

Departament de Medicina i Cirurgia Animals

Facultat de Veterinària

Universitat Autònoma de Barcelona

**Hipoxemia intra-operatoria en caballos  
anestesiados con isoflurano y ventilados a  
presión positiva intermitente**

---

Incidencia, prevención e implicaciones  
post-operatorias en caballos operados de cólico

Memòria presentada per:

Cristina Costa Farré

Per optar al Grau de Doctor en Veterinària

Barcelona, Juliol 2011

Directora de la tesi: Marta Prades Robles



**Marta Prades i Robles**, professora titular del Departament de Medicina i Cirurgia Animals de la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona,

**CERTIFICO:**

Que la tesi que porta el títol: **“Hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados con isoflurano y ventilados a presión positiva intermitente: Incidencia, prevención e implicaciones post-operatorias en caballos operados de cólico”**, de la que n'és autora la llicenciada Cristina Costa i Farré, s'ha realitzat a la Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona, sota la meva direcció.

I per a que així consti, a efectes de ser presentada com a Tesi Doctoral per optar al títol de Doctor en Veterinària, signo aquest certificat a Bellaterra, 17 de maig de 2011.

Marta Prades i Robles



**A les meves filles Laura i Marina**



## **AGRADECIMIENTOS:**

A todos quienes han hecho posible que este trabajo haya llegado a su fin. El camino ha sido muy largo, por lo que son muchas las personas a quienes debo agradecer la paciencia, el apoyo, la confianza y la ayuda que me han ofrecido durante todo este tiempo.

A Ferran, Laura y Marina, porque esta Tesis ha formado parte de sus vidas y les pertenece la parte más importante.

A mis padres, que nunca perdieron la esperanza de ver la Tesis terminada algún día, y a mi hermana Elena, a quien agradezco su ayuda en la redacción del documento y su apoyo cuando más lo he necesitado.

A Marta Prades, Claudio Nomen y Silvia Alonso, quienes me dieron la oportunidad de formar parte del equipo de la Unidad Equina y dirigir mi futuro hacia lo que siempre había sido un sueño.

A mis compañeros del servicio de Anestesia, Edu Gascón, Judith Viu y Andrés García, quienes colaboraron en la obtención de los datos de esta Tesis.

A mis compañeros del servicio de Cirugía, Frederic Climent, Thais Ribera y David Argüelles, con quienes ha merecido la pena compartir tantas noches de cansancio.

A mis compañeros del servicio de Medicina interna, y en especial a Luis Monreal, con quien tuve la oportunidad de compartir buenos momentos en mis inicios en caballos y siempre me animó a realizar esta Tesis.

A Nacho Cruz, quien me ayudó a lograr el programa de residencia, creyó en mis proyectos y me transmitió todo su entusiasmo en esta especialidad.

A Ignacio Álvarez, por encontrar tiempo para encargarse de la supervisión de mi residencia.

A Pilar Taurà y Xavier Sala-Blanch, por su ayuda desinteresada y por proporcionarme una parte importante de mi formación en anestesia.

A Fernando de Mora, a quien agradezco su ayuda en mis inicios en la investigación y el tiempo y consejos que me ha prestado, sobretodo, en el arte de aplicar el sentido común.

A Rosa Torres, con quien he tenido la oportunidad de ampliar mi trabajo en especies algo más pequeñas, por todos sus consejos.

A Lara Armengou, Carlos Torrente y Eduard Cunilleras, quienes fueron durante este tiempo el objetivo de numerosas preguntas y consultas y a Edgar Manzanilla, por resolver mis problemas con la estadística.

A Mireia Galí, por los ánimos y por los buenos y malos momentos que hemos compartido.

Y finalmente a todos los veterinarios referentes que nos han confiado sus casos, sin los que estos estudios no habrían sido posibles.



## ABREVIATURAS

PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno  
CO<sub>2</sub>: dióxido de carbono  
O<sub>2</sub>: oxígeno  
[P(A-a)O<sub>2</sub>]: gradiente alveolo-arterial de oxígeno  
FiO<sub>2</sub>: concentración inspirada de oxígeno  
PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono  
CO<sub>2</sub>Et: dióxido de carbono al final de la espiración  
PAO<sub>2</sub>: presión alveolar de oxígeno  
V/Q: relación ventilación-perfusión  
VPH: vasoconstricción pulmonar hipóxica  
RVP: resistencia vascular pulmonar  
NO: óxido nítrico  
Et-1: endotelina 1  
VPPI: ventilación a presión positiva intermitente  
CRF: capacidad residual funcional  
BAL: lavado broncoalveolar  
ARDS: síndrome de distress respiratorio agudo  
PAP: presión arteria pulmonar  
PEEP: presión positiva al final de la espiración  
TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tisular alfa  
IL-6: interleucina 6  
ALI: daño pulmonar agudo  
IL-1 $\beta$ : interleucina 1 beta  
IL-8: interleucina 8  
PAF: factor de activación plaquetar  
MIP: macrófagos intravasculares pulmonares  
LPS: lipopolisacáridos  
CID: coagulación intravascular diseminada  
IFN- $\gamma$ : interferón gamma  
A $\beta$ <sub>2</sub>: agonista beta 2 adrenérgico  
RAO: obstrucción recurrente de la vía aérea  
R $\beta$ <sub>2</sub>: receptor beta 2  
AMP<sub>C</sub>: adenosinmonofosfato cíclico  
Na<sup>+</sup>: sodio  
Cl<sup>-</sup>: cloro

Na, K-ATPasa: bomba sodio/potasio adenosintrifosfato

AC: adenilciclase

NF- $\kappa$ B: factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B

IL-10: interleucina 10

K<sup>+</sup>: potasio

V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>: fracción de espacio muerto alveolar

IV: intravenosa

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> : bicarbonato

Hb: hemoglobina

Pam: presión arterial media

Fc: frecuencia cardiaca

T°: temperatura

DMSO: dimetilsulfóxido

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	17
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	21
<b>1. La hipoxemia en el caballo anestesiado</b> .....	21
1.1. <u>Bases fisiológicas del intercambio de gases</u> .....	21
1.1.1.- <i>Distribución de la ventilación</i> .....	23
1.1.2.- <i>Distribución de la perfusión</i> .....	24
1.1.3.- <i>Vasoconstricción pulmonar hipóxica</i> .....	24
1.2. <u>Efectos de la anestesia sobre el intercambio de gases</u> .....	25
1.2.1.- <i>Disminución del volumen pulmonar y formación de atelectasias</i> .....	25
1.2.2.- <i>Disminución de la producción de surfactante</i> .....	28
1.2.3.- <i>Cambios hemodinámicos e inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica</i> .....	29
1.3. <u>Consecuencias de la hipoxemia</u> .....	30
1.4. <u>Resolución de la hipoxemia. Estrategias de ventilación y medidas terapéuticas</u> .....	30
1.5. <u>La hipoxemia en caballos con cólico</u> .....	33
1.5.1.- <i>Endotoxemia y daño pulmonar</i> .....	34
1.5.2.- <i>Endotoxemia y coagulación</i> .....	35
1.5.3.- <i>Ventilación mecánica y daño pulmonar</i> .....	36
<b>2. Indicaciones del uso de salbutamol. Efectos y mecanismos de acción</b> .....	37
2.1. <u>Efecto broncodilatador</u> .....	38
2.2. <u>Efecto sobre el fluido alveolar y la producción de surfactante</u> .....	38
2.3. <u>Efecto vasodilatador</u> .....	40
2.4. <u>Efecto antiinflamatorio</u> .....	42
2.5. <u>Indicaciones descritas en anestesia</u> .....	44
2.6. <u>Efectos adversos</u> .....	44
<b>3. Complicaciones post-operatorias de la cirugía de cólico</b> .....	46
3.1. <u>Complicaciones incisionales. Infección de la herida quirúrgica</u> .....	46
3.1.1 <i>Factores de riesgo</i> .....	47
3.2. <u>Efecto de la oxigenación sobre el riesgo de infección incisional</u> .....	48
<b>HIPÓTESIS</b> .....	53

<b>OBJETIVOS</b> .....	57
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	61
<b>1. Determinación de la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados en posición dorso-ventral y de su relación con la gravedad de la patología intestinal</b> .....	61
1.1. <u>Animales</u> .....	61
1.1.1. <i>Grupos</i> .....	61
1.1.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	62
1.2. <u>Pruebas pre-operatorias y tratamientos pre-anestésicos</u> .....	62
1.3. <u>Procedimiento anestésico</u> .....	62
1.3.1. <i>Tratamientos intra-operatorios</i> .....	63
1.4. <u>Datos y muestras recogidos</u> .....	63
1.4.1. <i>Datos individuales</i> .....	63
1.4.2. <i>Análisis de gases arteriales y datos anestésicos</i> .....	63
1.5. <u>Análisis estadístico de los datos</u> .....	64
<b>2. Determinación del efecto de la pre-medicación con salbutamol inhalado sobre la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos operados de cólico</b> .....	65
2.1. <u>Animales</u> .....	65
2.1.1. <i>Grupos</i> .....	65
2.1.2. <i>Criterios de exclusión</i> .....	66
2.2. <u>Pruebas pre-operatorias y tratamientos pre-anestésicos</u> .....	66
2.3. <u>Procedimiento anestésico</u> .....	66
2.3.1. <i>Tratamientos intra-operatorios</i> .....	66
2.4. <u>Datos y muestras recogidos</u> .....	67
2.4.1. <i>Datos individuales</i> .....	67
2.4.2. <i>Análisis de gases arteriales y datos anestésicos</i> .....	67
2.5. <u>Análisis estadístico de los datos</u> .....	67
<b>3. Determinación del efecto de la hipoxemia intra-operatoria sobre el desarrollo de drenaje incisional en caballos operados de cólico</b> .....	68
3.1. <u>Animales</u> .....	68
3.1.1. <i>Criterios de exclusión</i> .....	68
3.2. <u>Pruebas pre-operatorias y tratamientos pre-anestésicos</u> .....	68
3.3. <u>Procedimiento anestésico</u> .....	68
3.3.1. <i>Tratamientos intra-operatorios</i> .....	68
3.4. <u>Manejo quirúrgico</u> .....	68

3.5. <u>Terapias post-operatorias</u> .....	69
3.6. <u>Seguimiento de la herida quirúrgica</u> .....	69
3.7. <u>Datos y muestras recogidos</u> .....	69
3.7.1. <i>Datos individuales</i> .....	69
3.7.2. <i>Análisis de gases arteriales y datos anestésicos</i> .....	70
3.7.3. <i>Datos quirúrgicos</i> .....	70
3.7.4. <i>Datos médicos</i> .....	70
3.7.5. <i>Datos del control de la herida</i> .....	70
3.8. <u>Análisis estadístico de los datos</u> .....	71
<b>RESULTADOS</b> .....	75
<b>1. Incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados en posición dorso-ventral y su relación con la gravedad de la patología intestinal</b> .....	75
1.1. Grupo cirugía electiva vs grupo cirugía de cólico .....	75
1.2. Grupo cólico obstructivo vs grupo cólico isquémico .....	77
<b>2. Efecto de la pre-medicación con salbutamol inhalado sobre la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos operados de cólico</b> .....	80
<b>3. Efecto de la hipoxemia intra-operatoria sobre el desarrollo de drenaje incisional en caballos operados de cólico</b> .....	85
<b>DISCUSIÓN</b> .....	93
<b>1. Incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados en posición dorso-ventral y su relación con la gravedad de la patología intestinal</b> .....	93
<b>2. Efecto de la pre-medicación con salbutamol inhalado sobre la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos operados de cólico</b> .....	100
<b>3. Efecto de la hipoxemia intra-operatoria sobre el desarrollo de drenaje incisional en caballos operados de cólico</b> .....	105
<b>CONCLUSIONES</b> .....	113
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	117



## **RESUMEN**





## RESUMEN

La hipoxemia, la hipotensión y la hipercapnia son las complicaciones anestésicas más frecuentes en caballos con enfermedad gastrointestinal aguda (cólico) que se operan de urgencia. La posición de decúbito dorsal, necesaria para la realización de la laparotomía media ventral, y la dificultad para ventilar, debido al aumento de la presión intra-abdominal que suelen presentar estos animales, son dos de los factores que favorecen la aparición de complicaciones, tanto del sistema respiratorio como del cardiovascular. La hipovolemia y la endotoxemia son otras alteraciones habituales en algunos caballos con cólico, especialmente en aquellos con compromiso vascular del intestino afectado, que exacerban todavía más el deterioro de la función cardiovascular. Por todas estas razones muchos autores consideran que los caballos con cólico tienen mayor riesgo de sufrir hipoxemia durante la anestesia, aunque ningún estudio ha comparado su incidencia en relación con la gravedad de la patología intestinal, ni con la incidencia de hipoxemia en caballos sin enfermedad sistémica operados en la misma posición y bajo las mismas condiciones anestésicas.

La administración de fluidos, de inotrópicos y de vasopresores resuelve la hipotensión en la mayor parte de casos. Del mismo modo, el uso de ventilación mecánica solventa la hipercapnia de forma efectiva en la mayoría de caballos con esta complicación. Sin embargo, no ocurre lo mismo con la hipoxemia, puesto que la mayor parte de tratamientos que han demostrado ser efectivos, como la ventilación selectiva o la administración de óxido nítrico, suelen ser terapias técnicamente difíciles de aplicar en caballos. Un único estudio ha demostrado que el salbutamol administrado en aerosol a través del tubo endotraqueal consigue aumentar la presión arterial de oxígeno en caballos hipoxémicos, siendo hasta el momento el único tratamiento efectivo que al mismo tiempo es de fácil aplicación y que produce mínimos efectos adversos. La administración pre-anestésica de salbutamol, practicada habitualmente en pacientes humanos con asma o con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, no ha sido evaluada en caballos.

En la especie humana se ha confirmado la trascendencia de diferentes actos anestésicos en la aparición de complicaciones durante el periodo post-operatorio. Uno de ellos es el incremento de la presión arterial de oxígeno mediante la administración de concentraciones elevadas de oxígeno inspirado con el propósito de evitar la infección de la herida quirúrgica, una de las principales causas de morbilidad del periodo post-operatorio y que supone, además, un agravio de la estancia y de los

costes hospitalarios. No ha podido establecerse ninguna relación entre la hipoxemia intra-operatoria y la mortalidad anestésica en caballos; sólo un estudio ha relacionado la aparición de hipoxemia con una menor supervivencia post-operatoria en caballos con cólico. La relación de la hipoxemia con la aparición de complicaciones post-operatorias no ha sido evaluada hasta el momento.

Nuestra investigación se dividió en tres partes. La primera parte se destinó a determinar la incidencia de hipoxemia en caballos con cólico en relación con la de caballos sanos o sin enfermedad sistémica, así como la repercusión del tipo de lesión intestinal sobre la aparición de esta complicación. Para ello se diseñó un estudio prospectivo en el que se estandarizaron el protocolo anestésico, el momento de determinación de la gasometría, el uso de ventilación mecánica y la estabilización de las variables cardiovasculares. La segunda parte consistió en valorar el efecto del salbutamol inhalado administrado antes de la anestesia con el fin de evitar la aparición de hipoxemia en caballos con cólico. Para ello se diseñó un estudio prospectivo en el que se incluyeron caballos con patologías intestinales obstructivas simples y patologías intestinales isquémicas premedicados con salbutamol antes de la inducción anestésica, y caballos con esas mismas patologías sin ser premedicados. La tercera parte consistió en determinar la posible relación entre la hipoxemia intra-operatoria y el desarrollo de drenaje o infección de la herida quirúrgica en el periodo post-operatorio. Para ello se diseñó un estudio prospectivo en el que se analizaron como factores de riesgo de la infección: la hipoxemia, variables intrínsecas del paciente y variables de tipo quirúrgico.

Los resultados del primer estudio evidenciaron que la incidencia de hipoxemia es más elevada en caballos con cólico, a pesar de la estabilización de la función cardiovascular y del uso de ventilación mecánica, siendo los caballos operados por patologías de tipo isquémico los que tienen mayor riesgo de presentar esta complicación. Los resultados del segundo estudio demostraron que el salbutamol ejerce un efecto preventivo únicamente en caballos con patologías intestinales de tipo isquémico. Finalmente los resultados del tercer estudio confirmaron que la hipoxemia intra-operatoria es un factor de riesgo para el posterior desarrollo de infección de la incisión quirúrgica en caballos operados de cólico.

# **INTRODUCCIÓN**



---

## INTRODUCCIÓN

### 1. La hipoxemia en el caballo anestesiado

La hipoxemia es una de las principales complicaciones anestésicas en la especie equina.<sup>1,2</sup> La hipoxemia se define como la disminución de la concentración de oxígeno en sangre y se establece cuando la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) es inferior a la de los valores normales descritos para cada especie (80-90 mmHg en caballos).<sup>3,4</sup>

La anestesia general produce cambios en la función respiratoria que dificultan la eliminación de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) de la circulación sanguínea y la captación de oxígeno ( $\text{O}_2$ ) desde el espacio alveolar. En la especie humana las diferencias entre las presiones alveolares y arteriales de oxígeno [ $\text{P(A-a)O}_2$ ] aumentan respecto a sus valores en estado consciente en el 90% de los pacientes durante la anestesia.<sup>5,6</sup> En los caballos estas diferencias, que aparecen después de la inducción de la anestesia y que pueden aumentar progresivamente durante la fase de mantenimiento, llegan a ser muy elevadas. Como consecuencia, los caballos anestesiados pueden desarrollar hipoxemia arterial, en algunos casos severa ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg), a pesar la administración de elevadas concentraciones de  $\text{O}_2$  inspirado ( $\text{FiO}_2$ ).<sup>4,7</sup>

Debido a la hipoventilación y a la depresión respiratoria causada por la acción de los anestésicos, es frecuente que durante la anestesia general se produzca también hipercapnia, definida como el aumento de la presión arterial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) y del  $\text{CO}_2$  espirado ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ).<sup>2,8</sup> Si bien la hipercapnia es una complicación que suele corregirse fácilmente mediante el uso de ventilación mecánica, la hipoxemia continúa siendo una de las complicaciones más difíciles de resolver durante la anestesia de los caballos, por lo que son numerosos los estudios destinados a encontrar factores predisponentes, medidas preventivas y tratamientos efectivos que puedan ser aplicados en la práctica clínica de la anestesia en esta especie.

#### 1.1 Bases fisiológicas del intercambio de gases:

La principal función del sistema respiratorio es el intercambio de  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$  entre el aire y la sangre. El intercambio se produce en la barrera alveolo-capilar, donde

estos gases difunden de forma pasiva gracias al estrecho contacto existente entre la superficie alveolar y los capilares sanguíneos. El aire se encuentra separado de la sangre capilar únicamente por células epiteliales alveolares, una membrana basal, una cantidad variable de intersticio y células endoteliales. El epitelio alveolar se compone de dos tipos de células: las células escamosas tipo I, que cubren la mayor parte de la superficie, y las células cuboidales tipo II (Figura 1).<sup>9</sup> Las células epiteliales tipo II son metabólicamente muy activas y se caracterizan por presentar grandes vesículas que contienen los precursores del surfactante pulmonar. El surfactante pulmonar es una mezcla de fosfolípidos y proteínas que recubre el epitelio alveolar y cuya principal función es reducir la tensión de la superficie alveolar, estabilizando el alvéolo para evitar su colapso. El surfactante aumenta también la acción bactericida de los macrófagos alveolares y ayuda a prevenir la formación de edema alveolar.<sup>10</sup>

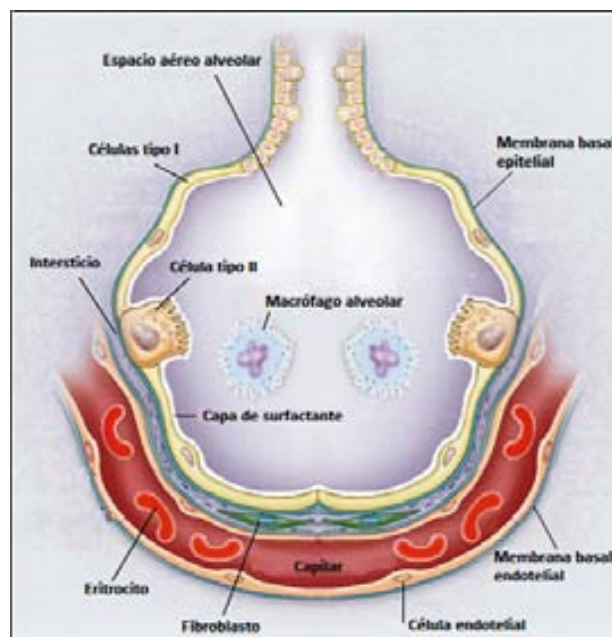


Figura 1. Estructura de la barrera alvéolo-capilar.  
(Adaptado de Ware y cols., N Engl J Med 2000)

El  $O_2$  llega al alvéolo a través del aire inspirado y entra por difusión en la circulación sanguínea pulmonar, incrementando la  $PaO_2$ . A medida que la  $PaO_2$  aumenta, el  $O_2$  se extiende por el interior del eritrocito y se combina con la hemoglobina para ser transportado a los órganos y tejidos. La cantidad de  $O_2$  que llega a la sangre así como la cantidad de  $CO_2$  que es eliminada de ella dependen de la composición del aire inspirado, de la ventilación minuto alveolar, de la estabilidad de la

---

barrera alveolo-capilar y, sobre todo, de la existencia de una estrecha relación entre el aire y la sangre, es decir, de un correcto ajuste entre ventilación y perfusión ( $V/Q$ ). La relación  $V/Q$  es el factor que mejor refleja la cantidad de ventilación relativa a la perfusión en cualquier región del pulmón, siendo las unidades de intercambio ideales las que tienen una relación cercana a 1. Sin embargo, no todas las regiones pulmonares tienen la misma relación  $V/Q$ : hay zonas que se encuentran sobreperfundidas en relación a su ventilación ( $V_A/Q < 1$ ), zonas que reciben más ventilación que perfusión ( $V/Q > 1$ ) y zonas que no reciben ventilación pero sí reciben perfusión, denominadas zonas de cortocircuito ( $V/Q = 0$ ).<sup>8,10</sup>

Son varios los factores que determinan la distribución de la ventilación y de la perfusión en las diferentes zonas pulmonares. A pesar de las diferencias morfológicas y funcionales existentes entre especies, en los caballos (igual que ocurre en otros mamíferos) se observa una estrecha relación entre la distribución de la ventilación y la distribución de la perfusión en condiciones fisiológicas.<sup>11</sup>

#### *1.1.1. Distribución de la ventilación:*

La distribución de la ventilación sigue un gradiente gravitacional en el caballo, como sucede en la especie humana: la presión pleural, que aumenta desde las zonas más apicales o dorsales a las zonas más basales o ventrales del pulmón, determina el tamaño alveolar regional, la distensibilidad y la ventilación. En condiciones normales (posición de estación y pulmón sano) los alvéolos de las regiones inferiores del pulmón, a pesar de su menor tamaño, son más distensibles que los de las regiones superiores, de modo que el aire se distribuye preferentemente hacia las zonas dependientes, lo que resulta en un gradiente vertical de ventilación.<sup>8, 12</sup> Esta distribución no es totalmente homogénea, lo que indica que otros factores contribuyen a la distribución de la ventilación, como las diferencias en la estructura anatómica de las vías aéreas.<sup>13</sup> La distribución de la ventilación depende asimismo de otros factores no gravitacionales como el volumen pulmonar: cuando el volumen pulmonar desciende, a diferencia de lo que ocurre en condiciones fisiológicas, las pequeñas vías aéreas muestran una tendencia progresiva a cerrarse, mientras que las de mayor calibre se mantienen abiertas recibiendo la mayor parte de la ventilación.<sup>10</sup>

### 1.1.2. Distribución de la perfusión:

En la especie humana la distribución de la perfusión también sigue un gradiente gravitacional, de modo que tanto el flujo sanguíneo como la ventilación aumentan de forma lineal desde las zonas apicales a las zonas basales del pulmón. El flujo sanguíneo se incrementa desde un valor muy bajo y de forma más rápida que la ventilación, de modo que la relación V/Q no se mantiene igual en todas las regiones pulmonares.<sup>8</sup> Estudios recientes han demostrado que la gravedad no es el único factor responsable de la distribución del flujo sanguíneo pulmonar sino que la estructura anatómica de los vasos bronquiales y pulmonares es un factor importante que explica la distribución heterogénea de la perfusión.<sup>14</sup> En el caballo, contrariamente a lo que se pensaba hace unos años,<sup>15</sup> se ha comprobado en estudios más recientes que las zonas centrales y dorso-caudales son las que reciben una mayor perfusión, independientemente de la posición del caballo en decúbito esternal, dorsal o lateral.<sup>16-20</sup> Por tanto, el efecto gravitacional no es el principal determinante de la distribución del flujo sanguíneo pulmonar en el caballo. Otros factores que determinan la distribución del flujo sanguíneo pulmonar son: factores pasivos, como alteraciones del gasto cardíaco y del volumen pulmonar (los volúmenes pulmonares elevados comprimen los vasos pulmonares), y factores activos, como la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH).

### 1.1.3. Vasoconstricción pulmonar hipóxica:

La VPH es un importante mecanismo adaptativo que está presente en todos los mamíferos y que se establece como respuesta a la hipoxia alveolar. Este mecanismo permite optimizar el intercambio gaseoso mediante la vasoconstricción de vasos pulmonares de regiones pulmonares no ventiladas y la redistribución del flujo sanguíneo hacia áreas pulmonares con una adecuada ventilación alveolar. Este fenómeno es exclusivo de la circulación pulmonar puesto que en el resto de vasos sistémicos la hipoxia causa vasodilatación.<sup>10,20</sup>

La VPH se produce gracias a la acción de sustancias vasoactivas, que actúan sobre receptores de las células endoteliales y de las células del músculo liso responsables de controlar el tono vascular. El endotelio vascular pulmonar produce numerosos mediadores que desempeñan un papel central en la regulación de la



---

resistencia vascular pulmonar (RVP), entre ellos el óxido nítrico (NO), que actúa como vasodilatador endógeno predominante y la endotelina-1 (Et-1), un potente vasoconstrictor pulmonar. En animales sanos existe un equilibrio entre el NO y la Et-1, con una mayor producción de NO y la consecuente vasodilatación. Durante la hipoxia de un solo pulmón, el NO produce vasodilatación en las regiones pulmonares normóxicas e induce la liberación de un inhibidor de la enzima NO sintasa en las regiones hipóxicas causando vasoconstricción en estas zonas.<sup>21</sup> El endotelio vascular pulmonar también produce varios eicosanoides con función vasodilatadora en condiciones fisiológicas. Otros mecanismos humorales y neurogénicos modulan el tono vascular pulmonar y afectan la magnitud de la VPH; sin embargo, el mecanismo molecular preciso que media esta respuesta no es totalmente conocido.<sup>8, 22-24</sup> Existen diferencias entre especies en cuanto a la magnitud de la respuesta de VPH: en ponis es de tipo intermedio, siendo menor que la del cerdo y mayor que la que se produce en el perro.<sup>25</sup>

## 1.2. Efectos de la anestesia sobre el intercambio de gases:

Los efectos depresores de los anestésicos, la administración de concentraciones elevadas de O<sub>2</sub>, el uso de ventilación mecánica a presión positiva intermitente (VPPI) y los cambios posturales inducen alteraciones en la fisiología de los sistemas respiratorio y cardiovascular, que contribuyen a que se produzca un deterioro en el intercambio gaseoso.

### 1.2.1. *Disminución del volumen pulmonar y formación de atelectasias*

El volumen de aire que permanece en el pulmón al final de la espiración en condiciones normales, denominado capacidad residual funcional (CRF), actúa como reservorio para el intercambio de gases entre cada respiración. Este importante volumen de aire permite que los alvéolos y las vías aéreas se mantengan abiertos. Durante la anestesia la CFR disminuye, promoviendo el cierre parcial o total de vías aéreas en las partes más distales del árbol bronquial. Como resultado se produce un aumento de la resistencia de la vía aérea, una disminución de la distensibilidad pulmonar y la formación de atelectasias en las zonas dependientes del pulmón. El descenso de la CRF es proporcional a la aparición de zonas de cortocircuito (atelectasias) y zonas de bajo V/Q (zonas pulmonares poco ventiladas), por lo que

dicho descenso se correlaciona bien con el aumento del gradiente alveolar-arterial de  $O_2$ .<sup>4,26,27</sup>

Son varios los mecanismos responsables de la disminución de la CFR y de la formación de atelectasias, alteraciones que se producen en escasos minutos desde la inducción anestésica y que progresan poco durante el resto de la anestesia, excepto en casos de cirugía abdominal y torácica, en los que el intercambio gaseoso se deteriora progresivamente.<sup>28-30</sup> Tras la administración de los anestésicos se produce una pérdida del tono de los músculos intercostales, necesario para expandir la caja torácica, y una relajación del diafragma, que interfiere con su acción protectora sobre el parénquima pulmonar en contra de la presión abdominal. Por su parte, la posición en decúbito causa un desplazamiento del diafragma en sentido craneal por efecto de las vísceras abdominales, condicionando la distribución de las atelectasias por compresión a las partes más caudales de las regiones pulmonares dependientes del pulmón cercanas al diafragma.<sup>6,27</sup>

La formación de atelectasias inducidas por la anestesia y el correspondiente deterioro del intercambio de gases han sido demostrados en la especie humana y en varias especies animales como caballos y ponis (Figura 2), ovejas, perros y gatos.<sup>29-34</sup>

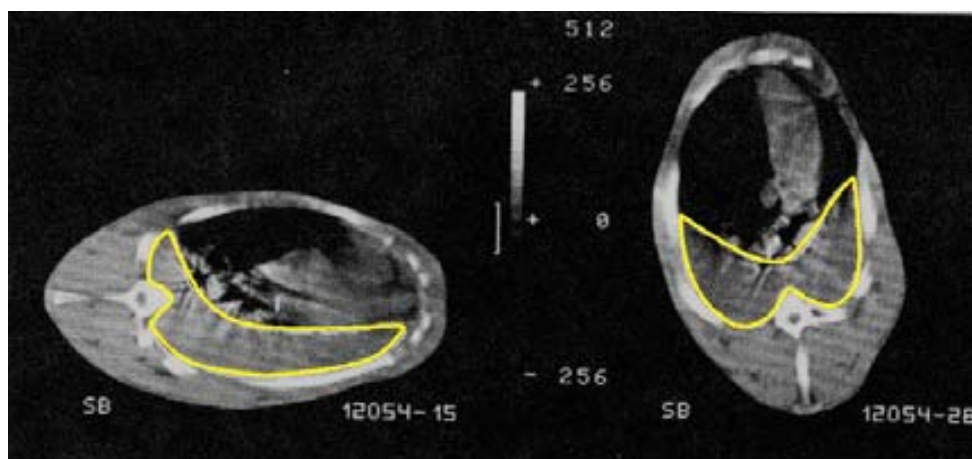


Figura 2.- Tomografía computerizada del tórax de un poni anestesiado en decúbito lateral izquierdo (izquierda) y decúbito dorsal (derecha). Las áreas densas delimitadas por una línea amarilla en las zonas pulmonares dependientes corresponden a zonas de atelectasia y congestión. (Nyman y cols., Eq Vet J, 1990)

De todas las especies estudiadas, el caballo es la que presenta una mayor diferencia  $[P(A-a)O_2]$ , especialmente en posición de decúbito dorsal debido parcialmente a las particularidades de su anatomía torácica y abdominal (Figura 3). Aunque las atelectasias por compresión se producen en las zonas pulmonares dependientes en decúbito, tanto lateral como dorsal, el grado de compresión y la incidencia de hipoxemia son mayores en decúbito dorsal. Según los resultados publicados por Day y cols. (1995), el 35% de caballos sanos anestesiados para cirugías electivas puede llegar a estar hipoxémico si se mantiene en decúbito dorsal y con ventilación espontánea, mientras que únicamente el 5% de caballos en decúbito lateral tiene riesgo de presentar esta complicación. En la especie humana la CFR se reduce un 20% por efecto de la anestesia y del decúbito dorsal,<sup>35</sup> pero en el caballo esta reducción llega a ser del 50-70%.<sup>36,37</sup> En caballos sanos colocados en decúbito dorsal un tercio del flujo sanguíneo pulmonar permanece sin oxigenar, pudiendo llegar hasta el 50% en caballos con distensión abdominal.<sup>4,38</sup>



Figura 3.- Representación de la posición de las vísceras abdominales sobre las regiones pulmonares caudales de un caballo anestesiado en decúbito dorsal.

Con el fin de prevenir la disminución de la  $PaO_2$  causada por la depresión respiratoria asociada a los anestésicos, es habitual la administración de  $O_2$  a concentraciones elevadas antes y durante el mantenimiento anestésico. Sin embargo, esta práctica tiene efectos adversos, ya que la inhalación de concentraciones de  $O_2$  muy elevadas (cercanas al 100%) convierte las zonas de bajo  $V/Q$  en zonas de

---

cortocircuito, favoreciendo todavía más la formación de atelectasias. Son las denominadas atelectasias por absorción. Cuando se inspira una mezcla rica en O<sub>2</sub>, la PAO<sub>2</sub> aumenta y el flujo de O<sub>2</sub> desde el alvéolo a los capilares sanguíneos se incrementa considerablemente, hasta el punto que el flujo neto de gas hacia la sangre supera al del gas inspirado, de modo que la unidad pulmonar se vuelve cada vez más pequeña.<sup>5</sup> En la especie humana las atelectasias se producen en sólo 7 minutos tras la pre-oxigenación con O<sub>2</sub> al 100%.<sup>27,39</sup> En caballos, perros y gatos, especies en las que es habitual la administración de O<sub>2</sub> al 100% durante el mantenimiento anestésico, también se ha demostrado el efecto de concentraciones tan elevadas de O<sub>2</sub> en la formación de atelectasias.<sup>32,34,40</sup>

### *1.2.2. Disminución de la producción de surfactante*

El cierre de los alvéolos, las FiO<sub>2</sub> elevadas, el uso de VPPI y los anestésicos inhalatorios pueden disminuir o inactivar la síntesis de surfactante pulmonar.<sup>41-43</sup> Durante la anestesia la pérdida de surfactante condiciona la inestabilidad de los alvéolos atelectásicos, por lo que estas regiones tienen tendencia a colapsarse de nuevo, incluso después de ser reabiertas con maniobras de ventilación con presión positiva.<sup>5,6</sup>

Los lavados broncoalveolares (BAL) recogidos de los lóbulos pulmonares dependientes de caballos sanos anestesiados con isoflurano, en O<sub>2</sub> al 100% y ventilados mecánicamente, demuestran que en estas zonas se produce un aumento del número de neutrófilos y de la concentración de proteínas, en comparación con las muestras recogidas de los lóbulos no dependientes.<sup>44</sup> El aumento de la concentración de proteínas se debe al filtrado de componentes plasmáticos en el espacio alveolar, que se produce como consecuencia de cambios en las propiedades de la membrana alveolar y de los capilares sanguíneos. Se ha demostrado que el aumento de proteínas como el fibrinógeno y la albúmina inactivan el surfactante pulmonar.<sup>45,46</sup> Esta correlación entre el aumento del porcentaje de neutrófilos y el aumento de la permeabilidad a las proteínas se encuentra también en el síndrome de distress respiratorio agudo (ARDS) y es sugestivo de inflamación de la vía aérea.<sup>47</sup> Los cambios descritos en los BAL de los lóbulos dependientes no se normalizan hasta pasados 7 días tras la anestesia.

### 1.2.3. Cambios hemodinámicos e inhibición de la VPH

El tejido atelectásico de los caballos anestesiados en decúbito dorsal que aparece en las zonas más declives del pulmón se encuentra, además, congestionado por la distribución de la perfusión en zonas caudo-dorsales, por la configuración estrecha y alta de la caja torácica y el elevado eje vertical del pulmón. Ello indica que el flujo sanguíneo no es movilizado a otras zonas pulmonares con mejor ventilación, lo que contribuye a empeorar todavía más el desajuste entre ventilación y perfusión.<sup>30</sup> Estudios microscópicos demuestran que el grado de congestión vascular de las regiones atelectásicas aumenta con el tiempo de decúbito y es mayor en caballos que en ponis, por lo que las diferencias encontradas entre especies grandes y pequeñas pueden ser debidas al tamaño del pulmón y al efecto de fuerzas hidrostáticas. Además, las partes no dependientes que reciben más ventilación se encuentran menos perfundidas, creándose zonas de alto V/Q que contribuyen al deterioro en el intercambio gaseoso.<sup>16,30,38,48,49</sup>

El uso de VPPI, la presencia de hipoxemia y la hipercapnia pueden aumentar la RVP y la presión de la arteria pulmonar (PAP), alteraciones que promueven el trasudado de fluido intersticial. Los efectos de los anestésicos sobre la función cardiovascular (como la disminución del gasto cardíaco o el cambio en la resistencia vascular) y sobre la respuesta de VPH pueden también alterar la distribución del flujo sanguíneo pulmonar, contribuyendo al desequilibrio entre ventilación y perfusión.<sup>50</sup>

Existe cierta controversia sobre la influencia de los anestésicos en la regulación del flujo sanguíneo como respuesta a la hipoxia local alveolar.<sup>51</sup> Así, en el perro y en la rata los anestésicos halogenados inhiben la VPH de forma dosis dependiente, pero en especies como la oveja estos anestésicos no causan alteración alguna en la regulación del flujo sanguíneo en condiciones experimentales de hipoxia pulmonar unilateral.<sup>52-55</sup> Estudios realizados en ponis y caballos demuestran que anestésicos no inhalatorios como el pentobarbital afectan mínimamente la respuesta de la VPH cuando los animales son anestesiados en decúbito esternal, pero cuando se anestesian en decúbito dorsal sí se afecta y el flujo sanguíneo no es redistribuido a zonas no hipóxicas.<sup>56</sup> La respuesta de VPH no depende únicamente del agente anestésico utilizado, sino que la cantidad de flujo sanguíneo redistribuido lejos de las zonas hipóxicas depende también de otros factores como el tamaño de la región

---

hipóxica, el grado de hipoxemia arterial, la temperatura, el pH, y la presión de CO<sub>2</sub>, factores que varían en función del modelo experimental utilizado y que explican la variabilidad de los resultados obtenidos por los diferentes autores.<sup>50,56,57</sup>

### 1.3. Consecuencias de la hipoxemia

Periodos prolongados de hipoxemia y el consiguiente aporte inadecuado de O<sub>2</sub> a los tejidos tienen como consecuencia el desarrollo de hipoxia tisular y la instauración de metabolismo anaerobio. Las anestias de caballos en las que se han inducido períodos prolongados de hipoxemia se asocian a daño hepático y muscular, que contribuyen al desarrollo de miopatía post-anestésica, disminución de la función renal y letargia post-operatoria.<sup>58,59</sup>

La hipoxemia tiene, a su vez, otras consecuencias sobre el sistema respiratorio, como el empeoramiento de la función del diafragma, que exacerba la hipoventilación habitual durante la anestesia,<sup>60</sup> y el aumento del esfuerzo respiratorio en situaciones de hipoxemia severa a través de la activación de quimiorreceptores periféricos.<sup>8,61</sup>

El efecto de la hipoxemia sobre el sistema cardiovascular consiste en la aparición de taquicardia y de hipertensión arterial, que se producen como resultado de la activación general del sistema nervioso simpático, así como hipertensión pulmonar secundaria a la activación de la VPH.<sup>62</sup>

### 1.4. Resolución de la hipoxemia. Estrategias de ventilación y medidas terapéuticas

La depresión respiratoria que producen los anestésicos, especialmente los de tipo inhalatorio, explica que la mayor parte de caballos anestesiados hipoventile y presente un aumento de la PaCO<sub>2</sub>. Los valores de PaCO<sub>2</sub> vuelven a la normalidad tras la aplicación de VPPI, puesto que esta técnica permite aumentar la ventilación minuto y previene el riesgo de hipoxemia por hipoventilación. Sin embargo, cuando la VPPI se inicia después de períodos anestésicos con ventilación espontánea, el aumento de PaO<sub>2</sub> es mínimo.<sup>38</sup> Este efecto es debido a que la VPPI no es capaz de mejorar la ventilación en las regiones pulmonares atelectásicas, y a que la mayor parte de la ventilación que entra a presión positiva va a ser redirigida hacia zonas pulmonares ya

---

ventiladas, zonas no dependientes que reciben menos perfusión (zonas de alto V/Q). La incidencia de hipoxemia en caballos en decúbito dorsal disminuye del 35% al 20% únicamente cuando estos animales son ventilados desde el inicio de la anestesia, ya que la VPPI actuaría previniendo la formación de atelectasias más extensas.<sup>63</sup>

La principal desventaja del uso de VPPI es el deterioro que produce sobre el sistema cardiovascular: la presión positiva en las vías aéreas y en la cavidad torácica durante la inspiración dificulta el retorno venoso al corazón, disminuyendo el gasto cardiaco, la presión arterial y la perfusión periférica. La disminución del gasto cardiaco podría llegar a afectar la perfusión pulmonar y, por tanto, a empeorar el intercambio de gases.<sup>2</sup> Sin embargo, a pesar que el gasto cardiaco y la perfusión muscular de caballos sanos ventilados desde el inicio de la anestesia son menores que los de caballos anestesiados en ventilación espontánea, sus valores de PaO<sub>2</sub> son mayores y disminuyen menos durante el mantenimiento anestésico.<sup>64</sup> El aumento del gasto cardiaco mediante la administración de dobutamina (fármaco con efectos inotrópicos) tras la aplicación de VPPI en caballos sanos tampoco tiene ningún efecto sobre la PaO<sub>2</sub>.<sup>65,66</sup> Por tanto, es probable que la disminución que se describe de la PaO<sub>2</sub> a consecuencia de la reducción del gasto cardiaco se produzca en situaciones más graves en las que llegue a comprometerse la perfusión pulmonar.

Existen otras técnicas de ventilación mecánica que, mediante la aplicación de una presión inspiratoria positiva elevada junto con el mantenimiento de una presión positiva al final de la espiración (PEEP), permiten reabrir las zonas pulmonares colapsadas, evitando que éstas vuelvan a cerrarse.<sup>67-69</sup> Dichas técnicas de ventilación menos convencionales en anestesia veterinaria han demostrado ser efectivas en ponis y caballos. Nuevamente el mayor inconveniente es la disminución que se produce en el gasto cardiaco y en la liberación de O<sub>2</sub> a los tejidos, siendo proporcional al incremento de presión aplicado.<sup>66,70-73</sup> Estudios más recientes realizados en ponis demuestran que el uso de maniobras de reclutamiento, mediante las cuales es posible determinar la mínima PEEP necesaria para aumentar la PaO<sub>2</sub>, es efectivo sin causar una depresión cardiovascular importante.<sup>74</sup> Estas técnicas abren nuevas perspectivas a la ventilación en caballos, pero son necesarios estudios clínicos que determinen su eficacia, especialmente en los casos en los que ya existe un compromiso cardiovascular o un daño pulmonar.

---

Una opción aún más efectiva y con menos efectos cardiovasculares es la ventilación mecánica combinada con la aplicación de PEEP en los lóbulos pulmonares dependientes de forma selectiva.<sup>75,76</sup> Esta técnica en caballos requiere de equipamiento especializado, siendo de difícil aplicación en la práctica clínica diaria.

Otra de las opciones terapéuticas que ha sido investigada para el tratamiento de la hipoxemia es la inhalación pulsátil de NO. En la especie humana este tratamiento ha sido empleado en pacientes con hipertensión pulmonar y ARDS, aunque no siempre con resultados favorables.<sup>77-79</sup> La administración de NO al inicio de la inspiración causa una vasodilatación pulmonar selectiva de las zonas del pulmón que reciben más ventilación, aumentando su perfusión y mejorando la oxigenación.<sup>80,81</sup> Los resultados obtenidos en caballos sanos demuestran que el NO administrado mediante esta técnica durante la anestesia disminuye el gradiente alveolo-arterial de O<sub>2</sub> secundario a la aparición de atelectasias.<sup>82-84</sup> Las dificultades técnicas de esta terapia y la inexistencia de estudios clínicos en caballos en condiciones de hipoxemia explican que la administración de NO inhalado no se esté aplicando como tratamiento de elección.

En el año 2002 Robertson y cols. publica un estudio clínico realizado en caballos en el que demuestra la eficacia de la administración inhalada de salbutamol como tratamiento para resolver la hipoxemia durante la anestesia (la mayor parte de los caballos incluidos en este estudio habían sido anestesiados para ser intervenidos de cirugía de cólico). Los autores concluyen que el efecto broncodilatador del salbutamol permitiría abrir pequeñas vías aéreas profundas, mejorando la oxigenación, aunque el mecanismo responsable no puede deducirse de los resultados de este estudio, ya que no se llevaron a cabo determinaciones del gasto cardiaco ni de la relación V/Q.<sup>85</sup> A pesar de no existir en la bibliografía otros estudios sobre el uso del salbutamol en caballos anestesiados, la administración inhalada de este fármaco para el tratamiento de la hipoxemia intra-operatoria es una de las opciones recomendadas en las nuevas ediciones de los libros de texto de anestesia equina, por el hecho de tratarse de una terapia técnicamente sencilla, poco costosa y con escasos efectos adversos.<sup>2,61</sup>



### 1.5. La hipoxemia en caballos con cólico

La hipoxemia, la hipercapnia y la hipotensión son las complicaciones más frecuentes en caballos con enfermedad gastrointestinal aguda que se anestesian para ser intervenidos de laparotomía exploratoria de urgencia.<sup>86,87</sup> La posición de decúbito supino necesaria para la realización de este tipo de intervenciones junto con el aumento de la presión intra-abdominal, causada por la distensión intestinal que suelen presentar estos animales, son factores que favorecen la aparición de complicaciones tanto del sistema respiratorio como del cardiovascular. La realización de cirugía abdominal dificulta, además, el desplazamiento del diafragma aumentando la formación de atelectasias en zonas pulmonares dependientes y la fracción de cortocircuito pulmonar respecto a otro tipo de cirugías.<sup>88</sup>

Los caballos que padecen patologías gastrointestinales más graves pueden, además, estar hipovolémicos y endotoxémicos antes y durante la anestesia, lo que favorece la aparición de complicaciones intra-operatorias más graves.<sup>1,71,89,90</sup> El deterioro de la función cardiopulmonar es característica de la endotoxemia y ha sido estudiada tras su inducción experimental en ponis conscientes y en caballos anestesiados.<sup>91,92</sup> La alteración de la barrera mucosa del intestino permite el paso transmural de endotoxinas a la circulación sistémica, cuya interacción con diferentes receptores celulares (principalmente de macrófagos, neutrófilos y células endoteliales) causa la producción y liberación de mediadores pro-inflamatorios, que desencadenan una respuesta inflamatoria sistémica. La depresión cardiovascular, la hipertensión pulmonar, la hipoxemia arterial y la acidosis metabólica son las principales consecuencias fisiopatológicas de la endotoxemia, siendo el fallo multiorgánico y la muerte el resultado final en los casos más graves.<sup>93-95</sup>

La prevalencia de endotoxemia en caballos con enfermedad aguda del tracto gastrointestinal admitidos en los hospitales de referencia se estima entre el 25-40%, suponiendo una de las principales causas de muerte en caballos con cólico. Un elevado porcentaje de caballos están endotoxémicos antes de la cirugía y otros pueden desarrollarla después de la manipulación del intestino isquémico.<sup>90,96-98</sup> Las concentraciones de endotoxinas plasmáticas en caballos con cólico han sido determinadas en diferentes estudios, tanto clínicos como experimentales. Se ha demostrado que los caballos con obstrucciones intestinales estrangulantes tienen los

---

niveles séricos de endotoxinas y citocinas responsables de daño tisular (TNF- $\alpha$ , IL-6) más elevados que los caballos con procesos obstructivos no estrangulantes.<sup>99,100</sup> Sin embargo, no hay estudios que comparen la incidencia de hipoxemia en caballos en relación con la gravedad del proceso intestinal.

### *1.5.1. Endotoxemia y daño pulmonar*

El daño pulmonar agudo (ALI) y el ARDS pueden desarrollarse como consecuencia de procesos sistémicos como hemorragias, sepsis, endotoxemia o daño por isquemia/reperfusión intestinal.<sup>101-104</sup> Tanto el ALI como el ARDS son la expresión clínica de una disfunción pulmonar severa, caracterizada por la presencia de una inflamación generalizada del parénquima pulmonar, siendo el ARDS la forma clínica más grave.<sup>105,106</sup>

En su fase inicial el ALI se caracteriza histológicamente por un infiltrado alveolar de neutrófilos y macrófagos, la pérdida de continuidad de la barrera alvéolo-capilar y el acúmulo de edema rico en proteínas en el espacio alveolar. Durante esta fase, llamada exudativa, los macrófagos y neutrófilos alveolares secretan varias citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8) que incitan y perpetúan la inflamación. A través de un incremento de la actividad oxidativa y de la actividad proteasa, la mezcla inflamatoria en el alvéolo y en el intersticio inactiva y reduce la producción de surfactante, promoviendo la formación de extensas atelectasias.<sup>47,101,107</sup>

Clínicamente, las alteraciones de la función respiratoria que se producen, tanto en modelos animales de daño pulmonar séptico como en modelos de daño pulmonar agudo causado por endotoxemia, son: aumento de la resistencia del flujo aéreo, reducción de la distensibilidad dinámica, hipertensión pulmonar y hipoxemia arterial refractaria.<sup>92,108,109</sup> La respuesta de VPH, que debería establecerse para mejorar la oxigenación, se encuentra prácticamente abolida en diferentes especies animales tras la inducción experimental de endotoxemia y en pacientes humanos con sepsis y ARDS.<sup>110-112</sup> Aunque el mecanismo responsable de esta inhibición no se conoce completamente, son varios los mediadores de la inflamación que se encuentran implicados, como prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, NO, factor de activación plaquetar (PAF) y citocinas.<sup>113</sup>

---

El caballo es un animal especialmente sensible al desarrollo de daño pulmonar agudo, igual que ocurre en otras especies como vacas, cerdos, ovejas y gatos. En todas estas especies se ha demostrado la presencia de macrófagos intravasculares pulmonares (MIP).<sup>114-116</sup> Diferentes estudios demuestran el papel de estas células en la respuesta pulmonar inflamatoria y vascular inducida por lipopolisacáridos (LPS).<sup>117-119</sup> Después de su interacción con los LPS, los macrófagos se activan y producen citocinas pro-inflamatorias, principalmente TNF- $\alpha$  y IL-1 $\beta$ , consideradas críticas para el inicio de la cascada de la inflamación (las citocinas inducen la expresión de moléculas de adhesión en el endotelio microvascular pulmonar y la migración de neutrófilos en los órganos inflamados).<sup>120</sup> El daño del endotelio de los vasos sanguíneos pulmonares con acúmulo leucocitario causado por la endotoxemia ha sido demostrado en ponis.<sup>121</sup> Estas especies desarrollan, además, una respuesta de hipertensión pulmonar muy marcada después de la administración de endotoxinas, que se atribuye a la acción de sustancias vasoactivas y de metabolitos del ácido araquidónico producidos por los MIP.<sup>120,122,123</sup>

### *1.5.2. Endotoxemia y coagulación*

La inflamación sistémica que se produce en pacientes humanos y en caballos con endotoxemia se asocia a la activación de los sistemas de coagulación y de fibrinólisis.<sup>93,124-127</sup> La coagulación intravascular diseminada (CID) es una disfunción hemostática generalizada arterial y venosa, que se caracteriza por un estado de hipercoagulabilidad y por la formación de fibrina en la circulación sistémica. Estudios histológicos en humanos y en animales de laboratorio con CID demuestran que los depósitos de fibrina se acumulan en los capilares de varios órganos, siendo el pulmón, el riñón y el hígado los más afectados.<sup>128,129</sup> Uno de los órganos con mayor acúmulo de depósitos de fibrina es el pulmón, debido a su elevado flujo sanguíneo y a su función de filtro de los polímeros de fibrina que se encuentran en la circulación venosa. Los grandes depósitos de fibrina en el pulmón pueden ser la causa de fallo respiratorio y de hipoxemia en pacientes con CID.<sup>130,131</sup>

La CID es una complicación que aparece en caballos con enfermedad gastrointestinal severa, especialmente en animales con procesos isquémicos o inflamatorios.<sup>132-135</sup> Los estudios post-mortem realizados en caballos que murieron o fueron eutanasiados debido a enfermedades gastrointestinales severas demuestran la

---

presencia de grandes depósitos de fibrina, localizados principalmente en el pulmón, compatibles con la formación de microtrombosis capilares. En relación con el tipo de cólico, los caballos con enfermedad isquémica son los que presentan mayores depósitos de fibrina, lo que confirma que la hiper-coagulación severa y el CID son complicaciones frecuentes en los procesos obstructivos estrangulantes.<sup>135</sup>

### 1.5.3. Ventilación mecánica y daño pulmonar

El empleo de ventilación mecánica induce un aumento reversible de citocinas (IL-6, TNF- $\alpha$ ) y la entrada de leucocitos al espacio alveolar. Se trata de una respuesta inflamatoria transitoria y reversible, sin consecuencias clínicas en pacientes o animales sanos.<sup>136-138</sup>

Se ha demostrado que la utilización de ventilación mecánica convencional (con volúmenes corrientes elevados y sin la aplicación de PEEP) es un factor de riesgo para el desarrollo de daño pulmonar inflamatorio en animales con endotoxemia.<sup>139</sup> La sobredistensión alveolar, junto con el repetido colapso y la reapertura de los alvéolos que tiene lugar con este tipo de ventilación pueden iniciar o agravar el proceso inflamatorio pulmonar y sistémico en pacientes con daño pulmonar y ARDS, mientras que las estrategias de ventilación consideradas protectoras (con el uso de PEEP y la administración de un volumen corriente menor) reducen la respuesta pro-inflamatoria en estos pacientes.<sup>140,141</sup>

Varios estudios han demostrado que agentes anestésicos como la ketamina y el isoflurano ejercen efectos inhibitorios sobre la liberación de citocinas pro-inflamatorias y sobre las funciones de los neutrófilos, atenuando la respuesta inflamatoria causada por la ventilación mecánica.<sup>142-144</sup> Otros estudios, por el contrario, demuestran que el isoflurano aumenta la expresión génica de algunas citocinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$ , y TNF- $\alpha$ ).<sup>145,146</sup>

---

## 2. Indicaciones del uso de Salbutamol. Efectos y mecanismos de acción

El salbutamol es un agonista  $\beta_2$ -adrenérgico ( $A\beta_2$ ) ampliamente utilizado por su efecto broncodilatador en el tratamiento del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la especie humana,<sup>147,148</sup> así como en el tratamiento de la enfermedad obstructiva recurrente de la vía aérea (RAO) en caballos.<sup>149,150</sup>

Los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos ( $R\beta_2$ ) se encuentran localizados en las células del músculo liso del tracto respiratorio, cuya activación causa relajación muscular y broncodilatación. Los  $R\beta_2$  se encuentran además en diferentes tipos celulares del sistema respiratorio: células epiteliales de las vías aéreas, células epiteliales alveolares, células endoteliales, macrófagos, neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y mastocitos, donde desempeñan funciones fisiológicas importantes como la regulación de la inflamación de la vía aérea.<sup>151-153</sup>

En los caballos se describe la presencia de  $R\beta_2$  en la musculatura lisa, epitelio y las glándulas submucosas, siendo el parénquima pulmonar la región del sistema respiratorio que contiene mayor densidad de estos receptores.<sup>150,154</sup> Estudios realizados en otras especies animales como la rata y en la especie humana describen de igual modo que la densidad de  $\beta$ -receptores es más elevada en la vía aérea distal, y que la mayor parte de dichos receptores se encuentran localizados en los alvéolos, donde el subtipo predominante es el receptor  $\beta_2$ .<sup>155-157</sup>

Estudios clínicos y experimentales han demostrado que, además del efecto broncodilatador que proporcionan los fármacos  $A\beta_2$  al actuar sobre la musculatura lisa de la vía aérea, su acción agonista sobre los receptores en células epiteliales, alveolares e inflamatorias proporciona múltiples efectos como la reducción en el secuestro y activación de neutrófilos pulmonares, la disminución de la producción de citocinas pro-inflamatorias, el incremento del aclaramiento de fluido alveolar, la reparación del daño del epitelio alveolar, el aumento de la secreción de surfactante y la modulación de las cascadas de la inflamación y de la coagulación.<sup>151,158-161</sup>

Todos estos efectos indican el uso de  $A\beta_2$  en otras patologías del sistema respiratorio como el ARDS o el ALI, caracterizadas fisiopatológicamente por: inflamación, eliminación deficiente de fluido alveolar, aumento de la resistencia de la

---

vía aérea, alteraciones del surfactante pulmonar y alteraciones en el intercambio de gases.<sup>162-164</sup> Los resultados obtenidos en diferentes estudios sobre el papel de los fármacos  $A\beta_2$  en el tratamiento de pacientes sépticos y con daño pulmonar agudo se recogen también en trabajos de revisión de endotoxemia en caballos, en los que se incluyen estos fármacos dentro de las posibilidades terapéuticas de esta patología.<sup>165</sup>

### 2.1. Efecto broncodilatador

El salbutamol posee una elevada especificidad para los  $R\beta_2$ , (selectividad  $\beta_2:\beta_1$  de 1375:1)<sup>166</sup>, cuya activación induce un aumento del adenosinmonofosfato cíclico (AMPC), de la fosforilación de proteínas reguladoras musculares, y una alteración de la concentración de calcio intracelular, produciendo la relajación de la musculatura lisa y la consecuente broncodilatación.<sup>148,157,167</sup>

El efecto broncodilatador del salbutamol ha sido demostrado en enfermedades respiratorias de tipo obstructivo y en otras patologías de tipo inflamatorio, como el ALI secundario a endotoxemia o el ARDS, en las que los cambios en la mecánica pulmonar son un componente importante de su fisiopatología. En estas patologías se produce broncoconstricción debido a inflamación, hiper-reactividad bronquial y aumento del tono broncomotor junto con alteraciones en el parénquima pulmonar, debidas principalmente a la formación de atelectasias, edema intersticial y alveolar. El resultado global de estas alteraciones en la mecánica del pulmón se traduce en un incremento de la resistencia de la vía respiratoria y en una disminución de la distensibilidad dinámica (tanto de la vía aérea como del tejido pulmonar).<sup>109,158,168</sup> La administración de salbutamol y otros  $A\beta_2$  consigue disminuir la resistencia al flujo aéreo y la presión de la vía aérea, así como aumentar la distensibilidad pulmonar dinámica, mejorando la mecánica pulmonar en animales y humanos con estas patologías.<sup>169-172</sup>

### 2.2. Efecto sobre el fluido alveolar y la producción de surfactante

Los  $R\beta_2$  del epitelio alveolar regulan el transporte activo de sodio ( $Na^+$ ) necesario para la eliminación del exceso de fluido del espacio aéreo alveolar. El transporte de  $Na^+$  en las células epiteliales alveolares genera un gradiente osmótico que permite el paso de agua desde el espacio aéreo hacia el intersticio.

Este mecanismo se produce gracias a la presencia de canales iónicos en la superficie apical de las células epiteliales alveolares, que permiten el paso de  $\text{Na}^+$  y cloro ( $\text{Cl}^-$ ) hacia el interior de las células. El movimiento transcelular o vectorial de estos iones requiere de un gradiente electromecánico creado por la bomba  $\text{Na,K-ATPasa}$ , que se encuentra en la membrana basolateral de las células epiteliales, permitiendo el paso activo de  $\text{Na}^+$  hacia el espacio intersticial.<sup>173,174</sup> La eliminación del exceso de fluido alveolar mejora con el uso de  $\text{A}\beta_2$ , ya que incrementan el transporte de  $\text{Na}^+$  y agua al activar las proteínas reguladoras del transporte de este ión en las células epiteliales alveolares (Figura 4). Este mecanismo de acción indica el uso de los  $\text{A}\beta_2$  en el tratamiento del daño pulmonar agudo y del edema pulmonar.<sup>175</sup>

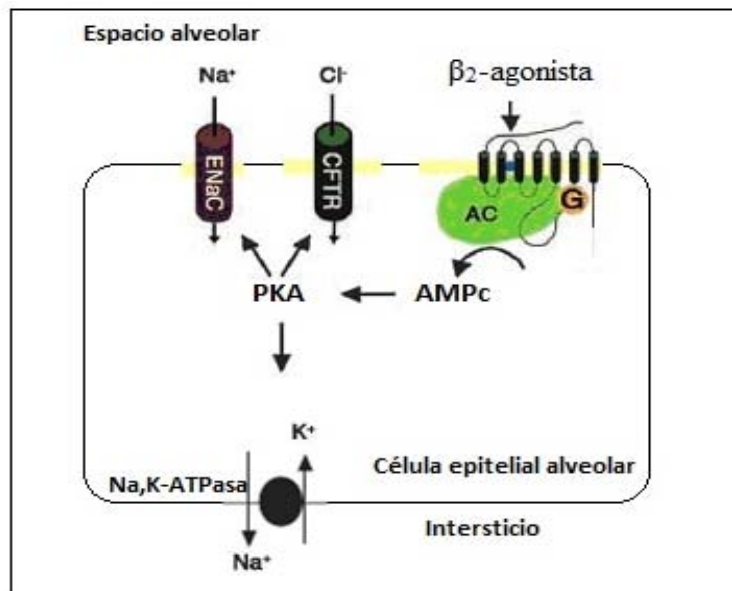


Figura 4. Regulación  $\beta_2$ -adrenérgica de las proteínas transportadoras de sodio en el epitelio alveolar. ENaC: canal de sodio epitelial; CFTR: proteína reguladora transmembrana de la fibrosis quística;  $\text{Na,K-ATPasa}$ : bomba sodio/potasio adenosin trifosfato; G: proteína G; AC: adenilciclase; PKA: proteína quinasa A. (Adaptado de Mutlu y cols. Am J Resp Crit Care Med 2004)

Una de las consecuencias de la hipoxia sobre la función de las células epiteliales alveolares es el descenso de la actividad de las proteínas transportadoras de  $\text{Na}^+$  en estas células, con la consiguiente disminución de la eliminación de fluido

---

alveolar, alteración que se resuelve tras la administración inhalada de salbutamol.<sup>176</sup> Por su parte, la ventilación mecánica también puede alterar la capacidad de las células epiteliales para reabsorber el exceso de fluido alveolar, función que se restablece mediante la estimulación  $\beta$ -adrenérgica con fármacos como la terbutalina y el isoproterenol.<sup>177</sup>

Estudios clínicos en pacientes humanos con ARDS y estudios experimentales en modelos animales de daño pulmonar agudo han demostrado que la administración de salbutamol permite reducir la presión de la vía aérea, aumentar la distensibilidad estática (pulmonar) y la oxigenación en estos pacientes, y que estos efectos son parcialmente debidos a la capacidad de los fármacos  $A\beta_2$  para disminuir el exceso de agua extravascular pulmonar.<sup>158,163,172,178</sup> La efectividad del salbutamol ha sido comprobada tras su administración tanto por vía intravenosa como por vía inhalada, puesto que la administración inhalatoria consigue alcanzar niveles terapéuticos de este fármaco en la vía aérea distal a pesar de la presencia de edema en los alvéolos.<sup>179</sup>

Finalmente, se ha demostrado que fármacos  $A\beta_2$  como la terbutalina, el fenoterol y el salmeterol favorecen la producción de surfactante tanto en el pulmón sano como en el pulmón séptico,<sup>180-182</sup> lo que contrarresta la exacerbación de la lesión pulmonar debida al daño del epitelio alveolar, responsable de la reducción de la producción y del recambio de surfactante por las células alveolares tipo II.

### 2.3. Efecto vasodilatador

Los  $R\beta_2$  se encuentran tanto en el músculo liso como en el endotelio vascular, por lo que los  $A\beta_2$  pueden causar efectos sobre la circulación pulmonar y bronquial.<sup>183,184</sup> La vasodilatación directa causada por la activación de  $\beta$ -adrenoreceptores presentes en los vasos esta mediada por la activación de la adenil ciclasa (AC), seguida de un aumento en el contenido intracelular de  $AMP_C$ , una inhibición de la miosin quinasa en las células del músculo liso y un aumento de la producción de NO en el endotelio vascular (Figura 5).<sup>185</sup>



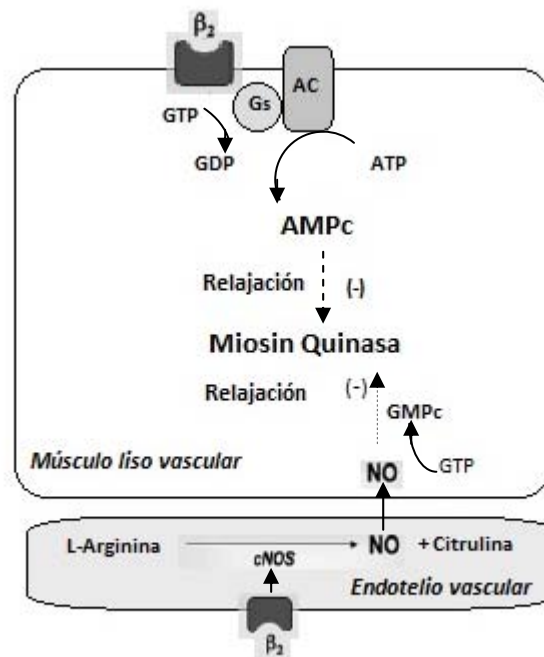


Figura 5. Mecanismos de acción de los  $R\beta_2$  en el músculo liso y en el endotelio vascular. (Adaptado de Long y cols., J Vet Emerg Crit Care 2008)

La administración inhalada de  $A\beta_2$  (salmeterol y salbutamol) disminuye la PAP en pacientes humanos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>186</sup>, así como la RVP en pacientes con hipertensión pulmonar primaria, mejorando su oxigenación arterial.<sup>187</sup> Además de los efectos locales sobre la arteria pulmonar que ejercen los  $A\beta_2$ , la disminución de la resistencia vascular pulmonar puede producirse de forma secundaria a los efectos sistémicos asociados a su administración, como son el incremento del gasto cardiaco y la disminución de la resistencia vascular sistémica.<sup>188-190</sup> Sin embargo, estos efectos sistémicos se observan únicamente con la administración intravenosa de los  $A\beta_2$ .<sup>191</sup> Los efectos del salbutamol inhalado sobre los vasos pulmonares y el gasto cardiaco no han sido estudiados en caballos, aunque sí se ha demostrado que la administración intravenosa de otros  $A\beta_2$  como el clenbuterol produce efectos vasodilatadores, tanto pulmonares como sistémicos, en esta especie.<sup>192</sup>

Según los resultados obtenidos en modelos experimentales de daño pulmonar en la especie humana mediante la administración de mediadores de la inflamación, el efecto beneficioso del salbutamol sobre las alteraciones en el intercambio gaseoso

---

que se producen en estos modelos se debe, en parte, a la acción vasodilatadora que ejerce sobre la circulación bronquial. Esta vasodilatación actuaría disminuyendo la presión hidrostática de la red capilar de la vía aérea y la subsiguiente exudación plasmática que se produce por el aumento de la permeabilidad vascular tras la administración de estos mediadores.<sup>193-195</sup>

Las células del músculo liso de la arteria pulmonar tienen  $R\beta_2$ , que median los efectos vasodilatadores de las catecolaminas endógenas y la reducción de la respuesta de vasoconstricción pulmonar a la hipoxia.<sup>196,197</sup> La administración sistémica de  $A\beta_2$  en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica se acompaña, en ocasiones, de un empeoramiento de la oxigenación arterial, debido al efecto inhibitorio que ejercen sobre la VPH.<sup>198</sup> El efecto del salbutamol sobre la VPH es controvertida. Algunos estudios demuestran que el salbutamol inhibe parcialmente la respuesta de HPV,<sup>199,200</sup> mientras que en otros se observa que este efecto adverso no aparece tras su administración inhalada.<sup>201,202</sup> Todo parece indicar que el efecto del fármaco sobre la VPH y la oxigenación arterial depende de la fisiopatología de la enfermedad, la dosis y la vía de administración de los  $A\beta_2$ .

#### 2.4. Efecto antiinflamatorio

Los  $A\beta_2$  modulan la producción de diferentes mediadores de la inflamación y suprimen respuestas pro-inflamatorias en varios tipos celulares de la vía aérea implicadas en la fisiopatología de la enfermedad respiratoria.<sup>151,203</sup>

El efecto inhibitorio de los  $A\beta_2$  sobre la producción de citocinas en diferentes células inflamatorias reside en su capacidad de bloquear la activación del factor de transcripción nuclear  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ), que está implicado en el control de la expresión de numerosos genes inflamatorios como el TNF- $\alpha$  y IL-8. Este mecanismo es dependiente del aumento de AMPc intracelular y de la activación de la proteína quinasa A que se produce tras la activación de los  $R\beta_2$ .<sup>204-206</sup>

Las propiedades antiinflamatorias de los  $A\beta_2$  en diferentes tipos celulares han sido ampliamente demostradas en estudios realizados "in vitro", en modelos animales experimentales y también en estudios clínicos. Estudios "in vitro" realizados con células pulmonares en la especie humana han demostrado que los  $A\beta_2$  actúan

---

disminuyendo la liberación de citocinas inflamatorias y de TNF- $\alpha$  provenientes de células del músculo liso de la vía aérea, además de disminuir la liberación de mediadores de la inflamación de mastocitos.<sup>207-209</sup> Otros estudios han demostrado que las células epiteliales bronquiales tienen la capacidad de liberar mediadores antiinflamatorios y de inactivar mediadores pro-inflamatorios, además de modular el metabolismo de las células del músculo liso subyacente a través de los R $\beta_2$ , siendo estas células una parte importante del mecanismo de defensa del sistema respiratorio y una diana adicional de los A $\beta_2$ .<sup>152,210</sup>

El efecto preventivo de la administración de A $\beta_2$  sobre la reducción de la entrada de neutrófilos en el pulmón y su degranulación se ha demostrado en modelos de daño pulmonar agudo por inhalación de LPS, tanto en ratones como en humanos.<sup>211, 212</sup> El secuestro de neutrófilos pulmonares en los capilares pulmonares y su migración al espacio alveolar tienen lugar a los pocos minutos de la exposición a mediadores liberados tras un daño inflamatorio.<sup>213</sup> En un modelo "in vivo" de ratón con daño pulmonar indirecto, causado por shock endotóxico inducido con LPS, el pretratamiento con A $\beta_2$  como la terbutalina por vía intravenosa no solo bloqueó la acumulación de neutrófilos pulmonares, sino que redujo la producción de TNF- $\alpha$ , aumentó la producción de IL-10, previno el fallo circulatorio y redujo la mortalidad.<sup>214</sup>

Todos estos resultados indican que los fármacos A $\beta_2$  tienen un papel terapéutico importante en la modulación del daño inflamatorio inicial y un papel preventivo en la evolución de la enfermedad, como se ha demostrado en estudios clínicos en pacientes con ARDS y ALI tras la administración, tanto inhalada como intravenosa, de salbutamol.<sup>162-164</sup>

En caballos con RAO el efecto antiinflamatorio de los A $\beta_2$  también ha sido estudiado. La administración de clenbuterol, tanto intravenosa como inhalada, modula la respuesta inflamatoria en los macrófagos alveolares equinos,<sup>215</sup> previene la entrada de neutrófilos en el alveolo y disminuye la producción de citocinas pro-inflamatorias en el espacio broncoalveolar.<sup>216, 217</sup>

## 2.5. Indicaciones descritas en anestesia

En la especie humana los  $A\beta_2$  se administran rutinariamente en la pre-anestesia de pacientes con hiper-reactividad bronquial, para prevenir o tratar el broncoespasmo inducido por diferentes mecanismos reflejos durante la anestesia. La pre-medicación con salbutamol previene el incremento de la resistencia respiratoria total y disminuye la incidencia de broncoespasmo peri-operatorio en niños asmáticos<sup>218,219</sup> y en niños con infección reciente del tracto respiratorio (con hiper-reactividad bronquial parecida a la de los niños asmáticos).<sup>220</sup> Del mismo modo, la administración profiláctica de salbutamol previene el incremento de la resistencia respiratoria que se produce por la intubación endotraqueal en pacientes adultos sanos.<sup>221</sup>

Algunas de las opciones terapéuticas que han demostrado ser efectivas para el tratamiento de la hipoxemia en caballos anestesiados son costosas y de difícil aplicación, como la ventilación pulmonar selectiva a través de la intubación de los lóbulos diafragmáticos dependientes o las inhalaciones de NO.<sup>75,82,222</sup> En el año 2002 Robertson y cols. publica un estudio clínico realizado en 81 caballos con hipoxemia (la mayor parte anestesiados para cirugía de cólico) en el que la administración intra-operatoria de salbutamol inhalado resultó ser efectivo en el 92% de los casos, si bien el mecanismo de acción responsables de este efecto no fue investigado. Estudios previos realizados mediante la administración sistémica de otros  $A\beta_2$  como el clenbuterol para el tratamiento de la hipoxemia en caballos anestesiados habían obtenido resultados controvertidos.<sup>192,223,224</sup>

## 2.6. Efectos adversos

El aumento de la selectividad del salbutamol para los  $R\beta_2$  reduce la frecuencia de aparición de efectos  $\beta_1$  respecto a otros  $A\beta_2$  cuando se administra a dosis terapéuticas. A pesar de ello, la administración sistémica de salbutamol puede causar respuestas cardiovasculares y bioquímicas indeseables. La administración de  $A\beta_2$  directamente a los pulmones mediante inhalación permite reducir las dosis y, por tanto, el riesgo de efectos secundarios, aunque la aparición de efectos sistémicos es variable en función de la especie estudiada y de la dosis utilizada.<sup>225</sup>

En caballos la administración inhalada de salbutamol no causa efectos sistémicos, indicando la poca absorción del fármaco al ser administrado por esta vía. En cambio, la administración intravenosa requiere de dosis 10 veces superiores a la de la administración inhalada para conseguir el mismo grado de broncodilatación y se asocia con la aparición de sudoración, temblores musculares, íleo, cólico y taquicardia.<sup>149,150</sup> En ovejas el salbutamol por vía inhalatoria sólo produce sobre el sistema cardiovascular un incremento en la frecuencia cardíaca.<sup>172</sup> En la especie humana las dosis convencionales terapéuticas de salbutamol pueden producir cambios hemodinámicos y bioquímicos, que persisten entre 15 y 50 minutos.<sup>226</sup> La respuesta cardiovascular es comparable a la causada por la administración de otros  $A\beta_2$  como la terbutalina, y consiste en taquicardia, aumento de la presión arterial sistólica y disminución de la presión arterial diastólica.

Algunos de los efectos bioquímicos conocidos en la especie humana secundarios a la inhalación de salbutamol son hipocalcemia y hiperglicemia.<sup>226-228</sup> En otras especies como la canina aparecen casos de hipocalcemia por sobredosis de salbutamol.<sup>229,230</sup> Estudios en los que se determinaron los niveles de  $K^+$  en ovejas y caballos no se observaron alteraciones en este ión después de la administración de salbutamol inhalado.<sup>172,231</sup>

### 3. Complicaciones post-operatorias de la cirugía de cólico

La cirugía abdominal practicada en caballos con enfermedad gastrointestinal aguda, generalmente denominada cirugía de cólico, es una de las intervenciones quirúrgicas de urgencia que se realiza con mayor frecuencia en la especie equina. Pese a que la supervivencia de los casos quirúrgicos de cólico ha aumentado en las dos últimas décadas, la mortalidad y la aparición de complicaciones en el periodo post-operatorio continúan siendo muy elevadas.<sup>232</sup>

Las complicaciones post-operatorias de la cirugía de cólico más comunes que se describen en la bibliografía son las relacionadas con la incisión quirúrgica, la tromboflebitis de la vena yugular, el íleo paralítico intestinal, la peritonitis (secundaria a necrosis intestinal, fallos de anastomosis y enterotomías), la colitis y la diarrea.<sup>233-235</sup>

#### 3.1. Complicaciones incisionales. Infección de la herida quirúrgica

La incidencia de complicaciones incisionales de la cirugía de cólico equino es muy elevada. Aunque la prevalencia descrita en la bibliografía es muy variable, varios autores coinciden en que el 32-36% de caballos operados mediante laparotomía media ventral presenta drenaje incisional, el 3-5% tiene dehiscencia de la sutura y el 6-17% desarrolla hernia incisional (Figura 6).<sup>236-238</sup>

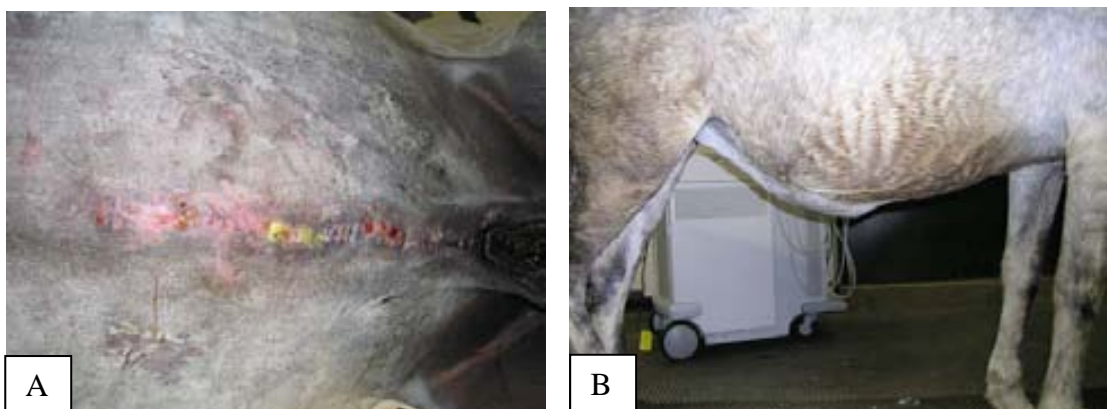


Figura 6. Complicaciones de la herida quirúrgica. A) Drenaje purulento en la herida incisional de la laparotomía media ventral. B) Hernia incisional secundaria a la infección de la incisión después de una cirugía de cólico.

---

La infección o drenaje incisional se asocia con mayor frecuencia a la laparotomía media realizada en caballos operados de cólico que a la de procedimientos de tipo electivo (36% vs 18%)<sup>238</sup> y su incidencia es similar a la de la especie humana tras la realización de cirugía colo-rectal.<sup>239-242</sup>

La infección de la herida quirúrgica es una complicación con importantes repercusiones, tanto para el animal como para el propietario, ya que incrementa los costes hospitalarios, prolonga el tiempo de recuperación y predispone a la formación de hernias incisionales que precisan reintervención quirúrgica bajo anestesia general.<sup>236,243</sup> Por esta razón, son numerosos los estudios realizados en caballos con el objetivo de determinar la prevalencia de la infección o drenaje de la herida y de los factores de riesgo asociados a su aparición.<sup>244-248</sup>

### 3.1.1. Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a la aparición de infección post-operatoria de la herida quirúrgica son múltiples: los relacionados con el paciente (edad, peso, sexo) y los relacionados con la cirugía (material y tipo de sutura, procedimiento quirúrgico, tiempo de intervención). Los resultados obtenidos en diferentes estudios en caballos son controvertidos respecto a algunos factores de riesgo, especialmente los de tipo quirúrgico. Por ejemplo, no hay acuerdo en establecer como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones la realización de enterectomías y anastomosis, el patrón y tipo de sutura utilizado para el cierre de la línea alba o los tiempos quirúrgicos prolongados.<sup>237,238,243,249-251</sup>

La importancia de los factores anestésicos o peri-operatorios sobre la incidencia de infección incisional ha sido ampliamente demostrada en la especie humana: la hipotermia, el dolor, la hemorragia y la tensión tisular de O<sub>2</sub> disminuida se han relacionado con una mayor probabilidad de desarrollar infección incisional.<sup>252-256</sup> Sin embargo, no existen investigaciones que hayan incluido estas variables como factores de riesgo en caballos, aunque las complicaciones aparecidas en el periodo intra-operatorio y en la recuperación se han sugerido como posibles causas de infección y dehiscencia de la sutura de la incisión en caballos operados de cólico.<sup>238, 257</sup>

### 3.2. Efecto de la oxigenación sobre la infección de la herida quirúrgica

La perfusión tisular y la oxigenación son factores críticos para el desarrollo de las infecciones y para la correcta curación de las heridas, factores que dependen del manejo anestésico y peri-operatorio.<sup>254,258,259</sup> Todos los procedimientos quirúrgicos se acompañan de un mayor o menor grado de contaminación, que debe ser controlada inicialmente por mecanismos locales de defensa. Las horas iniciales después de la contaminación son decisivas para el establecimiento de la infección. El primer mecanismo de defensa contra los patógenos quirúrgicos se basa en la actividad oxidativa de los neutrófilos, lo que implica que la presión parcial de  $O_2$  tisular sea especialmente importante para que estas células puedan ejercer su acción bactericida. La llegada del  $O_2$  a los tejidos depende de la anatomía vascular, de la perfusión tisular y de la  $PaO_2$  (Figura 7).

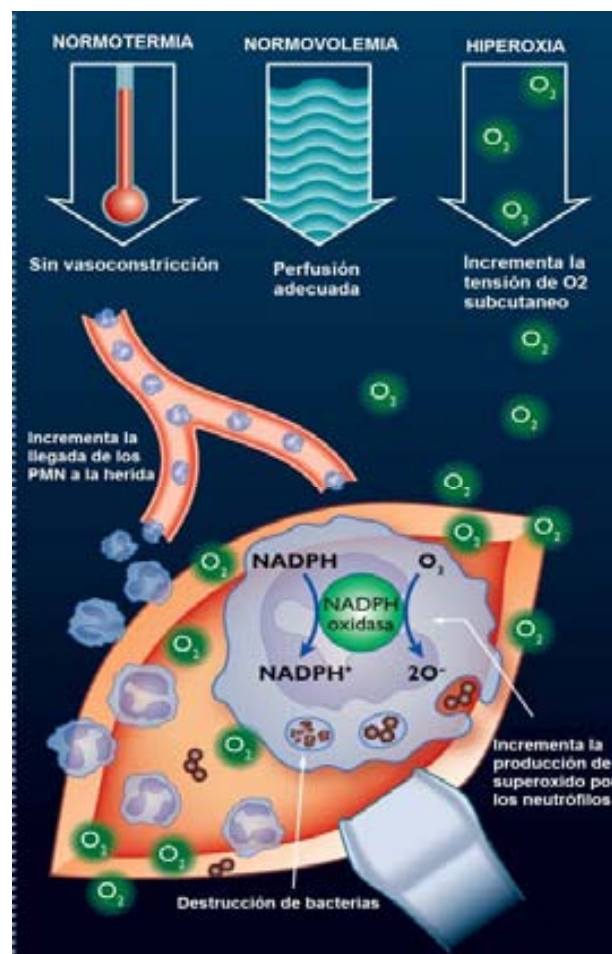


Figura 7. Factores que determinan la llegada de  $O_2$  a la herida. (Adaptado de Mauermann y cols., Anesthesiology 2006)



---

En el caso de tejidos poco perfundidos, como el subcutáneo, los tendones, las fascias o los huesos, la tensión de O<sub>2</sub> es especialmente importante para que éste difunda hasta los tejidos dañados.<sup>256,260,261</sup>

Se ha demostrado el beneficio de la administración de altas concentraciones inspiradas de O<sub>2</sub> en la fase intra-operatoria y durante las primeras horas post-operatorias en diferentes investigaciones clínicas realizadas en pacientes humanos sometidos a cirugía colo-rectal para reducir el riesgo de infección de la incisión.<sup>262-264</sup> Sin embargo, otras medidas peri-operatorias también investigadas, como el aumento del aporte de fluidos para mejorar la perfusión y la mejor llegada de O<sub>2</sub> a los tejidos, no han obtenido el mismo resultado positivo.<sup>265-267</sup>

En la especie humana los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con hábito tabáquico y/o con obesidad, en los que el aporte de O<sub>2</sub> tisular en el periodo peri-operatorio se encuentra disminuido, tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones en el periodo post-operatorio.<sup>268-272</sup> Los caballos anestesiados en decúbito dorsal suelen presentar bajas tensiones de O<sub>2</sub> arterial, a pesar de la administración de elevadas concentraciones de O<sub>2</sub> inspirado. La PaO<sub>2</sub> inferior a 80 mmHg puede comprometer la oxigenación tisular, especialmente en animales con enfermedades sistémicas, y valores por debajo de 50 mmHg se han asociado con la aparición de graves complicaciones en caballos anestesiados.<sup>58,59</sup> Aunque no ha podido demostrarse clínicamente la existencia de correlación entre la hipoxemia intra-operatoria y la mortalidad anestésica en la especie equina, sí que se ha observado una disminución de la supervivencia en caballos operados de cólico con valores de PaO<sub>2</sub> inferiores a 80 mmHg durante el periodo intra-operatorio, por lo que no se descarta que la hipoxemia pueda tener un papel importante en la aparición de complicaciones post-operatorias.<sup>3,87,273-275</sup>



# **HIPÓTESIS**



## **HIPÓTESIS**

1. La incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados en decúbito dorsal es mayor en animales que se operan de urgencia a causa de una enfermedad gastrointestinal aguda que en caballos sanos o sin enfermedad sistémica, que se intervienen por procedimientos electivos y que durante la anestesia están colocados en la misma posición.
2. La frecuencia de aparición de hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados para la realización de una laparotomía media ventral a causa de una enfermedad gastrointestinal aguda depende de la gravedad de la lesión intestinal, siendo los animales con patologías isquémicas o estrangulantes los que tienen mayor riesgo de sufrir esta complicación.
3. La administración inhalada de salbutamol antes de la inducción anestésica previene la aparición de hipoxemia intra-operatoria en caballos operados de cólico.
4. La hipoxemia intra-operatoria es un factor de riesgo para el establecimiento de la infección de la herida quirúrgica, complicación que se desarrolla en el periodo post-operatorio en un elevado porcentaje de caballos operados de cólico.



## **OBJETIVOS**





## **OBJETIVOS**

1.- Determinar la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos con cólico operados mediante laparotomía media ventral en posición de decúbito dorsal, y compararla con la de caballos sanos o sin enfermedad sistémica anestesiados en la misma posición para la realización de procedimientos quirúrgicos programados.

2.- Valorar la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en función de la gravedad del proceso intestinal, comparando caballos con patología intestinal obstructiva simple y caballos con patología intestinal isquémica.

3.- Evaluar la efectividad de la administración de salbutamol inhalado en la pre-anestesia para prevenir la aparición de hipoxemia intra-operatoria durante la cirugía de cólico, y establecer la relación entre su efectividad y la gravedad de la patología intestinal.

4.- Determinar la influencia de la hipoxemia intra-operatoria en el desarrollo de la infección de la herida quirúrgica durante el periodo post-operatorio en caballos operados de cólico.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**



---

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Determinación de la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados en posición dorso-ventral y de su relación con la gravedad de la patología intestinal.

#### 1.1 Animales

En este estudio prospectivo se incluyeron 120 caballos adultos que fueron referidos al Hospital Clínic Veterinari de la Universitat Autònoma de Barcelona entre los años 2005 y 2008 para ser intervenidos quirúrgicamente bajo consentimiento informado de los propietarios. Según el tipo de cirugía y el diagnóstico intra-operatorio, los caballos fueron clasificados en diferentes grupos:

##### 1.1.1. Grupos

- Grupo de cirugía electiva (CE): caballos sometidos a procedimientos de cirugía electiva colocados en decúbito dorsal.

- Grupo de cirugía de cólico (CC): caballos a los que se realizó una laparotomía media ventral de urgencia por dolor cólico agudo. Este grupo fue subdividido en función del diagnóstico quirúrgico en:

- Grupo isquémico (CI): caballos operados por procesos intestinales obstructivos estrangulantes con compromiso de la vascularización del intestino: lipomas estrangulantes, hernias inguinales o mesentéricas, incarcerationes en el foramen epiploico, vólvulos de intestino delgado de más de 270° y vólvulos o torsiones de intestino grueso de más de 270°.

- Grupo obstructivo (CO): caballos operados por procesos intestinales obstructivos sin compromiso de la integridad vascular del intestino: impactaciones o desplazamientos de colon mayor, impactaciones de intestino delgado, enterolitos, atrapamientos nefroesplénicos, vólvulos de intestino delgado de menos de 180° y torsiones o vólvulos de intestino grueso de menos de 180°.

---

### 1.1.2. Criterios de exclusión

Caballos con signos de enfermedad respiratoria detectada en la pre-anestesia, yeguas gestantes, animales con diagnóstico intra-operatorio de órganos intra-abdominales no intestinales, los que no respondieron al tratamiento de la hipotensión durante la anestesia y los que tuvieron hipercapnia severa a pesar del uso de VPPI (valores de  $\text{PaCO}_2 > 80$  mmHg).

### 1.2. Pruebas pre-operatorias y tratamientos pre-anestésicos

El examen pre-operatorio incluyó: examen físico, electrocardiograma, hemograma y pruebas bioquímicas (perfil renal, hepático y muscular). Antes de la inducción anestésica los caballos del grupo cólico recibieron fluidoterapia (Ringer lactato) y fueron pre-medicados con flunixin meglumine (0,25-0,5 mg/kg IV), penicilina sódica ( $22 \times 10^3$  UI/kg IV) y gentamicina (4,4 mg/kg IV). Los caballos pertenecientes al grupo de cirugía electiva fueron pre-medicados con fenilbutazona (4,4 mg/kg IV) y con penicilina sódica a la misma dosis o penicilina sódica y gentamicina (6,6 mg/kg IV).

### 1.3. Procedimiento anestésico

El protocolo anestésico fue estandarizado para todos los animales incluidos en el estudio. Los caballos se sedaron con romifidina (0,03-0,06 mg/kg IV) y butorfanol (0,03 mg/kg IV). La anestesia se indujo con diazepam (0,05 mg/kg IV) o guaifenesin (dosis efecto) y ketamina (1,5-2 mg/kg IV). Después de la intubación endotraqueal, los caballos se transportaron desde la zona de inducción al quirófano mediante una grúa, se colocaron en la mesa quirúrgica en decúbito dorsal y se conectaron a un equipo de anestesia inhalatoria para grandes animales (2800 Mallard medical, Ca, EUA) con un ventilador volumétrico incorporado. Se mantuvieron anestesiados con isoflurano en oxígeno 100%, se ventilaron a presión positiva intermitente a una frecuencia respiratoria de 7-10 respiraciones por minuto, un volumen tidal necesario para generar una presión en la vía aérea de 20-25 mmHg y se les aplicó una PEEP de 7 mmHg. La ventilación se ajustó para mantener el  $\text{CO}_2\text{Et}$  entre 40-50 mmHg. La frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, diastólica y media, la saturación de oxígeno ( $\text{SpO}_2$ ), el  $\text{CO}_2\text{Et}$  y la fracción espirada de isoflurano fueron monitorizados de forma continua mediante un monitor multiparamétrico (V24C Agilent technologies, Alemania).

---

La fracción inspirada de O<sub>2</sub> fue monitorizada periódicamente mediante un monitor de gases respiratorios (RGM Ohmeda, Finlandia) para asegurar el correcto funcionamiento del equipo de anestesia. Se colocó un catéter en la arteria facial para la monitorización de la presión arterial de forma continua y para la extracción de muestras de sangre arterial.

#### *1.3.1. Tratamientos intra-operatorios*

En los caballos del grupo cólico, la fluidoterapia intra-operatoria se basó en la administración de 10-15 ml/kg/h de Ringer lactato compensado o no con electrolitos en función de la analítica pre-operatoria. A los animales en los que se consideró que el grado de analgesia era insuficiente (basado en la dificultad para mantener el plano anestésico quirúrgico mediante la administración de anestesia inhalatoria) se administró lidocaína en infusión continua (30 µg/kg/min). En caso de hipotensión (presión arterial media < 60 mmHg) se administró dobutamina (2-5 µg/kg/min) en infusión, y se añadieron coloides (hemohes®) a la fluidoterapia cuando no se obtuvo la respuesta esperada.

En los caballos del grupo de cirugía electiva la fluidoterapia intra-operatoria se administró a una velocidad de 5-10 ml/kg/h de Ringer lactato. En los animales en los que se consideró un grado insuficiente de analgesia se administró una infusión continua de ketamina (0.5 mg/kg/h) y butorfanol (0.04 mg/kg/h). En los casos de hipotensión se administró dobutamina (1-2 µg/kg/min) en infusión.

#### 1.4. Datos y muestras recogidos

##### *1.4.1. Datos individuales*

Se recogieron los datos del peso, la edad, el sexo y la raza correspondiente a cada caballo.

##### *1.4.2. Análisis de sangre arterial y datos anestésicos*

A los 60 minutos de la inducción de la anestesia se extrajo una muestra de sangre arterial para el análisis de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), exceso de

---

Base (EB), glucosa y hemoglobina (Hb), que fueron determinados y corregidos para la temperatura del paciente mediante un analizador portátil (Istat, heska, EUA). Se obtuvieron, en el mismo tiempo estipulado, los valores de presión arterial media (Pam), frecuencia cardíaca (Fc),  $\text{CO}_2\text{Et}$ , y temperatura ( $T^a$ ). La fracción de espacio muerto ( $V_D/V_T$ ) fue calculado a partir de la ecuación de Bohr-Enghoff;  $V_D/V_T = (\text{PaCO}_2 - \text{CO}_2\text{Et})/\text{PaCO}_2$ .<sup>276,277</sup> La administración de lidocaína, dobutamina y hemohes® en el periodo intra-operatorio fue registrada para ser incluida en el análisis estadístico.

### 1.5 Análisis estadístico de los datos

Los datos fueron analizados con el programa estadístico PRISM4, mediante una prueba T de Student no pareada para las variables paramétricas, un test Mann-Whitney para las medidas no paramétricas y un test Chi-cuadrado para las variables categóricas. El nivel de significancia se determinó para todos los test en  $p < 0.05$ .



---

## 2. Determinación del efecto de la pre-medicación con salbutamol inhalado sobre la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos operados de cólico.

### 2.1. Animales

En este estudio prospectivo se incluyeron 127 caballos que fueron referidos al Hospital Clínic Veterinari de la Universitat Autònoma de Barcelona entre los años 2005 y 2008 para ser operados de cólico. El estudio fue aceptado como protocolo clínico por el Comité de Ética de la Facultat de Veterinaria de la Universitat Autònoma de Barcelona, y los caballos se incluyeron bajo consentimiento informado de los propietarios. Los caballos fueron aleatoriamente asignados a recibir salbutamol inhalado (Ventolin®, Glaxo SmithKline, España) como tratamiento pre-operatorio. En función del tratamiento pre-operatorio administrado y del diagnóstico intra-operatorio, los caballos fueron clasificados en los siguientes grupos:

#### 2.1.1. *Grupos*

- Grupo control: se incluyeron los caballos operados de cólico correspondientes al estudio 1. Este grupo fue subdividido en función del diagnóstico quirúrgico en:

- *Grupo control isquémico (CI)*: formado por caballos operados por procesos intestinales obstructivos estrangulantes.
- *Grupo control obstructivo (CO)*: formado por caballos operados por procesos intestinales obstructivos simples.

#### -Grupo salbutamol :

Se incluyeron caballos operados de cólico a los que se les administró salbutamol por vía inhalatoria antes de la inducción anestésica. Este grupo fue subdividido en función del diagnóstico quirúrgico en:

- *Grupo salbutamol isquémico (SI)*: formado por caballos operados por procesos intestinales obstructivos estrangulantes.
- *Grupo salbutamol obstructivo (SO)*: formado por caballos operados por procesos intestinales obstructivos no estrangulantes.

---

### 2.1.2. Criterios de exclusión

Se utilizaron los mismos criterios que en el apartado 1.1.2

### 2.2. Pruebas pre-operatorias y tratamientos pre-anestésicos

El examen pre-operatorio incluyó: examen físico, electrocardiograma, hemograma y pruebas bioquímicas (perfil renal, hepático y muscular). Antes de la inducción anestésica los caballos recibieron fluidoterapia (Ringer lactato) y fueron pre-medicados con flunixin meglumine (0,25-0,5 mg/kg IV), penicilina sódica ( $22 \times 10^3$  IU/kg IV) y gentamicina (4,4 mg/kg IV). A Los caballos pertenecientes al *grupo Salbutamol* se les administró una dosis de 2 µg/kg de salbutamol inhalado (Ventolin®, Glaxo SmithKline, España) mediante una máscara de inhalación (Equine AeroMask, Trudell Medical Intl., Canadá) antes de la anestesia.

### 2.3. Procedimiento anestésico:

El procedimiento anestésico fue estandarizado para todos los animales incluidos en el estudio, siguiendo el mismo protocolo que en el apartado 1.3

#### 2.3.1. *Tratamientos intra-operatorios*

En los caballos del grupo cólico la fluidoterapia intra-operatoria consistió en la administración de 10-15 ml/kg/h de Ringer lactato compensados o no con electrolitos en función de la analítica pre-operatoria. A los animales en los que se consideró un grado insuficiente de analgesia (basado en la dificultad para mantener el plano anestésico quirúrgico con la administración de anestesia inhalatoria) se administró lidocaína en infusión continua (30 µg/kg/min). En caso de hipotensión (presión arterial media < 60 mmHg) se administró dobutamina en infusión (2-5 µg/kg), y se añadieron coloides (hemohes®) a la fluidoterapia cuando no se obtuvo la respuesta esperada.

## 2.4. Datos y muestras recogidos

### 2.4.1. *Datos individuales*

Se recogieron los datos del peso, la edad, el sexo y la raza correspondientes a cada caballo.

### 2.4.2. *Análisis de sangre arterial y datos anestésicos*

Además de la obtención de los datos y muestras que se hicieron siguiendo el mismo protocolo que en el apartado 1.4.2., se incluyó el análisis de  $K^+$  de la muestra de sangre arterial realizado con el mismo analizador portátil (Istat, Heska, Finlandia).

## 2.5. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS, mediante una prueba ANOVA de dos niveles para las medidas paramétricas y una prueba ANOVA de dos niveles por rangos para las medidas no paramétricas. En caso de que esta prueba fuese significativa, se realizó una prueba T de Student no pareada para las variables paramétricas y un test Mann-Whitney para las medidas no paramétricas para determinar el nivel de significación debida al tratamiento. El nivel de significancia se determinó para todos los test en  $p < 0.05$ .

### **3. Determinación del efecto de la hipoxemia intra-operatoria sobre el desarrollo de drenaje incisional en caballos operados de cólico.**

#### **3.1. Animales**

En este estudio se incluyeron 118 caballos adultos que fueron intervenidos de cólico mediante laparotomía media ventral en el Hospital Clínic Veterinari de la Universitat Autònoma de Barcelona entre los años 2005 y 2008 bajo consentimiento informado de los propietarios.

##### **3.1.1. *Criterios de exclusión***

Caballos que fueron reintervenidos antes de los 15 días posteriores a la primera cirugía, los que murieron o fueron eutanasiados antes de 15 días posteriores a la cirugía o los que estuvieron hospitalizados menos de 6 días.

#### **3.2. Pruebas pre-operatorios y tratamientos pre-anestésicos:**

Se realizaron las mismas pruebas y tratamientos que se describen en el apartado 2.2

#### **3.3. Procedimiento anestésico:**

El procedimiento anestésico fue estandarizado para todos los animales incluidos en el estudio, siguiendo el mismo protocolo que el del apartado 1.3

##### **3.3.1. *Tratamientos intra-operatorios***

Los tratamientos administrados fueron los mismos que los descritos en el apartado 2.3.1

#### **3.4. Manejo quirúrgico**

Tras la colocación del animal en decúbito dorsal se realizó la preparación aséptica del campo quirúrgico con solución de yodo y alcohol, paños estériles y la

---

aplicación de un film adhesivo yodóforo sobre la zona a incidir. El abdomen se incidió mediante una laparotomía de la línea media ventral. Para la sutura de las enterotomías y enterectomías se utilizó polidioxanona (PDS®). La línea alba se cerró con un patrón de sutura continuo con ácido poliglicólico (safil®), y el espacio subcutáneo con el mismo patrón de sutura, pero con ácido poliglicólico o polidioxanona. Las incisiones se protegieron con un vendaje incisional que se mantuvo 24 horas.

### 3.5. Terapias post-operatorias

Se administró fluidoterapia a una velocidad de 5 ml/kg/h durante las primeras 24 horas del post-operatorio, y se disminuyó a 2,5 ml/kg/h durante las siguientes 36-72 horas. Se continuó la administración de antibióticos (penicilina sódica o penicilina sódica y gentamicina en función del diagnóstico clínico) los siguientes 5 días del post-operatorio. La administración post-operatoria de flunixin meglumine, fenilbutazona, dimetilsulfóxido (DMSO), coloides (hemohes®), heparina de bajo peso molecular y/o infusiones de lidocaína se ajustaron a las necesidades de cada paciente.

### 3.6. Seguimiento de la herida quirúrgica

Las incisiones fueron evaluadas diariamente por los cirujanos durante la hospitalización. El diagnóstico de infección se basó en la presencia de drenaje o secreción purulenta de la incisión, la imagen ecográfica, la presencia de fiebre y de dolor a la palpación de la herida quirúrgica. El seguimiento de los caballos que estuvieron ingresados menos de dos semanas después de la cirugía se hizo por vía telefónica a través de los veterinarios referentes.

### 3.7. Datos recogidos

#### 3.7.1. *Datos individuales*

Se recogieron los datos del peso, la edad, el sexo y la raza correspondientes a cada caballo.

---

### 3.7.2. *Muestra de sangre arterial y datos anestésicos*

A los 60 minutos de la inducción de la anestesia se extrajo una muestra de sangre arterial para el análisis de PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, EB, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, glucosa y Hb, que fueron determinados y corregidos para la temperatura del paciente mediante un analizador portátil (Istat, heska, EUA). Se obtuvieron en el mismo tiempo estipulado los valores de Pam y T<sup>a</sup>.

También se incluyeron los datos referentes a los fármacos recibidos en la inducción, ya que a algunos caballos se les administró diazepam y a otros guaifenesin como co-inductores de la anestesia.

### 3.7.3. *Datos quirúrgicos*

Se recogió la información referente al segmento de intestino afectado (intestino grueso o delgado), al tipo de obstrucción (simple o estrangulante), al procedimiento quirúrgico (enterectomía o enterotomía), al material de sutura utilizado en el subcutáneo y a la duración de la cirugía.

### 3.7.4. *Datos médicos*

Se incluyeron los valores del recuento leucocitario obtenidos en el momento del ingreso hospitalario, los valores del hematocrito y de las proteínas plasmáticas correspondientes a la pre-anestesia, los tratamientos administrados de salbutamol en la pre-anestesia, de dobutamina, lidocaína y hemohe<sup>®</sup> en el periodo intra-operatorio, y de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, DMSO, heparinas fragmentadas, hemohe<sup>®</sup> y/o lidocaína en el periodo post-operatorio.

### 3.7.5. *Datos del control de la herida*

Se registraron el día de inicio del drenaje o infección de la incisión y el resultado de los cultivos bacteriológicos realizados.

### 3.8. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SAS v 9.1, mediante una prueba T de Student para los datos paramétricos, un test de Wilcoxon para los datos no paramétricos y un test Chi-cuadrado para las variables discretas. El análisis simultáneo de las co-variantes se realizó mediante un modelo de regresión logística múltiple. Para las variables significativas se calcularon los Odds Ratio con el intervalo de confianza del 95% y la curva ROC. El nivel de significación se determinó para todos los test en  $p < 0.05$ .





# **RESULTADOS**



---

## RESULTADOS

### 1. Incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados en posición dorso-ventral y su relación con la gravedad de la patología intestinal.

#### 1.1. Grupo cirugía electiva vs grupo cirugía de cólico:

De los 120 caballos inicialmente incluidos en el estudio, 5 casos fueron excluidos: un caballo con neumonía, uno con torsión hepática, dos caballos con hipotensión que no se pudo resolver intra-operatoriamente y un caballo con hipercapnia severa. Finalmente, se incluyeron en el estudio un total de 115 caballos: 55 caballos pertenecientes al grupo *CE*, 31 de los cuales fueron operados de artroscopia y 24 de cirugía de tejidos blandos y 60 caballos que formaron parte del grupo *CC*.

Las características de sexo y peso fueron las mismas para los dos grupos. La edad de los caballos del grupo *CC* fue superior a la de los caballos pertenecientes al grupo *CE* (Tabla 1). La raza más representativa en ambos grupos fue el caballo pura raza español. La distribución de razas en los dos grupos se muestra en la Tabla 2.

En el grupo *CE* presentaron hipoxemia ( $\text{PaO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ) 8/55 caballos (14,5 %) mientras que en el grupo *CC* la hipoxemia se detectó en 25/60 caballos (41,6 %) ( $p < 0,01$ ). Los caballos del grupo *CC* presentaron valores de  $\text{PaO}_2$  significativamente inferiores a los del grupo *CE*. Los valores de  $\text{PaCO}_2$  y  $V_D/V_T$  fueron similares en los dos grupos. Los valores de pH, exceso de base,  $\text{HCO}_3^-$ , y  $\text{Pam}$  fueron inferiores en el grupo *CC*. La Fc, la Hb y la glicemia fueron inferiores en el grupo E (Tabla 3).

Variable	Grupo <i>CE</i>	Grupo <i>CC</i>	p valor
Sexo M/H	39/16	39/21	ns
Edad (años)	6,1 ± 0,7	8,3 ± 0,7	0,03
Peso (kg)	449,9 ± 10,7	470,9 ± 11,0	ns

Tabla 1- Características demográficas de los caballos del grupo electiva (*CE*) y del grupo cólico (*CC*). M, macho; H, hembra. Valores expresados como media ± ES. ns, no significativo.

Raza	Grupo <i>CE</i>	Grupo <i>CC</i>
Pura raza español	21	24
Cruzado	16	12
Caballo de deporte español	5	2
Caballo de deporte centroeuropeo	5	7
Lusitano	-	2
Trotón	3	-
Quarter	-	3
Árabe	3	4
Caballo de sangre fría	1	3
Haflinger	-	3
Paint horse	1	-
Total	55	60

Tabla 2. Distribución de razas de los caballos del grupo de cirugía electiva (*CE*) y de cirugía de cólico (*CC*).

Variable	Grupo CE	Grupo CC	p valor
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	257,4 ± 21,1	166,6 ± 19,9	< 0,01
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	57,0 ± 0,9	57,2 ± 1,4	ns
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> (%)	28,2 ± 1,2	29,5 ± 1,5	ns
pH (unidades)	7,35 ± 0,01	7,28 ± 0,01	< 0,01
EB (mmol/L)	6,4 ± 0,4	0,2 ± 0,6	< 0,01
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	31,9 ± 0,4	27,0 ± 0,6	< 0,01
Hb (mg/dL)	9,1 ± 0,3	10,3 ± 0,4	0,02
Glucosa (mmol/L)	8,6 ± 0,3	10,0 ± 0,4	0,01
Fc (ppm)	36 ± 1	39 ± 1	0,04
Pam (mmHg)	85 ± 2	78 ± 2	0,02

Tabla 3. Valores de gases sanguíneos arteriales, fracción de espacio muerto (V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>), pH, exceso de base (EB), bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), hemoglobina (Hb), glucosa, frecuencia cardiaca (Fc) y presión arterial media (Pam), determinados a los 60 minutos de la inducción de la anestesia de los caballos de los grupos de cirugía electiva (CE) y de cirugía de cólico (CC). Valores expresados como media ± ES.; ns, no significativo.

### 1.2. Grupo cólico obstructivo vs grupo cólico isquémico:

El grupo de cirugía de cólico (CC) estuvo formado por 60 caballos. En función del diagnóstico quirúrgico, 30 se clasificaron como obstructivos (CO) y 30 como isquémicos (CI) (Figura 8).

Las características de sexo y peso fueron las mismas en los dos grupos. La edad del grupo isquémico fue superior a la del grupo obstructivo (Tabla 4). La distribución de razas fue similar en ambos grupos (Tabla 7).

Los diagnósticos de los caballos del grupo CO fueron: 10 impactaciones/enterolitos, 4 desplazamientos y 4 vólvulos/torsiones inferiores a 180° en intestino grueso; 3 atrapamientos nefroesplénicos; 8 impactaciones/enterolitos

y un vólvulo < 180° en intestino delgado. Dentro del grupo isquémico se incluyeron: 13 vólvulos > 270° en intestino delgado; 4 vólvulos o torsiones > 270° en intestino grueso; 7 hernias inguinales, 2 lipomas estrangulantes, 2 encarceraciones en el foramen epiploico y 2 hernias mesentéricas de intestino delgado. Dentro de este grupo 15/30 caballos requirieron la realización de enterectomía.

En el grupo obstructivo, 9/30 (30 %) caballos presentaron hipoxemia, respecto a 16/30 (53,3 %) caballos en el grupo isquémico ( $p=0,06$ ). Los caballos del grupo *CI* presentaron valores de  $PaO_2$  significativamente inferiores a los del grupo *CO*, mientras que los valores de  $PaCO_2$  y  $V_D/V_T$  del grupo *CI* fueron superiores a los obtenidos en el grupo *CO*. Las diferencias entre los dos grupos respecto al resto de parámetros analizados en la gasometría, de la glicemia y de las variables cardiovasculares no fueron estadísticamente significativas (Tabla 5).

En relación a los tratamientos intra-operatorios administrados, 23 animales de cada grupo recibieron infusiones de dobutamina para tratar la hipotensión, 14 caballos del grupo *CO* y 13 del grupo *CI* recibieron infusiones de lidocaína como tratamiento analgésico, y 8 caballos del grupo *CO* y 6 caballos del grupo *CI* fueron tratados con hemohe® a 2-4 ml/kg/h como fluido coloidal.

Variable	Grupo <i>CO</i>	Grupo <i>CI</i>	P valor
Sexo M/H	18/12	21/9	ns
Edad (años)	6,9 ± 0,7	9,7 ± 1,2	0,03
Peso (kg)	448,7 ± 17,4	495,9 ± 12,7	ns

Tabla 4- Características demográficas de los caballos de los grupos de cirugía de cólico obstructivo (*CO*) y de cólico isquémico (*CI*). M, macho; H, hembra. Valores expresados como media ± ES; ns, no significativo.

Variable	Grupo CO	Grupo CI	p valor
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	219,8 ± 34,0	113,5 ± 16,1	0,02
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	54,0 ± 1,7	60,5 ± 2,0	0,01
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> (%)	24,8 ± 1,8	34,2 ± 2,1	< 0,01
pH (unidades)	7,29 ± 0,02	7,26 ± 0,01	ns
EB (mmol/L)	-0,3 ± 0,9	0,8 ± 1,0	ns
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	26,3 ± 0,7	27,8 ± 0,9	ns
Hb (mg/dL)	10,2 ± 0,4	10,5 ± 0,7	ns
Glucosa (mmol/L)	9,5 ± 0,6	10,5 ± 0,6	ns
Fc (ppm)	39 ± 1	40 ± 2	ns
Pam (mmHg)	80 ± 3	77 ± 2	ns

Tabla 5. Valores del análisis de gases sanguíneos arteriales, fracción de espacio muerto (V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>), pH, exceso de base (EB), bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), hemoglobina (Hb), glucosa, frecuencia cardíaca (Fc) y presión arterial media (Pam) determinados a los 60 minutos de la inducción de la anestesia de los caballos de los grupos de cirugía de cólico obstructivo (CO) y de cólico isquémico (CI). Valores expresados como media ± ES.; ns, no significativo.

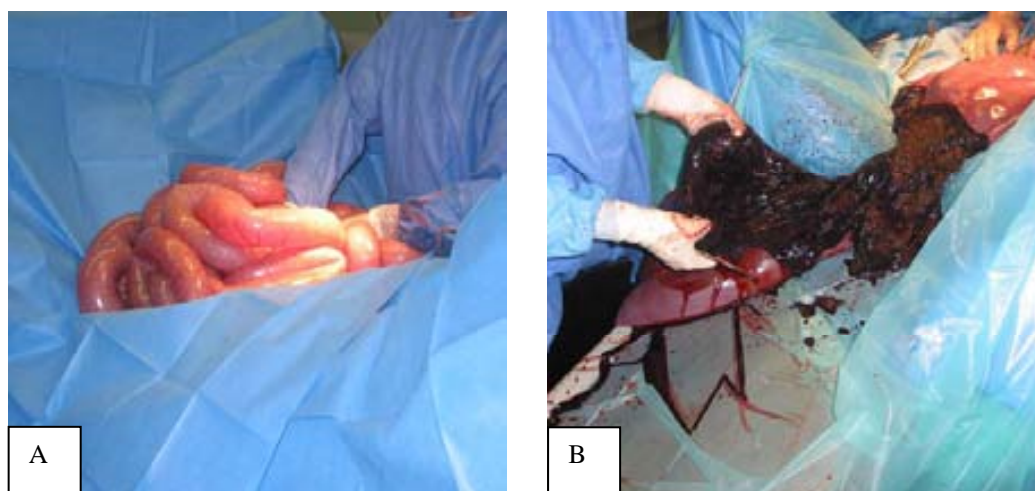


Figura 8.- Patologías intestinales de algunos de los caballos incluidos en el estudio. A) Proceso obstructivo simple de intestino delgado. B) Proceso estrangulante de intestino grueso.

---

## 2. Efecto de la pre-medicación con salbutamol inhalado sobre la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos operados de cólico.

De los 127 caballos inicialmente incluidos en el estudio, 9 fueron excluidos: 2 yeguas gestantes, 1 caballo con neumonía, 1 con torsión hepática, 4 caballos con hipotensión que no se pudo resolver, y 1 caballo con hipercapnia severa. Finalmente, se incluyeron un total de 118 caballos que fueron clasificados, en función del diagnóstico intra-operatorio y del tratamiento recibido, en uno de los siguientes grupos: grupo obstructivo control, *CO* (n=30), grupo obstructivo salbutamol, *SO* (N=27), grupo isquémico control, *CI* (n=30) y grupo isquémico salbutamol, *SI* (n=31).

Las características de sexo, peso y edad fueron las mismas en todos los grupos (Tabla 6), y la raza más representativa en todos ellos fue el caballo pura raza español (Tabla 7). El diagnóstico intra-operatorio de todos los grupos se describe en la Tabla 8. De los caballos diagnosticados de procesos de tipo isquémico, 15 caballos del grupo control y 12 del grupo salbutamol requirieron la realización de enterectomías y anastomosis.

Los valores de leucocitos sanguíneos pre-operatorios pudieron ser determinados en 57 de los 118 caballos: 27 controles y 30 pre-medicados con salbutamol. En ambos grupos los valores de leucocitos en sangre fue superior en el grupo isquémico que en el grupo obstructivo, aunque sin significación estadística: *OC*,  $6741 \pm 602$  (n = 14) vs *IC*,  $8288 \pm 970$  (n = 13) (p = 0,18), *OS*  $7548 \pm 1161$  (n = 13) vs *IS*,  $9895 \pm 948$  (n = 17) (media  $\pm$  ES; p = 0,12).

De los caballos controles, 25/60 presentaron  $PaO_2$  inferiores a 80 mmHg, mientras que la hipoxemia se detectó en 15/58 caballos pre-medicados con salbutamol (p = 0,06). Entre los caballos pre-medicados con salbutamol, la  $PaO_2$  del grupo *SI* fue significativamente superior a la del grupo *CI*, pero no se encontraron diferencias entre el grupo *SO* y el grupo *OC* (p < 0,05 para la interacción; p < 0,01 para el diagnóstico) (Figura 9). La hipoxemia se detectó en 16 caballos del grupo *CI*, en 6 caballos del grupo *SI*, en 9 caballos del grupo *CO* y en 9 caballos del grupo *SO*.



La frecuencia cardiaca fue más elevada en los caballos pre-medicados con salbutamol que en los caballos control. No se encontraron diferencias significativas en el resto de parámetros analizados. Los resultados de las gasometrías, del K<sup>+</sup>, de la glicemia, de la temperatura y de las variables cardiovasculares determinadas a los 60 minutos de la inducción de la anestesia se muestran en la Tabla 9.

Respecto a los tratamientos intra-operatorios administrados, 46/60 del grupo control y 45/58 del grupo salbutamol recibieron dobutamina, 27/60 del grupo control y 32/58 del grupo salbutamol recibieron una infusión continua de lidocaína, y 14/60 del grupo control y 9/58 del grupo salbutamol recibieron hemohe®. Durante la anestesia se observó sudoración profusa en 8/58 caballos pertenecientes al grupo salbutamol.

Variable	Patología	Tratamiento	
		Control	Salbutamol
Sexo M/H	O	18/12	17/10
	I	21/9	23/8
Edad (años)	O	6,9 ± 0,7	9,7 ± 1,2
	I	9,7 ± 1,1	8,6 ± 1,0
Peso (kg)	O	448,7 ± 17,4	495,9 ± 12,7
	I	496,5 ± 11,0	501,0 ± 12,0

Tabla 6- Características demográficas de los caballos no pre-medicados (control) y de los pre-medicados con salbutamol (salbutamol). O, obstructivo; I, isquémico; M, macho; H, hembra. Valores expresados como media ± ES. Sin diferencias significativas en ninguna de las variables.

Raza	Obstructivos		Isquémicos	
	Control	Salbutamol	Control	Salbutamol
Pura raza español	12	12	12	17
Cruzado	7	8	5	8
Caballo de deporte centroeuropeo	3	3	4	3
Caballo de deporte español	-	2	2	2
Lusitano	-	-	2	-
Quarter	2	-	1	-
Árabe	3	-	1	-
Caballo de sangre fría	-	2	3	1
Haflinger	3	-	-	-
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>27</b>	<b>30</b>	<b>31</b>

Tabla 7- Distribución de razas de los caballos no pre-medicados (control) y de los pre-medicados con salbutamol (salbutamol) agrupados en función del diagnóstico quirúrgico.

Patología	Control	Salbutamol
Obstructivos		
Impactación/enterolito de intestino grueso	10	8
Desplazamiento de intestino grueso	4	1
Vólvulo/torsión de intestino grueso < 180°	4	10
Atrapamiento nefroesplénico	3	4
Impactación/enterolito de intestino delgado	8	4
Vólvulo de intestino delgado < 180°	1	-
Isquémicos		
Vólvulo de intestino delgado > 270°	13	4
Hernia inguinal	7	13
Vólvulo/torsión de intestino grueso > 270°	4	9
Lipoma estrangulante de intestino delgado	2	-
Hernia mesentérica de intestino delgado	2	-
Hernia de intestino delgado en foramen epiploico	2	4
Intususpección de colon	-	1

Tabla 8- Descripción de las patologías intestinales de los caballos no pre-medicados (control) y de los pre-medicados con salbutamol (salbutamol).

Variable	Patología	Tratamiento	
		Control	Salbutamol
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	O	219,8 ± 34,0	188,1 ± 30,2
	I	113,5 ± 16,1	195,5 ± 21,5*
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	O	54,0 ± 1,7	54,7 ± 1,6
	I	60,5 ± 2,0	59,9 ± 1,2
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> (%)	O	24,8 ± 1,8	29,4 ± 1,3
	I	34,2 ± 2,1	33,2 ± 1,5
pH (unidades)	O	7,29 ± 0,02	7,29 ± 0,01
	I	7,26 ± 0,01	7,26 ± 0,01
EB (mmol/L)	O	-0,3 ± 0,9	-0,0 ± 0,9
	I	0,8 ± 1,0	0,1 ± 0,9
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	O	26,3 ± 0,7	26,4 ± 0,8
	I	27,8 ± 0,9	27,4 ± 0,7
Hb (mg/dL)	O	10,2 ± 0,4	9,8 ± 0,5
	I	10,5 ± 0,7	10,9 ± 0,4
Fc (ppm)	O	39 ± 1	45 ± 3*
	I	40 ± 2	46 ± 3*
Pam (mmHg)	O	80 ± 3	78 ± 3
	I	77 ± 2	79 ± 3
K (mmol/L)	O	3,1 ± 0,1	2,9 ± 0,1
	I	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,1
Glucosa (mmol/L)	O	9,5 ± 0,6	9,2 ± 0,3
	I	10,5 ± 0,6	11,1 ± 0,6

Tabla 9. Valores del análisis de gases sanguíneos arteriales, fracción de espacio muerto (V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>), pH, exceso de base (EB), bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), hemoglobina (Hb), frecuencia cardíaca (Fc), presión arterial media (Pam), potasio (K<sup>+</sup>) y glicemia, determinados a los 60 minutos de la inducción de la anestesia de los caballos no pre-medicados (control) y de los pre-medicados con salbutamol (salbutamol). O, cólico obstructivo; I, cólico isquémico. Valores expresados como media ± ES.\*Diferencias significativas entre el grupo control y grupo salbutamol (p < 0,01).

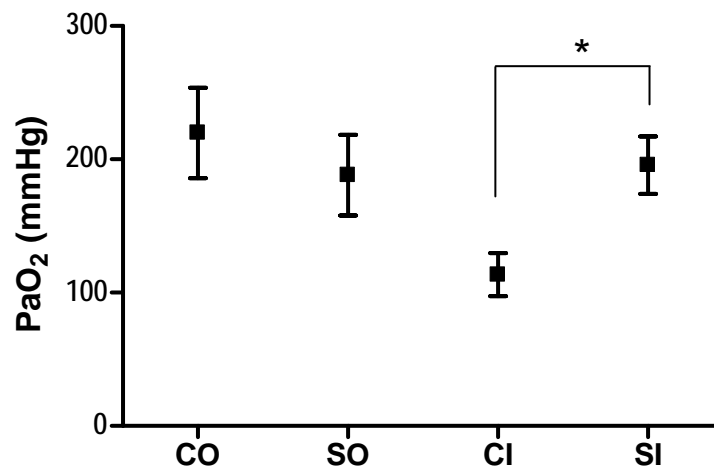


Figura 9. Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) de los grupos de caballos con patologías obstructivas e isquémicas no pre-medicados, comparada con la de los grupos con las mismas patologías pre-medicados con salbutamol. CO, obstructivo control; SO obstructivo salbutamol; CI, isquémico control; SI, isquémico salbutamol. Datos presentados como media ± ES. \* p < 0,01

---

### **3. Efecto de la hipoxemia intra-operatoria sobre el desarrollo de drenaje incisional en caballos operados de cólico.**

De los 118 caballos inicialmente incluidos en el estudio, 7 caballos fueron eutanasiados en el periodo intra-operatorio debido al mal pronóstico quirúrgico, 1 caballo fue eutanasiado en el periodo post-operatorio a causa de una fractura de mal pronóstico durante el periodo de recuperación, 12 caballos murieron o fueron eutanasiados dentro de las 2 primeras semanas del post-operatorio, 10 caballos necesitaron ser reintervenidos antes de los 15 días de la cirugía, y 4 caballos fueron excluidos por ser dados de alta antes de los 6 días de hospitalización. Finalmente, 84 caballos fueron incluidos en el análisis de factores de riesgo para el desarrollo de drenaje incisional.

Durante la hospitalización, 29 caballos (34,5 %) presentaron drenaje de la herida quirúrgica, de tipo purulento en 11 casos (13,09 %) y de tipo no purulento en los 18 restantes (21,4 %). Se realizaron cultivos microbiológicos de 10 casos, en los que se aislaron las siguientes bacterias: 4 *Escherichia coli*, 2 *Enterobacter cloacae*, 2 *Staphylococcus coagulasa* positivo, 1 *Proteus mirabilis* y 1 *Enterococcus faecium*. El tiempo medio para el desarrollo de la infección durante la hospitalización fue de  $6,7 \pm 0,3$  días (media  $\pm$  ES). El número de animales con drenaje de la herida aumentó hasta 34 (40,4 %) cuando se incluyeron los caballos en los que se diagnosticó la infección, en este caso de tipo purulento, después del alta hospitalaria.

Debido al bajo número de animales de razas diferentes a la pura raza española, todas se agruparon para poder ser comparadas con la raza más prevalente. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la distribución de la raza, la edad, el peso y el sexo entre los caballos que se infectaron y los que no se infectaron (tabla 10). Tampoco hubo diferencias significativas en los resultados de las analíticas pre-operatorias entre los dos grupos de caballos (los valores de hematocrito y de proteínas plasmáticas corresponden al periodo pre-anestésico, y los valores de leucocitos corresponden al hemograma en el momento del ingreso) (Tabla 11).

Los procesos que se diagnosticaron con mayor frecuencia fueron las obstrucciones no estrangulantes de intestino grueso (36/84; 42,8 %), seguidos por las

---

obstrucciones estrangulantes de intestino delgado (29/84; 34,5 %), las obstrucciones estrangulantes de intestino grueso (10/84; 11,9 %) y las obstrucciones no estrangulantes de intestino delgado (9/84; 10,7 %). Se practicaron enterotomías en 28 caballos (33,3 %) y enterectomías en 20 caballos (23,8 %). El tipo de cirugía no tuvo ninguna influencia sobre el desarrollo de drenaje incisional (Tabla 12).

Los valores de PaO<sub>2</sub> obtenidos de la muestra de sangre arterial a los 60 minutos de la inducción de la anestesia fueron significativamente inferiores en los caballos que desarrollaron posteriormente infección de la herida que en los caballos que no tuvieron infección ( $p = 0,01$ ) (Figura 10). La PaCO<sub>2</sub>, el pH, el EB, el HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, la glicemia y la temperatura determinados en el mismo tiempo anestésico no variaron significativamente entre los caballos infectados y los no infectados (Tabla 13).

Aunque el tiempo medio de anestesia fue más prolongado en el grupo de caballos con infección (185,5 ± 14,0 minutos) respecto al grupo de caballos sin infección (170,3 ± 9,6), la diferencia no resultó estadísticamente significativa (media ± ES;  $p = 0,37$ ).

El material utilizado para suturar el subcutáneo fue registrado en 77 caballos, siendo el ácido poliglicólico (safil®) el más empleado. Aunque la proporción de caballos con infección incisional fue mayor en los suturados con safil® (21/44) respecto a los suturados con PDS® (10/33), la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,12$ ).

La administración de guaifenesina (44/84; 52,3 %) o diazepam (40/84; 47,6 %) en el momento de la inducción no tuvo ningún efecto sobre la incidencia de infección ( $p = 0,21$ ). Los caballos que recibieron salbutamol (45/84; 53,6 %) como tratamiento pre-operatorio presentaron una menor incidencia de infección, pero sin significación estadística ( $p = 0,16$ ). El porcentaje de caballos que recibió penicilina y gentamicina (70/84; 83,3 %) como tratamiento antibiótico en el periodo post-operatorio fue mayor que el del que fue tratado exclusivamente con penicilina (14/84; 16,6 %) pero no se encontraron diferencias significativas respecto al tratamiento antibiótico recibido entre los caballos que se infectaron y los que no se infectaron ( $p = 0,6$ ), ni con ningún otro de los tratamientos administrados en los periodos intra-operatorio y post-operatorio (Tabla 14).

En el análisis de regresión logística la PaO<sub>2</sub> resultó ser la única variable predictora del riesgo de infección. Los animales en los que la PaO<sub>2</sub> fue inferior a 80 mmHg, tuvieron un riesgo 4,1 veces mayor de sufrir una infección de la herida quirúrgica (IC 95 %, 1,6-10,3). Aunque el tiempo anestésico no fue una variable asociada al riesgo de infección, sí se observó una mayor proporción de animales infectados con PaO<sub>2</sub> < 80 mmHg y tiempos anestésicos superiores a 2 horas (p = 0,06).

Variable	Infectados (n=34)	No infectados (n=50)
Sexo M/H	23/11	36/14
Edad (años)	7,5 ± 0,6	8,7 ± 0,8
Peso (kg)	490,0 ± 13,8	477,5 ± 11,2
Raza PRE/no PRE	14/20	21/29

Tabla 10- Características demográficas de los caballos con infección y de los caballos sin infección incisional. M, machos; H, hembras; PRE, pura raza español. Valores expresados como media ± ES. Sin diferencias significativas en ninguna de las variables.

Variable	Infectados (n=34)	No infectados (n=50)
Hematocrito (%)	35,9 ± 1,1	35,5 ± 1,0
Proteínas (g/dl)	6,5 ± 0,1	6,9 ± 0,1
Leucocitos (cells/ $\mu$ l)	7841 ± 784	8228 ± 578

Tabla 11- Resultados de las analíticas pre-operatorias de los caballos con infección y de los caballos sin infección incisional. Valores expresados como media ± ES. Sin diferencias significativas en ninguna de las variables. Leucocitos determinados en 22 caballos con infección y en 39 sin infección.

Variable	Infectados (n = 34)	No infectados (n = 50)
Tipo de obstrucción		
O/I	18/16	27/23
Tramo de intestino		
ID/IG	15/19	23/27
Procedimiento quirúrgico		
En/Entc	12/8	16/12

Tabla 12- Tipo de obstrucción, tramo de intestino afectado y procedimiento quirúrgico de los caballos con infección y de los caballos sin infección incisional. O, obstructivo; I, isquémico; ID, intestino delgado; IG, intestino grueso; En, enterotomía; Entc, enterectomía. Sin diferencias significativas en ninguna de las variables.

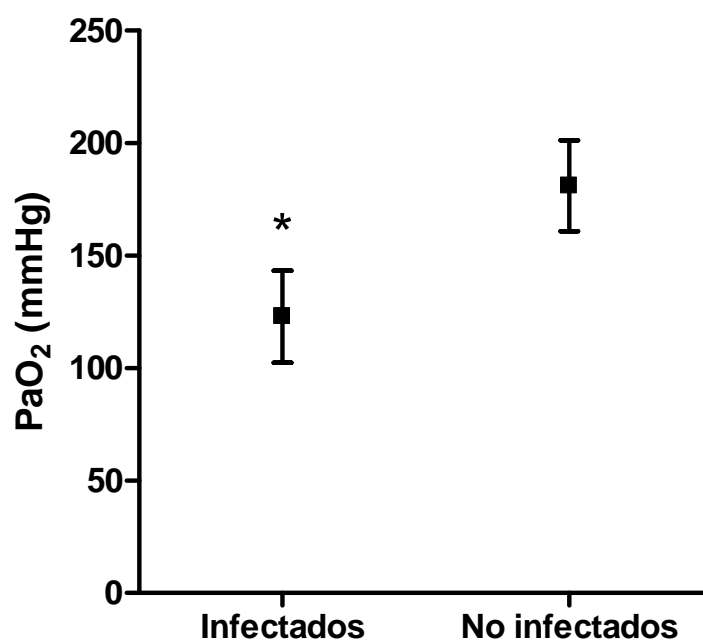


Figura 10. Presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) de los caballos que desarrollaron y de los que no desarrollaron drenaje de la incisión. Datos presentados como media  $\pm$  ES. \*  $p < 0,01$



Variable	Infectados	No infectados	p valor
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	122,9 ± 20,4	181,0 ± 20,1	0,01
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	57,8 ± 1,4	57,2 ± 1,3	0,7
pH (unidades)	7,28 ± 0,01	7,27 ± 0,01	0,6
EB (mmol/L)	0,4 ± 0,8	0,3 ± 0,6	0,9
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)	27,3 ± 0,7	27,1 ± 0,6	0,8
Hb (mg/dL)	9,9 ± 0,4	10,3 ± 0,3	0,5
Glucosa (mmol/L )	9,0 ± 0,4	10,1 ± 0,3	0,06
Pam (mmHg)	80 ± 3	78 ± 2	0,5
T <sup>a</sup> (°C)	36 ± 0,2	35,9 ± 0,2	0,7

Tabla 13. Valores del análisis de gases sanguíneos arteriales, pH, exceso de base (EB), bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), hemoglobina (Hb), glucosa, presión arterial media (Pam), y temperatura (T<sup>o</sup>), determinados a los 60 minutos de la inducción de la anestesia de los caballos con infección y de los caballos sin infección incisional. Valores expresados como media ± ES.

Fármacos	Infectados (n = 34)	No infectados (n = 50)	p valor
<b>Fármacos intra-operatorios</b>			
Dobutamina si/no	25/9	38/12	0,7
Lidocaína si/no	17/17	24/26	0,8
Hemoheh si/no	4/28	6/44	0,9
<b>Fármacos post-operatorios</b>			
Gentamicina si/no	29/5	41/9	0,6
Fenilbutazona si/no	10/22	16/34	0,9
Dmso si/no	26/7	34/16	0,3
Heparina fragm si/no	18/14	29/21	0,3
Lidocaína si/no	7/26	8/42	0,5
Hemoheh si/no	5/29	10/40	0,5

Tabla 14- Medicaciones administradas en el periodo intra-operatorio y post-operatorio en los caballos con infección y en los caballos sin infección incisional.



# **DISCUSIÓN**



---

## DISCUSIÓN

### 1. Incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos anestesiados en posición dorso-ventral y su relación con la gravedad de la patología intestinal.

La hipoxemia es una de las principales complicaciones descritas en anestesia equina, por lo que son numerosas las investigaciones destinadas a hallar terapias efectivas que permitan su prevención y tratamiento. Sin embargo, son escasos los estudios publicados sobre la incidencia de hipoxemia en caballos anestesiados a nivel hospitalario: un único estudio prospectivo de cirugía electiva, dos estudios retrospectivos de cirugía de cólico y dos estudios retrospectivos sobre ambos tipos de intervenciones.

En los estudios referidos, aparte de variables como el tipo de cirugía y la posición del caballo durante la anestesia, destaca la diferencia de criterio entre autores en el valor límite de PaO<sub>2</sub> que determina la hipoxemia. Así, algunos autores establecen la hipoxemia cuando la PaO<sub>2</sub> es inferior a 80 mmHg,<sup>1,3,4</sup> y otros incluyen como hipoxémicos los caballos con valores de PaO<sub>2</sub> por debajo de 60 mmHg. Los resultados de estas publicaciones y los del presente estudio se encuentran resumidos en la Tabla 15. Para facilitar su comparación en la tabla se incluyen también los resultados obtenidos en nuestro estudio del porcentaje de caballos con valores de PaO<sub>2</sub> inferiores a 60 mmHg. Por otro lado, la mayor parte de las investigaciones son de carácter retrospectivo, lo que dificulta en gran medida la comparación de los resultados, ya que cuestiones metodológicas no estandarizadas podrían influir sobre los valores de PaO<sub>2</sub> por ejemplo, la variación en el momento de la determinación de la gasometría, la utilización de diferentes anestésicos, la aparición de hipotensión o el empleo de ventilación mecánica.

En el presente estudio se estandarizaron las siguientes variables: la utilización de un mismo protocolo anestésico, el momento de determinación de la gasometría, el uso de ventilación mecánica y la exclusión de los animales con hipotensión en el momento de la obtención de la muestra de sangre arterial. Se acordó que el estudio gasométrico tuviera lugar a los 60 minutos de la inducción anestésica, fundamentalmente por tres razones: alcanzar la máxima concentración de O<sub>2</sub> inspirado después de la conexión al circuito anestésico,<sup>1</sup> permitir la estabilización de las

---

variables cardiovasculares y respiratorias tras el inicio de la anestesia inhalatoria y finalmente conseguir la liberación de la presión abdominal tras el inicio de la laparotomía en los caballos operados de cólico. También se decidió ventilar a presión positiva a todos los caballos desde el inicio de la anestesia para evitar la hipercapnia intra-operatoria habitual, especialmente en caballos con cólico mantenidos en ventilación espontánea (38%).<sup>86</sup> El uso de VPPI permite asegurar la ventilación minuto y conseguir niveles de normocapnia, lo que previene la disminución de la PaO<sub>2</sub> secundaria al incremento de la PaCO<sub>2</sub>, además de evitar la aparición de las consecuencias hemodinámicas de la hipercapnia (aumento del gasto cardiaco, hipertensión, alteraciones de la RVP) que se habrían producido en algunos animales, dificultando la comparación de los resultados.<sup>2,278</sup> En último lugar, la exclusión de los caballos que presentaron hipotensión en el momento de la obtención de la muestra se fundamenta en el hecho que la disminución severa del gasto cardiaco debe considerarse como posible causa de hipoxemia. Aunque el gasto cardiaco no se monitorizó (debido a que no es un procedimiento que pueda realizarse de forma rutinaria en caballos) los animales incluidos en el estudio que habían presentado hipotensión antes de la gasometría normalizaron sus valores después de la administración de dobutamina, fármaco con un conocido efecto inotrópico, lo cual habría permitido restablecer el gasto cardiaco y la presión arterial.

Comparativamente, la incidencia de hipoxemia en caballos operados de procedimientos de tipo electivo en posición de decúbito dorsal en el presente estudio es inferior a la obtenida en el trabajo prospectivo de Day y cols. (1995). Aunque también en el citado estudio los caballos se ventilaron mecánicamente y se excluyeron caballos con hipotensión, el número de caballos incluidos fue menor y el momento de determinación de la muestra fue posterior al nuestro (minuto 100). Por su parte en el estudio retrospectivo de Hubbell y cols. (1986), en el que se incluyó todo tipo de procedimientos quirúrgicos realizados en posición de decúbito dorsal, un 13% de caballos presentó valores de PaO<sub>2</sub> inferiores a 100 mmHg, mientras que la incidencia total de hipoxemia (< 80 mmHg) en nuestro estudio fue del 28%. En el citado estudio el número de animales incluidos fue considerablemente superior, pero no se especificaron ni el número de caballos operados de cólico, ni el momento de determinación de la muestra, ni el tipo de ventilación utilizada. El estudio de Whitehair y cols. (1999), en el que también se evaluaron conjuntamente cirugías electivas y de cólicos, determinó una incidencia general del 12%. En el citado estudio, aunque el

---

número de animales era mayor, sólo un tercio de ellos fue operado de cólico e incluía, además, caballos en posición de decúbito lateral. En este estudio retrospectivo, en el que se analizó la relación de diferentes variables con los valores de PaO<sub>2</sub> se identificaron como factores predictores de hipoxemia: las cirugías de emergencia (aunque no el tipo de procedimiento quirúrgico) y la posición, confirmando que la posición de decúbito dorsal se relaciona con una mayor incidencia de hipoxemia, coincidiendo con los estudios de Hubbell y cols. (1986) y de Day y cols. (1995).

Referente a la incidencia de hipoxemia en caballos con cólico, los resultados obtenidos en nuestro estudio son similares a los publicados previamente por Pascoe y cols. (1983), y superiores a los de Trim y cols. (1989). Aunque estos dos autores describen la hipoxemia (junto con la hipotensión y la hipercapnia) como una de las complicaciones anestésicas más frecuentes en caballos con cólico, ningún estudio hasta ahora había comparado su incidencia con la de la cirugía electiva en caballos colocados en la misma posición. Los resultados de nuestro estudio confirman que la incidencia de hipoxemia es mayor en caballos operados de cólico que en caballos operados por otro tipo de cirugía cuando están colocados en la misma posición y bajo las mismas condiciones anestésicas.

Con respecto a las otras variables como el peso, el sexo y la edad que el estudio de Whitehair identificó como predictoras de hipoxemia, en nuestro estudio el peso y el sexo fueron similares en los dos grupos de cirugía. Sin embargo, la edad de los caballos operados de cólico fue superior a la de los de cirugía electiva, hecho que explicaría una mayor incidencia de hipoxemia en edades más avanzadas. Los cambios degenerativos asociados a la edad podrían relacionarse con alteraciones en la función pulmonar, pero la diferencia de edad de los caballos del estudio, aunque estadísticamente significativa, clínicamente parece poco relevante.

Las principales causas que podrían condicionar la aparición de hipoxemia intraoperatoria en los caballos con cólico son: la dificultad para ventilar (debido al aumento de la presión intrabdominal), el deterioro de la función cardiovascular (por hipovolemia) y el deterioro de la función cardiopulmonar (secundaria a la endotoxemia). Las diferencias en las variables cardiovasculares y en las analíticas entre los grupos de cirugía electiva y de cólico, como el aumento de la frecuencia cardiaca, de la glicemia, la acidosis metabólica y la hemoconcentración, evidencian el deterioro del estado

---

metabólico de los caballos del grupo cólico. A pesar de que únicamente se incluyeron en el estudio caballos normotensos, la presión arterial media del grupo cólico fue inferior a la del grupo control. Se ha demostrado que la estabilización de la función cardiovascular con dopamina no tiene efecto alguno sobre la hipoxemia que se desarrolla en caballos tras la inducción experimental de endotoxemia,<sup>92</sup> por lo que parece poco probable que las diferencias de presión arterial entre ambos grupos pudiesen explicar algún efecto sobre la PaO<sub>2</sub>.

A pesar del carácter retrospectivo de los estudios citados, todo parece indicar que la gran divergencia en la incidencia de hipoxemia puede ser debida también a diferencias existentes entre hospitales en cuanto al manejo médico, al procedimiento anestésico y/o a las patologías de los caballos incluidos. El tipo de patología podría ser un factor determinante, por lo que uno de los objetivos del presente estudio era comparar la incidencia de hipoxemia entre caballos con patologías obstructivas simples y con patologías obstructivas isquémicas. Según nuestros resultados, la hipoxemia es más frecuente en los animales con patologías de tipo isquémico. No se encontraron diferencias significativas en los valores de presión arterial y de frecuencia cardiaca entre los dos grupos, a pesar de que las patologías de tipo isquémico se asocian a un mayor deterioro de la función cardiovascular. El hecho que no aparezcan diferencias significativas en dichas variables hemodinámicas se debe a que los caballos fueron anestesiados después de su estabilización de forma intensiva, y a que sólo se incluyeron en el estudio aquellos animales en los que la hipotensión se pudo resolver intra-operatoriamente mediante el uso de dobutamina y fluidoterapia.

La causa más probable de un peor intercambio gaseoso en los caballos con patologías isquémicas (teniendo en cuenta que todos los caballos recibieron una concentración de oxígeno próxima al 100%) es un aumento de la fracción de cortocircuito y de las zonas con un bajo V/Q.<sup>82,279</sup> Estas alteraciones en este grupo de caballos se habrían originado por la presencia de endotoxemia y el consiguiente daño pulmonar y la inhibición de la VPH, de igual modo que sucede en caballos y en otras especies tras la administración de endotoxinas, así como en pacientes sépticos.<sup>111,89,121</sup> En estos casos la hipoxemia es debida a la lesión endotelial de los vasos sanguíneos pulmonares, al aumento de la permeabilidad vascular, al cierre de los alvéolos y a la distribución anormal del flujo sanguíneo, secundaria a edema intersticial y a microembolismos.<sup>280</sup> Una de las principales limitaciones del presente



---

estudio es que no se dispuso de la determinación de la concentración de endotoxinas, por lo que no podemos confirmar que el grado de endotoxemia fuese mayor en el grupo isquémico que en el grupo obstructivo, a pesar de que el 50% de animales del grupo isquémico requirió la realización de enterectomía. Sin embargo, otros autores sí han demostrado que las patologías de tipo estrangulante van asociadas a un mayor grado de endotoxemia y de liberación de mediadores de la inflamación.<sup>99,100</sup>

Todos los caballos del estudio se ventilaron para mantener niveles parecidos de  $\text{CO}_2\text{Et}$  pero, a pesar de ello, el grupo de caballos con patología isquémica presentó valores de  $\text{PaCO}_2$  más elevados que los del grupo obstructivo, indicando que una mayor parte de la ventilación habría sido dirigida hacia zonas sin perfusión en los caballos con patologías más graves, causando un aumento de la diferencia alveolo-arterial de  $\text{CO}_2$  y de la fracción de espacio muerto. El aumento de la fracción del espacio muerto también se ha observado en las fases iniciales del ARDS en humanos adultos y en niños ventilados mecánicamente, siendo reflejo de la extensión del daño vascular pulmonar y estando asociado a un peor pronóstico.<sup>277,281</sup>

Una diferencia destacable entre los centros hospitalarios es la forma en la que los caballos son transportados al quirófano. Los estudios de McDonell (1974) demostraron que, durante la anestesia general, el volumen pulmonar del caballo se reduce hasta el nivel en el cual se produce el cierre de las vías aéreas y que el volumen se reduce todavía más cuando las 4 extremidades se juntan, después de la inducción anestésica para transportar el caballo al quirófano colgado de una grúa.<sup>282</sup> El estudio de Trim y cols. (1989), en el que se obtuvo la menor incidencia de hipoxemia, especifica que los caballos no fueron transportados de este modo, sino que fueron inducidos directamente sobre una mesa basculante (Figura 11). Recientemente esta misma autora demostró el efecto negativo que tiene sobre la  $\text{PaO}_2$  el hecho de colgar el caballo de una grúa,<sup>276</sup> por lo que probablemente este factor se debería considerar al comparar la prevalencia de hipoxemia en los diferentes estudios.

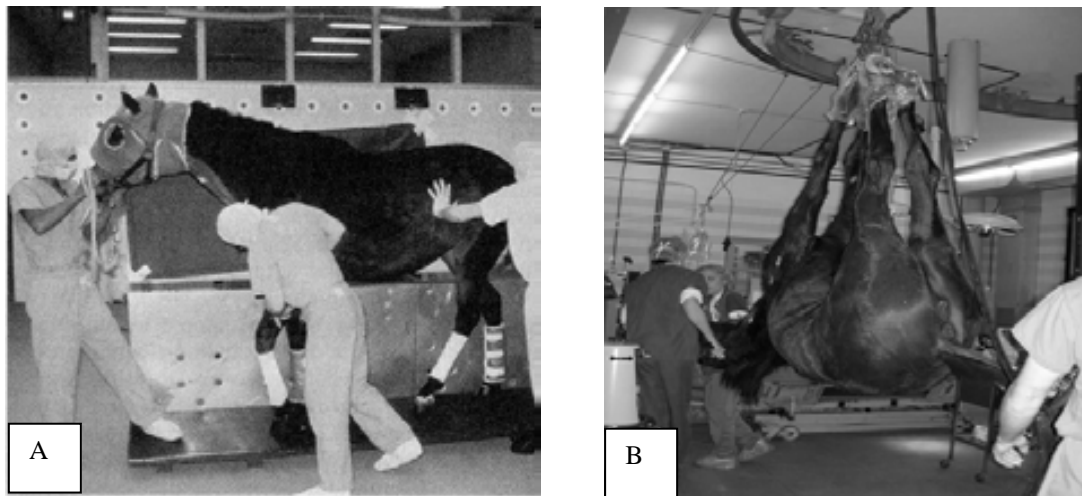


Figura 11.- Diferentes métodos de inducción y transporte al quirófano del caballo anestesiado. A) Inducción y transporte mediante una mesa basculante. B) Transporte a través de una grúa.

	<i>Pascoe y cols.</i> <sup>86</sup>		<i>Hubbell y cols.</i> <sup>283</sup>		<i>Trim y cols.</i> <sup>87</sup>	<i>Whitehair y cols.</i> <sup>1</sup>	<i>Day y cols.</i> <sup>63</sup>			<i>Costa-Farré y cols.</i>	
	1983		1986		1989	1999	1995			2011	
<b>Diseño del estudio</b>	Retrospectivo		Retrospectivo		Retrospectivo	Retrospectivo	<b>Prospectivo</b>			<b>Prospectivo</b>	
<b>Nº de animales</b>	n=124	n=105	n=244	n=489	n=175	n=1610	n=20	n=20	n=20	n=55	n=60
<b>Tipo de cirugía</b>	Cólico	Cólico	Cólico Electiva	Electiva	Cólico	Cólico (n=32%) Electiva(n=68%)	Electiva	Electiva	Electiva	Electiva	Cólico
<b>Posición</b>	Dorsal	Dorsal	Dorsal	Lateral	Dorsal	Dorsal y Lateral	Dorsal	Dorsal	Lateral	Dorsal	Dorsal
<b>Ventilación</b>	Ve	VPPI	ND	ND	VPPI	Ve y VPPI	VPPI	Ve	Ve	VPPI	VPPI
<b>Incidencia</b>											
<b>PaO<sub>2</sub>&lt;60</b>	<b>14%</b>	<b>19%</b>			<b>4,5%</b>		<b>20%</b>	<b>35%</b>	<b>5%</b>	<b>5,4%</b>	<b>20%</b>
<b>PaO<sub>2</sub>&lt;80</b>					<b>8,6%</b>	<b>12%</b>				<b>14,5%</b>	<b>41%</b>
<b>PaO<sub>2</sub>&lt;100</b>			<b>13%</b>	<b>0,8%</b>							
<b>Tiempo de análisis</b>	ND	ND	ND	ND	ND	5-470 min	100 min	100min	100min	60 min	60 min

Tabla 15- Resumen de los estudios que han determinado la incidencia de hipoxemia en caballos. n, número de animales; Ve, ventilación espontánea; VPPI, ventilación a presión positiva intermitente; ND, no determinado.

---

## **2. Efecto de la pre-medicación con salbutamol inhalado sobre la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos operados de cólico.**

Son varios los estudios, tanto clínicos como experimentales, que demuestran los efectos potencialmente beneficiosos del tratamiento inhalado con salbutamol en pacientes humanos y en animales con diferentes patologías no obstructivas del sistema respiratorio. Aunque el uso de este fármaco en anestesia se limita a la prevención de la broncoconstricción asociada a la hiper-reactividad bronquial o a enfermedades de tipo obstructivo en la especie humana, un estudio clínico en caballos ha demostrado que la administración inhalada de salbutamol es efectiva para tratar la hipoxemia en el 92% de los casos cuando esta complicación aparece en el periodo intra-operatorio; la mayor parte de caballos incluidos en este trabajo habían sido anestesiados para ser operados de cólico.<sup>85</sup>

En nuestro estudio la administración de salbutamol se realizó en el periodo pre-operatorio, con el fin de prevenir la aparición de hipoxemia durante el periodo intra-operatorio en caballos con diferentes tipos de cólico. Según nuestros resultados, la administración pre-anestésica tiene un efecto preventivo únicamente en caballos con patología intestinal de tipo isquémico. Según los resultados del primer estudio, la incidencia de hipoxemia intra-operatoria es mayor en caballos con este tipo de procesos comparada con la de los obstructivos,<sup>284</sup> diferencia que desaparecería tras la administración pre-anestésica de salbutamol. Por tanto, es probable que la administración preventiva no disminuya el riesgo de hipoxemia causada por la disminución del volumen pulmonar y la formación de atelectasias que se produce durante la anestesia general, especialmente en caballos en decúbito dorsal, ya que de ser así, la prevención de la hipoxemia se habría observado en los dos grupos. Todo parece indicar que la administración pre-operatoria de salbutamol habría actuado evitando la progresión de un mayor daño pulmonar asociado a la anestesia y al uso de ventilación mecánica en los animales con patologías más graves. El daño pulmonar y el correspondiente deterioro del intercambio gaseoso asociado al uso de ventilación mecánica han sido demostrados en modelos experimentales de endotoxemia.<sup>43,139</sup>

Son varios los mecanismos de acción del salbutamol que podrían haber evitado un mayor deterioro de la oxigenación en los animales con patologías isquémicas: el

---

aumento de producción de surfactante, la eliminación del exceso de fluido alveolar o el efecto antiinflamatorio. Aunque en el presente estudio no se midieron los niveles de citocinas ni de neutrófilos del espacio alveolar, varias investigaciones de daño pulmonar directo e indirecto realizadas con diferentes modelos experimentales han demostrado que los  $A\beta_2$  reducen el secuestro de neutrófilos pulmonares cuando el fármaco se administra de forma preventiva,<sup>211,214,285,286</sup> inhibiendo la activación de estas células en el pulmón y la consiguiente cascada de liberación de mediadores, los cuales juegan un papel importante en la alteración de la función pulmonar inducida por la endotoxemia.

No es posible determinar a través de nuestro estudio el mecanismo de acción del salbutamol responsable de la prevención de la hipoxemia intra-operatoria, puesto que su efecto sobre la oxigenación puede deberse a una mejor ventilación y/o perfusión pulmonar,<sup>56</sup> para lo que habría sido necesario realizar mediciones de la relación V/Q, de la mecánica ventilatoria y de la hemodinámica pulmonar. En el estudio de Robertson y cols. (2002), en el que tampoco se investigó el mecanismo de acción del salbutamol inhalado, se atribuyó el incremento de la  $PaO_2$  al efecto broncodilatador de este fármaco, que habría permitido reabrir pequeñas vías aéreas en zonas pulmonares perfundidas. En dicho estudio la administración de salbutamol no produjo cambio alguno en la presión arterial ni en la frecuencia cardiaca, lo que indicaría, según sus autores, que el efecto del salbutamol sobre la oxigenación arterial era debido a la acción local del fármaco y no a un efecto sistémico.

Algunos estudios, en los que se han llevado a cabo determinaciones hemodinámicas y de mecánica ventilatoria, han atribuido el incremento de la  $PaO_2$  a diferentes mecanismos de acción del salbutamol. Palmieri y cols. (2006) estudió el efecto de la inhalación del salbutamol sobre la mecánica ventilatoria, la cantidad de fluido transvascular pulmonar, la fracción de cortocircuito y la ratio  $PaO_2/FiO_2$  en un modelo de daño pulmonar agudo en la oveja. En este estudio se atribuyó el efecto beneficioso del salbutamol sobre la función pulmonar a la disminución de la permeabilidad microvascular pulmonar y a la mejor eliminación de fluidos por el epitelio pulmonar, así como a la acción del salbutamol sobre la musculatura lisa bronquial, que habría permitido la dilatación de bronquiolos y la apertura progresiva de alvéolos, consiguiendo un intercambio de oxígeno más eficiente.

---

Al analizar de forma independiente los diferentes efectos del salbutamol parece no existir una relación directa entre la broncodilatación y la oxigenación, ya que el deterioro del intercambio de gases depende principalmente de alteraciones que se producen a nivel periférico.<sup>287,288</sup> La relación entre la broncodilatación y el intercambio de gases ha sido investigada experimentalmente en pacientes humanos mediante la administración de PAF, un fosfolípido de bajo peso molecular con un papel relevante en la patogénesis del daño pulmonar agudo.<sup>101,289</sup> En este estudio se comparó el efecto de la administración preventiva de salbutamol inhalado con la de bromuro de Ipatropio, fármaco anticolinérgico con efectos únicamente broncodilatadores. El bromuro de Ipatropio previno la broncosconstricción sin afectar la oxigenación arterial,<sup>195</sup> mientras que el salbutamol bloqueó todos los efectos inducidos por el PAF (aumento de la resistencia de la vía respiratoria y disminución de la oxigenación arterial), por lo que se supone que su acción sobre el intercambio gaseoso es debida a la modulación de mediadores de la inflamación (que alterarían la permeabilidad del endotelio vascular) y al efecto vasodilatador sobre la circulación bronquial (que disminuiría la presión hidrostática de la red capilar de la vía aérea y la subsiguiente exudación plasmática). Se ha demostrado que la inducción experimental de endotoxemia en caballos y ovejas causa la exposición de la circulación pulmonar a un gran número de mediadores, lo que deriva en el desarrollo de vasoconstricción y de hipertensión pulmonar, en la oclusión de la microvasculatura pulmonar y en la formación de edema intersticial.<sup>290,291</sup> Es probable que los mecanismos anteriormente citados fuesen parcialmente responsables de los efectos preventivos del salbutamol observados en los caballos con patologías isquémicas del presente estudio.

En pacientes con ARDS, en los que la hipertensión pulmonar es también característica tanto en fases iniciales como en tardías, se recomienda el uso de vasodilatadores selectivos inhalados, pero se desaconseja su administración sistémica por el hecho de actuar en todos los vasos pulmonares (en los ventilados y en los no ventilados), de aumentar la fracción de cortocircuito y de empeorar la oxigenación.<sup>292</sup> La administración de  $A\beta_2$ , como sucede con otros vasodilatadores de efecto sistémico, podría causar ocasionalmente una disminución en la  $PaO_2$ .<sup>293</sup> El empeoramiento de la oxigenación tras la administración sistémica de  $A\beta_2$  en caballos anestesiados también ha sido demostrada. En el estudio de Dodam y cols. (1993) la administración intravenosa de clenbuterol aumentó la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco, y disminuyó la resistencia vascular sistémica y la resistencia vascular pulmonar, dando

---

como resultado el incremento en la fracción de cortocircuito y el empeoramiento del intercambio gaseoso, efectos adversos que probablemente no aparecerían tras la administración inhalada de salbutamol.

Las dosis de salbutamol utilizadas en el presente estudio se basan en las utilizadas previamente por Robertson y cols. (2002). En nuestro estudio, como en el anterior, no se detectaron diferencias en la presión arterial, pero a diferencia del citado estudio, en nuestro caso, sí observamos una mayor frecuencia cardiaca en los caballos pre-medicados con salbutamol. Debido a que la mayor parte de caballos recibió dobutamina, el efecto del salbutamol sobre estos parámetros hemodinámicos es difícil de interpretar.

Por otro lado, el estudio de Robertson y cols. (2002) describía como efecto adverso la aparición de sudoración profusa en el 70% de animales, pero en nuestro estudio sólo se observó en el 14% de los caballos. En nuestro caso la administración se realizó mediante aerosol con una máscara facial, a diferencia del estudio citado, en el que se administró a través del tubo endotraqueal, hecho que explicaría que el salbutamol alcanzara los alvéolos de forma más efectiva.<sup>85</sup> Otras de las diferencias entre los dos trabajos son la posición y el tipo de ventilación en el momento de la administración del salbutamol; en nuestro estudio los caballos estaban de pie y ventilaban espontáneamente, mientras que en el estudio de Robertson y cols. (2002) estaban en supino y con VPPI, por lo que es probable que el salbutamol se distribuyera en diferentes zonas pulmonares, causando variaciones en la absorción y en la efectividad (Figura 12).

Referente a otros efectos adversos del salbutamol inhalado descritos en otras especies, como la hipocalemia y la hiperglicemia, en nuestro estudio no se apreciaron diferencias en los niveles de potasio ni de glucosa entre los caballos que recibieron salbutamol y los que no. Debido a que no era el objetivo de esta investigación determinar el efecto de este fármaco sobre los niveles de potasio, los resultados obtenidos son difíciles de interpretar, ya que algunos caballos recibieron soluciones compensadas con electrolitos antes de la inducción anestésica. Además, la medición de K y glucosa fue realizada una hora después de la administración del salbutamol, por lo que la alteración de estos parámetros podría haberse producido sin ser detectada.

El estudio de Bailey y cols. (1999) en el que se midió el efecto de este fármaco sobre diferentes electrolitos a los 5 minutos de su administración, utilizando las mismas dosis en caballos sanos de deporte, tampoco se observaron cambios en el ionograma. Serían necesarios más estudios para determinar con mayor precisión el efecto del salbutamol sobre estos parámetros en esta especie.

Finalmente, con los resultados del presente estudio no es posible concluir que el efecto de la administración de salbutamol sobre la  $PaO_2$  se mantuviese durante todo el tiempo quirúrgico, debido a que la determinación de gases arteriales fue realizada en un único tiempo anestésico. El inicio del efecto broncodilatador del salbutamol inhalado en caballos se produce a los 5 minutos y tiene una duración de 3 horas,<sup>149</sup> mientras que el efecto antiinflamatorio, determinado en otras especies, parece ser más prolongado que el efecto broncodilatador.<sup>294</sup> Únicamente se encuentran descritas dosificaciones para pacientes humanos con daño pulmonar agudo y ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, en las que la administración periódica cada 4 horas demostró ser la pauta más efectiva.<sup>163</sup>

Son necesarios más estudios que permitan confirmar los resultados obtenidos en el presente trabajo, así como determinar el mecanismo de acción, la dosis y la frecuencia de administración más adecuadas para los períodos intra- y post-operatorios en caballos con cólico.

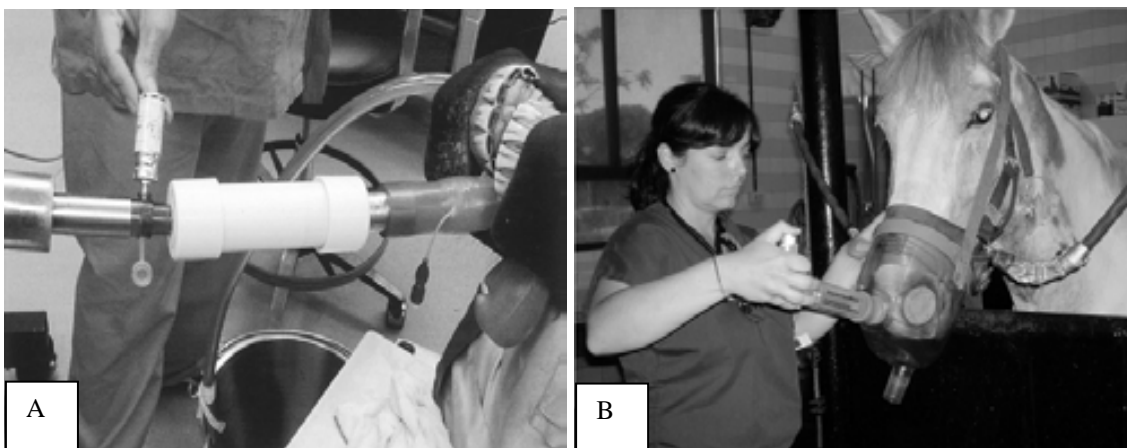


Figura 12.- Administración de salbutamol inhalado en caballos. A) Administración a través de un adaptador colocado entre el tubo endotraqueal y la conexión del circuito anestésico en el caballo anestesiado. B) Administración mediante una máscara de inhalación antes de la inducción anestésica.



---

### **3. Efecto de la hipoxemia intra-operatoria sobre el desarrollo de drenaje incisional en caballos operados de cólico.**

En el caballo, al igual que en otras especies, la incidencia de infección de la incisión varía en función del tipo de cirugía realizada. Por este motivo, los factores de riesgo más investigados en caballos operados de cólico han sido los relacionados con la cirugía. La importancia de estos factores ha sido demostrada en algunos estudios, aunque los resultados no siempre han sido corroborados por otros autores. Por ejemplo, en el estudio de Wilson y cols. (1995) la duración de la cirugía se confirmó como un factor de riesgo, pero no se detectó una mayor incidencia de infección en los animales con enterotomías; sin embargo, el estudio realizado posteriormente por Honnas y cols. (1997) evidenció todo lo contrario.

En cuanto a la incidencia de drenaje incisional, nuestros resultados son similares a los de otras investigaciones realizadas en caballos operados de cólico mediante laparotomía media ventral.<sup>238,249</sup> Aunque la confirmación de la infección mediante el cultivo del drenaje se llevó a cabo únicamente en una tercera parte de los caballos, la mayoría de autores considera que la presencia de drenaje incisional durante los primeros días es un indicador de infección posterior.<sup>236,237,249,250</sup> En nuestro trabajo la práctica de enterotomías y anastomosis no influyó en el desarrollo de drenaje incisional, ni el tiempo anestésico actuó como factor determinante, coincidiendo con los resultados publicados por French y cols. (2002). Otro de los factores quirúrgicos relacionados con la infección de la incisión, el tipo de sutura utilizado para cerrar el tejido subcutáneo,<sup>250</sup> fue valorado en nuestro análisis y se observó cierta tendencia a la infección con el uso de ácido poliglicólico, aunque no resultó significativo.

En el presente trabajo, coincidiendo con estudios previos, no se halló ninguna relación entre el drenaje incisional, el tratamiento recibido de antibióticos y/o antiinflamatorios y los datos laboratoriales pre-anestésicos.<sup>238, 243</sup> Un estudio reciente ha demostrado la correlación entre la infección y los valores elevados de proteínas totales en el momento de la admisión hospitalaria.<sup>248</sup> En nuestro análisis estadístico se incluyeron los valores de las proteínas totales y del hematocrito determinados en la pre-anestesia tras la estabilización del paciente, lo que podría explicar la diferencia en los resultados obtenidos.

---

Existen evidencias crecientes en medicina humana de que diferentes actos anestésicos o complicaciones aparecidas en el periodo peri-operatorio están relacionados con el posterior desarrollo de infecciones de la herida quirúrgica, especialmente aquellos que pueden interferir en el correcto aporte de O<sub>2</sub> a los tejidos.<sup>295-297</sup> Se ha sugerido que las complicaciones intra-operatorias que aparecen frecuentemente en caballos con cólico podrían contribuir, junto con factores quirúrgicos, a la infección de la herida; sin embargo, estos factores no habían sido investigados hasta el momento.

La hipoxemia fue una complicación anestésica frecuente en los caballos de nuestro estudio. El análisis estadístico de los datos demostró que los caballos que habían desarrollado hipoxemia en el periodo intra-operatorio presentaban hasta 4 veces más riesgo de sufrir drenaje incisional en el periodo post-operatorio. Según nuestros resultados, aunque el tiempo de cirugía en los caballos con drenaje incisional fue más prolongado que el de los caballos que no lo presentaron, esta diferencia no resultó significativamente superior. La diferencia aumentó, aunque sin llegar a alcanzar una significación estadística, cuando se compararon los tiempos anestésicos de los caballos que habían tenido hipoxemia intra-operatoria e infección y los que habían tenido hipoxemia y no se infectaron, indicando quizá que esta complicación mantenida más tiempo puede ser determinante para el desarrollo de infección. Aunque las infecciones se desarrollan días después de la cirugía, los periodos intra- y post-operatorio inmediatos son decisivos, ya que la disminución de la PaO<sub>2</sub> en estas fases es crítica para el establecimiento de la infección bacteriana.<sup>259,261</sup> La fracción de tiempo concreta en la que se adquiere la infección también ha sido recientemente evaluada en caballos por Klohnen y cols. (2009). En este estudio los cultivos de muestras recogidas de la zona de la incisión abdominal correspondientes a los periodos pre- e intra-operatorio raramente presentaron algún tipo de crecimiento bacteriano, demostrando la correcta preparación del campo quirúrgico y el mantenimiento de la técnica aséptica durante la cirugía. Sin embargo, la infección tendió a producirse en aquellos caballos que presentaron un crecimiento bacteriano significativo en las muestras recogidas después de la recuperación y dentro de las primeras 24 horas posteriores a la cirugía.<sup>232</sup>

Una de las limitaciones del presente trabajo es que no se determinó la duración de la hipoxemia en el periodo intra-operatorio, debido a que únicamente se analizaron

---

los resultados de las gasometrías realizadas a los 60 minutos después de la inducción de la anestesia. Tan solo se dispuso de una segunda gasometría en 20 de los 84 caballos que formaron parte del estudio, y los valores de PaO<sub>2</sub> obtenidos en esta segunda determinación fueron similares o inferiores a los de la primera. La anestesia general y la realización de laparotomías en decúbito dorsal producen efectos adversos sobre el sistema respiratorio, como son la reducción de la actividad diafragmática, la disfunción de los músculos respiratorios y cambios en la mecánica de la pared torácica, los cuales disminuyen el volumen pulmonar y favorecen la formación de atelectasias.<sup>26,298,299</sup> Estas atelectasias, junto con las alteraciones de la fisiología pulmonar secundarias a la endotoxemia, son las principales causas del deterioro del intercambio de gases que se produce durante la anestesia en caballos con cólico. Otros investigadores han demostrado que los caballos que desarrollan hipoxemia después de la inducción continúan hipoxémicos durante toda la anestesia hasta la recuperación de la posición esternal.<sup>30,273</sup>

El grado de oxigenación en el periodo post-operatorio de los caballos del presente estudio no fue monitorizado y ninguno de ellos recibió O<sub>2</sub> durante esta fase, por lo que no podemos asegurar que los niveles de PaO<sub>2</sub> se encontraran dentro de la normalidad durante las primeras 24 horas posteriores a la cirugía. Hasta el momento la administración de O<sub>2</sub> en el periodo post-operatorio no es un tratamiento que se efectúe de forma habitual en caballos. Por un lado, la monitorización continua de la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría no se realiza debido a que, a diferencia de lo que ocurre en otras especies que permanecen en decúbito durante el post-operatorio inicial, en este periodo el caballo se encuentra consciente y en estación dificultando la colocación de transductores en las mucosas. Por otro lado, existen pocos datos en la bibliografía que indiquen la necesidad de oxigenoterapia post-operatoria en esta especie. Un único estudio piloto realizado mediante gasometría ha demostrado recientemente la aparición de episodios de hipoxemia post-operatoria durante las primeras 48 horas posteriores a cirugías de cólico y/o después de anestesia prolongadas, aunque sus consecuencias clínicas no han sido determinadas.<sup>300</sup>

La hipoxemia en el periodo post-operatorio aparece en el 16%-50% de pacientes humanos operados de cirugía abdominal,<sup>301-303</sup> así como en el 20% de perros sanos después de ser operados de ovario-histerectomía.<sup>304</sup> En la especie humana la hipoxemia post-operatoria tardía se relaciona con el grado de atelectasia

---

que se produce durante la anestesia general. Estas atelectasias permanecen a lo largo de los primeros días del periodo post-operatorio y han sido reconocidas como uno de los principales mecanismos fisiopatológicos responsables de los episodios de hipoxemia tardía.<sup>299</sup>

El grado de atelectasia pulmonar y los problemas de ventilación-perfusión aparecidos en el periodo intra-operatorio también se han relacionado con la aparición de otras complicaciones en el periodo post-operatorio. Las complicaciones pulmonares son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad post-quirúrgicas de la laparotomía en la especie humana, especialmente después de la realización de procedimientos de urgencia,<sup>27,303,305</sup> llegando hasta un 58% cuando se incluyen complicaciones pulmonares, como el fallo respiratorio agudo o los embolismos pulmonares, en pacientes con enfermedades de afectación sistémica.<sup>306</sup> Por su parte, el 22% de los perros sin enfermedad pulmonar previa sometidos a laparotomía presenta complicaciones pulmonares post-operatorias, destacando con una mayor incidencia los animales con tiempos anestésicos más largos y los operados por emergencias.<sup>307</sup> En estudios recientes sobre morbilidad post-operatoria en caballos operados de cólico, la incidencia de neumonía y pleuroneumonía es únicamente del 0,5%, y no se describe otro tipo de complicación pulmonar, a excepción de casos esporádicos de edema pulmonar post-anestésico.<sup>232,235</sup> Sin embargo, las publicaciones sobre mortalidad peri-operatoria detallan un 3,7-7,4% de muertes a causa de complicaciones respiratorias cuando se incluyen únicamente caballos operados de cirugía electiva,<sup>308,309</sup> por lo que es probable que la afectación pulmonar en caballos con enfermedad sistémica grave sea, en realidad, mayor tal y como se desprende de los resultados de los estudios histopatológicos de pulmón realizados post-mortem en caballos operados de cólico.<sup>135</sup> La falta de monitorización de la saturación de O<sub>2</sub> en el periodo post-operatorio de los caballos podría ser uno de los motivos de la baja incidencia de complicaciones pulmonares descritas respecto a otras especies.

La atelectasia promueve el crecimiento bacteriano en el pulmón y aumenta la permeabilidad pulmonar, permitiendo la translocación bacteriana a la circulación sanguínea,<sup>310,311</sup> por lo que su presencia se relaciona con neumonía, fallo respiratorio y otras complicaciones tardías, como infecciones y sepsis.<sup>302,303</sup> Del mismo modo que el aporte de O<sub>2</sub> es decisivo en la curación de la herida quirúrgica, se ha demostrado su

---

efecto beneficioso en la cicatrización de anastomosis intestinales y, paralelamente, la relación de la patología respiratoria con complicaciones de estas anastomosis.<sup>312-314</sup>

Además de la infección de la incisión, el íleo paralítico, la endotoxemia, la diarrea, la peritonitis y los fallos en las anastomosis son otras complicaciones post-operatorias que han sido analizadas en estudios de morbilidad post-operatoria en caballos operados de cólico.<sup>235,247,248,315</sup> En alguno de estos estudios el tiempo anestésico prolongado se ha relacionado con la aparición de algunas de dichas complicaciones y con una mayor mortalidad.<sup>309,316</sup> La causa más probable de que exista una relación entre el tiempo anestésico y la evolución de los casos es la posibilidad de que complicaciones anestésicas, como la formación de atelectasias y la hipoxemia mantenidas más tiempo, puedan tener repercusiones en el periodo post-operatorio. A pesar de ser una complicación anestésica frecuente, la hipoxemia intra-operatoria no ha sido investigada como factor de riesgo en ninguno de los estudios citados.

Son muchas las variables que, aisladas o conjuntamente, pueden influir sobre el desarrollo de la infección de la herida y de otras complicaciones post-operatorias en el caballo, por lo que se precisan nuevos estudios prospectivos con un mayor número de animales que confirmen los resultados obtenidos. Futuras investigaciones destinadas a prevenir la incidencia de hipoxemia intra-operatoria, a encontrar métodos de monitorización no invasiva de la oxigenación para caballos, y a determinar el efecto y el tiempo óptimo de administración de O<sub>2</sub> en el post-operatorio, evitarían posiblemente la aparición de algunas complicaciones en este periodo, mejorando la evolución y el pronóstico de los caballos operados de cólico.



# **CONCLUSIONES**





## **CONCLUSIONES**

1.-La incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos operados de cólico es mayor que la de caballos operados por procedimientos de tipo electivo colocados en la misma posición y bajo las mismas condiciones anestésicas.

2.- La presión arterial de oxígeno en el periodo intra-operatorio es menor en caballos operados de cólico con obstrucciones intestinales de tipo estrangulante que en los operados a causa de obstrucciones intestinales simples, a pesar de la estabilización de la función cardiovascular.

3.- La administración pre-anestésica de salbutamol inhalado disminuye la incidencia de hipoxemia intra-operatoria en caballos con patologías intestinales de tipo estrangulante igualándola a la de caballos con obstrucciones simples.

4.- La hipoxemia intra-operatoria es un factor de riesgo para el posterior desarrollo de drenaje de la herida quirúrgica en caballos operados de cólico.



# **BIBLIOGRAFÍA**



1. Whitehair KJ, Willits NH. Predictors of arterial oxygen tension in anesthetized horses: 1,610 cases (1992-1994). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:978-981.
2. Muir W, Hubbell J. Anesthetic-Associated complications. In: Muir W, Hubbell J, eds. *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy*. 2nd ed. Elsevier, 2009;397-417.
3. Taylor PM. Effects of hypoxia on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in ponies. *Res Vet Sci* 1999;66:39-44.
4. McDonnell WN. Respiratory system. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, ed. *Lumb and Jones' Veterinary Anesthesia*. 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 2007;117-151.
5. Magnusson L, Spahn DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 2003;91:61-72.
6. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology* 2005;102:838-854.
7. Hall L, Clarke K, Trim C. Anaesthesia of the horse. In: *Veterinary anaesthesia*. 10th ed. Saunders Ltd, 2001;247-313.
8. Wilson W, Benumof J. Respiratory physiology and respiratory function during anesthesia. In: Miller RD, ed. *Miller's Anesthesia*. 6th ed. Churchill-Livingstone, 2005;679-722.
9. Robinson N, Furlow P. Anatomy of the respiratory system. In: McGorum BC, Robinson NE, Dixon PM, Schumacher J., ed. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Ltd, 2007;3-17.
10. Robinson NE. The respiratory system. In: Muir WW HJ, ed. *Equine Anesthesia. Monitoring and Emergency Therapy*. 2nd ed. Elsevier, 2009;11-36.
11. Clutton RE. Gas exchange in horses. In: McGorum BC, Robinson NE, Dixon PM, Schumacher J, ed. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Ltd, 2007;45-54.
12. Robinson NE. How horse breath: the respiratory muscles and the airways. In: McGorum BC, Robinson NE, Dixon PM, Schumacher J, ed. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Ltd, 2007;19-31.
13. Hedenstierna G. Respiratory physiology. In: Miller RD, ed. *Miller's anesthesia*. 7th ed ed. Churchill Livingstone, 2009.
14. Galvin I, Drummond GB, Nirmalan M. Distribution of blood flow and ventilation in the lung: gravity is not the only factor. *Br J Anaesth* 2007;98:420-428.
15. Amis TC, Pascoe JR, Hornof W. Topographic distribution of pulmonary ventilation and perfusion in the horse. *Am J Vet Res* 1984;45:1597-1601.

- 
16. Dobson A, Gleed RD, Meyer RE, et al. Changes in blood flow distribution in equine lungs induced by anaesthesia. *Q J Exp Physiol* 1985;70:283-297.
  17. Jarvis KA, Steffey EP, Tyler WS, et al. Pulmonary blood flow distribution in anesthetized ponies. *J Appl Physiol* 1992;72:1173-1178.
  18. Hlastala MP, Bernard SL, Erickson HH, et al. Pulmonary blood flow distribution in standing horses is not dominated by gravity. *J Appl Physiol* 1996;81:1051-1061.
  19. Pelletier N, Robinson NE, Kaiser L, et al. Regional differences in endothelial function in horse lungs: possible role in blood flow distribution? *J Appl Physiol* 1998;85:537-542.
  20. Marlin D, Vincent T. Pulmonary blood flow. In: McGorum BC, Robinson NE, Dixon PM, Schumacher J, eds. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Ltd, 2007;33-43.
  21. Hambraeus-Jonzon K, Chen L, Freden F, et al. Pulmonary vasoconstriction during regional nitric oxide inhalation: evidence of a blood-borne regulator of nitric oxide synthase activity. *Anesthesiology* 2001;95:102-112.
  22. Gurney AM. Multiple sites of oxygen sensing and their contributions to hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Respiratory physiology & neurobiology* 2002;132:43-53.
  23. Moudgil R, Michelakis ED, Archer SL. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 2005;98:390-403.
  24. Mark Evans A, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction--invited article. *Adv Exp Med Biol* 2009;648:351-360.
  25. Elliott AR, Steffey EP, Jarvis KA, et al. Unilateral hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog, pony and miniature swine. *Respir Physiol* 1991;85:355-369.
  26. Hedenstierna G. Gas exchange during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1990;94:27-31.
  27. Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med* 2005;31:1327-1335.
  28. Lundh R, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion relationships during anaesthesia and abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:167-173.
  29. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, et al. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology* 1985;62:422-428.
  30. Nyman G, Funkquist B, Kvarn C, et al. Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse. *Equine Vet J* 1990;22:317-324.

- 
31. Hedenstierna G, Lundquist H, Lundh B, et al. Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *Eur Respir J* 1989;2:528-535.
32. Staffieri F, Franchini D, Carella GL, et al. Computed tomographic analysis of the effects of two inspired oxygen concentrations on pulmonary aeration in anesthetized and mechanically ventilated dogs. *Am J Vet Res* 2007;68:925-931.
33. Staffieri F, Driessen B, Monte VD, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on anesthesia-induced atelectasis and gas exchange in anesthetized and mechanically ventilated sheep. *Am J Vet Res* 2010;71:867-874.
34. Staffieri F, De Monte V, De Marzo C, et al. Effects of two fractions of inspired oxygen on lung aeration and gas exchange in cats under inhalant anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2010;37:483-490.
35. Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, et al. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1985;62:247-254.
36. McDonnell W, Hall L. Functional residual capacity in conscious and anaesthetized horses. *Br J Anaesth* 1974;46:802.
37. Sorenson P, Robinson N. Postural effects on lung volumes and asynchronous ventilation in anesthetized horses. *J Appl Physiol* 1980;48:97.
38. Nyman G, Hedenstierna G. Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetised horse. *Equine Vet J* 1989;21:274-281.
39. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, et al. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet* 1995;345:1387-1391.
40. Staffieri F, Bauquier SH, Moate PJ, et al. Pulmonary gas exchange in anaesthetised horses mechanically ventilated with oxygen or a helium/oxygen mixture. *Equine Vet J* 2009;41:747-752.
41. Woo SW, Berlin D, Hedley-Whyte J. Surfactant function and anesthetic agents. *J Appl Physiol* 1969;26:571-577.
42. Wollmer P, Schairer W, Bos JA, et al. Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA during halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:572-575.
43. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:294-323.
44. Ito S, Hobo S, Kasashima Y. Bronchoalveolar lavage fluid findings in the atelectatic regions of anesthetized horses. *J Vet Med Sci* 2003;65:1011-1013.
45. Berry D, Ikegami M, Jobe A. Respiratory distress and surfactant inhibition following vagotomy in rabbits. *J Appl Physiol* 1986;61:1741-1748.

- 
46. Nitta K, Kobayashi T. Impairment of surfactant activity and ventilation by proteins in lung edema fluid. *Respir Physiol* 1994;95:43-51.
47. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, et al. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:304-312.
48. McDonnell WN, Hall LW, Jeffcott LB. Radiographic evidence of impaired pulmonary function in laterally recumbent anaesthetised horses. *Equine Vet J* 1979;11:24-32.
49. Moens Y. Arterial-alveolar carbon dioxide tension difference and alveolar dead space in halothane anaesthetised horses. *Equine Vet J* 1989;21:282-284.
50. Farber NE, Pagel PS, Waltier DC. Pulmonary pharmacology. In: Miller RD, ed. *Miller's anesthesia*. 7th ed ed. Churchill Livingstone, 2009.
51. Eisenkraft J. Effects of anaesthetics on the pulmonary circulation. *Br J Anaesth* 1990;65:63.
52. Marshall C, Lindgren L, Marshall BE. Effects of halothane, enflurane, and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. *Anesthesiology* 1984;60:304-308.
53. Domino KB, Borowec L, Alexander CM, et al. Influence of isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Anesthesiology* 1986;64:423-429.
54. Theissen JL, Traber LD, Herndon DN, et al. The effect of halothane anesthesia on pulmonary circulation regulation during unilateral hypoxic ventilation. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1991;26:90-95.
55. Theissen J, Fischer S, Traber L, et al. Pulmonary blood flow regulation: influence of positive pressure ventilation. *Respir Physiol* 1995;102:251-260.
56. Lerche P. Pulmonary blood flow distribution and hypoxic pulmonary vasoconstriction in pentobarbital-anesthetized horses. 2006.
57. Marshall BE, Marshall C, Benumof J, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs: effects of lung segment size and oxygen tension. *J Appl Physiol* 1981;51:1543-1551.
58. Steffey E, Willits N, Woliner M. Hemodynamic and respiratory responses to variable arterial partial pressure of oxygen in halothane-anesthetized horses during spontaneous and controlled ventilation. *Am J Vet Res* 1992;53:1850-1858.
59. Whitehair KJ, Steffey EP, Woliner MJ, et al. Effects of inhalation anesthetic agents on response of horses to three hours of hypoxemia. *Am J Vet Res* 1996;57:351-360.
60. Pierce JD, Clancy RL. Effects of hypoxia on diaphragm activity in anesthetized rats. *J Perianesth Nurs* 2001;16:181-186.



- 
61. Doherty T, Valverde A. Complications and emergencies. In: Doherty T, Valverde A, ed. *Manual of equine anesthesia and analgesia*. Blackwell, 2006;305.
62. Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, et al. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. *Intensive Care Med* 1994;20:379-389.
63. Day TK, Gaynor JS, Muir WW,3rd, et al. Blood gas values during intermittent positive pressure ventilation and spontaneous ventilation in 160 anesthetized horses positioned in lateral or dorsal recumbency. *Vet Surg* 1995;24:266-276.
64. Edner A, Nyman G, Essen-Gustavsson B. The effects of spontaneous and mechanical ventilation on central cardiovascular function and peripheral perfusion during isoflurane anaesthesia in horses. *Vet Anaesth Analg* 2005;32:136-146.
65. Swanson CR, Muir WW,3rd. Dobutamine-induced augmentation of cardiac output does not enhance respiratory gas exchange in anesthetized recumbent healthy horses. *Am J Vet Res* 1986;47:1573-1576.
66. Swanson CR, Muir WW,3rd. Hemodynamic and respiratory responses in halothane-anesthetized horses exposed to positive end-expiratory pressure alone and with dobutamine. *Am J Vet Res* 1988;49:539-542.
67. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992;18:319-321.
68. Tusman G, Bohm SH, Vazquez de Anda GF, et al. 'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;82:8-13.
69. Dyhr T, Nygard E, Laursen N, et al. Both lung recruitment maneuver and PEEP are needed to increase oxygenation and lung volume after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:187-197.
70. Wilson DV, Soma LR. Cardiopulmonary effects of positive end-expiratory pressure in anesthetized, mechanically ventilated ponies. *Am J Vet Res* 1990;51:734-739.
71. Wilson DV, McFeely AM. Positive end-expiratory pressure during colic surgery in horses: 74 cases (1986-1988). *J Am Vet Med Assoc* 1991;199:917-921.
72. Moens Y, Lagerweij E, Gootjes P, et al. Influence of tidal volume and positive end-expiratory pressure on inspiratory gas distribution and gas exchange during mechanical ventilation in horses positioned in lateral recumbency. *Am J Vet Res* 1998;59:307-312.
73. Bringewatt T, Hopster K, Kastner SB, et al. Influence of modified open lung concept ventilation on the cardiovascular and pulmonary function of horses during total intravenous anaesthesia. *Vet Rec* 2010;167:1002-1006.
74. Wettstein D, Moens Y, Jaegglin-Schmucker N, et al. Effects of an alveolar recruitment maneuver on cardiovascular and respiratory parameters during total intravenous anesthesia in ponies. *Am J Vet Res* 2006;67:152-159.

- 
75. Nyman G, Frostell C, Hedenstierna G, et al. Selective mechanical ventilation of dependent lung regions in the anaesthetized horse in dorsal recumbency. *Br J Anaesth* 1987;59:1027-1034.
76. Moens Y, Lagerweij E, Gootjes P, et al. Differential artificial ventilation in anesthetized horses positioned in lateral recumbency. *Am J Vet Res* 1994;55:1319-1326.
77. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993;78:427.
78. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, et al. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest* 1993;23:499-502.
79. Brett SJ, Hansell DM, Evans TW. Clinical correlates in acute lung injury: response to inhaled nitric oxide. *Chest* 1998;114:1397-1404.
80. Dembinski R, Rossaint R, Kuhlen R. Modulating the pulmonary circulation: an update. *Current Opinion in Anesthesiology* 2003;16:59.
81. Ichinose F, Roberts Jr JD, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* 2004;109:3106.
82. Heinonen E, Hedenstierna G, Meriläinen P, et al. Pulsed delivery of nitric oxide counteracts hypoxaemia in the anaesthetized horse. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2001;28:3-11.
83. Heinonen E, Nyman G, Meriläinen P, et al. Effect of different pulses of nitric oxide on venous admixture in the anaesthetized horse. *Br J Anaesth* 2002;88:394.
84. Grubb TL, Högman M, Edner A, et al. Physiologic responses and plasma endothelin-1 concentrations associated with abrupt cessation of nitric oxide inhalation in isoflurane-anesthetized horses. *Am J Vet Res* 2008;69:423-430.
85. Robertson SA, Bailey JE. Aerosolized salbutamol (albuterol) improves PaO<sub>2</sub> in hypoxaemic anaesthetized horses-a prospective clinical trial in 81 horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2002;29:212-218.
86. Pascoe PJ, McDonnell WN, Trim CM, et al. Mortality Rates and Associated Factors in Equine Colic Operations - A Retrospective Study of 341 Operations. *Can Vet J* 1983;24(3):76-85.
87. Trim CM, Adams JG, Cowgill LM, et al. A retrospective survey of anaesthesia in horses with colic. *Equine Vet J Suppl* 1989;7:84-90.
88. Biery DR, Marks JD, Schapera A, et al. Factors affecting perioperative pulmonary function in acute respiratory failure. *Chest* 1990;98:1455-1462.

- 
89. Moore JN, White NA, Berg JN, et al. Endotoxemia following experimental intestinal strangulation obstruction in ponies. *Can J Comp Med* 1981;45:330-332.
90. Trim C, Barton M, Quandt J. Plasma endotoxin concentrations in anesthetized horses with colic. *Vet. Surgery* 1997;26:163.
91. Moore JN, Garner HE, Shapland JE, et al. Lactic acidosis and arterial hypoxemia during sublethal endotoxemia in conscious ponies. *Am J Vet Res* 1980;41:1696-1698.
92. Trim CM, Moore JN, Hardee GE, et al. Effects of an infusion of dopamine on the cardiopulmonary effects of *Escherichia coli* endotoxin in anaesthetised horses. *Res Vet Sci* 1991;50:54-63.
93. Oikawa M, Yamaoka S. Clinical, hematological, and biochemical analysis of experimental endotoxemia in Thoroughbred horses. *Journal of Equine Science* 2003;14:5-12.
94. Sykes BW, Furr MO. Equine endotoxaemia--a state-of-the-art review of therapy. *Aust Vet J* 2005;83:45-50.
95. Kelmer G. Update on treatments for endotoxemia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009;25:259-270.
96. King JN, Gerring EL. Detection of endotoxin in cases of equine colic. *Vet Rec* 1988;123:269-271.
97. Fessler JF, Bottoms GD, Coppoc GL, et al. Plasma endotoxin concentrations in experimental and clinical equine subjects. *Equine Vet J Suppl* 1989;7:24-28.
98. Morris DD. Endotoxemia in horses. A review of cellular and humoral mediators involved in its pathogenesis. *J Vet Intern Med* 1991;5:167-181.
99. Morris DD, Moore JN, Crowe N. Serum tumor necrosis factor activity in horses with colic attributable to gastrointestinal tract disease. *Am J Vet Res* 1991;52:1565-1569.
100. Steverink P, Sturk A, Rutten V, et al. Endotoxin, interleukin-6 and tumor necrosis factor concentrations in equine acute abdominal disease: relation to clinical outcome. *J Endotoxin Res* 1995;2:289.
101. Bhatia M, Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004;202:145-156.
102. Abraham E, Carmody A, Shenkar R, et al. Neutrophils as early immunologic effectors in hemorrhage- or endotoxemia-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279:L1137-45.
103. Jordan JR, Moore EE, Sarin EL, et al. Arachidonic acid in postshock mesenteric lymph induces pulmonary synthesis of leukotriene B4. *J Appl Physiol* 2008;104:1161-1166.

- 
104. Chao J, Wood JG, Gonzalez NC. Alveolar hypoxia, alveolar macrophages, and systemic inflammation. *Respir Res* 2009;10:54.
105. Jose-Cunilleras E, Sibbons PD. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: fashionable names for old conditions or new clinical entities in their own right? *Equine Vet J* 2005;37:390-392.
106. Wilkins PA, Otto CM, Baumgardner JE, et al. Acute lung injury and acute respiratory distress syndromes in veterinary medicine: consensus definitions: The Dorothy Russell Havemeyer Working Group on ALI and ARDS in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2007;17:333-339.
107. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-1349.
108. Hinson JM, Jr, Hutchison AA, Ogletree ML, et al. Effect of granulocyte depletion on altered lung mechanics after endotoxemia in sheep. *J Appl Physiol* 1983;55:92-99.
109. Snapper JR, Hutchison AA, Ogletree ML, et al. Effects of cyclooxygenase inhibitors on the alterations in lung mechanics caused by endotoxemia in the unanesthetized sheep. *J Clin Invest* 1983;72:63-76.
110. Hales CA, Sonne L, Peterson M, et al. Role of thromboxane and prostacyclin in pulmonary vasomotor changes after endotoxin in dogs. *J Clin Invest* 1981;68:497-505.
111. Hutchison AA, Ogletree ML, Snapper JR, et al. Effect of endotoxemia on hypoxic pulmonary vasoconstriction in unanesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1985;58:1463-1468.
112. Spohr F, Busch CJ, Reich C, et al. 4-Aminopyridine restores impaired hypoxic pulmonary vasoconstriction in endotoxemic mice. *Anesthesiology* 2007;107:597-604.
113. Ichinose F, Zapol WM, Sapirstein A, et al. Attenuation of hypoxic pulmonary vasoconstriction by endotoxemia requires 5-lipoxygenase in mice. *Circ Res* 2001;88:832-838.
114. Staub NC. Pulmonary intravascular macrophages. *Annu Rev Physiol* 1994;56:47-67.
115. Singh B, Pearce JW, Gamage LN, et al. Depletion of pulmonary intravascular macrophages inhibits acute lung inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L363-72.
116. Parbhakar OP, Duke T, Townsend HG, et al. Depletion of pulmonary intravascular macrophages partially inhibits lipopolysaccharide-induced lung inflammation in horses. *Vet Res* 2005;36:557-569.
117. Longworth KE, Smith BL, Staub NC, et al. Use of detergent to prevent initial responses to endotoxin in horses. *Am J Vet Res* 1996;57:1063-1066.

- 
118. Singh B, Atwal OS. Ultrastructural and immunocytochemical study of the pulmonary intravascular macrophages of *Escherichia coli* lipopolysaccharide-treated sheep. *Anat Rec* 1997;247:214-224.
119. Sone Y, Serikov VB, Staub N. Intravascular macrophage depletion attenuates endotoxin lung injury in anesthetized sheep. *J Appl Physiol* 1999;87:1354-1359.
120. Aharonson-Raz K, Singh B. Pulmonary intravascular macrophages and endotoxin-induced pulmonary pathophysiology in horses. *Can J Vet Res* 2010;74:45-49.
121. Turek JJ, Templeton CB, Bottoms GD, et al. Flunixin meglumine attenuation of endotoxin-induced damage to the cardiopulmonary vascular endothelium of the pony. *Am J Vet Res* 1985;46:591-596.
122. Miyamoto K, Schultz E, Heath T, et al. Pulmonary intravascular macrophages and hemodynamic effects of liposomes in sheep. *J Appl Physiol* 1988;64:1143-1152.
123. Sone Y, Nicolaysen A, Staub N. Effect of particles on sheep lung hemodynamics parallels depletion and recovery of intravascular macrophages. *J Appl Physiol* 1997;83:1499-1507.
124. Suffredini AF, Harpel PC, Parrillo JE. Promotion and subsequent inhibition of plasminogen activation after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Engl J Med* 1989;320:1165-1172.
125. van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, et al. Experimental endotoxemia in humans: analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. *Blood* 1990;76:2520-2526.
126. Collatos C, Barton MH, Schleef R, et al. Regulation of equine fibrinolysis in blood and peritoneal fluid based on a study of colic cases and induced endotoxaemia. *Equine Vet J* 1994;26:474-481.
127. Sandholm M, Vidovic A, Puotunen-Reinert A, et al. D-dimer improves the prognostic value of combined clinical and laboratory data in equine gastrointestinal colic. *Acta Vet Scand* 1995;36:255-272.
128. Wilde JT, Roberts KM, Greaves M, et al. Association between necropsy evidence of disseminated intravascular coagulation and coagulation variables before death in patients in intensive care units. *J Clin Pathol* 1988;41:138-142.
129. Katsumura Y, Ohtsubo K. Incidence of pulmonary thromboembolism, infarction and haemorrhage in disseminated intravascular coagulation: a necroscopic analysis. *Thorax* 1995;50:160-164.
130. Scherer RU, Giebler RM, Schmidt U, et al. Short-time rabbit model of endotoxin-induced hypercoagulability. *Lab Anim Sci* 1995;45:538-546.
131. Cotovio M, Monreal L, Navarro M, et al. Detection of fibrin deposits in horse tissues by immunohistochemistry. *J Vet Intern Med* 2007;21:1083-1089.

- 
132. Pablo LS, Purohit RC, Teer PA, et al. Disseminated intravascular coagulation in experimental intestinal strangulation obstruction in ponies. *Am J Vet Res* 1983;44(11):2115-2122.
133. Monreal L, Angles A, Espada Y, et al. Hypercoagulation and hypofibrinolysis in horses with colic and DIC. *Equine Vet J Suppl* 2000;32:19-25.
134. Dallap BL, Dolente B, Boston R. Coagulation profiles in 27 horses with large colon volvulus. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2003;13:215-225.
135. Cotovio M, Monreal L, Navarro M, et al. Detection of fibrin deposits in tissues from horses with severe gastrointestinal disorders. *J Vet Intern Med* 2007;21:308-313.
136. Plotz FB, Vreugdenhil HA, Slutsky AS, et al. Mechanical ventilation alters the immune response in children without lung pathology. *Intensive Care Med* 2002;28:486-492.
137. Vaneker M, Halbertsma FJ, van Egmond J, et al. Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings. *Anesthesiology* 2007;107:419-426.
138. Meier T, Lange A, Papenberg H, et al. Pulmonary cytokine responses during mechanical ventilation of noninjured lungs with and without end-expiratory pressure. *Anesth Analg* 2008;107:1265-1275.
139. Bregeon F, Delpierre S, Chetaille B, et al. Mechanical ventilation affects lung function and cytokine production in an experimental model of endotoxemia. *Anesthesiology* 2005;102:331-339.
140. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:54-61.
141. De Campos T. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
142. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Intraoperative modulation of alveolar macrophage function during isoflurane and propofol anesthesia. *Anesthesiology* 1998;89:1125-1132.
143. Krumholz W, Reussner D, Hempelmann G. The influence of several intravenous anaesthetics on the chemotaxis of human monocytes in vitro. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:547-549.
144. Vaneker M, Santosa JP, Heunks LM, et al. Isoflurane attenuates pulmonary interleukin-1beta and systemic tumor necrosis factor-alpha following mechanical ventilation in healthy mice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:742-748.

- 
145. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, et al. Expression of genes for proinflammatory cytokines in alveolar macrophages during propofol and isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1999;89:1250-1256.
146. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1999;91:187-197.
147. Dennis SM, Sharp SJ, Vickers MR, et al. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. Therapy Working Group of the National Asthma Task Force and the MRC General Practice Research Framework. *Lancet* 2000;355:1675-1679.
148. Op't Holt TB. Inhaled beta agonists. *Respir Care* 2007;52:820-832.
149. Derksen FJ, Olszewski MA, Robinson NE, et al. Aerosolized albuterol sulfate used as a bronchodilator in horses with recurrent airway obstruction. *Am J Vet Res* 1999;60:689-693.
150. Rush B, Davis E. Pharmacology and therapeutics of pulmonary medications. In McGorum BC, Robinson NE, Dixon PM, Schumacher J., ed. *Equine respiratory medicine and surgery*. Saunders Ltd, 2007;:83-99.
151. Johnson M. Effects of beta2-agonists on resident and infiltrating inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S282-90.
152. Salathe M. Effects of beta-agonists on airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S275-81.
153. Giembycz MA, Newton R. Beyond the dogma: novel beta2-adrenoceptor signalling in the airways. *Eur Respir J* 2006;27:1286-1306.
154. Abraham G, Kottke C, Dhein S, et al. Pharmacological and biochemical characterization of the beta-adrenergic signal transduction pathway in different segments of the respiratory tract. *Biochem Pharmacol* 2003;66:1067-1081.
155. Conner MW, Reid LM. Mapping of beta-adrenergic receptors in rat lung: effect of isoproterenol. *Exp Lung Res* 1984;6:91-101.
156. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:541-547.
157. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonists. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:57-62.
158. Groshaus HE, Manocha S, Walley KR, et al. Mechanisms of beta-receptor stimulation-induced improvement of acute lung injury and pulmonary edema. *Crit Care* 2004;8:234-242.
159. Maris NA, de Vos AF, Bresser P, et al. Salmeterol enhances pulmonary fibrinolysis in healthy volunteers. *Crit Care Med* 2007;35:57-63.

- 
160. Perkins GD, Nathani N, McAuley DF, et al. In vitro and in vivo effects of salbutamol on neutrophil function in acute lung injury. *Thorax* 2007;62:36-42.
161. Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. *Thorax* 2008;63:215-220.
162. Perkins GD, McAuley DF, Richter A, et al. Bench-to-bedside review: beta2-Agonists and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2004;8:25-32.
163. Manocha S, Gordon AC, Salehifar E, et al. Inhaled beta-2 agonist salbutamol and acute lung injury: an association with improvement in acute lung injury. *Crit Care* 2006;10:R12.
164. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:281-287.
165. Werners A, Bull S, Fink-Gremmels J. Endotoxaemia: a review with implications for the horse. *Equine Vet J* 2005;37:371-383.
166. Johnson M, Butchers PR, Coleman RA, et al. The pharmacology of salmeterol. *Life Sci* 1993;52:2131-2143.
167. Anderson GP. Current issues with beta2-adrenoceptor agonists: pharmacology and molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;31:119-130.
168. Tantucci C, Corbeil C, Chasse M, et al. Flow and volume dependence of respiratory system flow resistance in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:355-360.
169. Pesenti A, Pelosi P, Rossi N, et al. Respiratory mechanics and bronchodilator responsiveness in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:78-83.
170. Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR. Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest* 1994;106:1517-1523.
171. Morina P, Herrera M, Venegas J, et al. Effects of nebulized salbutamol on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1997;23:58-64.
172. Palmieri TL, Enkhbaatar P, Bayliss R, et al. Continuous nebulized albuterol attenuates acute lung injury in an ovine model of combined burn and smoke inhalation. *Crit Care Med* 2006;34:1719-1724.
173. Matthay MA, Flori HR, Conner ER, et al. Alveolar epithelial fluid transport: basic mechanisms and clinical relevance. *Proc Assoc Am Physicians* 1998;110:496-505.



- 
174. Mutlu GM, Koch WJ, Factor P. Alveolar epithelial beta 2-adrenergic receptors: their role in regulation of alveolar active sodium transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1270-1275.
175. Sartori C, Matthay MA. Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights. *Eur Respir J* 2002;20:1299-1313.
176. Vivona ML, Matthay M, Chabaud MB, et al. Hypoxia reduces alveolar epithelial sodium and fluid transport in rats: reversal by beta-adrenergic agonist treatment. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;25:554-561.
177. Saldias FJ, Lecuona E, Comellas AP, et al. Beta-Adrenergic Stimulation Restores Rat Lung Ability to Clear Edema in Ventilator-Associated Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:282-287.
178. McAuley DF, Frank JA, Fang X, et al. Clinically relevant concentrations of beta2-adrenergic agonists stimulate maximal cyclic adenosine monophosphate-dependent airspace fluid clearance and decrease pulmonary edema in experimental acid-induced lung injury. *Crit Care Med* 2004;32:1470-1476.
179. Atabai K, Ware LB, Snider ME, et al. Aerosolized beta(2)-adrenergic agonists achieve therapeutic levels in the pulmonary edema fluid of ventilated patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2002;28:705-711.
180. von Wichert P, Muller B, Meyer-Ingold W. Influence of a beta-adrenergic agonist on septic shock-induced alterations of phosphatidylcholine metabolism in rat lung. *Lung* 1988;166:257-267.
181. Polak MJ, Knight ME, Andresen TL, et al. Effects of hyperoxia and beta-adrenergic stimulation on pulmonary surfactant in neonatal rabbits. *Exp Lung Res* 1992;18:373-384.
182. Kumar VH, Christian C, Kresch MJ. Effects of salmeterol on secretion of phosphatidylcholine by alveolar type II cells. *Life Sci* 2000;66:1639-1646.
183. Nijkamp FP, Engels F, Henricks PA, et al. Mechanisms of beta-adrenergic receptor regulation in lungs and its implications for physiological responses. *Physiol Rev* 1992;72:323-367.
184. Brieva J, Wanner A. Adrenergic airway vascular smooth muscle responsiveness in healthy and asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 2001;90:665-669.
185. Long KM, Kirby R. An update on cardiovascular adrenergic receptor physiology and potential pharmacological applications in veterinary critical care. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2008;18:2-25.
186. Cazzola M, Mantero A, Santus P, et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:258-264.

- 
187. Spiekerkoetter E, Fabel H, Hoepfer MM. Effects of inhaled salbutamol in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:524-528.
188. Teule GJ, Majid PA. Haemodynamic effects of terbutaline in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1980;35:536-542.
189. MacNee W, Wathen CG, Hannan WJ, et al. Effects of pirbuterol and sodium nitroprusside on pulmonary haemodynamics in hypoxic cor pulmonale. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:1169-1172.
190. Mols P, Ham H, Naeije N, et al. How does salbutamol improve the ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *J Cardiovasc Pharmacol* 1988;12:127-133.
191. Jones R, Stockley R, Bishop J. Early effects of intravenous terbutaline on cardiopulmonary function in chronic obstructive bronchitis and pulmonary hypertension. *Thorax* 1982;37:746.
192. Dodam JR, Moon RE, Olson NC, et al. Effects of clenbuterol hydrochloride on pulmonary gas exchange and hemodynamics in anesthetized horses. *Am J Vet Res* 1993;54:776-782.
193. O'Donnell SR, Barnett CJ. Microvascular leakage to platelet activating factor in guinea-pig trachea and bronchi. *Eur J Pharmacol* 1987;138:385-396.
194. Chen CR, Voelkel NF, Chang SW. PAF potentiates protamine-induced lung edema: role of pulmonary venoconstriction. *J Appl Physiol* 1990;68:1059-1068.
195. Diaz O, Barbera JA, Marrades R, et al. Inhibition of PAF-induced gas exchange defects by beta-adrenergic agonists in mild asthma is not due to bronchodilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:17-22.
196. Porcelli RJ, Viau AT, Naftchi NE, et al. beta-Receptor influence on lung vasoconstrictor responses to hypoxia and humoral agents. *J Appl Physiol* 1977;43:612-616.
197. Bevan RD. Influence of adrenergic innervation on vascular growth and mature characteristics. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1478-1482.
198. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
199. Reyes A, Sykes MK, Chakrabarti MK, et al. The effect of salbutamol on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1978;14:741-753.
200. Worsley DF, Alavi A, Kim E, et al. Scintigraphic appearance of albuterol-induced inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Clin Nucl Med* 1994;19:901-903.
201. Ballester E, Roca J, Ramis L, et al. Pulmonary gas exchange in severe chronic asthma. Response to 100% oxygen and salbutamol. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:558-562.

- 
202. Kiely DG, Cargill RI, Lipworth BJ. Cardiopulmonary interactions of salbutamol and hypoxaemia in healthy young volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:313-318.
203. Chorley BN, Li Y, Fang S, et al. (R)-albuterol elicits antiinflammatory effects in human airway epithelial cells via iNOS. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:119-127.
204. Izeboud CA, Mocking JA, Monshouwer M, et al. Participation of beta-adrenergic receptors on macrophages in modulation of LPS-induced cytokine release. *J Recept Signal Transduct Res* 1999;19:191-202.
205. Farmer P, Pugin J. beta-adrenergic agonists exert their "anti-inflammatory" effects in monocytic cells through the I $\kappa$ B/NF- $\kappa$ B pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;279(4):L675-82.
206. Sato Y. Modulation of PMN-endothelial cells interactions by cyclic nucleotides. *Curr Pharm Des* 2004;10:163-170.
207. Bissonnette EY, Befus AD. Anti-inflammatory effect of beta 2-agonists: inhibition of TNF-alpha release from human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:825-831.
208. Hallsworth MP, Twort CH, Lee TH, et al. Beta(2)-Adrenoceptor Agonists Inhibit Release of Eosinophil-Activating Cytokines from Human Airway Smooth Muscle Cells. *Br J Pharmacol* 2001;132:729-741.
209. Spoelstra FM, Postma DS, Hovenga H, et al. Additive anti-inflammatory effect of formoterol and budesonide on human lung fibroblasts. *Thorax* 2002;57:237-241.
210. Folkerts G, Nijkamp FP. Airway epithelium: more than just a barrier! *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:334-341.
211. Maris NA, van der Sluijs KF, Florquin S, et al. Salmeterol, a beta2-receptor agonist, attenuates lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L1122-8.
212. Maris NA, de Vos AF, Dessing MC, et al. Antiinflammatory effects of salmeterol after inhalation of lipopolysaccharide by healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:878-884.
213. Kubo H, Graham L, Doyle NA, et al. Complement fragment-induced release of neutrophils from bone marrow and sequestration within pulmonary capillaries in rabbits. *Blood* 1998;92:283-290.
214. Wu CC, Liao MH, Chen SJ, et al. Terbutaline prevents circulatory failure and mitigates mortality in rodents with endotoxemia. *Shock* 2000;14:60-67.
215. Laan TT, Bull S, Pirie RS, et al. Evaluation of cytokine production by equine alveolar macrophages exposed to lipopolysaccharide, *Aspergillus fumigatus*, and a suspension of hay dust. *Am J Vet Res* 2005;66:1584-1589.

- 
216. Laan TT, Bull S, van Nieuwstadt RA, et al. The effect of aerosolized and intravenously administered clenbuterol and aerosolized fluticasone propionate on horses challenged with *Aspergillus fumigatus* antigen. *Vet Res Commun* 2006;30:623-635.
217. Laan TT, Bull S, Pirie RS, et al. The anti-inflammatory effects of IV administered clenbuterol in horses with recurrent airway obstruction. *Vet J* 2006;171:429-437.
218. Zachary CY, Evans R, 3rd. Perioperative management for childhood asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:468-472.
219. Scalfaro P, Sly PD, Sims C, et al. Salbutamol prevents the increase of respiratory resistance caused by tracheal intubation during sevoflurane anesthesia in asthmatic children. *Anesth Analg* 2001;93:898-902.
220. von Ungern-Sternberg BS, Habre W, Erb TO, et al. Salbutamol premedication in children with a recent respiratory tract infection. *Paediatr Anaesth* 2009;19:1064-1069.
221. Kil HK, Rooke GA, Ryan-Dykes MA, et al. Effect of prophylactic bronchodilator treatment on lung resistance after tracheal intubation. *Anesthesiology* 1994;81:43-48.
222. Nyman G, Hedenstierna G. Comparison of conventional and selective mechanical ventilation in the anaesthetized horse. Effects on central circulation and pulmonary gas exchange. *Zentralbl Veterinarmed A* 1988;35:299-314.
223. Keegan RD, Gleed RD, Sanders EA, et al. Treatment of low arterial oxygen tension in anesthetized horses with clenbuterol. *Vet Surg* 1991;20:148-152.
224. Lee YH, Clarke KW, Alibhai HI. The cardiopulmonary effects of clenbuterol when administered to dorsally recumbent halothane-anaesthetised ponies--failure to increase arterial oxygenation. *Res Vet Sci* 1998;65:227-232.
225. Petruska JM, Beattie JG, Stuart BO, et al. Cardiovascular effects after inhalation of large doses of albuterol dry powder in rats, monkeys, and dogs: a species comparison. *Fundam Appl Toxicol* 1997;40:52-62.
226. Smith SR, Ryder C, Kendall MJ, et al. Cardiovascular and biochemical responses to nebulised salbutamol in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:641-644.
227. Crane J, Burgess C, Beasley R. Cardiovascular and hypokalaemic effects of inhaled salbutamol, fenoterol, and isoprenaline. *Thorax* 1989;44:136-140.
228. Fabregas N, Taura P, Castillo J, et al. Hypokalemic effect of salbutamol administered intravenously in the preoperative period. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1989;36:149-152.
229. Mitten R, Lucas A, Warburton C. Salbutamol (Albuterol) toxicity in a dog. *Aust Vet Pract* 1999;29:10-14.
230. McCown JL, Lechner ES, Cooke KL. Suspected albuterol toxicosis in a dog. *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:1168-1171.

- 
231. Bailey J, Colahan P, Kubilis P, et al. Effect of inhaled beta 2 adrenoceptor agonist, albuterol sulphate, on performance of horses. *Equine Vet J Suppl* 1999;30:575-580.
232. Klohnen A. New perspectives in postoperative complications after abdominal surgery. *Vet Clin North Am Equine Pract* 2009;25:341-350.
233. Mair TS, Smith LJ, Sherlock CE. Evidence-based gastrointestinal surgery in horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2007;23:267-292.
234. Dukti S, White N. Surgical complications of colic surgery. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2008;24:515-534.
235. Hackett ES, Hassel DM. Colic: Nonsurgical Complications. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2008;24:535-555.
236. Gibson KT, Curtis CR, Turner AS, et al. Incisional hernias in the horse. Incidence and predisposing factors. *Vet Surg* 1989;18:360-366.
237. Kobluk CN, Ducharme NG, Lumsden JH, et al. Factors affecting incisional complication rates associated with colic surgery in horses: 78 cases (1983-1985). *J Am Vet Med Assoc* 1989;195:639-642.
238. Wilson DA, Baker GJ, Boero MJ. Complications of celiotomy incisions in horses. *Vet Surg* 1995;24:506-514.
239. Haley RW, Culver DH, Morgan WM, et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. *Am J Epidemiol* 1985;121:206-215.
240. Bremmelgaard A, Raahave D, Beier-Holgersen R, et al. Computer-aided surveillance of surgical infections and identification of risk factors. *J Hosp Infect* 1989;13:1-18.
241. Yalcin AN, Bakir M, Bakici Z, et al. Postoperative wound infections. *J Hosp Infect* 1995;29:305-309.
242. Smith RL, Bohl JK, McElearney ST, et al. Wound infection after elective colorectal resection. *Ann Surg* 2004;239:599-605; discussion 605-7.
243. French NP, Smith J, Edwards GB, et al. Equine surgical colic: risk factors for postoperative complications. *Equine Vet J* 2002;34:444-449.
244. Galuppo LD, Pascoe JR, Jang SS, et al. Evaluation of iodophor skin preparation techniques and factors influencing drainage from ventral midline incisions in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1999;215:963-969.
245. Freeman DE, Hammock P, Baker GJ, et al. Short- and long-term survival and prevalence of postoperative ileus after small intestinal surgery in the horse. *Equine Vet J Suppl* 2000;32:42-51.

- 
246. Morton AJ, Blikslager AT. Surgical and postoperative factors influencing short-term survival of horses following small intestinal resection: 92 cases (1994-2001). *Equine Vet J* 2002;34:450-454.
247. Proudman CJ, Smith JE, Edwards GB, et al. Long-term survival of equine surgical colic cases. Part 1: patterns of mortality and morbidity. *Equine Vet J* 2002;34:432-437.
248. Mair TS, Smith LJ. Survival and complication rates in 300 horses undergoing surgical treatment of colic. Part 2: Short-term complications. *Equine Vet J* 2005;37:303-309.
249. Phillips TJ, Walmsley JP. Retrospective analysis of the results of 151 exploratory laparotomies in horses with gastrointestinal disease. *Equine Vet J* 1993;25:427-431.
250. Honnas CM, Cohen ND. Risk factors for wound infection following celiotomy in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:78-81.
251. Coomer RP, Mair TS, Edwards GB, et al. Do subcutaneous sutures increase risk of laparotomy wound suppuration? *Equine Vet J* 2007;39:396-399.
252. Hartmann M, Jonsson K, Zederfeldt B. Effect of tissue perfusion and oxygenation on accumulation of collagen in healing wounds. Randomized study in patients after major abdominal operations. *Eur J Surg* 1992;158(10):521-526.
253. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. Study of Wound Infection and Temperature Group. *N Engl J Med* 1996;334:1209-1215.
254. Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg* 1997;132:997-1004; discussion 1005.
255. Akca O, Melischek M, Scheck T, et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. *Lancet* 1999;354:41-42.
256. Buggy D. Can anaesthetic management influence surgical-wound healing? *Lancet* 2000;356:355-357.
257. Baxter G. Recognizing and managing the postoperative complications of equine abdominal surgery. *Veterinary medicine* 1992;87:1113-1120.
258. Whitney JD. Supplemental perioperative oxygen and fluids to improve surgical wound outcomes: Translating evidence into practice. *Wound Repair Regen* 2003;11:462-467.
259. Ragheb J, Buggy DJ. Editorial III: Tissue oxygen tension (PTO<sub>2</sub>) in anaesthesia and perioperative medicine. *Br J Anaesth* 2004;92:464-468.
260. Miles AA, Miles EM, Burke J. The value and duration of defence reactions of the skin to the primary lodgement of bacteria. *Br J Exp Pathol* 1957;38:79-96.

- 
261. Hopf HW, Rollins MD. Wounds: an overview of the role of oxygen. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:1183-1192.
262. Greif R, Akca O, Horn EP, et al. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical-wound infection. Outcomes Research Group. *N Engl J Med* 2000;342:161-167.
263. Belda FJ, Aguilera L, Garcia de la Asuncion J, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2035-2042.
264. Qadan M, Akca O, Mahid SS, et al. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2009;144:359-66; discussion 366-7.
265. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238:641-648.
266. Kabon B, Akca O, Taguchi A, et al. Supplemental intravenous crystalloid administration does not reduce the risk of surgical wound infection. *Anesth Analg* 2005;101:1546-1553.
267. Kimberger O, Fleischmann E, Brandt S, et al. Supplemental oxygen, but not supplemental crystalloid fluid, increases tissue oxygen tension in healthy and anastomotic colon in pigs. *Anesth Analg* 2007;105:773-779.
268. Choban PS, Heckler R, Burge JC, et al. Increased incidence of nosocomial infections in obese surgical patients. *Am Surg* 1995;61:1001-1005.
269. Moller AM, Villebro N, Pedersen T, et al. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;359:114-117.
270. Myles PS, Iacono GA, Hunt JO, et al. Risk of respiratory complications and wound infection in patients undergoing ambulatory surgery: smokers versus nonsmokers. *Anesthesiology* 2002;97:842-847.
271. Kabon B, Nagele A, Reddy D, et al. Obesity decreases perioperative tissue oxygenation. *Anesthesiology* 2004;100:274-280.
272. Haridas M, Malangoni MA. Predictive factors for surgical site infection in general surgery. *Surgery* 2008;144:496-501; discussion 501-3.
273. Trim CM WP. Hypoxaemia during anaesthesia in seven horses with colic. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 1990;17:45-49.
274. Johnston GM, Taylor PM, Holmes MA, et al. Confidential enquiry of perioperative equine fatalities (CEPEF-1): preliminary results. *Equine Vet J* 1995;27:193-200.

- 
275. Schatzmann U. Pulmonary perfusion and ventilation: a mismatch? *Equine Vet J* 1995;27:80-81.
276. Braun C, Trim CM, Eggleston RB. Effects of changing body position on oxygenation and arterial blood pressures in foals anesthetized with guaifenesin, ketamine, and xylazine. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2009;36:18-24.
277. Coss-Bu JA, Walding DL, David YB, et al. Dead Space Ventilation in Critically Ill Children With Lung Injury\*. *Chest* 2003;123:2050.
278. Steffey EP, Wheat JD, Meagher DM, et al. Body position and mode of ventilation influences arterial pH, oxygen, and carbon dioxide tensions in halothane-anesthetized horses. *Am J Vet Res* 1977;38:379-382.
279. West JB. State of the art: ventilation-perfusion relationships. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:919-943.
280. Hess ML, Hastillo A, Greenfield LJ. Spectrum of cardiovascular function during gram-negative sepsis. *Prog Cardiovasc Dis* 1981;23:279-298.
281. Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:1281-1286.
282. Hall LW, Clarke KW, Trim CM. Anaesthesia of the horse. In: *Veterinary anaesthesia*. 9<sup>th</sup> ed. Saunders Ltd, 1991.
283. Hubbell JAE, Muir WW, Casey MF. Retrospective study of horses with low arterial oxygen tensions. in Proc Ann Mtg Am Coll Vet Anes, USA 1986.
284. Costa-Farré C, Taura P, Cruz I et al. Incidence of intraoperative hypoxaemia comparing strangulating to non-strangulating intestinal obstructions in horses. in Proceedings of the Association of Veterinary Anaesthetists Spring Meeting, Paris, France, 2007.
285. Dhingra VK, Uusaro A, Holmes CL, et al. Attenuation of lung inflammation by adrenergic agonists in murine acute lung injury. *Anesthesiology* 2001;95:947-953.
286. Masclans JR, Barbera JA, MacNee W, et al. Salbutamol reduces pulmonary neutrophil sequestration of platelet-activating factor in humans. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:529-532.
287. Roca J, Ramis L, Rodriguez-Roisin R, et al. Serial relationships between ventilation-perfusion inequality and spirometry in acute severe asthma requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1055-1061.
288. Ballester E, Reyes A, Roca J, et al. Ventilation-perfusion mismatching in acute severe asthma: effects of salbutamol and 100% oxygen. *Thorax* 1989;44:258.
289. Chung KF. Platelet-activating factor in inflammation and pulmonary disorders. *Clin Sci (Lond)* 1992;83:127-138.



- 
290. Esbenshade AM, Newman JH, Lams PM, et al. Respiratory failure after endotoxin infusion in sheep: lung mechanics and lung fluid balance. *J Appl Physiol* 1982;53:967-976.
291. Clark ES, Gantley B, Moore JN. Effects of slow infusion of a low dosage of endotoxin on systemic haemodynamics in conscious horses. *Equine Vet J* 1991;23:18-21.
292. Moloney ED, Evans TW. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 2003;21:720-727.
293. Ballester E, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Effect of nifedipine on arterial hypoxaemia occurring after methacholine challenge in asthma. *Thorax* 1986;41:468-472.
294. Miyamoto M, Tomaki M, Lotvall J, et al. Beta-adrenoceptor stimulation and neutrophil accumulation in mouse airways. *Eur Respir J* 2004;24:231-237.
295. Mauermann WJ, Nemergut EC. The anesthesiologist's role in the prevention of surgical site infections. *Anesthesiology* 2006;105:413-21; quiz 439-40.
296. Brasel K, McRitchie D, Dellinger P, et al. Canadian Association of General Surgeons and American College of Surgeons Evidence Based Reviews in Surgery. 21: the risk of surgical site infection is reduced with perioperative oxygen. *Can J Surg* 2007;50:214-216.
297. Sessler DI. Long-term consequences of anesthetic management. *Anesthesiology* 2009;111:1-4.
298. Clercx C, van den Brom WE, de Vries HW. Effect of posture and anaesthesia on the distribution of pulmonary perfusion and lung configuration in beagle dogs. *Res Vet Sci* 1989;47:359-366.
299. Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992;36:546-553.
300. Costa-Farré C, Viu J, Cruz JI, Prades M. Postoperative hypoxaemia in horses: a pilot study. in - *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. Abstracts presented at the 10th World Congress of Veterinary Anaesthesia, September 2009, Glasgow, UK .2010; 37.
301. Reeder MK, Goldman MD, Loh L, et al. Postoperative hypoxaemia after major abdominal vascular surgery. *Br J Anaesth* 1992;68:23-26.
302. Wetterslev J, Hansen EG, Kamp-Jensen M, et al. PaO<sub>2</sub> during anaesthesia and years of smoking predict late postoperative hypoxaemia and complications after upper abdominal surgery in patients without preoperative cardiopulmonary dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:9-16.

- 
303. Squadrone V, Cocha M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:589-595.
304. Campbell VL, Drobatz KJ, Perkowski SZ. Postoperative hypoxemia and hypercarbia in healthy dogs undergoing routine ovariohysterectomy or castration and receiving butorphanol or hydromorphone for analgesia. *J Am Vet Med Assoc* 2003;222:330-336.
305. Brooks-Brunn JA. Predictors of postoperative pulmonary complications following abdominal surgery. *Chest* 1997;111:564-571.
306. Kanat F, Golcuk A, Teke T, et al. Risk factors for postoperative pulmonary complications in upper abdominal surgery. *ANZ J Surg* 2007;77:135-141.
307. Brainard BM, Alwood AJ, Kushner LI, et al. Postoperative pulmonary complications in dogs undergoing laparotomy: anesthetic and perioperative factors. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 2006;16(3):184-191.
308. Mee AM, Cripps PJ, Jones RS. A retrospective study of mortality associated with general anaesthesia in horses: emergency procedures. *Vet Rec* 1998;142:307-309.
309. Johnston G, Eastment J, Wood J, et al. The confidential enquiry into perioperative equine fatalities (CEPEF): mortality results of Phases 1 and 2. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2002;29:159-170.
310. Hedenstierna G. Mechanisms of postoperative pulmonary dysfunction. *Acta Chir Scand Suppl* 1989;550:152-158.
311. van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, et al. Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1046-1053.
312. Golub R, Golub RW, Cantu R, Jr, et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997;184:364-372.
313. Testini M, Miniello S, Piccinni G, et al. Correlation between chronic obstructive bronchial disease and colonic anastomosis dehiscence in the elderly. *Ann Ital Chir* 2003;74:247-250.
314. Attard JA, Raval MJ, Martin GR, et al. The effects of systemic hypoxia on colon anastomotic healing: an animal model. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1460-1470.
315. MacDonald MH, Pascoe JR, Stover SM, et al. Survival after small intestine resection and anastomosis in horses. *Vet Surg* 1989;18:415-423.
316. Cohen ND, Lester GD, Sanchez LC, et al. Evaluation of risk factors associated with development of postoperative ileus in horses. *J Am Vet Med Assoc* 2004;225:1070-1078.