153). Solo en un caso de los 35 pacientes intubados hubo una respuesta espástica tal que impidiera la colocación en el primer intento del tubo endotraqueal. Este hecho puede deberse a una incorrecta administración del agente anestésico local, o bien a una incapacidad real para desensibilizar la laringe en este caso. La aplicación posterior de otros 10 mg de lidocaína completó la analgesia y permitió la realización del procedimiento.

Como consecuencia de lo expuesto se concluye que la lidocaína, 10 mg al 10%, cumple los requisitos para evitar el espasmo laríngeo, sin que ello implique que concentraciones y cantidades menores de lidocaína no cumplan este aspecto de la desensibilización laríngea, tal como lo han descrito diferentes autores (60)(153).

El uso de lidocaína intravenosa con el fin de evitar el espasmo laríngeo no se ha considerado, debido a la nula capacidad demostrada por este procedimiento en otro estudio clínico (60), si bien es preciso recordar la gran variabilidad que se observa sobre la eficacia de esta técnica en el ser humano, en función esencialmente del intervalo de tiempo transcurrido entre la administración de la lidocaína y la intubación endotraqueal.

La lidocaína aplicada tópicamente sobre la laringe no impide que se produzcan otros tipos de reflejos. Diversos fenómenos como toses, inspiraciones forzadas y apneas, descritos en trabajos experimentales como consecuencia de la irritación de las vías respiratorias se manifiestan en el presente estudio clínico (146)(188)(198)

Este hecho está motivado por una ineficaz analgesia de las zonas sensitivas reflexógenas, ya sea debido a un insuficiente tiempo de acción del anestésico local sobre las mucosas o bien a que la intubación endotraqueal estimule zonas a las cuales no ha alcanzado el agente anestésico local (196).

El tiempo que se ha permitido para la actuación del agente anestésico local es de 1,5 min, tiempo considerado por la mayoría de los autores clínicos como suficiente para conseguir una anestesia local que permita la intubación (60)(153).

La intubación endotraqueal, tal como se ha realizado en este trabajo, ha evitado el contacto con zonas no desensibilizadas, evitando el contacto con el paladar blando, reconocida zona de estimulación de fenómenos respiratorios y el extremo distal del tubo se ha emplazado en el tercio proximal de la tráquea, zona que se encuentra en el límite

de la zona desensibilizada por una solución de 10 mg de lidocaína al 10%. Esta última circunstancia es el motivo por el cual se ha sugerido el empleo de concentraciones más diluidas y que presenten una mayor penetración en la tráquea, impidiendo que se desencadenen los reflejos debidos a la estimulación de las vías inferiores respiratorias (153).

Otros reflejos determinados por la estimulación endotraqueal han sido alteraciones en el cronotropismo cardiaco, determinando exclusivamente taquicardias y bradicardias, que en ningún momento fueron un riesgo para el paciente. Estos resultados coinciden parcialmente con las observaciones hechas sobre animales experimentales, en los cuales la irritación de la laringe, sin desensibilizar, produce una marcada taquicardia así como un aumento de la presión arterial media (188) y contrastan con los estudios clínicos realizados en seres humanos, donde es habitual la presencia de arritmias severas y alteración de la conformación de las ondas del registro electrocardiográfico.

### 7.3. TECNICA ANESTESICA GENERAL.

Como un condicionante de los resultados hay que tener presente el uso en este estudio clínico de agentes  $\alpha$ -y-adrenoceptores, que indudablemente han contribuido a la escasa presentación de estos fenómenos, al igual que otros analgésicos han sido empleados en medicina humana con similar objetivo. Por consiguiente al analizar y llevar a la práctica los resultados del presente trabajo hay que considerar igualmente la técnica anestésica general, pues tal vez esta no conlleve un analgésico de tipo visceral.

Igualmente otro factor que puede influir en la presentación de arritmias es el agente anestésico usado empleado (166). En este caso se ha utilizado el halotano, el cual es dentro de este grupo de anestésicos el que produce una mayor sensibilización del miocardio a las catecolaminas, por lo cual el empleo de isoflurano o de enflurano no

tiene que desencadenar una mayor presencia de arritmias, siempre que el paciente este suficientemente oxigenado.

Otra circunstancia a considerar en el análisis de los resultados del presente trabajo, es el hecho de que el procedimiento de la intubación endotraqueal se ha realizado sin necesidad de una laringoscopia exhaustiva, la cual hubiera implicado depresión y tracción de la lengua y de la faringe, tal como la han descrito diversos autores en el caso del gato (80)(158).

Al procedimiento de la laringoscopia se la ha atribuido un componente esencial en la liberación de catecolaminas así como el desencadenamiento de reflejos cardiovasculares en el curso de la intubación de los seres humanos (16) (87) (89) (159) (180).

La recuperación del reflejo de la deglución, la cual nos indica de una manera clínica la vuelta al funcionalismo normal, debido a la interrelación entre faringe y laringe (176) (177), muestra que el procedimiento de la intubación endotraqueal no influye sobre este reflejo.

El intervalo existente entre la administración de la lidocaína y la recuperación del reflejo es de unos 60 min, lo cual coincide con el plazo más corto de recuperación del funcionalismo laríngeo descrito por otros autores, al estudiar este problema y que sitúan la recuperación del reflejo laríngeo tras la administración de lidocaína, 10 mg al 10%, entre 60 min y 250 min (153).

Este hecho determina que haya que considerar que la desensibilización laríngea puede estar aún presente, como de hecho sucede en numerosas ocasiones, tras la realización del procedimiento quirúrgico, la desintubación y recuperación inicial del paciente, por lo que es preciso vigilar esta circunstancia en el postoperatorio inmediato, a fin de evitar posibles complicaciones. En el presente trabajo solo se apreció un caso de vómito

previo a la recuperación del reflejo de la deglución, sin que éste tuviera mayores consecuencias debido precisamente a la vigilancia postoperatoria.

El nivel de anestésico volátil, tal como se registra en el dial del vaporizador es un indicador aproximado de las cantidades que realmente el paciente está inspirando, máxime cuando es un circuito de no reinhalación, como el empleado en este juicio clínico.

Ante un estímulo similar en ambos grupos, como es la ligadura ovárica, los dos grupos se comportan como pertenecientes a una misma población, por lo que se puede afirmar, siguiendo los resultados ya expuestos, que la intubación endotraqueal no es un procedimiento, tras la desensibilización laríngea, que implique un cambio en las necesidades de hábito respecto al grupo control.

Este hecho tiene una clara repercusión práctica, pues es una técnica habitual el profundizar la anestesia a fin de abolir los reflejos laríngeos (158) si bien no es una práctica clínica lógica ni recomendable (80), máxime cuando la desensibilización laríngea consigue abolir dichos reflejos sin que haya una repercusión general concomitante.

Otro problema atribuido a la intubación endotraqueal es la potencial alteración del Espectrograma laríngeo (43). Esta circunstancia ha sido citada en el caso del gato como origen de parálisis laríngeas de difícil resolución (2)(197).

No se ha observado en el presente estudio ninguna alteración que se pudiera correlacionar con esta suposición, por lo cual el procedimiento de la intubación endotraqueal previa desensibilización laríngea no parece plantear problemas en este aspecto.

Al ser el presente un estudio clínico y no haberse producido ninguna muerte entre los pacientes no se ha estudiado el potencial daño que hubiera podido sufrir la tráquea, tal como se ha demostrado que sucede de manera sistemática en otras especies (91)(94), si bien parece que en el gato no se han observado lesiones de tal tipo (153).

Como consecuencia de lo expuesto, se deduce que el procedimiento de la intubación endotraqueal previa desensibilización laríngea, practicado en condiciones clínicas, siguiendo el método descrito no tiene repercusiones de importancia clínica sobre las constantes fisiológicas normalmente controladas en el curso de una anestesia clínica en la práctica veterinaria.

No hay razones objetivas que impidan la realización de modo rutinario de la intubación endotraqueal, siendo lógico su uso rutinario y sistemático en todas aquellas casos que impliquen una anestesia general del paciente felino, y por lo tanto un potencial compromiso de la vía aérea.

Dentro de los procedimientos existentes para facilitar el desarrollo de la intubación endotraqueal, el método de la desensibilización laríngea mediante aplicación local de lidocaína permite que la alteración del fisiologismo no sea un obstáculo para la práctica de la intubación.

#### 7.4. OTROS MEDIOS DE DESENSIBILIZACION LARINGEA

Una vez descrita la utilidad de la técnica de desensibilización laríngea, mediante lidocaína, 10 mg al 10%, aplicada sobre la laringe, se plantea la necesidad de la comparación con los otros medios que facilitan la intubación endotraqueal, ya descritos en la revisión bibliográfica.

El uso de agentes relajantes musculares despolarizantes no es una alternativa adecuada al procedimiento empleado en el presente estudio clínico. El mayor riesgo de arritmias tanto por el fármaco en sí, como por la falta de analgesia real (10), junto con los condicionantes que impone a la terapéutica antibiótica, no ofrece más que la única ventaja de la anulación total de la respuesta motora laríngea, cuya carencia no es un severo inconveniente en el caso de la lidocaína.

La utilización combinada de la succinilcolina y de la lidocaína, que aportaría una analgesia y una mayor relajación muscular no evita los inconvenientes de los efectos colaterales de la succinilcolina al tiempo que rebaja los umbrales de toxicidad de la lidocaína (3). El empleo clínico de agentes relajantes musculares no despolarizantes y en concreto los de última generación, tales como el vecuronio o el atracurio, aun no han sido valorados en este aspecto en los felinos, si bien tienen un papel prometedor (33).

La profundización del plano anestésico como medio de anular los reflejos laríngeos (158), ya se ha comentado en varias ocasiones el potencial riesgo que conlleva (80)(110), pero es un hecho a recordar ante pacientes en estado de coma, o en un plano anestésico profundo, donde no será necesario el uso de agentes anestésicos locales para facilitar la intubación.

Otro factor esencial a fin de evitar los reflejos que aun pueden permanecer tras la desensibilización laríngea local es el componente analgésico de la técnica anestésica general. Narcóticos de síntesis como la buprenorfina (102) o el butorfanol o agentes  $\alpha_2$ -adrenérgicos como la xilazina o la medetomidina (77), fármacos todos ellos aplicables a los felinos, aportan un componente esencial a fin de evitar el desencadenamiento de reflejos que pueden alterar por sí mismos la homeostasis del individuo, sin olvidar por supuesto la misión que tienen en el control del dolor, difícil de vigilar pero imprescindible de asegurar en la anestesia veterinaria (10)(19)(104).

El desarrollo de nuevas técnicas anestésicas, insistiendo en el carácter hipnótico como el propofol o la combinación tiletamina-zolazepam (23), no deben olvidar este componente, máxime cuando los problemas derivados de esta estimulación de zonas reflexógenas no procede únicamente de regiones tradicionalmente consideradas como problemáticas, tales como ojos, laringe, o región abdominal, sino también de estructuras como las articulaciones de las extremidades (156) o de la columna vertebral (173).

El empleo de agentes  $\beta$  bloqueantes, con el fin fundamental de contrarrestar problemas como la hipertensión o la presencia de arritmias cardíacas, es una práctica habitual en la especie humana. En la medicina veterinaria existe la dificultad y coste de la monitorización clínica de la presión arterial, que condiciona severamente el empleo de estos agentes. La acción debe ser estrechamente vigilada con el fin de evitar posibles efectos colaterales de mayor riesgo que los propios debidos a un procedimiento de intubación según la técnica descrita en el presente trabajo.

## 7.5. NUEVOS PROBLEMAS

Toda investigación supone al final de la misma unas respuestas parciales a las hipótesis planteadas e inevitablemente el planteamiento de nuevos problemas. Nuevas hipótesis irán formando progresivamente una visión del problema que será tan válida como se ajuste a nuestras exigencias.

En el caso de la desensibilización laringea y posterior intubación endotraqueal en los felinos, las exigencias clínicas, nos tienen que hacer profundizar en varios aspectos. Por una parte el estudio ha sido realizado en animales clínicamente sanos y sometidos a un procedimiento concreto. Es preciso considerar que sucede con pacientes con un estado físico mas deteriorado o en otras circunstancias y procedimientos quirúrgicos (76)(167).

Igualmente el presente estudio se ha seleccionado una sola técnica anestésica, aunque ésta es la técnica tal vez más utilizada. El desarrollo farmacológico ofrece nuevas alternativas que es preciso considerar, una vez superados los controles experimentales iniciales, desde un punto de vista clínico.

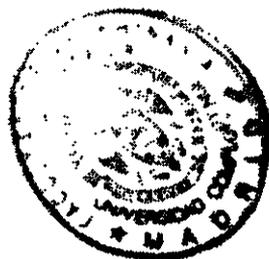
En los futuros estudios clínicos se precisa el empleo de técnicas de monitorización tan teóricamente básicas como el control de la presión arterial, pero de tan difícil realización práctica en el felino.

El carácter clínico de los futuros estudios es fundamental. Como se ha visto en el desarrollo del presente trabajo, aunque la parte experimental del problema presenta una amplia base de referencia, la parte clínica adolece de numerosas carencias en contraste especialmente con la especie humana donde el desarrollo de numerosos estudios clínicos es el factor determinante del amplio conocimiento de este problema en el paciente humano.

Otro elemento a considerar en los futuros estudios de los reflejos determinados por el estímulo de la intubación endotraqueal es la potencial correlación que existe entre la persistencia de los citados reflejos y otros reflejos de importancia clínica, tal como se ha indicado, si bien no era el objetivo del estudio, entre la estimulación de las vías aéreas y la ligadura ovárica.

Esta correlación puede indicarnos, teniendo siempre presente las variaciones debidas a las diversas técnicas anestésicas, el grado real de inhibición de los reflejos somato-simpáticos, la cual pudiera ser valorado de manera clínica mediante la respuesta a un estímulo uniforme como la intubación endotraqueal, de modo similar a como se ha sugerido el control del grado de bloqueo neuromuscular mediante estimulación de la laringe (57)(58).

## CONCLUSIONES



### 8. CONCLUSIONES

Tras la realización del estudio clínico en las circunstancias descritas en el presente trabajo se deducen las siguientes conclusiones:

1. La lidocaína al 10%, en dosis única de 10 mg, aplicada sobre la laringe, no produce alteraciones clínicamente apreciables sobre la conductividad cardíaca.
2. Ante el estímulo de la intubación de la laringe a la cual se hayan administrado 10 mg de lidocaína al 10%, no se observan reflejos graves, ya sean cardíacos, como arritmias severas, o respiratorios, como son los espasmos laringeos.
3. Los reflejos cardiovasculares, taquicardia y bradicardia, así como respiratorios, apneas, toses e inspiraciones forzadas, originadas por la intubación en una laringe a la cual se han administrado 10 mg de lidocaína al 10% no tienen importancia clínica en pacientes que presentan un buen estado físico.
4. La intubación endotraqueal, previa administración de lidocaína, 10 mg al 10%, no altera de manera clínicamente significativa la recuperación del normal fisiologismo laríngeo.

## **BIBLIOGRAFIA**

## 9. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Aantaa R., Jaakola M.L., Kallio A., Kanto J., Seenin M., Vuorinen J. A comparison of dexmedetomidine, an alpha  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonist, and midazolam as i.m. premedication for minor gynaecological surgery. *British Journal of Anaesthesia* 67,402-409, 1991.
- 2.- Abrahamsen E.J., Bohanon T.C., Bednarski R.M., Hubbell J.A., Muir III W.W. Bilateral arytenoid cartilage paralysis after inhalation anesthesia in a horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 197, 1363-1365, 1990.
- 3.- Acheson F., Bull A.B., Glees P. Electroencephalogram of the cat after intravenous injection of lidocaine and succinylcholine. *Anesthesiology* 17, 802-804, 1956.
- 4.- Agostoni E., Chinnock J.E., De Burgh D.M., Murray J.G. Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *Journal of Physiology* 135, 182-205, 1957.
- 5.- Aho M.S., Erkola O.A., Scheinin H., Lehtinen A.M., Korttila K.T. Effect of intravenously administered dexmedetomidine on pain after laparoscopic tubal ligation. *Anesthesia and Analgesia* 73, 112-118, 1991.
- 6.- Aleong J., Bartlett D.E. Improved graphs for calculating sample sizes when comparing two independent binomial distributions. *Biometrics* 35, 875-881, 1979.
- 7.- Allen D.G., Dyson D.H., Pascoe P.J., O'Grady M.R. Evaluation of a xilazine-ketamine hydrochloride combination, in the cat. *Canadian Journal of Veterinary Research* 50,23-26,1986

8.- Allen R.W., James M.F.M., Vys P.. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients by lignocaine, alfentanil and magnesium sulphate. *British Journal of Anaesthesia* 66, 216-223, 1991.

9.- Allen W.F.. Effect on respiration blood pressure and carotid pulse of various inhaled and insufflated vapors when stimulating one cranial nerve and various combination of cranial nerves III. Olfactory and trigeminals stimulated. *American Journal of Physiology* 88,117-129, 1929.

10.- Allert J.A., Adams H.R.. Pharmacological considerations in selection of tranquilizers, sedatives and muscle relaxant drugs used in inducing animal restraint. *Journal of American Veterinary Medical Association* 191, 1241-1244, 1987.

11.- Altman D.G.. Statistics and ethics in medical research. Statistics in practice. Editor: Altman D.G., Gore S.M.Ed. British Medical Association. 1ª edición, London 1989.

12.- Amitai Y., Zylber-Katz E., Avital A., Zanger D., Naviko N.. Serum lidocaine concentrations in children during bronchoscopy with topical anaesthesia. *Chest* 98, 1370-1374. 1990.

13.- Åström S., Persson N.H.. The toxicity of some local anaesthetics after application on different mucous membranes and its relation to anesthetic action on the nasal mucosa of the rabbit. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutics* 132, 87-90, 1961.

14.- Barrera M.S.. La historia clínica única, el archivo central de historias clínicas. *Todo Hospital* 52, 23-26, 1989.

15.- Barreda M.S., Caser J., Maestre T., Ramos A., Sempere J. Normalización de la historia clínica. *Todo Hospital* 52, 49-62, 1989.

16.- Basket J.F.P. *Resuscitation Handbook*. Ed. Gower Medical Publishing. 1ª edición, London 1989.

17.- Bednarski R.M., Majors L.S. Ketamine and the arrhythmogenic dose of epinephrine in cats anesthetized with halothane and isoflurane. *American Journal of Veterinary Research* 49, 350-354, 1988.

18.- Bednarski R.M., Majors L.S., Ashcraft S. Reduction of the ventricular arrhythmogenic dose of epinephrine by ketamine administration in halothane anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research* 49, 350-354, 1988.

19.- Benson G.J., Thurmon J.C. Species difference as a consideration in alleviation of animal pain and distress. *Journal of American Veterinary Medical Association* 191, 1227-1230, 1987.

20.- Beveridge W.I.B. *The art of scientific investigation*. Ed William Heinemann. 3ª edición, London 1957.

21.- Blair M.R. Cardiovascular Pharmacology of local anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia* 47, 247-252, 1975.

22.- Boag J.W., Haybittle M.A., Fowler J.F., Emery E.W. The number of patients required in a clinical trial. *British Journal of Radiology* 44, 122-125, 1971.

- 23.- Bocard S. Etude comparative de trois protocoles anesthésiques chez le chat: Ketamine + Acepromazine, Ketamine + Diazepam, Tiletamine + Zolazepam. *Le point Vétérinaire* 21, 57-58, 1989.
- 24.- Boothe D.M. Drug therapy in cats: Mechanism and avoidance of adverse drug reactions. *Journal of American Veterinary Medical Association* 196, 1297-1306, 1990.
- 25.- Boothe D.M. Drug therapy in cats: A systems approach. *Journal of American Veterinary Medical Association* 196, 1502-1511, 1990.
- 26.- Boothe D.M. Drug therapy in cats: A therapeutic category approach. *Journal of American Veterinary Medical Association* 196, 1659-1669, 1990.
- 27.- Boothe D.M. Drug Therapy in cats: Recommended dosing regimens. *Journal of American Veterinary Medical Association* 196, 1845-1850, 1990.
- 28.- Borland L.M. Establecimiento de la vía aérea pediátrica. En "La vía aérea en pediatría". Traducido de: *The Pediatric Airway*, *International Anesthesiology Clinics* n° 2611. Ed. Little, Brown and Company, Boston. *Clinica Anestesiologica* Vol. 11, n° 1. Editor: Borland L.M. Editorial Salvat Editores, S.A. Barcelona 1989.
- 29.- Boyes R.N. A review of the metabolism of amide local anaesthetic agents. *British Journal of Anaesthesia* 47, 225-230, 1975.
- 30.- Braid D.P., Scott D.B. The systemic absorption of local analgesic drugs. *British Journal of Anaesthesia* 37, 394-404, 1965.
- 31.- Breazile J.E. Physiologic basis and consequences of distress in animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1212-1215, 1987.

32.- Bromage P.R.. Mechanism of action of extradural analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 47, 199-211, 1975.

33.- Brouwer G.J.. Clinical use of neuromuscular blocking agentes in dogs and cats. *In Practice* 12, 113-119, 1990.

34.- Budras K.D., Fricke W., Salazar I.. Atlas de anatomía del perro. Ed. Interamericana McGraw-Hill. 1ª edición, Madrid 1989.

35.- Burstein C.L., Rovenstine E.A.. Respiratory action of some shorter action barbiturics acid derivatives. *Journal of Pharmacological and Experimental Therapeutic* 63, 43-51, 1938.

36.- Chadwick H.S.. Toxicity and resuscitation in lidocaine or bupivacaine infused cats. *Anesthesiology* 63, 385-390, 1985.

37.- Chraemmer-Jorgensen B., Hoilund Carlsen P.F., Mouving J., Christensen V.. Lack of effect of intravenous lidocaine on hemodynamic responses to rapid sequence induction of general anesthesia: a double blind controlled clinical trial. *Anesthesia and Analgesia* 65, 1037-1041, 1986.

38.- Clarke K.W., Hall L.W.. A survey of anaesthesia in small animal practice: AVA/BSAVA report. *Journal of the Association of Veterinary Anaesthetists* 17, 4-10, 1990.

39.- Colectiva. Nómima Anatómica Veterinaria. Trad. de la 2ª edición original 1972. Ed. Aedos, Barcelona 1975.

40.- Colectiva (IAVMA). Panel report of colloquium on recognition and alleviation of animal pain and distress. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **191**, 10-12, 1987.

41.- Covino B.G. Farmacocinética de anestésicos locales. En: *Farmacocinética de los anestésicos*. Trad. de: *Pharmacokinetics of Anaesthesia*. Editores: Prys-Roberts G., Hug C.C. Ed. Blackwell Scientific Publication 1984. Ed. Manual Moderno, 1ª edición México 1986.

42.- Covino B.G. Pharmacology of local anaesthetic agents. *British Journal of Anaesthesia* **58**, 701-716, 1986.

43.- Crowe D.T. Managing respiration in the critical patient. *Veterinary Medicine* **84**, 55-76, 1989.

44.- Cullen L.K., Jones R.S. Clinical observations on xylazine/ketamine anaesthesia in the cat. *Veterinary Record* **101**, 115-116, 1977.

45.- Dass L.L., Sahay P.N., Khan A.A. Vocal cord paralysis following endotracheal intubation in a bitch. *Veterinary Record* **116**, 116-218, 1985.

46.- Davies M.J., Cronin K.D., Cowie R.W. The prevention of hypertension at intubation. *Anaesthesia* **36**, 147-152, 1981.

47.- Dawes G.S., Mott J.C., Widdicombe J.G. Respiratory and cardiovascular reflexes from the heart and lungs. *Journal of Physiology* **115**, 258-291, 1951.



48.- Dawid Milner M.S., Lara J.P., Narvaez J.A., Clavijo E., González Barón S.. Carbachol effect on larynx resistance in the cat. *Revista española de fisiología* 44, 449-450, 1988.

49.- Dawid Milner M.S., Lara J.P., Narvaez J.A., Clavijo E., González Barón S.. Efecto del humo del tabaco aplicado en distintos niveles de las vías respiratorias. *Revista española de fisiología* 45, Supl. 197-202, 1989.

50.- DeLahunta A.. *Veterinary neuroanatomy and clinical neurology*. Ed. W.B. Saunders Company. 1ª edición. Philadelphia 1983.

51.- Demczuk R.J.. Significant sinus bradycardia following intravenous lidocaine injection. *Anesthesiology* 60, 69-70, 1984.

52.- Demers R.R., Irwin R.S.. *Pulmonary hygiene and artificial airway management*. En: *Mechanical ventilation*. Editores: Kirby R.R., Smith R.A., Desantels D.A.. Ed. Churchill Livingstone Inc. New York 1985.

53.- Denlinger J.K., Ellison N., Ominsky A.J.. Effects of intratracheal lidocaine on circulating responses to tracheal intubation 41, 409-412, 1974.

54.- Detsky A.S., Sackett D.L.. When was a 'Negative' clinical trial big enough ? How many patients you needed depends on what you found. *Archives Internationals of Medecin* 145, 709-712, 1985.

55.- Dirnhuber P., Green D.M., Trewgear R.T.. Excitation of sensory neurones in the cat larynx by  $\omega$ -chloracetaphenone and n-nonanoylvaniyllamide. *Journal of Physiology* 176, 41P, 1965.

56.- Dodman N.H., Seeler D.C., Norman W.M., Court M.H. General anaesthesia for small animal patients with respiratory insufficiency. *British Veterinary Journal* **143**, 291-305, 1987.

57.- Donati F., Meistelman C., Pfaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology* **74**, 833-837, 1991.

58.- Donati F., Pfaud B., Meistelman C. A method to measure elicited contraction of laryngeal adductor muscles during anaesthesia. *Anesthesiology* **74**, 827-832, 1991.

59.- Drummond G.B. Keep a clear airway. *British Journal of Anaesthesia* **65**, 153-156, 1991.

60.- Dyson D.H. Efficacy of lidocaine hydrochloride for laryngeal desensitization: A clinical comparison of techniques in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* **192**, 1286-1288, 1988.

61.- Eyres R.L., Bishop W., Oppenheim R.C., Brown C.K. Plasma lignocaine concentrations following topical laryngeal application. *Anaesthesia & Intensive Care* **11**, 23-26, 1983.

62.- Faler K., Faler K. Supportive care: Cardiovascular function, respiration and pain. *Modern Veterinary Practice* **68**, 117-120, 1987.

63.- Farrow S.C., Fowkes F.G.R.. Epidemiological strategies in research in anaesthesia. En: *Epidemiology in anaesthesia*. Editor: Luna J.N. Ed. Edward Arnold. London 1986.

- 64.- Fisher K., Winsor T.. Control of vagal cardiovascular reflexes during surgery employing  $\beta$ -diethylaminoethyl xanthene -9-carboxylate methobromide. *Anesthesiology* 14, 596-608, 1953.
- 65.- Forbes M.A., Dally F.G.. Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man, *British Journal of Anaesthesia* 42, 618-624, 1970.
- 66.- Ford D.J., Prilivi P., Singh P., Regan K.M., Ohlweiler D.. Differential peripheral nerve block by local anesthetics in the cat. *Anesthesiology* 68, 28-33, 1984.
- 67.- Forsyth S.F., Ilkiw J.E., Hildebrand S.V. Effect of gentamicin administration on the neuromuscular blockade induced by atracurium in cats. *American Journal of Veterinary Research* 51, 1675-1678, 1990.
- 68.- Freiman J.A., Chalmers T.C., Smith H., Kuebler R.R.. The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. *The New England Journal Of Medicine* 299, 690-694, 1978.
- 69.- García Sancho Martín L.. Objetivos y filosofía de la investigación quirúrgica. En: *Investigación y Cirugía* pp 13-21. Editor: Rodríguez Montes J.A.. Ed. Ceura, Fundación Ramón Areces 1ª edición, Madrid 1987.
- 70.- Gaumann D.M., Yaksh T.L..  $\alpha$ -chloralose anaesthesia inhibits the somatosympathetic reflex response in cats more effectively than halothane. *Journal of Veterinary Medical Association* 37, 669-675, 1990.

71.- Gaumann D.M., Yaksh T.L., Post C., Wilcox G.L., Rodriguez M. Intraorbital somatatin in cat and mouse studies on pain, behaviour and histopathology. *Anaesthesia & Analgesia* 68, 623-632, 1989.

72.- Gleed R.D. Tranquilizers and sedatives. En: *Principles & practice of veterinary anaesthesia*. Editor: Short C.E. Ed. Williams & Wilkins Baltimore 1987.

73.- Glen J.B. The use of ketamine (CI-581) in Felinae anaesthetic practice. *Veterinary Record* 92, 65-68, 1973.

74.- González Baron S., Dawid Miñer S., Lara J.P., Clavijo E., Aguirre J.A. Cambios de la resistencia laríngea y tono bronquial. *Revista española de fisiología* 43, Supl 191-196, 1989.

75.- Gore S.M. Statistics in question. En: *Statistics in Practice*. Editoras: Altman D.G., Gore S.M. Ed. British Medical Association, 1ª edición (6ª reimprisión), London 1989.

76.- Grandy J.L., Dunlop C.L. Anesthesia of pups and kittens. *Journal of American Veterinary Medical Association* 198, 1244-1249, 1991.

77.- Gross M.E., Tranquilli W.J. Use of  $\alpha_1$  adrenergic receptor antagonists. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 193, 378-381, 1985.

78.- Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. Trad. de: *Textbook of Medical Physiology*. Ed. Saunders, 5ª edición, Philadelphia 1976. Ed. Interamericana, 9ª edición, Madrid 1977.

79 - Hassan I, Hekah R., Rosenberg P.H. Influence of premedication on lignocaine induced acute toxicity and plasma concentrations of lignocaine. *British Journal of Anaesthesia* 61, 131-134, 1988

80 - Hall C.W., Clarke K.W. *Veterinary Anaesthesia*. Ed. Baillière Tindall, 8<sup>th</sup> edition, London 1983.

81 - Hall D.R., McGibson D.H., Meadows G.A. Gentamicin, tubocurarine, lignocaine and neuromuscular blockade. *British Journal of Anaesthesia* 44, 1329-1331, 1972.

82 - Hassan R.L., Bishop M.A., Hadlock D.J., Westfall J.A. Effects of lidocaine with or without epinephrine on ventricular rhythm. *Journal of the American Animal Hospital Association* 34, 701-704, 1988.

83 - Hardie M.E., Rakich P.M., Rawlings C.A., Shouts E.B., Waltman D.W. Lidocaine treatment of dogs with *E. coli* septicemia. *American Journal of Veterinary Research* 49, 177-181, 1988.

84 - Harrison G.A. The influence of different anaesthetic agents on the response to respiratory tract irritation. *British Journal of Anaesthesia* 34, 804-810, 1962.

85 - Harrison G.A., Vanik P.E. The effect of atropine on laryngeal spasm before and during cyclopropane inhalation in cats anaesthetized with urethane. *British journal of Anaesthesia* 33, 760-764, 1963.

86 - Haskins S.C., Pfeiffer R.L., Stowe C.M. A clinical comparison of CTU341, ketamine, and xylazine in cats. *American Journal of Veterinary Research* 36, 1537-1545, 1975.

87.- Hassan H.G., El-Sharkawy T.Y., Renck H., Mansour G., Fouda A. Hemodynamic and catecholamine responses to laryngoscopy with vs. without endotracheal intubation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 35, 442-447, 1991.

88.- Hast M.H.. The Larynx of roaring and non roaring cats. *Journal of Anatomy* 163, 117-121, 1989.

89.- Hawkyard S., Morrison A., Doyle L., Croton R., Wake P. Fibreoptic intubation: Attenuating the hypertensive response to laryngoscopy and intubation. *British Journal of Anaesthesia* 63, 624P, 1989.

90.- Healy T.E., Vickers M.D.. Laryngeal competence under diazepam sedation. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 64, 85-86, 1971.

91.- Heath R.B., Steffey E.P., Thurmon J.C., Wertz E.M., Meagher D.M., Hyypya T. Van Slyke G.L. Laryngotracheal lesions following routine orotracheal intubation in the horse. *Equine Veterinary Journal* 21, 434-437, 1989.

92.- Helfman S.M., Gold M.I., DeLisser E.A., Hererington C.A. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: Lidocaine, Fentanyl or Esmolol. *Anaesthesia and Analgesia* 72, 482-486, 1991

93.- Hill A.J., Feneck R.O., Underwood S.M., Davis M.E., Marsh A., Bromley L. The Haemodynamic effects of bronchoscopy. *Anaesthesia* 46, 266-270, 1991.

94.- Holland M., Snyder J.R., Steffey E.P., Heath R.B. Laryngotracheal injury associated with nasotracheal intubation in the horse. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 189, 1447-1450, 1986.

- 95.- Hovorta J., Honkavaara P, Korttila K.. Tracheal intubation after induction of anaesthesia with thiopentone or propofol induction without muscle relaxants.
- 96.- Hubbell J.A.E., Muir III W.W., Bednarski R.M., Bednarski L.S.. Change of inhalation anesthetic agentes for managements of ventricular premature depolarizations in anesthetized cats and dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 185, 643-646, 1984.
- 97.- Hughes R., Chapple D.J., Effects of non depolarizing neuromuscular blocking agentes on peripheral autonomic mechanism in cats. *British Journal of Anaesthesia* 48, 59-67, 1976.
- 98.- Jack J.J.B. Physiology of peripheral nerve fibres in relation to their size. *British Journal of Anaesthesia* 47, 173-182, 1975.
- 99.- Jalcobsen C.J., Ahlburg P, Holdgard H.O., Olsen K.H., Thomsen A.. Comparison of intravenous and topical lidocaine as a suppressant of coughing after bronchoscopy during general anaesthesia. *Acta Anaesthesica Scandinavica* 35, 238-241, 1991.
- 100.- Kaminuma O., Tsubone H., Matias J.M., Nishimura R., Sugano S.. Reflex activities of the upper airway muscles during experimental nasal occlusion in anesthetized dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 53, 93-99, 1991.
- 101.- Kending J.J., Courtney K.R.. New modes of nerve block. *Anesthesiology* 74, 207-208, 1991.
- 102.- Khan F.A., Kama R.S.. Effect of buprenorphine on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 44, 394-397, 1989.

103.- King B.D., Harris L.C., Griefenstein F.E., Elder J.D., Dripps R.D., Reflex circulatory responses to direct laryngoscopy and tracheal intubation performed during general anesthesia. *Anesthesiology* 12, 554-566, 1951.

104.- Kitchell R.L. Problems in defining pain and peripheral mechanism of pain. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1193-1199, 1987

105.- Klein L.V. Neuromuscular blocking agents. En: *Principles & practice of veterinary anesthesia*. Editor: Short C.E. Ed. Williams & Wilkins, Baltimore 1987.

106.- Koteiko D.M., Shnider S.M., Dasley P.A., Brizgys R.V., Levinson G., Shapiro W.A., Koike M., Rosen M.A. Bupivacaine induced cardiac arrhythmias in sheep. *Anesthesiology* 60,10-18, 1984.

107.- Laurito C.E., Baughman V.L., Becker G.L., Polek W.V., Ringler F.X., Vadeboncover F.R. Effects of aerosolized and/or intravenous lidocaine on hemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in outpatients. *Anesthesia and Analgesia* 67, 389-392, 1988.

108.- Lee J.A., Atkinson R.S. *Compendio de anestesia*. Trad. de la 5ª edición inglesa. Ed. Librería Asturasa, Madrid 1966.

109.- Lindgren L., Rautiainen P., Klemola V.M., Saarivara L. Haemodynamic responses and prolongation of QT interval of ECG after succinylcholinium facilitated intubation during anaesthetic induction in children: A dose related attenuation by alfentanil. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 35, 355-358, 1991.

- 110.- Loew F.M.. The challenge of balancing experimental variables: Pain, distress, analgesia and anesthesia. *Journal of The American Veterinary Medical Association* 191, 1193-1194, 1987.
- 111.- Lumb W.W., Jones E.W.. *Veterinary Anesthesia*. Ed. Lea & Febiger 2<sup>a</sup> edición, Philadelphia 1984.
- 112.- Mahmoodi V., Byrne A.J., Healy T.E.J., Hussain S.Z.. Effect of ketamine on transmission in sympathetic ganglia. *British Journal of Anaesthesia* 52, 371-375, 1980.
- 113.- Manubens J.. Anestesia en gatos. *Revista de AVEPA* VI, 62-78, 1986.
- 114.- Martin C.S., Miller C.D.. Recurrent bronchospasm during anaesthesia. *Anaesthesia* 45, 373-375, 1990.
- 115.- Mason B.J.E.. Endotracheal intubation in cats. *Veterinary Record* 115, 577, 1984.
- 116.- McConachie I.. Vasovagal asystole during spinal anaesthesia. *Anaesthesia* 46, 281-282, 1991.
- 117.- Mikawa K., Ikegami J., Maekawa N., Goto H., Kaetsu H., Obara H.. The effect of diltiazem on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 45, 289-293, 1990.
- 118.- Mikawa K., Maekawa N., Kaetsu H., Goto R., Yaku H., Obara H.. Effects of adenosine triphosphate on the cardiovascular response to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 67, 410-415, 1991.

119.- Mikawa K., Maekawa N., Goto R., Kaetsu H., Hasegawa M., Yaku H., Obara H. Effects of pindolol on the cardiovascular response to tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 67, 416-420, 1991.

120.- Miller C.D., Warren S.J. I.V. lignocaine fails to attenuate the cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 65, 214-219, 1990.

121.- Mirakhor R.K. Designing a clinical trial. En: *Baillière's Clinical Anaesthesiology, International Practise and Research* 2, 1, 1988. Editores: Newton D.E.F., Webster N.R.. Ed. Baillière-Tindall, London 1988.

122.- Moberg G.P. Problems in defining stress and distress in animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1207-1211, 1987.

123.- Mörch E.T. History of mechanical ventilation. En: *Mechanical ventilation*. Editores: Kirby R.R., Smith R.A., Desantels D.A.. Ed. Churchill Livingstone Inc, New York 1985.

124.- Mulholland D., Carlisle R.J.T. Intubation with propofol augmented with intravenous lignocaine. *Anaesthesia* 46, 312-313, 1991.

125.- Murray J.G.. Innervation of the intrinsic muscles of the cat's larynx by the recurrent laryngeal nerve: A unimodal nerve. *Journal of Physiology* 135, 206-212, 1957.

126.- Murray A.W., Morran C.G., Anderson I.R., Kenny G.N., Macfarlane P.. Examination of cardiorespiratory changes during upper gastrointestinal endoscopy. *Anaesthesia* 46, 181-184, 1991

127.- Nadel J.A., Widdicombe J.G.. Reflex effects of upper airway irritation on total lung resistance and blood pressure. *Journal of the Applied Physiology* 17, 861-865, 1962.

128.- Narchi P., Mazoit J.X., Cohen S., Samii K.. Heart rate response to an i.v. test dose of adrenaline and lignocaine with and without atropine pretreatment. *British Journal of Anaesthesia* 66, 583-586, 1991.

129.- Nandi P.R., Charlesworth C.H., Taylor S.J., Nunn J.F., Doré C.J.. Effect of general anaesthesia on the pharynx. *British Journal of Anaesthesia* 66, 157-162, 1991.

130.- Navarro Fierro R.. Introducción a la bioestadística, análisis de variables binarias. Ed. McGraw-Hill, México 1988.

131.- Nishino T., Honda Y., Kohchi T., Shirahata M., Yonezawa T.. Effects of increasing depth of anaesthesia on phrenic nerve and hypoglossal nerve activity during the swallowing reflex in cats. *British Journal of Anaesthesia* 57, 208-213, 1985.

132.- Nishino T., Hiraga K., Sugimori K.. Effects of i.v. lignocaine on airway reflex elicited by irritation of the tracheal mucosa in humans anesthetized with enflurane. *British Journal of Anaesthesia* 64, 682-687, 1990.

133.- Nishino T., Shirahata M., Yonezawa T., Honda Y.. Comparison of changes in the hypoglossal and the phrenic nerve activity in response to increasing depth of anaesthesia in cats. *Anesthesiology* 60, 19-24, 1984.

134.- Norman W.M., Dodman N.H., Seeler D.C., Court M.H.. The clinical pharmacology used to manage cardiovascular instability during general anaesthesia in small animal. *British Veterinary Journal* 144, 5-20, 1988.

135.- Peto R., Pike M.C., Armitage P., Brestow N.E., Cox D.R., Howard S.V., Mamei N., McPherson K., Peto J., Smith P.G. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient I. Introduction and design. *British Journal of Cancer* 34, 585-612, 1977

136.- Pocock S.J. Size of cancer clinical trials and stopping rules. *British Journal of Cancer* 38, 757-766, 1978.

137.- Prys Roberts C., Greene L.T., Meloche R., Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Hemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 43, 531-546, 1971

138.- Rall J.E., Rochester M.D., Gilbert N.C., Trump R. Certain aspects of the bronchial reflex obtained by stimulation of the nasopharynx. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 30, 953-956, 1945.

139.- Real Academia Española. *Diccionario de la lengua española*. Ed. Espasa Calpe 20ª edición. Madrid 1984.

140.- Reid L.C., Brace D.E. Irritation of the respiratory tract and its reflex effect upon the heart. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 70, 157-162, 1940.

141.- Reiz S., Nath S. Cardiotoxicity of local anaesthetic agentes. *British Journal of Anaesthesia* 58, 736-746, 1986.

142.- Revington M., Potter E.K., McCloskey D.I. Prolonged inhibition of cardiac vagal action following sympathetic stimulation and galanin in anaesthetized cats. *Journal of Physiology* 431, 495-503, 1990.

143.- Rex M.A.E. A review of the structural and functional basis of laryngospasm and a discussion of the nerve pathways involved in the reflex and its clinical significance in man and animals. *British Journal of Anaesthesia* 42, 891-899, 1970.

144.- Rex M.A.E. Studies on the nerve pathways involved in the laryngeal reflex (laryngospasm) in the cat. *British Journal of Anaesthesia* 42, 10676-1071, 1970.

145.- Rex M.A.E. The production of laryngospasm in the cat by the volatile anaesthetic agents. *British Journal of Anaesthesia* 42, 941-947, 1970.

146.- Rex M.A.E. Laryngospasm and respiratory changes in the cat produced by mechanical stimulation of the pharynx and respiratory tract: problems of intubation in the cat. *British Journal of Anaesthesia* 43, 54-57, 1971.

147.- Rex M.A.E. The effects of other drugs on the stimulation of laryngospasm in the cat: Atropine; thiopentone, suxametonium; local analgesics. *British Journal of Anaesthesia* 43, 117-121, 1971.

148.- Reynolds L.B. Characteristics of an inspiration augmenting reflex in anesthetized cats. *Journal of Applied Physiology* 17, 683-688, 1962.

149.- Reynolds W.T., Keates H.L. Dosage of suxamethonium for endotracheal intubation in the cat. *Australian Veterinary Practitioner* 2, 66-67, 1988.

150.- Rimback G., Cassuto J., Tolleson P.O.. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. *Anaesthesia and Analgesia*. 70, 414-419, 1990.

151.- Ritchie J.M.. Mechanism of action of local anaesthetic agents and biotoxins. *British Journal of Anaesthesia* 47, 191-198, 1975.

152. Robinson E.P., Johnston G.R., Radiographic assessment of laryngeal reflexes in Ketamine anesthetized cats. *American Journal of Veterinary Research* 47, 1569-1572, 1986
153. Robinson E.P., Rex M.A.E., Brown C.K., A comparison of different concentrations of lignocaine hydrochloride used for topical anaesthesia of the larynx of the cat. *Anaesthesia and Intensive Care* 13, 1985, 137-144, 1985.
154. Rosen M., Atropine in the treatment of laryngeal spasm. *British Journal of Anaesthesia* 32, 190-191, 1960.
155. Rosner S., Newnan W., Burstein C.L., Electrocardiographic studies during endotracheal intubation. VI. Effects during anaesthesia with thiopental sodium combined with a muscle relaxant. *Anesthesiology* 14, 5912-593, 1953.
156. Sato A., Sato Y., Schmidt R.F., Catecholamine secretion and adrenal nerve activity in response to movements of normal and inflamed knee joints in cats. *Journal of Physiology* 375, 611-624, 1986.
157. Sato A., Schmidt R.F., Somatosympathetic reflexes: different fibres, central pathways, discharge characteristics. *Physiological Review* 53, 916-947, 1973.
158. Sawyer D.C., Canine and feline endotracheal intubation and laryngoscopy. *Compendium on continuing education for the practicing veterinarian* 6, 973-982, 1984
159. Schaefer H.G., Marsch S.C.U., Comparison of orthodox with fiberoptic endotracheal intubation under total i.v. anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 64, 608-610, 1991.

160.- Scheinin M., Macdonald E.. An introduction to the pharmacology of  $\alpha_2$ -adrenoceptors in the central nervous system. *Acta Veterinaria Scandinavica* 85, 11-19, 1989.

161.- Schneider M., Datta S., Strichartz G.. A preferential inhibition of impulses in C fibers of the rabbit vagus nerve by veratridine, an activator of sodium channels. *Anesthesiology* 74, 270-280, 1991.

162.- Schwarze E., Schröder L.. Compendio de anatomía veterinaria, Tomo II, El sistema visceral. Trad. de: *Kompndium der Veterinär-Anatomie*. Ed. Acribia. Zaragoza 1970.

163.- Schwarze E., Schröder L.. Compendio de anatomía veterinaria, Tomo IV, Sistema nervioso y órganos de los sentidos. Trad. de: *Kompndium der Veterinär-Anatomie*. Ed. Acribia. Zaragoza 1979.

164.- Scott D.B.. Toxic effects of local anaesthetic agents on the central nervous system. *British Journal of Anaesthesia* 58, 732-735, 1986.

165.- Sear J.W., Jewkes C., Sanders D.. Beta adrenoceptor block affects only heart rate response to laryngoscopy and intubation in hypertensive patients. *British Journal of Anaesthesia* 64, 284-285, 1990.

166.- Seeler D.C., Dodman N.H., Norman W., Court M.. Anaesthesia and cardiac disease. *British Veterinary Journal* 144, 108-122, 1988.

167.- Seeler D.C., Dodman N.H., Norman W.N., Court M.H.. Intraoperative cardiac dysrhythmias and their treatment. *British Veterinary Journal* 143, 97-111, 1987.



176.- Storey A.T. Laryngeal initiation of swallowing. *Experimental Neurology* 20, 359-365, 1968.

177.- Storey A.T. A functional analysis of sensory units innervating epiglottis and larynx. *Experimental Neurology* 20, 366-383, 1968.

178.- Swinscow T.D.V.. Statistics at square one. British Medical Association. 1ª edición. London 1988.

179.- Szenci O., Brenner J., Márcz I.. Usefulness of acid-base measurements from ovarian blood of anaesthetized cats. *British Veterinary Journal* 144, 202-206, 1988.

180.- Takki S., Tamisto T., Nikki P., Jäättelä A.. Effect of laryngoscopy and intubation on plasma catecholamine during intravenous induction of anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 44, 1323-1328, 1972.

181.- Takki S., Nikki P., Jäättelä A., Tamisto T.. Ketamine and plasma catecholamines. *British Journal of Anaesthesia* 44, 1318-1322, 1972.

182.- Takman B.H.. The chemistry of local anaesthetic agents: classification of blocking agentes. *British Journal of Anaesthesia* 47, 183-190, 1975.

183.- Taylor P.A., Towey R.M., Rappoport A.,S.. Further work on the depression of laryngeal reflexes during ketamine anaesthesia using a standard challenge technique. *British Journal of Anaesthesia* 44, 1163-1167, 1972.

184.- Teitelbaum H.A., Ries F.A.. A pharyngeal inspiratory reflex of the cat. *American Journal of Physiology* 109, 105, 1934.

185.- Teitelbaum H.A., Ries F.A.. A study of the comparative physiology of the glossopharyngeal nerve-respiratory reflex in the rabbit, cat and dog. *American Journal of Physiology* 112, 684-689, 1935.

186.- Teitelbaum H.A., Ries F.A., Lisansky E.. The nerve pathways involved in the palatine and pharyngeal respiratory reflexes of the cat. *American Journal of Physiology* 116, 505-509, 1936

187.- Thurmon J.C., Benson G.J.. Pharmacologic considerations in selection of anaesthetics for animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 191, 1245-1251, 1987.

188.- Tomori Z., Widdicombe J.G.. Muscular, bronchomotor and cardiovascular reflexes elicited by mechanical stimulation of the respiratory tract. *Journal of the Physiology* 200, 25-49, 1969.

189.- Tranquilli W., Thurmon J.C..  $\alpha$  adrenoceptor pharmacology. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184, 1400-1402, 1984.

190.- Tucker G.T.. Pharmacokinetics of local anaesthetics. *British Journal of Anaesthesia* 58, 717-731, 1986.

191.- Tucker G.T., Mather L.E.. Pharmacokinetics of local anaesthetic agents. *British Journal of Anaesthesia* 47, 213-224, 1975.

192.- Ulmer M.J., Harp R.E., Hicks E.A.. *Anatomy of the cat: an atlas and dissection guide*. Ed. Harper & Row Publishers, New York 1971.

193.- Verstegen J., Fargetton X., Donnay I., Ectors F. An evaluation of medetomidine /ketamine and other drug combination for anaesthesia in cats. *Veterinary Record* 128, 32-35, 1991.

194.- Verstegen J., Fargetton X. Donnay I., Ectors F.. Antagonistic activities of atipamezole 4-aminopyridine and yohimbine against medetomidine/ketamine induced anaesthesia in cats. *Veterinary Record* 128, 57-60, 1991.

195.- Verstegen J., Fargetton X., Ectors F.. Medetomidine/ketamine anaesthesia in cats. *Acta Veterinaria Scandinavica* 85, 117-123, 1989.

196.- Walls L.F., Kassity K.J.. Spread of local anesthesia after upper airway block. *Archives de Otolaryngology* 81, 77-79, 1965.

197.- White R.A.S., Littlewood J.D., Herrtage M.E., Clarke D.D.. Outcome of surgery for laryngeal paralysis in four cats. *Veterinary Record* 118, 103-104, 1986.

198.- Widdicombe J.G.. Respiratory reflexes from the trachea and bronchi of the cat. *Journal of Physiology* 123, 55-70, 1954.

199.- Widdicombe J.G.. Receptors in the trachea and bronchi of the cat. *Journal of Physiology* 123, 71-104, 1954.

200.- Widdicombe J.G.. Respiratory reflexes excited by inflation of the lungs. *Journal of Physiology* 123, 105-115, 1954.

201.- Widdicombe J.G.. Action potentials in parasympathetic and sympathetic fibers to the trachea and to lungs of dogs and cats. *Journal of Physiology* 186, 56-58, 1966.

202. - Widman B. Plasma concentrations of local anaesthetic agents in regard to absorption, distribution and elimination, with special reference to bupivacaine. *British Journal of Anaesthesia* 47, 231-236, 1975.

203. - Wildsmith J.A.W. Peripheral nerve and local anaesthetic drugs. *British Journal of Anaesthesia* 58, 692-700, 1986.

204. - Wilson I, Meiklejohn B, Smith G. Effect of I.V. lignocaine on the cardiovascular and catecholamine response to laryngoscopy and intubation. *British Journal of Anaesthesia*, 288P, 1990.

205. - Wilson I, Meiklejohn B, Smith G. Intravenous lignocaine and sympathoadrenal responses to laryngoscopy and intubation. The effect of varying time to injection. *Anaesthesia* 46, 177-180, 1991.

206. - Wright M. Pharmacological effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 180, 1462-1471, 1982.

**ANEJOS**



10.1. LISTA DE ABREVIATURAS

A.	Arteria
Lig.	Ligamento
Ligg.	Ligamenta
M.	Musculus
N.	Nervus
Nn.	Nervi
V.	Vena
$t_{induc}$	Tiempo de la inducción anestésica
$t_0$	Tiempo de administración de la lidocaína
$t_{1,5}$	Tiempo de la intubación, 1,5 min postlidocaína
$t_5$	Tiempo 5 min postlidocaína
$t_{10}$	Tiempo 10 min postlidocaína
$t_{15}$	Tiempo 15 min postlidocaína
$t_{30}$	Tiempo 30 min postlidocaína
$t_{45}$	Tiempo 45 min postlidocaína
$t_{ag}$	Tiempo de agadura del pedículo ovárico
$t_{an}$	Tiempo del cese de suministro de agentes anestésicos

**10.2. TABLAS**







.....  
**TABLA A 3. DATOS CUALITATIVOS DE AMBOS GRUPOS**  
 .....

CONCEPTO	NO ENTUSIADOS	ENTUSIADOS
<b>INDUCCION</b>		
Alter eronotrop	0	7
Alter respirat	7	7
** Dosis LIBCAIN		
Espasmo ligero	13	11
Apnea	6	7
Tos/insp forad	8	5
Taquipnea	2	0
Bradiceardia	3	7
Bradiceardia	3	1
Alter conformac	0	0
** 1,5 min INEB		
Espasmo	0	1
Tos/insp forad	0	13
Apnea	0	9
Taquipnea	0	0
Taquicardia	0	6
Bradiceardia	0	4
Alter conformac	0	0
de ondas		
** Sain MAHINTO		
Alter eronotrop	1	0
Alter respirat	3	6
** 10 min		
Alter eronotrop	1	3
Alter respirat	1	8
** 15 min		
Alter eronotrop	2	3
Alter respirat	4	4
** 30 min		
Alter eronotrop	2	3
Alter respirat	4	2
** 45 min		
Alter eronotrop	1	0
Alter respirat	1	1
** LIQUADURA		
Alter eronotrop	13	13
Alter respirat	1	4
** Sint CIRUGIA		
Alter eronotrop	0	0
Alter respirat	0	0
<b>DESINTUBACION</b>		
Espasmo	0	0
Tos/insp forad	0	11
Apnea	0	1
Refij deglucion	0	17
Edema	0	0
<b>POSTOPERATORIO</b>		
Vomitos.....	2	2
V.ans resp degl	1	0

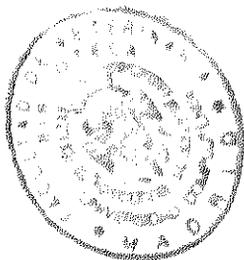


TABLA A-4. ESTADISTICOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL GRUPO DE PACIENTES NO INTUBADOS

CONCEPTO	NUMERO	MEDIA	DESVIACION TIPICA	COEF VAR %
MUESTRA				
Frec. cardíaca INDUCCION	35	178,3	28,15	15,79
Frec. cardíaca t* = 0 min	35	153,7	24,26	15,78
LIDOCAINA				
Frec. cardíaca t* = 1,5 min	35	155,8	22,72	14,59
INTUBACION, no MANTENIMIENTO				
Frec. cardíaca t* = 5 min	35	155,5	22,6	14,54
Frec. cardíaca t* = 10 min	35	158,3	22,94	14,49
Frec. cardíaca t* = 15 min	35	160,7	24,44	15,21
Frec. cardíaca t* = 30 min	35	160,4	24,63	15,35
Frec. cardíaca t* = 45 min	35	162,9	24,05	14,77
Frec. cardíaca t* LIGADURA	21	172,9	23,11	13,37
Frec. cardíaca t* finl CIRUGIA	35	161,6	28,15	17,42
Frec. cardíaca	35	167,7	25,39	15,14



TABLA A-5. ESTADISTICOS DE LA FRECUENCIA CARDIACA DEL GRUPO DE PACIENTES INTUBADOS

CONCEPTO	NUMERO	MEDIA	DESVIACN TIPICA	COEF VAR %
MUESTRA				
Frec. cardíaca INDUCCION	35	176,9	25,78	14,58
Frec. cardíaca t* = 0 min	35	147,9	26,21	17,73
LIDOCAINA				
Frec. cardíaca t* = 1,5 min	35	151,7	26,29	17,33
INTUBACION, no				
Frec. cardíaca MANTENIMIENTO	35	150,1	36,07	24,02
t* = 5 min				
Frec. cardíaca t* = 10 min	35	148,9	30,66	20,60
Frec. cardíaca t* = 15 min	35	152,3	26,58	17,45
Frec. cardíaca t* = 30 min	35	151,4	25,91	17,11
Frec. cardíaca t* = 45 min	35	154,1	25,45	16,51
Frec. cardíaca t* LIGADURA	21	151,4	23,99	15,84
Frec. cardíaca t* rinl CIRUGIA	35	152,9	24,47	16,01
Frec. cardíaca	35	158,1	26,29	16,62

TABLA A 8. ESTADÍSTICOS DE LAS DIFERENCIAS DE FRECUENCIA CARDÍACA EN LOS PACIENTES NO FUMADORES.

CONCEPTO	NÚMERO	MEDIA	DESVIACIÓN TÍPICA	COEF. VAR.
				%
DIF. frec. 1,5/0,0	35	0,3	5,71	509
DIF. frec. 5,0/0,0	35	2,5	10,50	118
DIF. frec. 10,0/0,0	35	4,9	10,05	203
DIF. frec. 15,0/0,0	35	4,7	10,96	235
DIF. frec. 30,0/0,0	35	7,1	13,02	104
DIF. frec. 45,0/0,0	21	13,7	13,87	88
DIF. frec. 1100/0,0	35	5,8	22,33	385
DIF. frec. int. CAG/0,0	35	11,9	11,56	97
DIF. frec. 5,0/1,5	35	2,4	9,90	354
DIF. frec. 10,0/1,5	35	3,2	9,62	160
DIF. frec. 15,0/1,5	35	4,9	10,40	210
DIF. frec. 30,0/1,5	35	7,6	12,61	171
DIF. frec. 45,0/1,5	21	13,7	13,87	88
DIF. frec. 1100/1,5	35	6,1	22,05	362
DIF. frec. int. CAG/1,5	35	12,2	10,96	90
DIF. frec. 10,0/5,0	35	0,3	5,76	2016
DIF. frec. 15,0/5,0	35	0,0	0,00	
DIF. frec. 30,0/5,0	35	2,4	12,33	508
DIF. frec. 45,0/5,0	21	7,6	11,64	158
DIF. frec. 1100/5,0	35	1,1	19,96	1747
DIF. frec. int. CAG/5,0	35	7,3	9,24	127
DIF. frec. 15,0/10	35	-0,3	5,76	2016
DIF. frec. 30,0/10	35	2,1	10,64	408
DIF. frec. 45,0/10	21	7,9	10,37	135
DIF. frec. 1100/10	35	0,9	21,08	2450
DIF. frec. int. CAG/10	35	7,0	8,63	123
DIF. frec. 30,0/15	35	2,4	12,33	508
DIF. frec. 45,0/15	22	7,0	11,66	163
DIF. frec. 1100/15	35	1,3	19,96	1747
DIF. frec. int. CAG/15	35	7,3	9,24	127
DIF. frec. 45,0/30	21	6,4	10,80	309
DIF. frec. 1100/30	35	-1,3	14,55	1643
DIF. frec. int. CAG/30	35	4,9	12,66	257

.....  
 TABLA A 7. ESTADÍSTICOS DE LAS DIFERENCIAS DE FRECUENCIA CARDÍACA  
 EN LOS PACIENTES INVESTIGADOS.  
 .....

CONCEPTO	NÚMERO	MEDIA	DESVIACI TÍPICA	COEF VAR %
DIF frec. 1,5/0,0	35	-1,6	27,28	1735
DIF frec. 3,0/0,0	35	-2,9	21,53	754
DIF frec. 10,0/0,0	35	0,6	18,57	3250
DIF frec. 15,0/0,0	35	-0,3	20,51	7179
DIF frec. 30,0/0,0	35	2,4	18,35	754
DIF frec. 45,0/0,0	20	9,0	11,58	126
DIF frec. 1100/0,0	35	1,1	25,02	2014
DIF fre tot CAG/0,0	35	6,4	18,58	258
DIF frec. 1,0/1,5	35	-1,3	10,54	820
DIF frec. 10,0/1,5	35	2,1	20,34	949
DIF frec. 15,0/1,5	35	1,3	21,78	1696
DIF frec. 30,0/1,5	35	4,0	22,61	570
DIF frec. 45,0/1,5	22	-4,1	42,54	1040
DIF frec. 1100/1,5	35	2,7	24,92	918
DIF fre tot CAG/1,5	35	8,0	22,49	281
DIF frec. 10,0/5,0	35	0,9	11,38	1328
DIF frec. 15,0/5,0	35	0,0	0,00	
DIF frec. 30,0/5,0	35	2,7	12,67	474
DIF frec. 45,0/5,0	35	-6,2	39,25	634
DIF frec. 1100/5,0	35	1,4	22,88	902
DIF fre tot CAG/5,0	35	6,7	30,95	163
DIF frec. 15,0/10	35	-0,9	11,38	1328
DIF frec. 30,0/10	35	1,9	10,27	528
DIF frec. 45,0/10	21	-5,2	39,40	752
DIF frec. 1100/10	35	0,6	15,98	2797
DIF fre tot CAG/10	35	5,9	8,74	149
DIF frec. 30,0/15	35	2,7	12,67	474
DIF frec. 45,0/15	21	-6,2	39,25	634
DIF frec. 1100/15	35	1,4	12,88	902
DIF fre tot CAG/15	35	6,7	10,95	163
DIF frec. 45,0/30	21	-8,3	39,66	476
DIF frec. 1100/30	35	-1,3	10,96	852
DIF fre tot CAG/30	35	4,0	11,59	290

.....

### **10.1. PROTOCOLO DEL TRABAJO**

*El presente protocolo de investigación es una copia del que se ha utilizado como tal para el desarrollo del presente trabajo y que ha tenido para su realización el permiso concedido en Septiembre de 1990, del Director del Departamento de Patología Animal II (Patología y Clínica médicoquirúrgica) de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid.*

Las referencias que en este protocolo se citan, corresponden a una bibliografía adjunta al final del presente apartado, y para evitar su posible confusión con el resto de citas van **entre corchetes []**.

## PROTOCOLO DE INVESTIGACION ESTUDIO CLINICO DE LA DESENSIBILIZACION LARINGEA DEL GATO

### I INTRODUCCION

La anestesia general del gato es un procedimiento habitual en la práctica veterinaria, tanto con fines clásicos asistenciales como experimentales.

Una de las características clásicas de la anestesia general del gato es la persistencia de la tendencia al espasmo laringeo ante una irritación química o mecánica. Circunstancia que incluso ha determinado ser uno de los modelos experimentales de dicho fenómeno en el ser humano [16][24][25][26].

En el caso de que se desee asegurar una vía aérea patente durante el procedimiento anestésico mediante la intubación endotraqueal es preciso deprimir dicho reflejo [17].

Las tres técnicas fundamentales a emplear para anular este reflejo son [9]:

- \* Profundización del plano anestésico
- \* Utilización de relajantes musculares
- \* Uso de bloqueos de anestésicos locales

A la hora de la elección entre estos procedimientos, parece lógico desechar la profundización del componente central de la anestesia general, debido al evidente peligro que ello pueda traer.

Es más conveniente profundizar el componente muscular o bien producir una desensibilización local mediante el uso tópico de un agente anestésico.

El uso de relajantes musculares, normalmente de tipo despolarizante de la placa neuromuscular, a dosis efectivas, produce un 100% de apneas [20], siendo preciso controlar durante unos 5 min la respiración. Igualmente los relajantes musculares despolarizantes producen un aumento per se, tanto de la presión arterial sistémica como de la intraocular.

Igualmente el hecho de abolir el espasmo laríngeo, no suprime, al menos en humanos, otro tipo de respuestas evocadas por la laringoscopia y la intubación, dándose alteraciones cardiovasculares, broncoconstricción, espasmo y edema laríngeo postanestésicos [22].

Respecto al uso de agentes anestésicos locales, estos han sido utilizados principalmente de manera tópica [6][9][11][18][21], pues la administración intravenosa que en el ser humano da buenos resultados [15][27], en el caso de los gatos parece no ocurrir [8].

En el caso del uso de agentes anestésicos locales, los principales efectos colaterales a considerar son los toxicológicos determinados por una rápida absorción, pudiendo producir hipotensión, arritmias cardíacas, convulsiones y metahemoglobinemia [1][5], cuyo estudio clínico en el gato está aun por realizar.

Igualmente en el estudio clínico del empleo de los agentes anestésicos locales, resta por considerar si solo se produce la ampliamente documentada abolición del espasmo laríngeo [6][9][11][18][21], o bien también evita la evocación de otros reflejos ante un estímulo como el de la intubación.

El propósito de este trabajo es ampliar los conocimientos existentes sobre la desensibilización laríngea mediante agentes anestésicos locales en el gato, donde los estudios hasta ahora realizados están dedicados exclusivamente a los modos y vías de administración de los agentes desensibilizantes [6][21], dejando relegados los fenómenos toxicológicos a nivel del *systema nervosum centrale* [1] o cardiovasculares que pudieran producirse con su utilización [5].

Igualmente no se encuentran estudios, en contraste con lo existente en anestesiología humana [10][12][22][27], donde se correlacione el uso de agentes anestésicos locales con el efectivo grado de desensibilización ante el estímulo de la intubación.

## 2. PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS

Ante la situación del problema, tal y como someramente se ha descrito, cabe plantearse las siguientes hipótesis:

- En una larynx desensibilizada mediante un agente anestésico local, existe la posibilidad de evocar reflejos cardiovasculares y respiratorios ante el estímulo de la intubación endotraqueal.
- El proceso de desensibilización laríngea clínica mediante un agente anestésico local puede producir fenómenos toxicológicos a nivel cardiovascular y nervioso.



### 3. METODOLOGIA

#### 3.1. Elección de los grupos

A fin de poder realizar los análisis comparativos que prueben las hipótesis planteadas en el apartado 2, se precisan dos grupos de pacientes:

- A) Grupo de pacientes anestesiados a los que se les administra anestésico local de manera tópica pero no se realiza la intubación endotraqueal.
- B) Grupo de pacientes anestesiados a los que se administra anestésico local y se realiza la intubación endotraqueal.

Se podría plantear la necesidad de otros grupos:

- C) Grupo de pacientes anestesiados a los que no se administra anestésico local ni se realiza la intubación endotraqueal.
- D) Grupo de pacientes anestesiados sin anestesia local en los cuales se realiza la intubación.

El grupo C se puede eliminar en función de un criterio de brevedad [13], pues este grupo placebo estaría representado en ambos grupos estudiados A y B, en el momento previo a la administración del anestésico local, que se realizará una vez estabilizada la respuesta a los agentes anestésicos inductores en el paciente.

El grupo D es impracticable en función de un criterio ético al ser un proceder que puede poner en peligro la vida del paciente [3].

### 3.2. Elección de la muestra

A fin de establecer datos significativos se extraerá una muestra de animales clínicamente sanos, ASA I, sometidos a un procedimiento quirúrgico fijo: la ovariectomía con fines asistenciales.

La decisión de realizar una investigación clínica esta basada en el deseo de extraer conclusiones que sean aplicables a una población clínica que es la más afectada por los problemas de la desensibilización laríngea.

El hecho de realizarla sobre una muestra que incluya solo hembras sanas sometidas a un proceso quirúrgico fijo está determinado por la necesidad de eliminar el máximo el número de variables que pueda interferir el estudio de las hipótesis.

La realización de investigaciones clínicas sobre pacientes con mayor número de variables será realizada en una fase posterior, una vez analizados los resultados del presente estudio.

La asignación de los pacientes a los diferentes grupos será al azar, y al no ser un estudio ciego, por la naturaleza del procedimiento, si las circunstancias clínicas así lo determinan se separará al paciente del juicio clínico para tomar las medidas clínicas adecuadas a un caso concreto, haciéndose constar estas circunstancias en la presentación de los resultados.

La elección del tamaño de la muestra se comentará en el apartado de metodología estadística.

### 3.3. Material

Al ser una comparación clínica, el material esencial, tanto de la administración de los agentes anestésicos, monitorización de los valores clínicos, así como el material general, será el que habitualmente se viene utilizando en la práctica anestesiológica de la Cátedra de Cirugía, departamento de Patología Animal II, de la Facultad de Veterinaria de la U.C.M.

### 3.4. Procedimiento

Los pacientes de los grupos A y B, en ayunas desde 24 horas antes, tras ser realizada una valoración física preanestésica basada en analítica, electrocardiografía, anamnesis y examen mediante técnicas directas recibirán una combinación de xilacina, 1,5 mg/kg, ketamina, 15 mg/kg y atropina 0,05 mg/kg mediante inyección intramuscular.

Una vez inducida la anestesia se registrará el electrocardiograma, presiones arteriales, así como otras circunstancias clínicas.

Pasados cinco min. durante los que se prepara el campo quirúrgico, se registrán las mismas constantes y se procederá en ambos grupos A y B a la administración de 10 mg de lidocaína mediante aerosol sobre la larynx.

Al cabo de un minuto y medio, tiempo considerado [9] el necesario para la desensibilización laringea se procede al registro de constantes en ambos grupos, procediendo posteriormente a la intubación endotraqueal en el grupo B. Una vez intubado y ajustado

el manguito se recogerán en el grupo B las constantes así como las circunstancias de la intubación.

Posteriormente, en el grupo A se iniciará el aporte de anestésicos volátiles mediante máscara facial, mientras que en el grupo B se administrará a través del tubo endotraqueal.

A los 15 min [21], considerado el tiempo de mayor concentración de idoxaína en sangre, se procederá a la recogida de datos en ambos grupos.

Se seguirá esta sistemática durante toda la intervención quirúrgica, registrando los datos cada 5 min.

Al finalizar la intervención se recogerán las circunstancias en la desintubación de los pacientes del grupo B.

Tras esta fase se observará la de recuperación, a fin de determinar posibles anomalías de tipo nervioso en alguno de los dos grupos, así como vigilar el estado general del animal.

Una vez se considere que el paciente esté en condiciones de estabilidad dentro del proceso de recuperación se devolverá a su propietario al que aparte de las consideraciones sobre el procedimiento quirúrgico, se le proporcionará un cuestionario postanestésico, que entregará en su próxima visita a la consulta quirúrgica, en un intento por completar la información no accesible del postoperatorio de estos pacientes ambulatorios.

### 3.5 Metodología estadística

Tanto el diseño estadístico como el tratamiento de los datos está en función de los valores que se van a estudiar.

Se presentan dos tipos de variables:

Cuantitativas, como la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Cualitativas, presencia de arritmias, apneas, toses y fases nerviosas convulsivas.

#### 3.5.1 Tratamiento de los datos

El estudio comparativo entre los grupos A, B y placebo de las variables cuantitativas se realizará mediante prueba de t para dos muestras independientes [3].

En el caso de las variables cualitativas se medirá la asociación de las variables mediante la prueba de Chi cuadrado [3] y en el caso de fenómenos de escasa frecuencia mediante la prueba exacta de Fisher [14].

#### 3.5.2 Determinación del tamaño de la muestra

La determinación del tamaño de la muestra, en el caso de los datos cuantitativos, está basada en la diferencia significada que es la mínima diferencia clínica significativa detectada por la desviación típica estimada.

En el caso de la presión arterial se considerará 20 mm de Hg una diferencia clínica significativa, siendo 16,5 el valor que hemos considerado como desviación típica [23].

En el caso de la frecuencia cardíaca, consideramos una diferencia clínica de 10 latidos por minuto y estimamos la desviación típica como 8,31 [23].

El resultado de estos cocientes, la diferencia tipificada, la podemos aplicar sobre un nomograma [3] que correlaciona: diferencia tipificada, nivel de significación, potencia y tamaño de la muestra.

Para una potencia del 80% y un nivel de significación del 5%, los recomendables para un juicio clínico [8], obtenemos valores de 22 individuos como el total de la muestra.

En el caso de las variables cualitativas, no existe bibliografía con respecto a la probabilidad de los fenómenos a estudiar, por lo que consideramos que la proporción de interés es del 50%, lo que hace máximo el tamaño de la muestra [14].

Para una potencia del 80%, un nivel de significación del 5% y una diferencia de respuestas del 30%, obtenemos valores de 30 individuos por cada grupo [2][4].

En el caso de variables cualitativas que se den en muy escasa proporción, el cálculo apriorístico del tamaño de la muestra daría unas cantidades que entran más en el campo de la epidemiología [7] que en el del juicio clínico, por lo que mediante el resultado del análisis de los datos, se determinan a posteriori, la potencia de esta parte del juicio clínico.

Como conclusión consideramos que 60 pacientes, divididos al azar en dos grupos de 30, aportarían datos de utilidad clínica para la resolución de las hipótesis planteadas.

### 3 PLAZOS DE REALIZACION

En el proceso de realización del presente estudio clínico cabe considerar las siguientes fases:

#### 1) Preparación y diseño del estudio clínico

Realizada y finalizada.

#### 2) Ajuste de la técnica

A realizar durante el mes de Septiembre.

#### 3) Recogida de datos

La recogida de los datos de los 60 pacientes se desarrollará en el transcurso de la actividad clínica asistencial del primer trimestre del curso académico 1990-1991. El cálculo de este plazo, se hace basándose en los datos aportados por la observación de la actividad asistencial en periodos anteriores similares.

#### 4) Elaboración y tratamiento de los resultados.

Se llevará a cabo durante el segundo trimestre del curso académico 1990-1991.

5. PUBLICACION

El diseño, técnica de realización, así como los resultados serán presentados como trabajo de experimentación original para la obtención del grado de Doctor en Veterinaria por D. Juan María José Mutuberría.

Independientemente de ello se elaborarán diferentes manuscritos que reflejen los aspectos más significativos de este estudio clínico, que serán sometidos al juicio de los comités editoriales de las revistas que se consideren adecuadas para su difusión.

6. BIBLIOGRAFIA

[1] - Acheson F, Bull A.B, Gleees P. Electroencephalogram of the cat after intravenous injection of lidocaine and succinylcholine. *Anesthesiology* 17, 802-804, 1956.

[2] - Alzong J, Bartlett D.E. Improved graphs for calculating sample sizes when comparing two independent binomial distributions. *Biometrics* 35, 875-881, 1979.

[3] - Altman D.G. Statistics and ethics in medical research. Statistics in practice. Editor: Altman D.G, Gore S.M. Ed. British Medical Association. 1ª edición, London 1989.

[4] - Boag J.W, Haybittle M.A., Fowler J.F., Emery E.W.. The number of patients required in a clinical trial. *British Journal of Radiology* 44, 122-125, 1971.

[5] - Chadwick H.S. Toxicity and resuscitation in lidocaine or bupivacaine infused cats. *Anesthesiology* 63, 385-390, 1985.

[6] - Dyson D.H. Efficacy of lidocaine hydrochloride for laryngeal desensitization: A clinical comparison of techniques in the cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192, 1286-1288. 1988.

[7] - Farrow S.C., Fowkes F.G.R.. Epidemiological strategies in research in anaesthesia. En: *Epidemiology in anaesthesia*. Editor: Lunn J.N.. Ed. Edward Arnold. London 1986.

[8]- Gore S.M. Statistics in question. En: *Statistics in Practice*. Editores: Altman D.G., Gore S.M. Ed. British Medical Association. 1ª edición (6ª reimpresión), London 1989.

[9]- Hall C.W., Clarke K.W. *Veterinary Anaesthesia*. Ed. Baillière Tindall, 8ª edición, London 1983.

[10]- Hawkyard S., Morrison A., Doyle L., Croton R., Wake P. Fiberoptic intubation: Attenuating the hypertensive response to laryngoscopy and intubation. *British Journal of Anaesthesia* 63, 624P, 1989.

[11]- Lumb W.W., Jones E.W. *Veterinary Anaesthesia*. Ed. Lea & Febiger 2ª edición, Philadelphia 1984.

[12]- Mikawa K., Ikegami J., Maekawa N., Goto H., Kaetsu H., Obara H. The effect of diltiazem on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Anaesthesia* 45, 289-293, 1990.

[13]- Mirakhor R.K. Designing a clinical trial. En: *Baillière's Clinical Anaesthesiology, International Practice and Research* 2, 1, 1988. Editores: Newton D.E.F., Webber N.R. Ed. Baillière-Tindall, London 1988.

[14]- Navarro Fierro R. *Introducción a la bioestadística, análisis de variables binarias*. Ed. McGraw-Hill, México 1988.

[15]- Nishino T., Hiraga K., Sugimori K. Effects of i.v. lignocaine on airway reflex elicited by irritation of the tracheal mucosa in humans anesthetized with enflurane. *British Journal of Anaesthesia* 64, 682-687, 1990.

[16].- Rex M.A.E.. A review of the structural and functional basis of laryngospasm and a discussion of the nerve pathways involved in tyhe reflex and its clinical significance in man and animals. *British Journal of Anaesthesia* 42, 891-899, 1970.

[17].- Rex M.A.E.. Studies on the nerve pathways involved in the laryngeal reflex (laryngospasm) in the cat. *British Journal of Anaesthesia* 42, 10676-1071, 1970.

[18].- Rex M.A.E.. Laryngospasm and respiratory changes in the cat produced by mechanical stimulation of the pharynx and respiratory tract: problems of intubation in the cat. *British Journal of Anaesthesia* 43, 54-57, 1971.

[19].- Rex M.A.E.. The effects of other drugs on the stimulation of laryngospasm in the cat: Atropine; thiopentone, suxametonium; local analgesics. *British Journal of Anaesthesia* 43, 117-121, 1971.

[20].- Reynolds W.T., Keates H.L.. Dosage of suxamethonium for endotracheal intubation in the cat. *Australian Veterinary Practitioner* 2, 66-67, 1988.

[21].- Robinson E.P., Rex M.A.E., Brown C.K.. A comparison of different concentrations of lignocaine hydrochloride used for topical anaesthesia of the larynx of the cat. *Anaesthesia and Intensive Care* 13, 1985, 137-144, 1985.

[22].- Sear J.W., Jewkes C., Sanders D.. Beta adrenoceptor block affectes only heart rate response to laryngoscopy and intubation in hypertensive patients. *British Journal of Anaesthesia* 64, 284-285, 1990.

[23].- Short C.E.. Principles & practice of veterinary anesthesia. Ed. Williams & Wilkins. Baltimore 1987.

[24] - Widdicombe J.G. *Respiratory reflexes excited by inflation of the lungs. Journal of Physiology* 123, 105-115, 1954.

[25] - Widdicombe J.G. *Receptors in the trachea and bronchi of the cat. Journal of Physiology* 123, 71-104, 1954.

[26] - Widdicombe J.G. *Respiratory reflexes excited by inflation of the lungs. Journal of Physiology* 123, 105-115, 1954.

[27] - Wilson I, Meiklejohn H, Smith G. *Effect of F.V. lignocaine on the cardiovascular and catecholamine response to laryngoscopy and intubation. British Journal of Anaesthesia*, 288P, 1990.