

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE CIENCIAS CLINICAS VETERINARIAS.

**“TRAMADOL Y BUTORFANOL ASOCIADOS A ACEPROMACINA COMO
MÉTODO DE ANALGESIA PREVENTIVA EN PERRAS SOMETIDAS A
OVARIOHISTERECTOMÍA”.**

Memoria de Título presentada como parte de
los requisitos para optar al TÍTULO DE
MEDICO VETERINARIO.

ASTRID CAROLINA BELMAR GUZMÁN .

VALDIVIA-CHILE.

2004.

PROFESOR PATROCINANTE : _____

Dr. Julio Thibaut L.

PROFESOR COLABORADOR : _____

Dr. Hedio Bustamante D.

PROFESORES CALIFICADORES : _____

Dr. Elías Caballero V.

Dr. Jorge Correa S.

FECHA DE APROBACIÓN : **04 enero de 2005**

A mi madre en la tierra
y a mi padre en el cielo.

INDICE

	Páginas
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
5. RESULTADOS.....	15
6. DISCUSIÓN.....	20
7. BIBLIOGRAFÍA.....	25
8. ANEXOS.....	31
9. AGRADECIMIENTOS.....	35

1. RESUMEN

Tramadol y Butorfanol asociados a Acepromacina como método de analgesia preventiva en perras sometidas a ovariectomía.

Uno de los métodos para aliviar el dolor es la analgesia preventiva, una forma sencilla y segura de controlar el dolor post-quirúrgico. El objetivo del presente estudio fue comparar y evaluar el grado de analgesia post-quirúrgica entre la asociación de Tramadol con Acepromacina y la asociación de Butorfanol con Acepromacina administradas por vía intramuscular (i.m.), en perras sometidas a ovariectomía.

Se utilizaron 30 perras, entre 3 meses y 7 años de edad, raza y peso, que luego del examen clínico se les administró Acepromacina i.m. sola o acompañada de uno de los dos analgésicos, conformando de esta manera 3 grupos, en forma aleatoria de 10 perras cada uno. Después se indujeron con Tiopental Sódico, se intubaron y conectaron a la máquina de anestesia inhalatoria con Isoflurano en Oxígeno. Al terminar la cirugía los animales se llevaron a la sala de recuperación para ser evaluados 20 minutos posterior a la extubación. La evaluación se realizó por seis horas, durante las tres primeras se registraron los puntajes cada quince minutos, y en las tres horas siguientes cada media hora. Estos puntajes se determinaron de acuerdo a una escala descriptiva simple y rating numérico, donde se asignó puntajes de 0 a 3 a postura, actividad locomotriz, vocalización, atención a la herida, comportamiento, respuesta a la palpación y constantes fisiológicas. El puntaje máximo esperado fue de 20 puntos, el que indicó un mayor grado de dolor. Se realizó análisis de varianza paramétrico y no paramétrico dependiendo de las variables analizadas. Se consideró significativo $p < 0,05$.

Los resultados obtenidos demostraron que el grupo Control obtuvo mayores puntajes en comparación a los grupos Butorfanol y Tramadol, lo que se tradujo en más dolor. Además, el grupo Tramadol presentó puntajes más altos que Butorfanol, debido a que Tramadol tuvo un menor efecto analgésico que el opiáceo. En las variables fisiológicas, la frecuencia cardiaca del grupo Control, fue levemente superior, pero sin significación. La frecuencia respiratoria no presentó diferencias significativas entre y dentro de los grupos. La temperatura no arrojó diferencias a lo largo de la evaluación. El vómito, como efecto colateral, se presentó en dos perras del grupo Tramadol.

Se concluye que la administración preventiva de Butorfanol asociado a Acepromacina otorga un mayor nivel de analgesia post-quirúrgica que Tramadol asociado a Acepromacina en hembras caninas sometidas a ovariectomía. Y que sería de utilidad el uso de cualquiera de estos fármacos asociados a acepromacina como método de analgesia preventiva en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

Palabras claves: analgesia preventiva, tramadol, butorfanol, caninos.

2. SUMMARY

Tramadol and butorphanol associated to acepromazine as preemptive analgesia in canine ovariohysterectomy.

One of the most important methods of alleviating pain is preemptive analgesia, a simple and safe way of controlling post-surgical pain in domestic animals. The objective of the present study was to compare and evaluate the post-surgical analgesia produced by tramadol and butorphanol associated to acepromazine and administered intramuscularly in canine ovariohysterectomy.

Thirty bitches, between three month and seven years old, breed and weight restriction were used in the study. After a detail clinical examination dogs were assigned to three different groups receiving acepromazine (0,04 mg/kg) and acepromazine (0,04 mg/kg) with tramadol (2mg/kg) or acepromazine (0,04 mg/kg) with butorphanol (0,4mg/kg). After 20 minutes anesthesia induction was carried out using 7 mg/kg of sodium thiopentone an endotracheal tube was put in place and anesthetic maintained was using isoflurane in oxygen. Once the surgical procedure was finished dogs were taken to recovery room in wich they were evaluated at 20 minutes for the first three hours and each hour for the next three hours. Pain scores were determined using a simple descriptive scale with numeric rating in which scores of 0 to 3 were given posture, locomotive activity, vocalization, attention to the wound, behavior, response to palpation of the wound and physiologic values. Highest expected scores was 20 points which was indicative of higher pain level. Statistic analysis performed using non parametric Kruskal- Wallis ANOVA with a significantly value of $p < 0,05$.

Results obtained showed that control group had higher pain scores in comparison to Tramadol and Butorphanol groups. Tramadol had less analgesic effect than Butorphanol because of the higher relative analgesic potency of the opioids. Physiology values showed that cardiac rate was slightly higher in control group without statistically significance of ($p > 0,05$). Respiratory rate and temperature had no statistically differences ($p > 0,05$) along the study. The only side effect seen was vomiting in two dogs of the tramadol group.

It is concluded that preemptive administration of butorphanol associated to acepromazine had a better post-surgical analgesic effect than tramadol associated to acepromazine in canine ovariohysterectomy. Also the use of either combination would be useful as a preemptive analgesic method in canine ovariohysterectomy.

Key words: Preemptive analgesia, tramadol, butorphanol, canine.

3. INTRODUCCIÓN

El alivio del dolor constituye uno de los aspectos de mayor consideración en la profesión Médico Veterinaria. Para ello se recurre al uso de fármacos que eviten el estrés, sufrimiento y dolor en los animales, lo que representa uno de los tópicos prioritarios en la relación médico-paciente y propietario-animal (Livingston, 2002; Lascelles, 2004).

- Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el dolor se define como una experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial (Tranquilli y col., 2001).
- Otra definición señala que el dolor en animales es una experiencia sensorial desagradable que produce como respuesta acciones motoras protectoras, y que puede modificar las características específicas del comportamiento de las especies (Sanford y col., 1986).

Sackman (1991) señala que el dolor puede ser considerado como un mecanismo protector, comúnmente asociado con enfermedad y daño tisular.

El dolor se puede clasificar de varias formas: somático y visceral (Crane, 1987), superficial (rápido y lento), agudo y crónico en términos de duración (Sanford y col., 1986), y dolor pre y post operatorio (Lascelles, 2004).

El problema fundamental de estudiar el dolor en animales es que no puede ser medido objetivamente. El dolor es una sensación conceptual presumiblemente percibida sólo por los centros superiores del cerebro como resultado de fibras aferentes de otra parte del cuerpo. Por ello, los científicos han desarrollado el concepto de nocicepción (Livingston y Chambers, 2000). Cuando un estímulo dañino es aplicado a un tejido, una cadena de eventos permite que la percepción del dolor se inicie. La sensibilidad de los tejidos a la percepción dolorosa está directamente relacionada con la presencia de nociceptores, que son una respuesta a los estímulos dañinos (Paddleford, 1999).

El término nocicepción se relaciona con el reconocimiento de las señales del sistema nervioso que originan una respuesta sensorial, y provee información relativa del daño en los tejidos (Hellebrekers, 2000; Livingston y Chambers, 2000). La nocicepción comprende la detección, transducción y transmisión del estímulo nocivo, y cuando los nociceptores son estimulados envían los impulsos al sistema nervioso central (SNC) para su interpretación y modulación (ACVA, 1998). La nocicepción es una actividad química o eléctrica en los sensores y receptores de las neuronas (Livingston y Chambers, 2000). El SNC transmite la información sensorial periférica que entra a los axones del cuerno dorsal de la médula y la lleva hacia el cerebro, tálamo, y centros corticales (Cunningham, 2003).

Los nociceptores son fibras nerviosas aferentes que responden a un estímulo nocivo convirtiendo las injurias químicas, mecánicas o térmicas en un impulso nervioso que es transmitido hacia el sistema nervioso central (Cunningham, 2003). Se encuentran en gran número en la piel y tejidos internos, como también en el periostio, cápsula articular, paredes arteriales, músculos y tendones (Lasagna, 1986). Entre los nociceptores se encuentra un grupo de fibras con mielina, de pequeño diámetro denominadas fibras A α y A δ , que transportan sensaciones a alta velocidad, y que provocan el dolor llamado superficial rápido o primario. El dolor superficial lento o secundario es producido por fibras de menor diámetro y desmielinizadas denominadas fibras C, que conducen la información más lento (Sanford y col., 1986; Hellebrekers, 2000).

En animales se ha demostrado que la nocicepción es facilitada por la repetición de estímulos de baja frecuencia en las fibras C (Dickenson y Sullivan, 1987), y también por un continuo estímulo nociceptivo (estimulación central) (Wolf, 1983). Esta facilitación de los mecanismos ha sido demostrada por ser una asociación con la activación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Wolf y Thompson, 1991). De este modo, se piensa que estos dos mecanismos tienen algo en común, aunque no son equivalentes (Wolf, 1996). Tomando en cuenta este fenómeno, la facilidad de la percepción del dolor puede ser inhibida por un bloqueo nociceptivo completo durante la pre-injuria y subsecuente período post-quirúrgico. El bloqueo de la conducción de la fibra C por anestésicos locales que bloquean la nocicepción (Marsh y col., 1999), y la inactivación de NMDA por antagonistas (Hartrick y col., 1998), parece reducir la facilitación de mecanismos nociceptivos en animales (Sumihisa y Shimoji, 2000).

Hay factores que sugieren que la sensibilización central, no es prevenida completamente por el bloqueo de nociceptores, y que puede ser inducida vía nervio vago durante procedimientos quirúrgicos en órganos con inervación múltiple. La entrada de nociceptores aferentes puede alcanzar al cerebro por vía nervio vago, a pesar de un bloqueo nervioso o analgesia epidural. De esta manera, el bloqueo de la nocicepción segmental o heterosegmental, puede ser requerido para conseguir definitivamente la analgesia preventiva (Sumihisa y Shimoji, 2000).

3.1 MÉTODOS PARA MEDIR DOLOR

La detección del dolor es uno de los desafíos más importantes de los estudios médicos y biológicos, por ello es importante ir más allá de las consideraciones humanitarias, ya que el dolor induce catabolismo, alteración en la respiración, demora en la cicatrización de las heridas, períodos prolongados de hospitalización e incremento en la morbilidad y mortalidad (Cambridge y col., 2000). Además, el dolor es el inicio de los efectos negativos que prolongan y complican la convalecencia, pudiendo afectar negativamente la capacidad del animal para hacer frente a la enfermedad (Lascelles, 2004).

La investigación del dolor es subjetiva y complicada por muchos factores. En primer lugar porque los animales no pueden comunicar verbalmente su dolor (Morton y Griffiths, 1985; Dubner, 1987; Holton y col., 1998). En segundo lugar, el comportamiento observado

puede no reflejar exactamente la intensidad del dolor, donde el grado de domesticación y socialización del animal influencia la percepción para exteriorizar su comportamiento. Además la reacción de un comportamiento particular puede variar entre animales, por ejemplo, la vocalización de un perro durante el período postoperatorio puede expresar dolor, sin embargo, también puede representar ansiedad, miedo o delirio inducido por la anestesia. Y por último, las diferencias de los observadores, clínicos e investigadores pueden resultar en múltiples interpretaciones para una misma observación (Conzemius y col., 1997).

Generalmente se asume que si un procedimiento es doloroso en humanos también lo es en animales, ya que las vías de dolor en animales y personas son muy semejantes, igualmente los animales muestran aversión a los mismos estímulos que producen dolor en las personas (Lascelles, 2000). Es por esto que puede ser útil hacer paralelos entre personas y animales, pero la intensidad generada en los procedimientos no siempre es equivalente (ACVA, 1998).

Desgraciadamente no se encuentra un parámetro objetivo y similar para medir dolor en personas y animales. Una complicación para la evaluación de dolor es el hecho de encontrar un criterio de medida para todos los tipos de dolor: agudo, crónico, superficial, profundo, etc. (Firth y Haldane, 1999). El esfuerzo para medir y tratar dolor en animales es un mérito y una meta loable para los Médicos Veterinarios (Hellyer, 2002 a).

Para identificar dolor pueden utilizarse constantes fisiológicas, interpretación del comportamiento y escalas descriptivas de dolor con puntaje. Las escalas para medir dolor deben ser usadas para asegurar que este sea medido y tratado en cada animal, además debe estar acompañado de un examen físico y de comportamiento individual (Hellyer, 2002 b). Es por ello que el reconocimiento y valoración del dolor comienza con la observación del animal (Conzemius y col., 1997). Esto debería llevar a una terapia analgésica independiente de la puntuación del dolor, que podría resultar en una disminución del dolor y una apariencia más confortable del animal (Hellyer, 2002 a). Algunos signos fisiológicos de dolor agudo son: aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, y vasoconstricción periférica que se manifiesta con palidez de mucosas (Tranquilli y col., 2001).

La respuesta al dolor varía según la especie, pero existen una serie de comportamientos y signos característicos cuando se producen situaciones dolorosas. Es frecuente la vocalización alterada y la búsqueda de atención. A menudo los perros gimen y se quejan, pueden volverse asustadizos o agresivos con las personas, tener una mirada fija y una postura arqueada, vigilan la zona lesionada o dolorosa, muerden o arañan cuando se les palpa dicha zona y con frecuencia lamen, mordisquean o rascan la zona del dolor; algunos se muestran más inquietos. Además el dolor puede disminuir el apetito y la ingesta de comida, alterar la excreción y disminuir las costumbres de limpieza, de manera que el paciente parece descuidado (Tranquilli y col., 2001).

3.2 ANALGESIA PREVENTIVA

Se entiende por analgesia, a la ausencia de entidad motora clínicamente aparente, supresión de los reflejos autónomos, mantenimiento de la estabilidad cardiovascular y amnesia en la mayoría de los pacientes (Bailey y Stanley, 1987). La analgesia preventiva se define como la administración de un analgésico antes de producir un estímulo doloroso (Lascelles, 2004). Ésta disminuye la intensidad y duración del dolor después de un procedimiento, quirúrgico o no, minimiza la probabilidad de que se produzca una situación de dolor crónico y permite controlar de mejor manera el período de dolor postoperatorio. Atenúa la sensibilización central y periférica, siendo una forma práctica de controlar el dolor una vez que se ha iniciado (Welsh y col., 1997; ACVA, 1998).

La administración de este tipo de analgesia protege a las neuronas del asta dorsal de la médula espinal del efecto sensibilizador del estímulo nocivo. Tanto experimental como clínicamente se ha observado el efecto positivo de la administración preventiva de fármacos opioides y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). No obstante, para obtener el máximo beneficio es crucial la coordinación de la entrada nociceptiva y la medicación analgésica para explotar el beneficio clínico de la analgesia preventiva, es decir, a mayor estímulo quirúrgico esperado, se aplicará mayor grado de analgesia preventiva (Lascelles, 2004). Hay que tener en cuenta que la analgesia preventiva no elimina el dolor post-quirúrgico, pero ayuda a prevenir la sensibilización del sistema nervioso central y periférico durante la cirugía (Tranquilli y col., 2001).

Sumano y Ocampo (1997) determinan beneficios en la aplicación de esta técnica, los que se pueden apreciar en los siguientes casos:

- 1- Intervenciones de gran riesgo para el paciente, sobre todo en animales seniles, en estado de shock, intoxicados, caquéuticos o que padezcan insuficiencia cardiaca, renal o hepática.
- 2- Intervenciones quirúrgicas de corta duración, como la extirpación del tercer párpado prolapsado, dedos supernumerarios, lavado de oídos en animales con problemas de otitis, revisión de glándulas anales y heridas superficiales que requieren una pronta recuperación.
- 3- Intervenciones quirúrgicas de larga duración, lo que permite obtener resultados favorables en cirugía abdominal y ginecoobstétrica, así como en el tratamiento de quemaduras de grandes superficies.

Se describen tres puntos de mucha importancia para lograr de manera óptima la analgesia antes de iniciar un procedimiento quirúrgico. Estos son:

- Usar analgésicos previos al inicio de la cirugía.
- Usar más de un tipo de analgésico, que actúen en distintos puntos de las vías del dolor.
- Adaptar dosis y duración de acción de los analgésicos de acuerdo al grado de trauma quirúrgico (Dobromylskyj y col., 2000).

3.2.1 Administración sistémica de analgésicos

Se ha generado una gran expansión del conocimiento de los procesos fisiológicos involucrados en la transmisión de las sensaciones de dolor y de los efectos de las drogas analgésicas (opioides, AINEs, anestésicos locales) (Flecknell, 1994).

La administración sistémica de opioides, intercepta efectivamente los nociceptores de las fibras C aferentes, por las vías espinales y vagales, por lo tanto, la analgesia preventiva usando opioides sistémicos puede ser importante en la cirugía de órganos donde el dolor prequirúrgico debe estar ausente (Katz y col., 1996).

Algunos Veterinarios consideran que un grado de dolor postoperatorio es necesario para prevenir la actividad excesiva (Capner y col., 1999). Pero si se proporcionan medidas eficaces en la inmovilización, se protegen los tejidos lesionados, se recluye a los animales después de la cirugía y se utilizan las técnicas quirúrgicas pertinentes, la abolición del dolor no genera problemas (Lascelles, 2000).

El control del dolor implica una intervención no sólo farmacológica. Los factores físicos (empleo de vendajes y soporte o recubrimiento inmovilizador), medioambientales (disponer de cama limpia, cálida y seca en un medio ambiente temperado, sin demasiada humedad) y de comportamiento (hablando, acariciando y consolando al animal de compañía), son una ayuda importante a la terapia farmacológica (Lascelles, 2004).

3.3 NEUROLEPTOANALGESIA

La neuroleptoanalgesia es una combinación de un neuroléptico (tranquilizante) y un analgésico (Paddleford, 1998; Waterman-Pearson y col., 2003). Esta combinación facilita el control físico para procedimientos como radiografías y terapias de radiación, además provee una inducción anestésica segura para pacientes con alto riesgo anestésico, reduce los requerimientos de anestésicos generales, facilita la inmovilización parcial y la analgesia para procedimientos como enyesado, remoción de cuerpos extraños, dispositivos ortopédicos, biopsias de piel, reparación de laceraciones, debridación de heridas y tratamientos dermatológicos dolorosos. Destacan entre sus ventajas: potencialización del efecto, recuperación más rápida y menor riesgo de toxicidad. (Cornick y Hartsfield, 1992). Entre los fármacos tranquilizantes que se utilizan en la neuroleptoanalgesia se encuentran los derivados fenotiazínicos.

3.4 FARMACOS UTILIZADOS EN EL ESTUDIO

3.4.1 Derivados fenotiazínicos

El mecanismo de acción que ejercen es una acción sedante por depresión del tallo encefálico y las conexiones con la corteza cerebral. No afectan mayormente la coordinación motora del animal, pero reducen su actividad espontánea, y poseen actividad antiemética (Sumano y Ocampo, 1997).

3.4.1.1 Maleato de acepromacina: muy utilizado como agente preanestésico en medicina veterinaria. Sus efectos sedantes y neurológicos son consecuencia de acciones antidopaminérgicas. Produce supresión del sistema nervioso simpático (deprime central y periféricamente la movilización de catecolaminas). Este fármaco disminuye la presión arterial, bloquea los receptores α adrenérgicos, aumenta la presión venosa central, produce bradicardia intermitente y bradipnea en el perro, por lo que es necesario el uso de atropina antes de administrar un anestésico general, para prevenir los efectos vagales. Acepromacina tiene, además, un efecto antiemético moderado, y causa hipotermia a través de una acción central. La duración del efecto es de 6 a 12 horas, dependiendo de la dosis administrada (Thibaut y col., 2002). En el perro puede administrarse vía i.v., i.m., s.c. u oral. La dosis en analgesia preventiva va de 0,04 a 0,5 vía i.m. (Lemke y col., 2002).

Algunos efectos colaterales son depresión cardiopulmonar, rigidez muscular y temblor de los miembros, por lo que se recomienda observar a los animales bajo esta sedación. Se debe tener precaución al administrar en combinación con otros agentes hipotensores. En algunas especies, en lugar de producir depresión del SNC, actúa como estimulante y propicia la hiperexcitabilidad (Sumano y Ocampo, 1997).

3.4.2 Analgésicos opioides

Químicamente, existen dos derivados del opio, los alcaloides derivados de la Bencilisoquinolina, que no tienen un efecto analgésico, y los derivados del Fenantreno, que poseen una calidad analgésica variable (Waterman-Pearson y col., 2003).

Los opiáceos suelen clasificarse como naturales, semisintéticos y sintéticos. Otra forma de clasificarlos es con respecto a su efecto sobre receptores μ (μ) o kappa (κ). Al parecer los receptores μ actúan a nivel de la sustancia periacueductal, de la manera en que lo hacen las encefalinas (opioides endógenos), también activan la liberación de serotonina en el SNC, lo que induce analgesia. Los receptores κ están relacionados con analgesia a nivel espinal, disminución de la actividad motora y con el comportamiento, ellos son los causantes de la sedación (Waterman-Pearson y col., 2003).

Los analgésicos opioides se utilizan en el tratamiento del dolor moderado a severo, como parte de la neuroleptoanalgesia y de un tratamiento analgésico balanceado, como antitusígenos y para disminuir la motilidad intestinal. Además los opioides ayudan a disminuir la cantidad de anestesia cuando se administran antes de la cirugía. (Nolan, 2000).

3.4.2.1 Butorfanol: es un opioide con actividad agonista-antagonista (OMS, 1989), con actividad en los receptores μ y κ (Gutstein y Akil, 2001; Waterman-Pearson, 2003) y δ (Orsini, 1988). La actividad antagonista de Butorfanol en el receptor μ es débil y generalmente no dificulta el empleo de otros agonistas opiáceos en la anestesia (Laffey y Kay, 1984). Tiene una potencia analgésica 5 a 8 veces superior a Morfina (Tavakoli y col., 1976), o según Orsini, (1988) 17 veces más potente que Morfina y 50 veces más que Pentazocina. Es rápida y casi completamente absorbido después de la inyección i.m. o s.c. en perros, alcanzando una concentración plasmática entre los 30 y 45 minutos (Nolan, 2000). Es una droga lipofílica que

es bien distribuida por todo el cuerpo, especialmente en perros y vacas, se biotransforma en el hígado (Sumano y Ocampo, 1997).

La duración de la analgesia es corta a moderada, cuando se usa para el control del dolor post-operatorio en perros y gatos (1 a 2,5 horas). Se encuentra más indicado para el dolor agudo que para el crónico, usándose generalmente en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, aumentando las propiedades tranquilizantes de Acepromacina en los animales (OMS, 1989; Nolan, 2000).

Produce escasos efectos colaterales, entre los cuales se encuentran somnolencia, náuseas, sudoración y estimulación del SNC, estos últimos son cualitativamente similares a los que aparecen con la Pentazocina, pero ocurren con menor frecuencia (Bailey y Stanley, 1987). En pacientes sanos produce alteraciones cardiovasculares mínimas o nulas (Nagashima y col., 1976), sin embargo, en pacientes con cardiopatías provoca aumentos significativos del índice cardíaco, de la presión telesistólica del ventrículo izquierdo y de la presión de la arteria pulmonar (Popio y col, 1978).

En perros la administración de la dosis va de 0,2 a 0,8 i.m. (Zucolilli, 2002). La administración epidural en dosis de 0,25 mg/kg muestra una reducción de la concentración alveolar mínima (MAC) de isoflurano y tiene una acción analgésica de 3 horas (Dobromylskyj y col., 2000).

3.4.3 Analgésicos misceláneos

3.4.3.1 Tramadol: es un analgésico sintético que actúa a nivel central (Rhoda Lee y col., 1993), uniéndose agonistamente a receptores μ -opioides, e inhibiendo la recaptación de norepinefrina y serotonina, actuando de esta manera como $\alpha 2$ agonista. Es de color blanco, amargo, cristalino e inodoro, soluble en agua y etanol. Tiene gran afinidad por los tejidos y buen volumen de distribución (Smith, 2002; Gutstein y Akil, 2001).

Se absorbe casi completamente y en forma rápida en el tracto gastrointestinal (Lintz y col., 1986). La biodisponibilidad de tramadol es cercana al 75% (Liao y col., 1992). Los metabolitos de este fármaco son eliminados primariamente por vía renal y el remanente es excretado por las heces. Menos del 1% es eliminado por excreción biliar (Lintz y col., 1981).

Es usado para el dolor moderado. Tiene un potencial analgésico similar a Meperidina (Lehmann, 1994). Puede ser usado en pacientes con alodinia (Sindrup y col, 1999). Siendo la dosis apropiada para perros de 2,5 – 10 mg/kg p.o., también puede administrarse en perros y gatos en dosis de 2 – 4 mg/kg i.v. (Gaynor y Muir, 2002). Los mecanismos de acción mixtos de Tramadol ayudan a explicar porque Naloxona, un opioide antagonista, sólo revierte parcialmente su analgesia (Eggers y Power, 1995; Gaynor y Muir, 2002).

Tramadol puede causar depresión respiratoria cuando es combinado con otros anestésicos. Una administración por un corto período puede causar náuseas y vómitos (Eggers y Power, 1995; Budd y Langford, 1999). Al aplicarse por un largo período puede causar constipación o diarrea (Gaynor y Muir, 2002).

Tramadol es menos reconocido en inducir tolerancia en animales y humanos en comparación a Morfina. Esto está relacionado con su mecanismo de acción no opioide (Miranda y Pinardi, 1999).

3.5 HIPOTESIS

La hipótesis del presente trabajo planteó que la administración de Tramadol asociado a Acepromacina, por vía intramuscular, produce un grado de analgesia post-quirúrgica similar a la asociación de Butorfanol y Acepromacina, también administrada por dicha vía.

3.6 OBJETIVO

- Comparar y evaluar el grado de analgesia post- quirúrgica entre la asociación de Tramadol con Acepromacina y la asociación de Butorfanol con Acepromacina administradas por vía intramuscular.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se llevó a efecto entre los meses de Enero y Junio del año 2004, en las dependencias del Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Austral de Chile.

4.1 MATERIAL

4.1.1 Material Biológico

Se utilizaron 30 perras, sin restricción de edad, raza y peso, clínicamente sanas, las cuales fueron sometidas a ovariectomía de rutina en el Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile.

4.1.2 Fármacos

- Acepromacina. Frasco de 50 ml al 1% ¹
- Tramadol. Ampollas de 100 mg en 2 ml ²
- Butorfanol. Frasco de 20 ml al 1% ³
- Tiopental Sódico. Frasco de 1 gr ⁴
- Isoflurano. Frasco de 250 ml ⁵

4.1.3 Otros Materiales

- Cánulas endovenosas.
- Equipos de venoclisis.
- Suero Ringer Lactato (500 cc).
- Fonendoscopio.
- Termómetro.

¹ Acedan, Laboratorio Holiday. Chile.

² Tramadol, Laboratorio Biosano. Chile.

³ Torbugesic, Laboratorio Fort Dodge. USA.

⁴ Tiopental Sódico, Laboratorio Chile. Chile.

⁵ Isoflurano USP. Laboratorio Baxter. USA.

4.2 MÉTODO

Los métodos para el reconocimiento de la intensidad de dolor usados en animales son adaptaciones de escalas usadas en la medición de dolor en humanos. Entre estas se encuentran la escala descriptiva simple (SDS), escala de rating numérico (NRS) y la escala análoga visual (VAS) (Holton y col., 1998). Para este estudio se utilizó una escala diseñada por la Dra. Waterman-Pearson, que es una combinación entre una (SDS) y (NRS).

4.2.1 Preparación de los animales

A los animales previo al acto quirúrgico se les realizó un examen clínico y evaluación preanestésica, utilizándose sólo a los animales clasificados por la Sociedad de Anestesiólogos Americanos (ASA), en la categoría de riesgo anestésico I y II.

ASA I significa que el animal no tiene alteraciones fisiológicas, sólo la patología quirúrgica y ASA II, que el animal tiene una enfermedad sistémica leve, además de la causa quirúrgica. Todos los datos obtenidos durante el examen clínico y evaluación preanestésica fueron registrados en la hoja de identificación del animal (Anexo 1).

La premedicación anestésica se realizó al azar conformando uno de los tres grupos, de 10 perras cada uno señalados a continuación:

- Grupo Control: 0,04 mg/kg de Acepromacina vía i.m.
- Grupo Butorfanol: 0,04 mg/kg de Acepromacina + 0,4 mg/kg de Butorfanol vía i.m.
- Grupo Tramadol: 0,04 mg/kg de Acepromacina + 2 mg/kg de Tramadol vía i.m.

Al cabo de diez minutos las perras fueron llevadas a la sala de inducción, se les depiló la parte craneal del miembro anterior izquierdo, se les canuló en la vena cefálica, iniciando una infusión de suero Ringer Lactato en dosis de 10 ml/kg/hora y para la inducción anestésica e intubación se utilizó una dosis de Tiopental Sódico de 7 mg/kg de peso. Después se les realizó el lavado quirúrgico de la zona de incisión y se les llevó a la mesa quirúrgica donde fueron incorporadas a la máquina de anestesia inhalatoria con Isoflurano en Oxígeno.

4.2.2 Determinación del grado de algesia post-quirúrgica

Al término de la cirugía los animales fueron trasladados a la sala de recuperación, y veinte minutos después de la extubación, comenzó el registro de los puntajes para determinar el grado de algesia. Este procedimiento se llevó a cabo durante 6 seis horas, donde en las tres primeras se registraron los puntajes cada quince minutos y las tres posteriores cada treinta minutos; los que fueron registrados en una hoja diseñada para este propósito (Anexo 2). Los puntajes se evaluaron en forma “ciega” por una persona, quien desconocía los fármacos administrados.

4.2.3 Método de determinación de dolor

Se debe interpretar tanto comportamientos interactivos como no interactivos. Los comportamientos evaluados en el estudio fueron:

1. Postura (dentro del canil):
 - normal y relajado.
 - rígido.
 - curvado.

Se consideró una postura anormal:- decúbito lateral con los miembros extendidos cuidando el abdomen.

- posición fetal cuidando el abdomen.
 - posición de misionero(rezo).
 - sentado evitando el decúbito aún cuando se observara agotado.
 - de pie inmóvil.
2. Actividad locomotriz:
 - tranquilo, durmiendo.
 - inquieto (andar en círculos)
 - posición en decúbito o de pie intermitente.
 - imposibilitado de sentarse, muy excitado.
 3. Vocalización:
 - ninguna.
 - quejidos intermitentes.
 - quejidos constantes.
 - lloriqueo fuerte.
 4. Atención a la herida:- ignorándola.
 - mirándola.
 - lamiéndola.
 - mordiéndola.
 5. Comportamiento:- contento.
 - evitando moverse.
 - agresivo.
 - deprimido, o con poca respuesta al acercarse, sentado al final del canil, sin movimientos de la cola.
 6. Respuesta a la manipulación de la herida:- sin respuesta.
 - cuidando el sitio de la herida al tratar de examinar.
 - quejándose, arremete producto del severo dolor.
 - gira, gruñe, tensa los músculos.
 7. Signos fisiológicos:
 - aumento o disminución de las frecuencias descritas.

El puntaje de cada parámetro y el procedimiento utilizado para determinar el grado de dolor se realizó mediante la tabla: “Procedimiento para determinar el grado de dolor” (Anexo 3).

4.2.4 Análisis estadístico

Los resultados de algesia se presentaron como medianas de las sumatorias de los puntajes totales a lo largo del estudio. Las diferencias dentro y entre tratamientos se evaluaron utilizando análisis de varianza de Kruskall Wallis y el método de comparación múltiple de Dunn.

Las variables fisiológicas se expresaron en sus medias aritméticas realizando análisis de varianza de una vía para determinar diferencias dentro y entre tratamientos, empleando métodos de comparación múltiple de Tukey. Se consideró significativo el valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 GRADO DE ALGESIA

A los 75 y 90 minutos se apreció un aumento significativo ($p < 0,05$) de las perras del grupo Control en comparación con las perras del grupo Butorfanol, al igual que al minuto 120 y entre los 165 y 240 minutos. En los minutos 270, 300, 330 y 360 además de observar diferencias significativas ($p < 0,05$) con las integrantes del grupo Butorfanol, también se apreció estas diferencias con las perras del grupo Tramadol.

Los puntajes de las perras del grupo Butorfanol variaron entre los 2 y 3 puntos durante los 0 y 165 minutos, a los 180 y 210 minutos aumentó a 4 puntos al igual que en los minutos 300 y 330, finalizando al minuto 360 con 6 puntos, no se observaron diferencias significativas ($p > 0,05$).

Las perras tratadas con Tramadol presentaron 1,5 puntos al minuto 0 y entre los 15 y 30 minutos 4,5 puntos, fluctuando entre los 3 y 5 puntos a lo largo de toda la evaluación, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$).

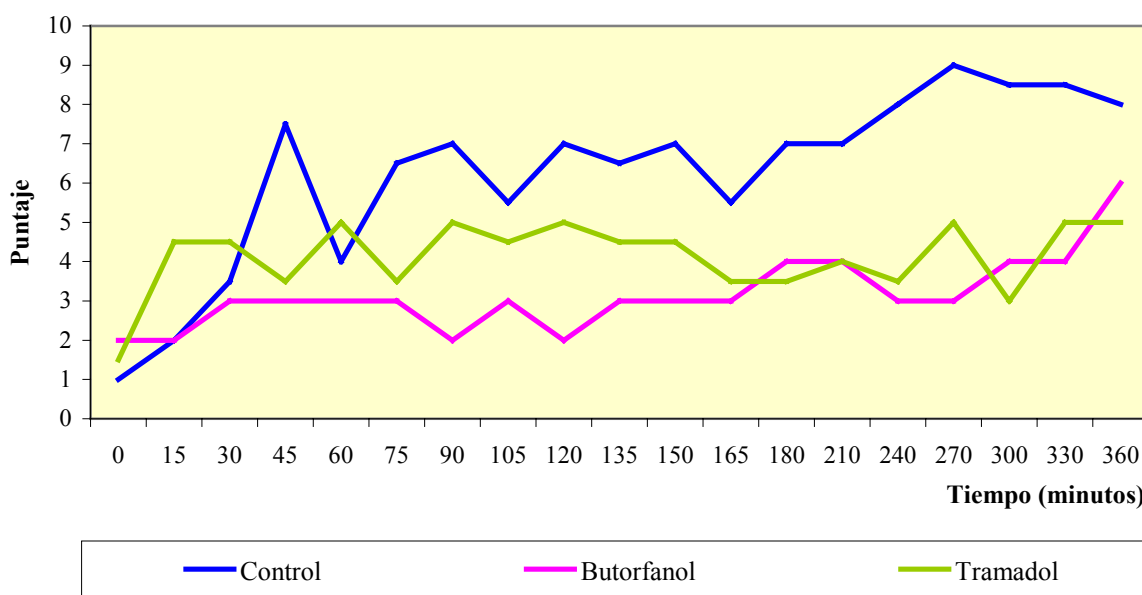


Gráfico 1: Mediana de los puntajes de algemia post-quirúrgica en perras sometidas a ovariectomía posterior a la administración de analgesia preventiva en los grupos control, acepromacina-butorfanol y acepromacina-tramadol.

Se determinó el grado de algesia tres horas después de que comenzaron a efectuarse las evaluaciones. En el grupo Control seis perras obtuvieron puntajes entre tres y cinco puntos, y cuatro animales entre siete y ocho puntos. Cinco perras del grupo Butorfanol se situaron entre los cero y dos puntos, cuatro presentaron tres puntos y una perra seis puntos. Las integrantes del grupo Tramadol mostraron una distribución más uniforme entre los cero y ocho puntos (Gráfico 2).

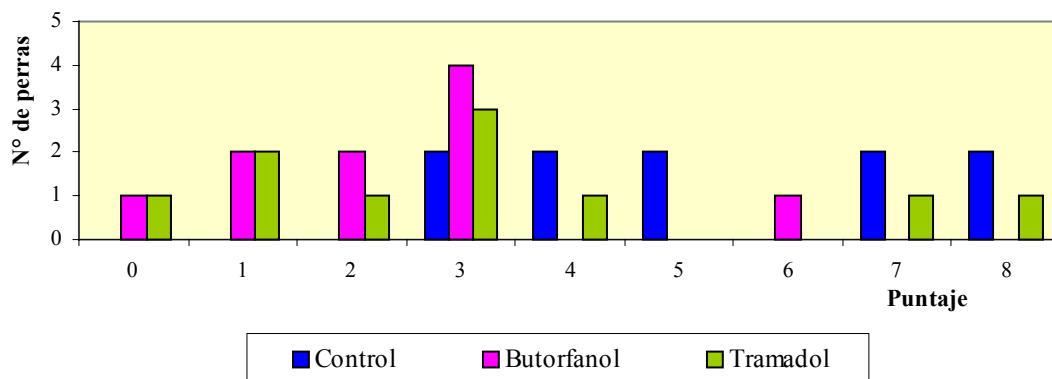


Gráfico 2: Distribución del número de perras sometidas a ovariectomía de acuerdo al puntaje obtenido tres horas después de iniciada la evaluación, en los grupos control, acepromacina-butorfanol y acepromacina-tramadol.

Seis horas después de iniciada la evaluación cuatro perras del grupo Control presentaron seis puntos, tres alcanzaron ocho puntos y las tres restantes presentaron siete, nueve y diez puntos respectivamente. Los animales del grupo Butorfanol se distribuyeron entre los dos y ocho puntos, encontrándose tres en los cuatro puntos. El grupo Tramadol presentó tres perras con dos puntos y tres con seis puntos, el resto fluctuó entre uno y nueve puntos (Gráfico 3).

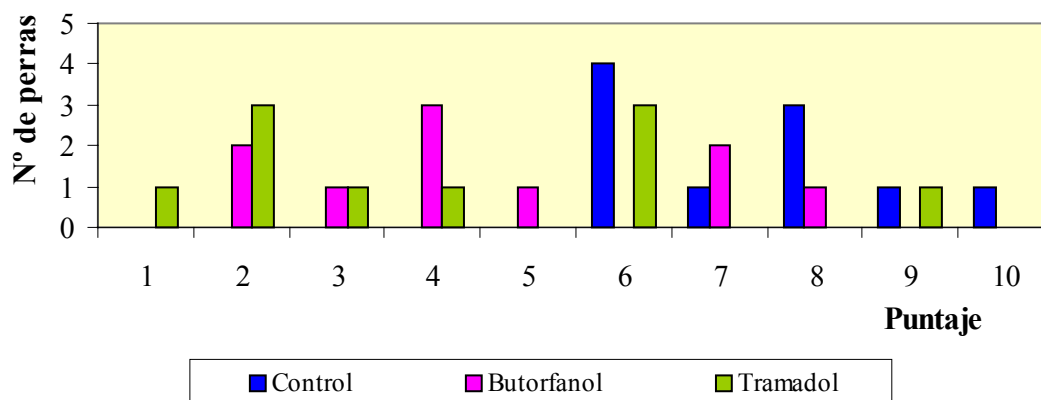


Gráfico 3: Distribución del número de perras sometidas a ovariectomía de acuerdo al puntaje obtenido seis horas después de iniciada la evaluación, en los grupos control, acepromacina-butorfanol y acepromacina-tramadol.

5.2 VARIABLES FISIOLÓGICAS

5.2.1 Frecuencia cardiaca

Las perras del grupo Control presentaron hasta los 30 minutos un rango de 159 a 168 latidos por minutos (lat/min), a los 45 minutos se observó un aumento a 172 lat/min, posteriormente se produjo un descenso, todas las fluctuaciones fueron sin significación ($p > 0,05$).

Las integrantes del grupo Butorfanol comenzaron con una frecuencia de 149 lat/min al minuto 15, luego presentaron un aumento no significativo ($p > 0,05$) a 160 lat/min en el minuto 30, después se apreció un descenso paulatino sin significación ($p > 0,05$), para finalizar con 143 lat/min a los 330 minutos.

Las perras del grupo Tramadol al minuto 30 presentaron un alza que llegó a los 181 lat/min, a los 165 minutos disminuyó a 109 lat/min siendo éste su registro más bajo, ambas oscilaciones no fueron significativas ($p > 0,05$).

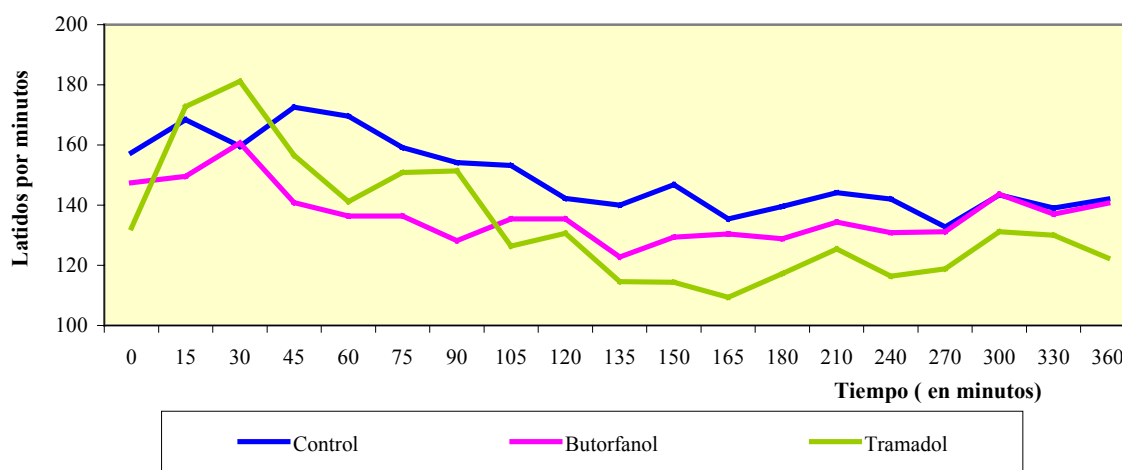


Gráfico 4: Promedio de los valores de frecuencia cardíaca en perras sometidas a ovariectomía posterior a la administración de analgesia preventiva en los grupos control, acepromacina-butorfanol y acepromacina-tramadol.

5.2.2 Frecuencia respiratoria

Las perras del grupo Control presentaron una frecuencia respiratoria entre 18 y 20 respiraciones por minuto (resp/min) durante toda la observación, presentando un aumento no significativo ($p > 0,05$) al minuto 210 y un alza no significativa ($p > 0,05$) de 25 resp/min a los 300 minutos.

En las perras del grupo Butorfanol esta variable fluctuó entre los 16 y 19,6 resp/min durante toda la evaluación, se observó al minuto 300 un leve ascenso no significativo ($p > 0,05$).

Las integrantes del grupo Tramadol presentaron al inicio 24 resp/min, luego al minuto 90 hubo un descenso en forma no significativa ($p > 0,05$) a 18,4 resp/min, y se mantuvo a lo largo del estudio entre los 19,6 y 20 resp/min. Al minuto 300 se produjo un aumento no significativo ($p > 0,05$) a 23,2 resp/min.

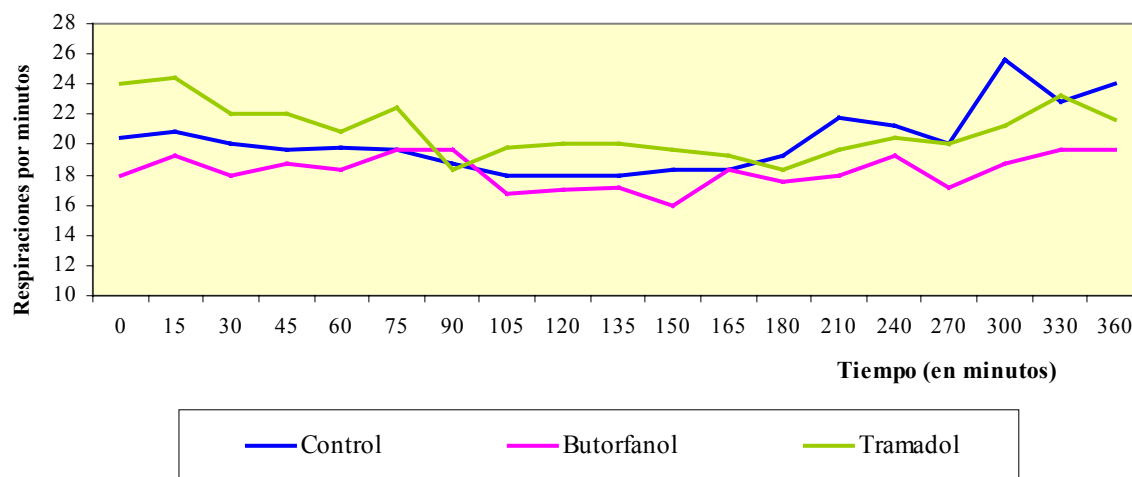


Gráfico 5: Promedio de los valores de frecuencia respiratoria en perras sometidas a ovariectomía posterior a la administración de analgesia preventiva en los grupos control, acepromacina-butorfanol y acepromacina-tramadol.

5.2.3 Temperatura

En los tres grupos de perras se observó un comportamiento similar, donde la temperatura aumentó en forma no significativa ($p > 0,05$) a medida que transcurrió el tiempo de evaluación. El grupo Tramadol presentó temperaturas más altas durante todo el estudio.

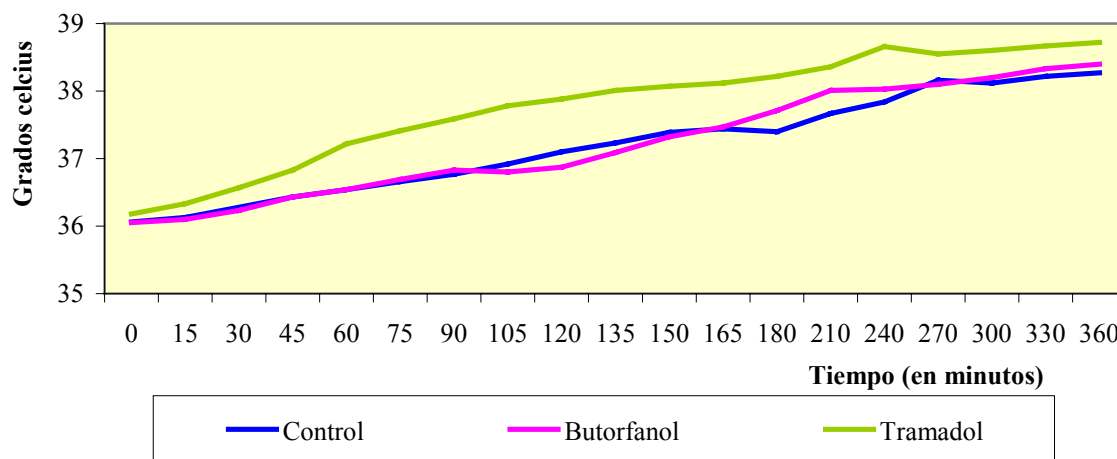


Gráfico 6: Promedio de los valores de la temperatura en perras sometidas a ovariectomía posterior a la administración de analgesia preventiva en los grupos control, acepromacina-butorfanol y acepromacina-tramadol.

5.3 EFECTOS COLATERALES

Se observó vómito en tres perras, una del grupo Control a los 150 minutos después de la extubación, y dos perras del grupo Tramadol a los 270 y 330 minutos luego de extubadas.

6. DISCUSIÓN

6.1 GRADO DE ALGESIA (Gráfico 1, 2 y 3)

Los resultados obtenidos en este estudio se basaron en una tabla de puntaje que tomó en cuenta siete parámetros, donde el que presentó más variabilidad entre grupos fue la postura, que obtuvo puntajes más altos en las perras Control. Referente a los puntajes del grado de algesia en este mismo grupo, se encontró puntajes más altos durante toda la evaluación lo que indicó que estos animales presentaron un mayor grado de dolor que los integrantes de los grupos tratados con analgésicos, debido a que Acepromacina no alivia el dolor, sólo calma la ansiedad en los pacientes (Gaynor y Muir, 2002). Este hecho es similar a lo que observaron Gonzalez y col., (2000) quienes hicieron un estudio en ratas sometidas a ovariectomía, donde constataron que en el grupo al que se administraba Morfina no presentaron posturas abdominales anormales ni alodinia, siempre y cuando su administración se realizara antes de la cirugía.

Entre los integrantes del grupo Control se debe mencionar que una de ellas era una perra de raza labrador, quien fue la que presentó el menor puntaje dentro del grupo, ya que, esta raza tiene un comportamiento más estoico y tranquilo en comparación a razas como los greyhound y bull terrier quienes parecen sufrir mayor grado de dolor después de una cirugía, porque lo demuestran más (Waterman-Pearson y col., 2003).

Sólo a los 180 minutos existió un aumento de los puntajes del grupo Butorfanol sin significación ($p > 0,05$), debido a que su efecto analgésico tiene una duración aproximada de 3 horas (Nolan, 2000). Aunque la duración analgésica de este fármaco es discutida y probablemente varía dependiendo de la especie, grado de dolor y vía de administración; algunos estudios señalan que tiene una duración menor a una hora, mientras otros indican una duración mayor a seis horas (Gaynor y Muir, 2002). Cabe mencionar que Butorfanol es uno de los opioides más usados postoperatoriamente en perros y gatos por los Veterinarios de Canadá (Dohoo y Dohoo, 1996).

En las perras del grupo Tramadol se apreció puntajes más elevados que en las perras del grupo Butorfanol, pero sin significación estadística ($p > 0,05$), lo que permite asumir que Tramadol tiene un efecto analgésico menor que el opiáceo. Lehmann (1994) y Nolan (2000) corroboran este menor efecto analgésico; ya que su afinidad por los receptores μ es sólo 1/6000 que Morfina (Zuccolilli, 2002).

En un estudio realizado por Lemke y col., (2002) se demostró que la administración de Ketoprofeno pre-quirúrgica no reduce la dosis requerida de anestesia en la ovariectomía, pero puede disminuir los signos de dolor después de esta, ya que se observó que los animales tratados con este analgésico tuvieron un nivel de actividad normal más rápido que aquellos a los que no se le administró ningún analgésico.

Lascelles y col. (1998) demostraron que al administrar Carprofeno antes de la cirugía a perras sometidas a ovariectomía, estas presentaron menos dolor postoperatorio que cuando el mismo fármaco era administrado inmediatamente después de terminada la cirugía, además señalaron que los niveles plasmáticos de Carprofeno encontrados en estos individuos no estaban relacionados con el grado de analgesia obtenido.

Al-Gizawiy y Rude (2004) demostraron que Carprofeno administrado en forma preoperatoria proporciona mejor analgesia que Butorfanol administrado post-operatorio, aunque clínicamente ninguno de los dos fármacos elimina completamente el dolor. En un estudio en Brasil se indicó que Morfina y Tramadol, administrados preventivamente, pueden ser usados en forma segura para el control temprano del dolor después de la ovariectomía sin efectos adversos significativos (Mastrocinque y Fantoni, 2003).

El uso de una combinación de drogas analgésicas de clases diferentes puede acentuar en gran medida los efectos analgésicos, pero se debe tener en cuenta la dosis y efectos adversos. (ACVA, 1998). Esto es recomendado también por Grisneaux y col., (1999) quienes hicieron una comparación entre Ketoprofeno y Carprofeno administrado antes de una cirugía ortopédica, ellos demostraron que ambos analgésicos son efectivos en el alivio del dolor, sin embargo, el grado de analgesia de cada uno no es óptima, por lo que recomiendan el uso de estos analgésicos combinados con opioides administrados por vía parenteral, transdermal, o epidural.

Referente a la administración de la asociación de un α_2 y un opiáceo, se indica que los puntajes obtenidos para determinación del grado de analgesia, posterior a la administración intramuscular de medetomidina y butorfanol en perros previo a la cirugía, indicaron menores signos de dolor 10 a 15 minutos posterior a la administración. Este tipo de asociaciones producen además de un confiable grado de sedación, un importante grado de analgesia, lo cual cobra importancia al momento de tratar animales agresivos y realizar procedimientos dolorosos menores (Bustamante, 2004).

La experiencia lograda en trabajos con animales señala que logrando un alto grado de bienestar y evitando la ansiedad, se logra la evasión del dolor e incomodidad. El bienestar animal indica que a las especies usadas para la investigación se les debe proveer manejos e instalaciones adecuadas. La ansiedad de estos puede minimizarse con un manejo cuidadoso poniendo atención al entorno, naturaleza y frecuencia de contactos humanos, incluyendo a los experimentadores y controlando los estímulos visuales, olfatorios, auditivos y táctiles que pueden producir miedo. Evitar la separación total de miembros de la misma especie ha sido reconocido como muy efectiva para reducir la ansiedad (Sanford y col., 1986).

6.2 VARIABLES FISIOLÓGICAS

6.2.1 Frecuencia cardiaca (Gráfico 4)

La frecuencia cardiaca en este estudio, presentó un aumento no significativo ($p > 0,05$) en los 45 primeros minutos de la evaluación en los tres grupos. La disminución posterior en

las perras Control se atribuye a un efecto central vagal y ya ha sido reportada en estudios donde acepromacina ha sido administrado por vía i.m. (Cornick y Hartsfield, 1992).

Una explicación para este alza en las integrantes del grupo Butorfanol, sería la estimulación de los receptores δ y la bradicardia posterior, debido a la estimulación de los receptores μ , además de los efectos vagomiméticos que producen los opioides (Cornick y Hartsfield, 1992). Trim (1983) señala que la bradicardia se produciría por una disminución en la presión arterial debido a una baja de la presión diastólica sugerida por un menor tono vascular periférico; además indica que esta bradicardia puede ser revertida mediante estimulación auditiva.

En las perras del grupo Tramadol este aumento de la frecuencia se debió a que este fármaco produce un incremento en la frecuencia cardiaca y presión arterial entre 30 y 60 minutos después de su aplicación (Rhoda Lee y col., 1993). Posteriormente a los 45 minutos hubo un descenso paulatino no significativo ($p > 0,05$) de la frecuencia, esta disminución puede ser explicada por el mecanismo de estimulación del núcleo vagal central, además de que todos los opiáceos estimulantes del receptor μ suelen producir reducción de la frecuencia cardiaca como por ejemplo Morfina, Metadona, Petidina y Fentanilo (Bailey y Stanley, 1987). Morfina y los fármacos relacionados provocan bradicardia e hipotensión que pueden estar relacionadas con la acción sobre los receptores de opioides localizados en el núcleo del fascículo solitario del tronco encefálico, lo que provoca la inhibición del tronco simpático del corazón (Zuccolilli, 2002).

6.2.2 Frecuencia respiratoria (Gráfico 5)

Las perras Control presentaron una frecuencia dentro del rango normal pero que disminuyó debido al efecto de acepromacina (Cornick y Hartsfield, 1992). En el transcurso del tiempo la frecuencia respiratoria comenzó a elevarse levemente y a los 300 minutos se ve un alza más notoria no significativa ($p > 0,05$), por la desaparición progresiva de su efecto (Iamele, 1990).

Las integrantes del grupo Butorfanol tuvieron un comportamiento sostenido de este parámetro, el que fue disminuyendo sin significancia ($p > 0,05$), ya que los opioides deprimen el centro respiratorio que responde a PaCO₂, lo cual puede llevar a hipercapnia atribuible a una disminución en la profundidad y frecuencia respiratoria (Cornick y Hartsfield, 1992; Gutstein y Akil, 2001). Este comportamiento de la frecuencia no concuerda con lo descrito por Trim, (1982) quien observó bradipnea 30 minutos posterior a la inyección, y un aumento a los 60 minutos. Se debe considerar que los agonistas parciales y los agonistas-antagonistas como Butorfanol producen un “efecto techo” en la depresión respiratoria, esto significa que sobre una cierta dosis un aumento por sobre esta, no la aumenta. Esto no es característico del uso de opioides a menos que se usen en dosis muy altas en animales sin dolor o sean usadas en combinación con sedantes y anestésicos (Cornick y Hartsfield, 1992; Lascelles, 2000).

Las perras del grupo Tramadol presentaron una frecuencia respiratoria uniforme con un descenso no significativo ($p > 0,05$) al minuto 90 y un alza sostenida no significativa ($p >$

0,05) a partir del minuto 180. La depresión respiratoria producida por los opiáceos, en particular los fármacos μ - específicos se encuentra mediada por una disminución en la sensibilidad de neuronas en la médula espinal al CO₂ y una lenta respuesta del centro respiratorio, la cual es dependiente de la potencia relativa del fármaco opiáceo utilizado (Lascelles, 2000). Además, los opiáceos estimulantes de los receptores μ provocan depresión de la respiración, dosis dependiente, principalmente por acción directa sobre los centros respiratorios del tronco cerebral. Se debe tomar en cuenta que los efectos depresores respiratorios de los opiáceos aumentan y/o se prolongan cuando se administran con otros depresores del SNC, como anestésicos inhalatorios potentes, barbitúricos, benzodiazepinas y la mayoría de los sedantes e hipnóticos intravenosos (Bailey y Stanley, 1987).

6.2.3 Temperatura (Gráfico 6)

Los tres grupos tuvieron una conducta semejante a lo largo del estudio. El descenso posterior a la cirugía puede explicarse porque la premedicación con acepromacina disminuye la temperatura debido a su efecto en el centro termorregulador, además si a esto se adiciona la anestesia general hace disminuir aún más este parámetro (Sumano y Ocampo, 1997). Isoflorano, la anestesia inhalatoria usada en este estudio, produce vasodilatación progresiva a medida que aumenta la profundidad de la anestesia, lo cual hace disminuir la temperatura corporal (Muir y col., 2001). El aumento paulatino de la temperatura en el tiempo tiene un comportamiento normal debido a que comenzaba a desaparecer el efecto de la anestesia y de la premedicación.

Se debe tener en cuenta que los opiáceos también pueden afectar la temperatura corporal, efecto influido por otros factores como: especie, temperatura ambiente, fármaco y su dosis, tipo de receptores de opiáceos y estrés; donde diversos mecanismos centrales y/o periféricos puede producirse tanto la hipertermia como la hipotermia (Bailey y Stanley, 1987).

Un punto importante fueron los escalofríos frecuentes en los pacientes que se recuperon de la anestesia, estos pueden provocar varias consecuencias fisiológicas indeseables, como: aumento en el consumo de oxígeno, en la producción de CO₂, en la ventilación por minuto y en el gasto cardiaco así como disminución de la saturación venosa de oxígeno (Bailey y Stanley, 1987).

6.3 EFECTOS COLATERALES

El único efecto colateral registrado fue vómito, el cual se presentó en una perra del grupo Control debido a que ese animal fue traído horas antes de la cirugía, no respetándose el ayuno aconsejado. En el resto del grupo no se observó vómitos debido al conocido efecto antiemético de Acepromacina (Thibaut y col., 2002).

Las otras dos perras donde se presentó vómito pertenecían al grupo Tramadol, cuyo efecto emético es reconocido por distintos autores (Eggers y Power, 1995; Budd y Langford, 1999; Gaynor, 2000).

Los opiáceos aumentan generalmente la frecuencia de vómitos y náuseas cuando se utilizan como premedicación, como fármacos intraoperatorios o como analgésicos postoperatorios (Bailey y Stanley, 1987). Es por esto que se ha demostrado que al administrar Acepromacina previo a la administración de los opiáceos existe una menor incidencia en la presentación del vómito, que cuando los opiáceos son administrados en conjunto con Acepromacina o antes que esta (Valverde y col., 2004).

6.4 CONCLUSIONES

- Si bien no se apreció diferencias significativas, la administración preventiva de Butorfanol asociado a Acepromacina otorga un mayor nivel de analgesia postquirúrgica que Tramadol asociado a Acepromacina en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

7. BIBLIOGRAFÍA.

- AL-GIZAWIY, M., P. RUDE. 2004.** Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *JAVMA*. 31: 164- 174.
- AMERICAN COLLEGE OF VETERINARY ANESTHESIOLOGISTS (ACVA). 1998.** American college of veterinary anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. *JAVMA*. 213: 628- 630.
- BAILEY, P., T. STANLEY. 1987.** Anestésicos Opiáceos Intravenosos. En *Anesthesia*. Miller, R. 5ª Ed. Churchill Livingstone. Philadelphia, USA.
- BUDD, K., R. LANGFORD. 1999.** Tramadol revisited. *Br J Anaesth*. 82: 493- 495.
- BUSTAMANTE, H. 2004.** Estudio sedativo de la asociación xilacina-morfina en perros. Tesis Magíster en Ciencias Mención Salud Animal. Universidad Austral de Chile. Facultad de Ciencias Veterinarias. Valdivia, Chile.
- CAMBRIDGE, A., K. TOBIAS, R. NEWBERRY, D. SARKAR. 2000.** Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *JAVMA*. 217: 685- 690.
- CAPNER, C., B. LASCELLES, A. WATERMAN-PEARSON. 1999.** Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet. Rec*. 145: 95- 99.
- CONZEMIUS, M., C. HILL, J. SAMMARCO, S. PERKOWSKI. 1997.** Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *JAVMA*. 210: 1619- 1622.
- CORNICK, J., S. HARTSFIELD. 1992.** Cardiopulmonary and behavioral effects of combinations of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs. *JAVMA*. 200: 1952- 1956.
- CRANE, S. 1987.** Perioperative Analgesia: A Surgeon's Perspective. *JAVMA*. 191: 1254- 1257.
- CUNNINGHAM, J. 2003.** Fisiología Veterinaria. 3ª Ed. Elsevier. Madrid, España.
- DICKENSON, A., A. SULLIVAN. 1987.** Evidence for a role of NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology*. 26: 1235- 1238.

- DOHHO, S., I. DOHOO. 1996.** Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can. Vet. J.* 37: 546- 551.
- DOBROMYLSKJI, P., P. FLECKNELL, B. LASCELLES, P. PASCOE, P. TAYLOR, A. WATERMAN- PEARSON. 2000.** En Pain Management in Animals. Flecknell, P., A. Waterman-Pearson. Ed. W.B. Saunders. London, England.
- DUBNER, R. 1987.** Research on pain mechanisms in animals. *JAVMA.* 191: 1273- 1276.
- EGGERS, K., I. POWER. 1995.** Tramadol. *Br. J. Anaesth.* 74: 247- 249.
- FLECKNELL, P. 1994.** Refinement of animal use assessment and alleviation of pain and distress. *Lab. Anim.* 28: 222- 231.
- FIRTH, A., S. HALDANE. 1999.** Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *JAVMA.* 214: 651- 659.
- GAYNOR, J., W. MUIR. 2002.** Handbook of Veterinary Pain in Management. Ed. Mosby Inc. Philadelphia, USA.
- GONZALEZ, M., M. FIELD, S. BRAMWELL, S. McCLEARY, L. SINGH. 2000.** Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for the evaluation of pre-emptive analgesia? *Pain.* 88: 79- 88.
- GUTSTEIN, H., H. AKIL. 2001.** Opioid analgesics. En Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Joel Griffith, J., L. Limbird, A. Gilman. 10^a ed. Ed Mc Graw Hill. México.
- GRISNEAUX, E., P. PIBAROT, J. DUPUIS, D. BLAIS. 1999.** Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *JAVMA.* 215: 1105- 1110.
- HARTRICK, C., J. WISE, J. PATTERSON. 1998.** Pre-emptive intrathecal ketamine delays mechanical hyperalgesia in the neuropathic rat. *Anesth Analg.* 86: 557- 560.
- HELLEBREKERS, L. 2000.** Animal Pain. Ludo Hellebrekers. Ed. Van Der Wees. Utrecht, Netherlands.
- HELLYER, P. 2002 a.** Treatment of pain in dogs and cats. *JAVMA.* 22: 212- 215.
- HELLYER, P. 2002 b.** Objective, Categorical Methods for Assessing and Analgesia. En Handbook of Veterinary Pain in Management. Gaynor, J., W. Muir. Ed. Mosby Inc. Philadelphia, USA.

- HOLTON, L., E. SCOTT, A. NOLAN, J. REID, E. WELSH, D. FLAHERTY. 1998.** Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *JAVMA*. 212: 61- 66.
- IAMELE, G. 1990.** Las Drogas Tranquilizantes en Medicina Veterinaria. Ed. Inter-Vet. Buenos Aires, Argentina.
- KATZ, J., M. CLAROUX, C. REDAHAN. 1996.** High dose alfentanil pre-empts pain after abdominal hysterectomy. *Pain*. 68: 109- 118.
- LAFFEY, D., N. KAY. 1984.** Premedication with butorphanol. *Br J Anaesth*. 56: 363.
- LASAGNA, L. 1986.** The management of pain. *Drugs*. 32: 1- 7.
- LASCELLES, B., P. CRIPPS, A. JONES, A. WATERMAN-PEARSON. 1998.** Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg*. 27: 568- 582.
- LASCELLES, B. 2000.** Clinical Pharmacology of Analgesic Agents. En *Animal Pain*. Hellebrekers. L. Ed. Van Der Wees. Utrecht, Netherlands.
- LASCELLES, B. 2004.** Ponencias. Farmacología Clínica del Dolor. (Disponible en <http://www.avepa.org/empresas/pfizer/sympo/ponencia4.htm> consultado el 24/05/2004).
- LEHMANN, K. 1994.** Tramadol for the management of acute pain. *Drugs*. 1: 19- 32.
- LEMKE, K., C. RUNYON, B. HORNEY. 2002.** Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *JAVMA*. 221: 1268- 1275.
- LIAO, S., J. HILL, R. NAYAK. 1992.** Pharmacokinetics of tramadol following single and multiple oral doses in man (abstract). *Pharm Res*. 9: 308.
- LINTZ, W., S. ERLACIN, E. FRANKUS. 1981.** Biotransformation of tramadol in man and animal. *Arzneimitt Forsch Drug Res*. 31: 1932- 1943.
- LINTZ, W., H. BARTH, G. OSTERLOH. 1986.** Bioavailability of enteral tramadol formulations. First communication: capsules. *Arzneimitt Forsch Drug Res*. 36: 1278- 1283.
- LIVINGSTON, A., P. CHAMBERS. 2000.** The Physiology of Pain. En *Pain Management in Animals*. Flecknell, P., A. Waterman-Pearson. Ed. W.B Saunders. London, England.
- LIVINGSTON, A. 2002.** Ethical issues regarding pain in animals. *JAVMA*. 221: 229- 232.
- MARSH, D., A. DICKENSON, D. HATCH, M. FITZGERALD. 1999.** Epidural opioid analgesia in infant rat. ii: responses to carrageen and capsaicin. *Pain*. 82: 33- 38.

- MASTROCINQUE, S., D. FANTONI. 2003.** A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 30: 220- 228.
- MIRANDA, H., G. PINARDI. 1998.** Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. 1998. *Pharmacol Biochem Behav.* 61: 357-360.
- MORTON, D., P. GHIFFITHS. 1985.** Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet. Rec.* 116: 431-436.
- MUIR, W., J. HUBELL, R. SKARDA, R. BERNASKI. 2001.** Manual de Anestesia Veterinaria. 3ª Ed. Harcourt S.A. Madrid, España.
- NAGASHIMA, H., A. KARAMANIAN, R. MALOVANY. 1976.** Respiratory and circulatory effects of intravenous butorphanol and morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 23: 281.
- NOLAN, A. 2000.** Pharmacology of Analgesic Drugs. En Pain Management in Animals. Flecknell, P., A. Waterman-Pearson. Ed. W. B. Saunders. London, England.
- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS). 1989.** Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. 25º informe. OMS. España.
- ORSINI, J. 1988.** Butorphanol Tartrate: pharmacology and clinical indications. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 10: 849- 854.
- PADDLEFORD, R. 1999.** Manual of Small Animal Anesthesia. 2ª ed. WD Saunders Co. Philadelphia, USA.
- POPIO, K., D. JACKSON, A. ROSS y col. 1978.** Hemodynamic and respiratory effects of morphine and butorphanol. *Clin Pharmacol Ther.* 19: 738.
- RHODA LEE, C., D. McTAVISH, E. SORKIN. 1993.** Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs.* 46: 313- 340.
- SACKMAN, J. 1991.** Pain. Its perception and alleviation in dogs and cats. Part I. The physiology of pain. *The compendium small animals.* 13: 71- 76.
- SANFORD, J., R. EWBANK, V. MOLONY, W. TAVERNOR, O. UVAROV. 1986.** Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. *Vet. Rec.* 118: 334- 338.

- SINDRUP, S., G. ANDERSON, C. MADSEN. 1999.** Tramadol relieves pain and allodynia in plynuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain*. 83: 85-90.
- SMITH, H. 2002.** Drugs for Pain. Ed. Hanley & Belfus Inc. Philadelphia, USA.
- SUMANO, O., L. OCAMPO. 1997.** Farmacología Veterinaria. 2ª ed. Ed. Mc Graw Hill. México.
- SUMIHISA, A., K. SHIMOJI. 2000.** Pre-emptive analgesia: recent findings. *Pain*. 7: 105-117.
- TAVAKOLI, M., G. CARRSEN, F. CARUSO. 1976.** Butorphanol and morphine: a double-blind comparison of their parenteral analgesic activity. *Anesth Analg*. 55: 394.
- THIBAUT, J., T. RIVERA, F. AHUMADA. 2002.** Anestesia endovenosa en perros mediante el uso de propofol en dosis única, premedicado con acepromacina-atropina y xilazina-atropina. *Arch Med Vet*. 34: 25- 35.
- TRANQUILLI, W., K. GRIMM, L. LAMONT. 2001.** Tratamiento del Dolor en Pequeños Animales. Ed. Multimédica Gráfica In S.A. Madrid, España.
- TRIM, C. 1983.** Cardiopulmonary effects of butorphanol tartrate in dogs. *Am J Vet Res*. 44: 329- 331.
- VALVERDE, A., S. CANTWELL, J. HERNANDEZ, C. BROTHERTSON. 2004.** Effects of acepromazine on the incidence of vomiting associated with opioid administration in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 31: 40-45.
- WATERMAN-PEARSON, A., R. JONES, H. BUSTAMANTE. 2003.** Curso de Anestesia y Manejo del Dolor en Pequeños Animales. Libro de resúmenes. ed. H. Bustamante. Valdivia, Chile.
- WELSH, E., A. NOLAN, J. REID. 1997.** Beneficial Effects of Administering Carprofen Before Surgery in Dogs. *Vet. Rec*. 141: 251- 253.
- WOOLF, C. 1983.** Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 306: 686- 688.
- WOOLF, C., S. THOMPSON. 1991.** The induction and maintenance of central sensitization is dependent on n- metil-d-aspartic acid receptor activation: implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 44: 293- 299.
- WOOLF, C. 1996.** Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain*. 66: 105-08.

ZUCCOLILLI, G. 2002. Bases fisiológicas de la neurotransmisión. En Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Botana, L., F. Landoni, T. Martín-Jiménez. Ed. Mc Graw Hill Interamericana. Madrid, España.

8. ANEXOS.

ANEXO 1: Hoja de identificación de los animales del estudio.

Caso N°:

Fecha:

Ficha N°:

Antecedentes Generales.

Nombre:

Edad:

Raza:

Peso:

Color:

Antecedentes Pre-quirúrgicos.

Comportamiento:

Mucosas:

Fc:

Fr:

Tª:

Fármacos administrados:

Categoría anestésica **ASA**:

Hora inicio cirugía:

Hora término cirugía:

Hora extubación:

Observaciones:

ANEXO 2: Hoja de registro de puntajes.

Hora										
1.-Postura										
2.-Act. locomotriz										
3.-Vocalización										
4.-Atte. a la herida										
5.-Comportamiento										
6.-Resp. a la herida										
7.-Cambios fisio.										
Fc:										
Fr:										
T°:										

Observaciones:

ANEXO 3: Procedimiento para determinar el grado de dolor.

Acercarse al canil cuidadosamente y observar, considerando:

	Puntaje asignado.
1. Postura: Normal y relajado.	0
Rígido.	1
Curvado, tenso.	2
Posición anormal (misionero, sentado pero con dolor).	3
2. Actividad locomotriz: Tranquilo, confortable, durmiendo.	0
Despierto, ansioso.	1
Agitado.	2
Golpeándose.	3
3. Vocalización: Ninguna.	0
Quejidos intermitentes.	1
Quejidos continuos.	2
Quejidos intensos.	3
4. Atención a la herida: Ignorándola.	0
Lamiéndola.	1
Mordiéndola.	2
Auto-mutilación.	3

Después acercarse a la puerta del canil y llamar al perro por su nombre, abrir la puerta y estimular para observar comportamiento.

5. Comportamiento: Feliz y contento.	0
Evitando el movimiento.	1
Agresivo.	2
Deprimido y sin respuesta.	3

Posteriormente determinar la respuesta a la palpación corporal y de la herida, utilizando dos dedos y aplicando presión firme pero contenida 4 a 5 cm. alrededor de la herida o lo más cerca posible.

6. Respuesta a la herida: Sin respuesta.	0
Mira la herida, intranquilo, ansioso.	1
Se queja o trata de morder antes o durante la palpación.	2
Gruñe, quita el área y tensa los músculos.	3

7. Cambios fisiológicos: Pulso y frecuencias normales.	0
Aumentadas en un 50%.	1
Aumentadas en un 100%.	2

9. AGRADECIMIENTOS.

Para terminar quiero dar mis más sinceros agradecimientos a:

Dios por ser mi guía durante la vida.

Mi madre por ser la persona que siempre me ha apoyado.

Dr. Hedio Bustamante por la creación de este proyecto, además de su comprensión y paciencia.

Dr. Julio Thibaut, por su colaboración.

Dr. Marcelo Mieres por aportar con los recursos y amabilidad.

Dr. Hernán Aguilar y equipo de cirugía por la buena disposición.

Familia Guzmán Jirón y Sra. Carmen González por creer en mí.

A mis amigos más cercanos que me ayudaron en los momentos difíciles.