

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE CIENCIAS CLÍNICAS VETERINARIAS

**ANALGESIA EPIDURAL EN EQUINOS: COMPARACION ENTRE EL EFECTO
ANALGESICO DE TRAMADOL, MORFINA Y LIDOCAINA**

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

JOEL ERNESTO CASTRO CEA

VALDIVIA – CHILE

2005

PROFESOR PATROCINANTE

:

Dr. Hedio Bustamante D.

PROFESORES CALIFICADORES

:

Dr. Rafael Burgos A.

:

Dr. Marcelo Gómez J.

FECHA DE APROBACIÓN:

09 de Noviembre de 2005

A VICENTE CASTRO

INDICE

	Pág.
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
5. RESULTADOS.....	17
6. DISCUSIÓN.....	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	34
8. ANEXOS.....	39
9. AGRADECIMIENTOS.....	51

1. RESUMEN

El objetivo de este estudio fue medir y comparar el efecto analgésico provocado por tramadol, morfina y lidocaína al ser administrarlos por vía epidural en equinos. Además se evaluó el efecto producido sobre variables cardiorrespiratorias y posibles efectos colaterales en termorregulación, sudoración, cambios en la frecuencia de micción y defecación.

Se utilizaron 5 equinos hembras, mestizas, adultos, no gestantes, clínicamente sanas, no sedadas, cuyas edades fluctuaron entre 2 a 10 años y con un rango de peso de 300 a 400 kgs. El grado de analgesia se evaluó mediante la aplicación de estímulos eléctricos a distintos voltajes en los dermatomas denominados torácico, lumbar, sacral y ciático; zonas cutáneas inervadas por los segmentos medulares T8–T18, L1–L2, S1–S5 y L6–S2. Se formaron 4 grupos experimentales, compuestos por las 5 yeguas, y se utilizó un diseño aleatorio con 4 repeticiones correspondientes a cada tratamiento. Los grupos formados fueron: grupo control, al cual se administró suero fisiológico (8 ml), grupo tramadol: dosis única de 1 mg/kg; grupo morfina: dosis única de 0,1 mg/kg y grupo lidocaína: dosis única de 0,30 mg/kg. Los tratamientos fueron estandarizados a 8 ml volumen total con suero fisiológico y se administraron epiduralmente en el primer espacio intercoccígeo a un intervalo no menor a 4 días entre tratamientos. Los parámetros analizados fueron: reacción a distintos voltajes, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial, temperatura y posibles efectos colaterales, por un período de 120 minutos. Para el análisis estadístico se utilizó el programa computacional “Graph Pad Prism 2.0” y se utilizó un nivel de confianza del 95%.

Los resultados para analgesia indican un aumento significativo ($p < 0.05$) con respecto al tratamiento control en los voltajes de reacción para morfina desde el minuto 5 post administración epidural, hasta el minuto 120 para el dermatoma lumbar correspondiente al segmento medular L1–L2 y un aumento significativo ($p < 0.05$) con respecto al tratamiento control en los voltajes de reacción para tramadol desde el minuto 90 al 120 para el dermatoma sacral, correspondiente al segmento medular S1–S5 y desde el minuto 30 al 120 para el dermatoma ciático, correspondiente al segmento medular L6–S2.

Se concluye que tramadol produce similar analgesia que morfina en los dermatomas sacral y ciático. Morfina produjo una analgesia más efectiva en los dermatomas torácico y lumbar debido a un efecto sistémico. Tramadol, morfina y lidocaína no produjeron cambios significativos sobre los valores fisiológicos de las variables analizadas. Finalmente se puede concluir que la dosis de 1 mg/kg de tramadol, 0,1 mg/kg de morfina y 0,3 mg/kg de lidocaina pueden ser administradas de forma segura en el control de dolor agudo en equinos mestizos adultos.

Palabras clave: Opiáceos, equinos, analgesia, tramadol.

2. SUMMARY

Equine Epidural Analgesia: A Comparison Between Tramadol, Morphine and Lidocaine Analgesic Effect

The objective of this study was to evaluate and compare the analgesic effect of caudal epidurally administered tramadol, morphine and lidocaine in horses. The effects on cardiorespiratory variables and possible effects on thermoregulation, sweating, and changes in urine and defecation frequency were also evaluated.

Five mature, healthy, non-pregnant and non sedated mares, between 2 to 10 years old and 300 to 400 kg (body weight) were randomized choose. Analgesia was assessed using electrical stimuli in the toracic, lumbar, sacral and sciatic dermatoms (skin area) innervated by the medullar segments T8–T18, L1–L2, S1–S5 and L6–S2 respectively. Four groups formed by the 5 mares were formed and an aleatory design with 4 repetitions for each treatment was applied. The following treatment groups were analyzed: Control: 8 ml of physiologic solution, tramadol: in dose of 1 mg/kg; morphine: in dose of 0,1 mg/kg and lidocaine: in dose of 0,3 mg/kg. The treatments were standardized to 8 ml with physiologic solution and were administered through a caudal epidural injection into the first intercoccigeal space, with no less than 4 days between each treatment. The following parameters were analyzed: analgesia, cardiac frequency, respiratory frequency, arterial pressure, temperature and possible collateral effects for a time period of 120 minutes. For statistical analysis “Graph Pad Prism 2.0” computer program was used with a confidence level of 95%.

Results for analgesia showed a significant increment ($p < 0.05$), compared to baseline, in the voltage response in the limbar dermatome after the administration of morphine from minute 5 until the end of the experiment. Also a significant increment ($p < 0.05$) compared to baseline after the administration of tramadol from minute 90 to 120 for thre sacral dermatome and from minute 30 to 120 for the sciatic dermatome were registered.

It can be concluded are that tramadol produced similar analgesia than morphine in the sacral and sciatic dermatomes. Morphine produced better analgesia than tramadol and lidocaine in the toracic and lumbar dermatomes because of a systemic absortion. Tramadol, morphine and lidocaine did not produce significant changes over physiological values. Finally, it can be concluded that doses of 1 mg/kg tramadol, 0.1 mg/kg morphine and 0.3 mg/kg of lidocaine can be administered safely for acute pain control in hybrid adult horses.

Key Words: Opioids, equine, analgesia, tramadol.

3. INTRODUCCIÓN

Se sabe que el alivio del dolor mejora la calidad de vida del animal y ayuda a restaurar las funciones fisiológicas con mayor rapidez. La administración de analgésicos en el espacio epidural minimiza el trayecto de las barreras fisiológicas que debieran ser recorridos por esas sustancias cuando son administradas por vía parenteral para alcanzar los receptores espinales. Por eso las dosis usadas para la administración epidural son significativamente menores que las entregadas por vía parenteral, reduciendo el riesgo de complicaciones para el paciente (Valadão y col 2002).

3.1. ANATOMÍA DEL ESPACIO EPIDURAL

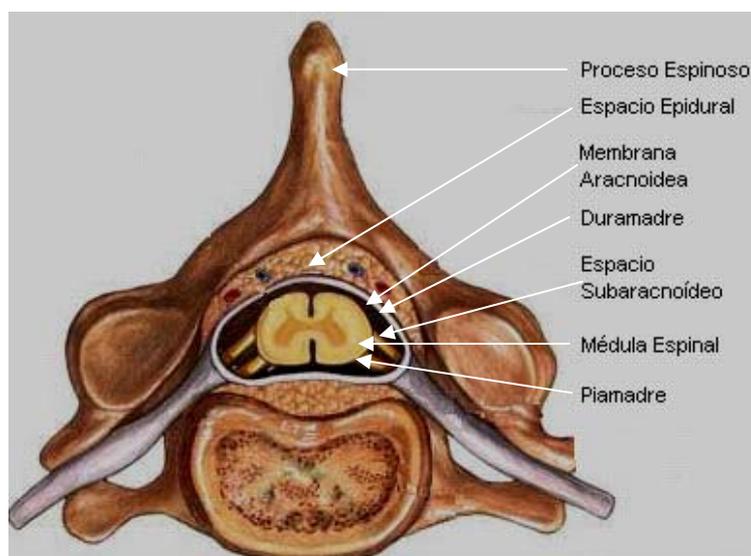


Figura 1. Anatomía del espacio epidural (Modificado de Muir, 1991)

La médula espinal del equino está cubierta de membranas de tejido conectivo que son la continuación de las meninges que cubren el encéfalo. Estas se denominan de afuera hacia adentro: duramadre, aracnoides y piamadre (Figura 1). La duramadre rodea a la médula siendo la cubierta fibrosa más resistente de todo el sistema nervioso y contiene vasos que en esencia son venas que llevan sangre de los centros nerviosos al corazón. Está separada del periostio y del conducto vertebral por un espacio lleno de tejido adiposo, llamado espacio epidural. La membrana que sigue en profundidad a la duramadre es la aracnoides. Su capa externa está prácticamente unida a la duramadre. El espacio entre aracnoides y piamadre se conoce como espacio subaracnoideo y contiene líquido cefalorraquídeo (LCR). La piamadre, la más profunda de las meninges, cubre íntimamente a la médula espinal y forma una vaina lo que

impide el paso de ciertas sustancias entre la corriente sanguínea y el tejido nervioso (Frandsen y Spurgeon 1995).

La anestesia epidural caudal es rutinariamente utilizada en el equino debido a que es una técnica simple, barata y no requiere de un equipamiento sofisticado. La técnica en caballos fue descrita por primera vez en el año 1925 por Pape y Pitzschk.

Subsecuentemente muchos han reportado su uso para el alivio del dolor y el control de tenesmos asociado con irritación del periné, ano, recto y vagina durante el parto distócico, corrección de torsión uterina, fetotomía y variadas manipulaciones obstétricas y procedimientos quirúrgicos como amputación de la cola, reparación de fistula recto-vaginal, cierre de Caslick, prolapso rectal, ureterostomía o distintos procedimientos en la zona anal, perineal, vulvar y vesical (Skarda 1996).

Entre las ventajas de la analgesia por vía epidural en equinos se mencionan el tener un reducido potencial de daño nervioso, debido a que el sitio de inyección es caudal a la terminación del cono medular. Además las drogas administradas por vía epidural tienen una mayor duración en su efecto, pero producen una analgesia asimétrica debido a la presencia de un septo dentro del espacio epidural o debido a la influencia de acúmulos de tejido graso (Muir y Skarda 2002).

3.2. DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

El sitio de inyección es el espacio epidural entre la primera y segunda vértebra coccígea (figura 2). El primer espacio intercoccígeo es identificado como la primera depresión en la línea media caudal al sacro y puede ser palpada con el dedo como la primera articulación coccígea móvil al levantar y bajar la cola (Hall y col 2000).

En la técnica estándar, una aguja de 18-gauge de 5 a 7,5-cms es insertada a través de la piel desinfectada en el centro del espacio articular mientras que se dirige la aguja en un ángulo de 30 grados con respecto al contorno de la grupa. El correcto posicionamiento de la aguja requiere que el equino esté apropiadamente restringido y parado cuadrangularmente con la grupa dispuesta simétricamente. La aguja es insertada en el plano medial hasta que contacte con el piso del canal vertebral siendo aquí retirada aproximadamente 0,5 cms para evitar la inyección dentro del disco intervertebral o de ligamentos del piso del canal (Skarda 1996).

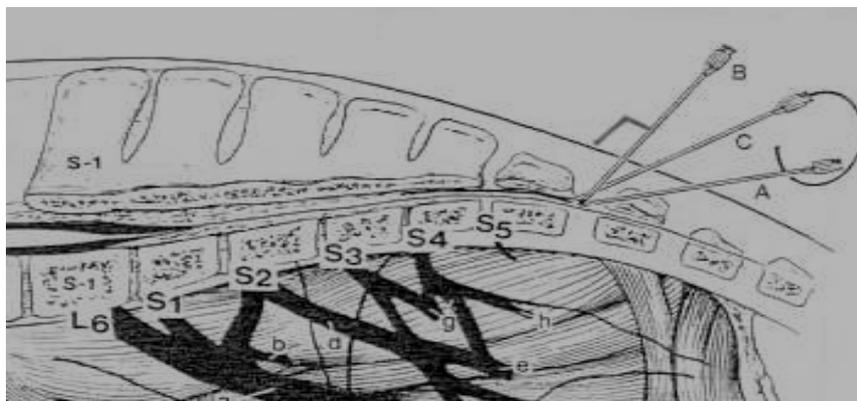


Figura 2. Ubicación anatómica de la aguja en la analgesia epidural caudal. (Muir 1991)

La reacción dolorosa a la aguja por vía epidural es minimizada al inyectar subcutáneamente una solución de 2 a 3 ml de clorhidrato de lidocaína al 2% utilizando agujas de 2,5 cms. y 25-gauge (Skarda 1996).

Se describe que luego de la penetración del espacio epidural se podría percibir un sonido similar al de un silbido. La confirmación de esto puede ser realizado mediante la inyección de 3 a 5 ml de aire o una solución anestésica local y observando la ausencia de sangre luego de aspirar lo inyectado. La cantidad de inyección anestésica es determinada considerando el tipo de anestésico local, el tamaño y conformación del caballo, la profundidad de la inserción de la aguja en el canal vertebral y la extensión de anestesia regional requerida. Una hembra adulta de 450 kgs puede requerir un total de 6 a 8 ml de una solución de clorhidrato de lidocaína al 2% (0,26-0,35 mg/kg) para anestésiar el ano, recto, vulva, vagina, uretra y vejiga, dosis que tendrá un efecto de 60 a 90 minutos (Skarda 1996).

3.3. AGENTES USADOS EN LA TÉCNICA EPIDURAL CAUDAL

Históricamente las drogas anestésicas de tipo local, como por ejemplo lidocaína y mepivacaína, eran las únicas drogas utilizadas para producir anestesia caudal regional. Sin embargo algunos autores describen que a pesar de tener una alta efectividad como analgésicos, algunos pueden producir una profunda ataxia o decúbito como resultado de su bloqueo no selectivo de neuronas motoras y sensitivas (LeBlanc y col 1988; Grosenbaugh y col 1999).

Otro de los medicamentos utilizados en la técnica epidural es la epinefrina, la que en una concentración de 5 µg/ml es ocasionalmente incorporada en la solución anestésica local para prolongar la duración y aumentar la calidad de la anestesia epidural, esto debido a que este medicamento causa una pronunciada vasoconstricción local lo que produce la localización y con ello el aplazamiento de la absorción del anestésico infiltrado (Adams 1987; Skarda 1996).

Además se ha reportado el uso de alcohol etílico, el cual ha sido inyectado dentro del espacio del canal epidural en caballos para inducir denervación de los nervios coccígeos y alterar el funcionamiento de la cola. La inexactitud en la aplicación de la técnica y la inyección de volúmenes excesivos de alcohol dentro del espacio del canal epidural resulta en parestesia, neuritis y parálisis vesical, del recto y miembro pélvico, por lo que su uso es bastante restringido (Skarda 1996).

3.3.1. Alfa-2-Agonistas

La administración epidural de agentes adrenérgicos resultan en profunda analgesia en variados animales. Sin embargo la administración sistémica de agonistas alfa-2-adrenérgicos producen diversos efectos adversos sobre el sistema nervioso central como bradicardia, depresión respiratoria, hipotensión y una reducción en la circulación de la hormona antidiurética (England y col 1992).

Los medicamentos alfa-2-agonistas como por ejemplo xilazina producen analgesia efectiva por un largo período con una reducida incidencia de ataxia. Además los efectos sedativos y cardiopulmonares administrando xilazina por vía epidural son menores comparados con la respuesta seguida a la administración intramuscular o endovenosa. Debido a los efectos nombrados anteriormente es que se menciona como una ventaja el inducir analgesia por vía epidural ya que atenuaría los efectos colaterales como depresión respiratoria y cardiovascular así como la ausencia de ataxia en miembros posteriores (LeBlanc y col 1988).

El que se observen efectos similares a una administración endovenosa luego de la inyección epidural de romifidina, sugiere que existe una absorción sistémica a este nivel. Skarda y Muir (1996) señalan un mecanismo local y uno sistémico frente a la analgesia epidural provocada por xilacina y detomidina. La analgesia sería provocada por una inhibición en la conducción del impulso nervioso en fibras aferentes primarias o por una estimulación de adrenoreceptores alfa-1 y alfa-2 en el sistema nervioso central, la cual inhibiría la liberación de neurotransmisores (principalmente norepinefrina y sustancia P) los que se creen son importantes en la percepción del dolor, disminuyendo así la actividad neural. Ellos proponen que ambas drogas son absorbidas del espacio epidural y en consecuencia causarían una inhibición general de la actividad del sistema nervioso simpático.

Coincidiendo con lo anterior, Valenzuela (2005) señala un efecto sistémico frente a la analgesia epidural provocada por xilacina y romifidina. El efecto a nivel central sería, según Stenberg (1989), en el Locus Coeruleus ubicado en el puente del tallo encefálico, donde sus neuronas proveerían el flujo aferente al cuerno dorsal de la médula espinal, lo que podría ser responsable de una analgesia central mediada por receptores alfa-2.

Por otro lado Skarda y Muir (1996) señalan que detomidina al ser administrada por vía epidural en equinos induce analgesia bilateral variable con una notoria depresión cardiovascular, marcada caída de la cabeza, cambios en la posición de los miembros pélvicos y aumento en la diuresis.

3.3.2. Opioides

Estos fármacos constituyen un grupo que se caracteriza por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides. Como consecuencia de la activación de estos receptores se produce analgesia de elevada intensidad, ejercida principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC). Su representante principal es la morfina, alcaloide pentacíclico existente en el opio, jugo extraído de la amapola *Papaver somniferum* (Flórez 1997). La administración de morfina por vía epidural para el tratamiento del dolor en humanos fue descrita por primera vez por Behar y col en el año 1979 (citado por Cousins y Mather 1984; Sysel y col 1997).

Según De León-Casasola y Lema (1966) y Valverde y col (1989), los opioides han sido exitosamente utilizados en el hombre y en el perro para producir analgesia caudal regional con una baja incidencia de efectos colaterales sistémicos. Sin embargo, según Skarda (1996) su uso en equinos, está relativamente limitado y se describe que en la mayoría de los casos no provee un grado de analgesia clínicamente relevante; siendo administrados principalmente morfina y butorfanol, solos o en combinación con lidocaína (Valverde y col 1990; Robinson y col 1993).

En cuanto a la dosis a utilizar, se menciona que la administración de dosis altas produciría una analgesia inmediata y de duración prolongada, pero con un aumento en la ocurrencia de efectos colaterales, por lo que el objetivo primario de la administración de opioides por vía epidural será producir con la menor dosis efectiva, un mayor grado de analgesia segmentaria, logrando concentraciones óptimas en el líquido cefalorraquídeo, con bajas concentraciones en la circulación sistémica para así evitar la aparición de efectos colaterales adversos (Crhubasik y col 1993).

3.3.2.1. Efectos Farmacológicos

Los efectos farmacológicos de los opioides en equinos son analgesia, sedación, excitación, depresión respiratoria, depresión cardiovascular, disminución de la motilidad gastrointestinal, aumento en la actividad locomotora, leve incremento en la temperatura corporal y en dosis crecientes sueño profundo y coma (Muir 1991). Estos efectos son atribuidos a la activación de receptores de tipo μ localizados en la superficie (sustancia gelatinosa) del cuerno dorsal de la médula espinal los cuales a su vez se subdividen en dos subtipos, los receptores μ -1 y los μ -2, distribuyéndose a lo largo de toda la médula espinal tanto sobre el sistema aferente que vehicula la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que la controla (Valadão y col 2002).

La depresión respiratoria está ampliamente descrita como un efecto farmacológico adverso observándose una disminución en la frecuencia respiratoria de manera dosis dependiente, debido a su acción sobre los receptores μ y δ . En la especie humana el uso de estos compuestos deprimen el volumen-minuto respiratorio, ya que se afecta con mayor intensidad la frecuencia que la amplitud, produciendo a dosis altas ritmos anormales y apnea. Morfina específicamente provoca una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono (CO₂) y a la hipoxia (Schäffer y col 1986).

Como consecuencia de la disminución de la ventilación alveolar, aumenta la presión de dióxido de carbono (PCO_2) y se reduce tanto el pH arterial como la presión de oxígeno (PO_2) produciéndose así una acidosis respiratoria. Esta depresión depende de la vía de administración por lo que se afirma que la vía endovenosa genera una depresión máxima, siendo mínima por la vía oral y epidural; sin embargo en éste último caso puede generarse una depresión varias horas después como consecuencia de un ascenso en dirección ascendente al encéfalo vía líquido cefalorraquídeo (Flórez 1997).

Sin embargo, en equinos existe una controversia ya que morfina administrada por vía endovenosa en dosis menores a 0,05 mg/kg disminuye la frecuencia respiratoria pero induce taquipnea e hiperventilación cuando la dosis es mayor a 0,1 mg/kg (Muir 1991).

Morfina también produce efectos sobre el sistema gastrointestinal y urinario ya que provoca un aumento del tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres, y una inhibición de la actividad neurógena lo que genera una depresión de la motilidad gastrointestinal. Como consecuencia de esto se genera un retraso en el vaciamiento gástrico, estreñimiento y aumento de la presión de las vías biliares, con hipertonia del esfínter de Oddi, también llamado ampolla de Vater. Adicionalmente se señala que este opioide provoca retención urinaria. Este efecto se debe a una acción espinal y supraespinal, por lo que aparece una inhibición de la respuesta refleja a la micción (Flórez 1997).

Entre los efectos adversos, se ha asociado la aparición de prurito luego de la administración epidural de morfina en perros, ovejas y humanos. En el informe de un caso clínico de un equino al cual se administró morfina por vía epidural se reportó la aparición de efectos adversos como dermatitis, prurito severo y aumento de sensibilidad en la piel; signos que aparecieron tres días después de administrado el fármaco. El mecanismo por el cual morfina produciría prurito no está claro pero los autores consideran que algunos preservantes como fenoles y formaldehídos podrían ser neurotóxicos por lo que recomiendan el uso de soluciones libres de preservantes para el uso en el espacio epidural (Haitjema y Gibson 2001).

Dentro de los efectos cardiovasculares, morfina puede producir bradicardia de origen vagal, más apreciable si la administración es endovenosa; además provoca hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa. Sólo a dosis muy elevadas o en situaciones de shock puede perjudicar la función cardiovascular. Parte de su acción vascular puede ser debida a la liberación de histamina (Flórez 1997).

3.3.2.2. Cinética de los Opioides Administrados por Vía Epidural

Según Dickenson (1991), los opioides administrados por vía epidural producen analgesia sin bloqueo motor o simpático por reducción de la liberación local de neurotransmisores pre-sinápticos y por hiperpolarización post-sináptica de las membranas neuronales del cuerno dorsal. La concentración de opioides en la médula espinal luego de la administración epidural resulta de la penetración desde la membrana nerviosa y depende de la cantidad de tejido abarcado y de la distribución de la droga en los espacios vascular y subaracnoideo.

Cuando se utilizan fármacos analgésicos por ésta vía, debe tenerse en cuenta las características fisicoquímicas de los mismos. Tiene especial importancia la solubilidad (lipo o hidrosolubilidad) de los fármacos administrados, ya que influye sobre su paso a través de las membranas lipoproteicas lo que determina en parte su farmacocinética, es decir el paso a la sangre y al LCR, esto debido a que el inicio de los efectos de las drogas del tipo opioides son más rápidos con los opioides altamente liposolubles como por ejemplo fentanyl. Por el contrario opioides menos liposolubles como morfina, son retenidos dentro del líquido cefalorraquídeo por un largo período luego de la administración de una dosis única, con lo cual se logra producir una analgesia prolongada (Grosenbaugh y col 1999).

Altas concentraciones de morfina son observadas en la circulación sistémica luego de la inyección epidural, debido probablemente a las propiedades hidrofílicas de la sustancia. Se calcula que aproximadamente el 29% del opioide se absorbe en el espacio epidural, pasando el restante 71% a la circulación sistémica o atravesando la duramadre, pudiendo alcanzar eventualmente altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo. Luego de la inyección epidural, el pick de concentración de morfina en el líquido cefalorraquídeo lumbar es alcanzado entre los 5 y 60 minutos, produciéndose la difusión del medicamento a través de la membrana aracnoides (Valadão y col 2002).

3.3.3. Tramadol

El clorhidrato de tramadol se define como un analgésico sintético no opioide de acción central, el cual fue introducido en Alemania en el año 1977. Esta droga actúa mediante mecanismos de acción opioides como no opioides los cuales causan la activación de mecanismos inhibitorios centrales del dolor (Smith 2003).

Su fórmula estructural es una fenilpiperidina ciclohexano la que presenta cierta similitud con codeína, y como ésta tiene una débil-moderada afinidad por los receptores opioides, más por los μ que por los δ o κ . En consecuencia, su acción analgésica es moderada (entre codeína y buprenorfina). Sin embargo sólo el 30% de su efecto analgésico puede ser revertido por la administración de naloxona (Natalini y Robinson 2000), el cual es un antagonista con la habilidad de revertir muchos de los efectos de los analgésicos narcóticos los que incluyen depresión respiratoria, analgesia, convulsiones y coma (Combie y col 1981) por lo que se acepta que en la acción participa algún otro mecanismo como puede ser el incremento de actividad de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos troncoespinales, ya que el fármaco inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina (Flórez 1997; Smith 2003).

Cuando se combinan éstas dos acciones, provocan una acción complementaria y sinérgica en relación con el efecto antiálgico; en cambio, los enantiómeros ejercen efectos contrapuestos en lo que concierne a la depresión respiratoria o a la actividad anticinética gastrointestinal, por lo que la combinación produce, en conjunto, menor depresión respiratoria y anticinética que otros fármacos opioides. Al igual que la codeína, pareciera que tiene una baja potencialidad adictógena, aunque también produce tolerancia (Flórez 1997).

Tramadol difiere de los típicos opioides μ -agonistas en que no causa efectos adversos como depresión respiratoria, constipación o sedación. Sin embargo cuando es administrado por vía epidural en humanos es un tercio menos potente que morfina (Natalini y Robinson 2000).

En cuanto a su uso, se menciona que tramadol es útil en casos de dolor moderado a severo, teniendo un potencial analgésico similar a meperidina por lo que en humanos se ha indicado para aliviar el dolor asociado con osteoartritis, fibromialgia, neuropatía diabética y dolor neuropático. Además, tramadol parece inducir una menor tolerancia en animales y humanos comparado con morfina; esto debido a su mecanismo de acción no-opioide (Gaynor 2002).

3.3.3.1. Propiedades Farmacodinámicas

Tramadol y morfina poseen una estructura química, volumen de distribución y fracción de unión a proteínas similar. Sin embargo tramadol posee un efecto más rápido y una mayor analgesia al ser administrado vía epidural en equinos, y además una mayor afinidad sobre tejidos blandos; lo que le permitiría cruzar la duramadre más rápido en comparación con morfina. El mayor efecto analgésico observado luego de aplicar tramadol vía epidural en dosis de 1,0 mg/kg fue observado en la zona perineal y sacral, no así en la región torácica y lumbar, debido quizás a sus características de unión a receptores opioides atribuible a su alta afinidad tisular (Natalini y Robinson 2000).

3.3.3.2. Propiedades Farmacocinéticas

Tramadol se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 68%. Se distribuye con rapidez, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 20%, traspasando incluso la barrera placentaria (Flórez 1997). Además posee una fuerte afinidad tisular y un gran volumen de distribución; encontrándose un pico de concentración plasmática luego de 2 horas de la administración oral de una dosis de 100 mg (Dayer y col 1994; Smith 2003).

Tramadol es metabolizado por el hígado donde aproximadamente un 80% es por desmetilación y posteriormente por conjugación (Flórez 1997; Lintz y col 1981). En cuanto a su eliminación, tramadol y sus metabolitos son primariamente excretados por la vía renal aproximadamente en un 90% y el remanente eliminado en las heces, siendo menos del 1% del fármaco y sus metabolitos eliminados por la vía de excreción biliar (Smith 2003).

En cuanto a sus efectos, se describen diversos efectos secundarios en humanos luego de la administración de tramadol por cortos períodos pudiendo causar náusea y vómitos, dolor de cabeza y vértigo. Sin embargo estos efectos secundarios parecen ser dosis dependientes y de tipo transitorios (Smith 2003). Además otros autores señalan que tramadol puede provocar sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión asociada a taquicardia y molestias gastrointestinales, siendo rara la depresión respiratoria, la retención urinaria, desórdenes pancreáticos o biliares y estreñimiento; esto último debido a que este medicamento, a diferencia de morfina parece no afectar la musculatura esfíntérica (Budd 1994; Flórez 1997).

Dentro de los efectos sobre el sistema respiratorio, Lee y col (1993), hacen referencia a un estudio realizado por Vickers y col (1992) en el cual se utilizó tramadol en humanos en dosis de entre 0,5 a 2 mg/kg mostrando una significativa reducción en la frecuencia respiratoria de tipo dosis dependiente. Sin embargo la depresión respiratoria asociada con morfina por vía endovenosa, en dosis de 0,143 mg/kg fue mayor que la producida por tramadol 2 mg/kg en el estudio antes mencionado.

3.3.3.3. Administración Espinal

Baraka y col (1993), citados por Lehmann (1994) realizaron un estudio administrando 4 mg de morfina por vía epidural, comparándola con los efectos de 100 mg de tramadol por similar vía en pacientes humanos luego de una cirugía abdominal. Ambas drogas eran igualmente efectivas y tenían efectos secundarios similares, sin embargo existe una menor tendencia a la depresión respiratoria administrando tramadol.

Por otro lado en un estudio realizado en caninos sometidos a anestesia general a los cuales se administró tramadol por vía epidural en dosis de 1 mg/kg, se observó una función cardiovascular adecuadamente mantenida, encontrándose dentro de la variación fisiológica. En cuanto a la función respiratoria hubo una reducción significativa en ésta y en el pH, además de una elevación de la presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono arterial durante el período transanestésico. En el período postoperatorio no se observó alteración tanto de la frecuencia cardíaca como de la frecuencia respiratoria. Además de eso se observó la ausencia de vocalización y repercusión capilar inferior a dos segundos. Este estudio concluyó que tramadol no altera las funciones hemodinámica y respiratoria, produciendo analgesia transoperatoria adecuada, la cual se extiende por un período mínimo de cuatro horas postoperación en canes anestesiados con halotano (Guedes y col 2002).

3.3.4. Lidocaína

Cuando los anestésicos locales se aplican sobre el tejido nervioso en concentraciones adecuadas, alivian el dolor por bloqueo de la conducción de un impulso nervioso sensitivo desde el receptor hasta la corteza cerebral. Su acción anestésica se aprecia sobre cualquier membrana excitable, es decir, los anestésicos locales pueden actuar en cualquier punto de la neurona, ya sea soma, dendritas, axón, terminación sináptica y terminación receptora, inclusive en grupos neuronales como ganglios y en la membrana muscular y el miocardio. Además los anestésicos locales no influyen sobre la conciencia, contrariamente a lo que sucede con los anestésicos generales (Booth 1987; Hurlé 1997).

3.3.4.1. Modo de Acción

Los anestésicos locales son generalmente sales ácidas hidrosolubles, las cuales al ser inyectadas en tejidos orgánicos deprimen la propagación de los potenciales de acción en las fibras nerviosas porque bloquean la entrada de Na⁺ a través de la membrana en respuesta a la despolarización nerviosa, es decir, bloquean los canales de Na⁺ dependientes del voltaje. Los anestésicos locales reducen la permeabilidad de la membrana celular. Como resultado no puede producirse la difusión de iones potasio y sodio, lo que bloquea los cambios que dan lugar al impulso nervioso. A nivel electrofisiológico, los anestésicos locales no modifican el potencial de reposo, disminuyen la velocidad de despolarización y, por lo tanto, la velocidad

de conducción, al bloquear el canal en su forma inactiva, alargan el período refractario. Como consecuencia el número de potenciales de acción que el nervio puede transmitir por unidad de tiempo va disminuyendo a medida que aumenta la concentración de anestésico hasta que el bloqueo es completo y el nervio es incapaz de despolarizarse (Hurlé 1997).

3.3.4.2. Metabolismo de los Anestésicos Locales

Lidocaína es metabolizada principalmente en el hígado, siendo hidrolizada tras la pérdida de un grupo etilo de su grupo dietilamino. La hidrólisis no se producirá hasta que esto suceda. Una gran cantidad de lidocaína se conjuga con sulfato y se excreta de esta forma. Los productos de la hidrólisis pueden ser excretados directamente o, más corrientemente pueden experimentar transformación metabólica. En el caso del caballo se ha demostrado que la procaína administrada en forma de penicilina-procaína es hidrolizada fácilmente por las esterasas del plasma (Tobin y Blake 1977).

Los metabolitos y los fármacos originales sin modificar son eliminados casi totalmente por los riñones. Como la mayoría de los anestésicos locales contienen radicales amino alcalinos, su excreción en orina ácida es mayor porque está incrementada la ionización (Booth 1987).

3.3.4.3. Toxicidad

La toxicidad afecta principalmente al SNC y es consecuencia de la alta concentración plasmática alcanzada y de su rápido paso al cerebro debido a su liposolubilidad. La causa más frecuente de intoxicación es la inyección intravascular accidental. Dosis crecientes de anestésico local originan un patrón constante de sintomatología neurológica, cuya consecuencia temporal es entumecimiento perioral y lingual, inquietud, nistagmos, escalofríos, espasmos musculares y convulsiones generalizadas. Finalmente puede sobrevenir depresión del SNC con coma, paro respiratorio y muerte (Hurlé 1997).

Debido a los puntos expuestos anteriormente, a los escasos estudios clínicos referidos a analgesia por vía epidural en equinos y a las ventajas que presentaría tramadol en cuanto a su uso en animales por su baja incidencia en la presentación de efectos adversos comparado con opioides como morfina se realizó este estudio clínico controlado, con el fin de comparar los efectos entre tramadol, morfina y lidocaína. Según esto, se plantearon las siguientes hipótesis y objetivos.

3.4. HIPÓTESIS

H1: La administración epidural de tramadol en equinos produce mayor grado de analgesia que la administración de morfina y lidocaína.

H2: La administración epidural de tramadol, morfina y lidocaína, no produce alteraciones sobre frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura.

3.5. OBJETIVOS

- Evaluar y comparar el efecto analgésico de tramadol en dosis de 1 mg/kg, morfina en dosis de 0,1 mg/kg y lidocaína en dosis de 0,3 mg/kg administrados por vía epidural en equinos.
- Evaluar los efectos producidos por tramadol en dosis de 1 mg/kg, morfina en dosis de 0,1 mg/kg y lidocaína en dosis de 0,3 mg/kg administrado por vía epidural sobre frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y temperatura.
- Evaluar posibles efectos colaterales adversos que puedan presentarse posterior a la administración de tramadol, morfina y lidocaína por vía epidural.

4. MATERIAL Y METODOS

El presente trabajo se realizó en dependencias del Hospital Veterinario del Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Universidad Austral de Chile.

4.1. MATERIAL

4.1.1. Biológico

Se emplearon 5 equinos hembras, mestizas, adultos, no gestantes, clínicamente sanas, no sedadas, con edades de 2 a 10 años y un rango de peso de 300 a 400 kgs, pertenecientes al Fundo Teja Norte de la Universidad Austral de Chile.

4.1.2. Farmacológico

Nueve frascos ampolla 100mg/2ml de Tramadol (Laboratorio Biosano, Chile).
1 frasco de 100 ml de Lidocaína 2% (Laboratorio Veterquímica, Chile).
20 Ampollas de Morfina de 10 mg/2 ml (Laboratorio Biosano, Chile).
Suero fisiológico de 500 ml.

4.1.3. Instrumental Técnico

Electroestimulador de voltaje variable (anexo 1).
Monitor multiparámetro marca Datascope Modelo Trio®.
20 agujas hipodérmicas de 18 gauge.
20 jeringas desechables de 10 ml.
Estetoscopio.
Tijeras.
Termómetro.
Guantes quirúrgicos.
Rasuradora.
Algodón.
Alcohol.
Brete.
Material de sujeción animal.

4.2. MÉTODO

4.2.1. Condiciones experimentales

Los caballos utilizados se mantuvieron durante la totalidad de la etapa experimental a potrero y con agua a libre disposición.

4.2.2. Tratamientos farmacológicos

Para la aplicación de los medicamentos y su posterior evaluación analgésica se utilizaron 5 hembras de la especie equina las cuales fueron mantenidas en un brete (anexo 2).

Previo a la inyección se realizó una adecuada depilación y desinfección para luego aplicar la técnica epidural, siendo identificado el punto sobre la piel mediante la palpación de la articulación entre la primera y segunda vértebra coccígea.

Los 5 equinos fueron asignados en forma aleatoria a cada grupo siendo sometidos a cada uno de los siguientes tratamientos:

- a) Grupo A. 1 mg/kg de tramadol por vía epidural.
- b) Grupo B. 0,1 mg/kg de morfina por vía epidural.
- c) Grupo C. 0,30 mg/kg de lidocaína por vía epidural.
- d) Grupo Control. 8 ml de suero fisiológico por vía epidural.

Los tratamientos fueron estandarizados a 8 ml volumen total, siendo administrados epiduralmente a un intervalo no menor a 4 días entre tratamientos hasta que todos los caballos fueron sometidos a cada uno de los tratamientos.

La localización del espacio epidural se llevó a cabo en este estudio mediante la técnica de la pérdida de resistencia. Para ello se conectó una aguja de 18 G a una jeringa que contenía suero fisiológico. Durante el paso de la aguja a través de los ligamentos supraespinoso e interespinoso, se observó un rechazo del émbolo al ser empujado. Una vez atravesado el ligamento amarillo la aguja alcanzó el espacio epidural, donde la presión negativa permitió la progresión del émbolo para posteriormente inyectar el agente.

4.3. VARIABLES

Las distintas variables fueron evaluadas y anexadas en la ficha clínica (anexo 3) a los 10 minutos antes de comenzar el tratamiento y luego cada 15 minutos durante un período total de 120 minutos después de la aplicación de cada fármaco.

4.3.1. Grado de Analgesia

La estimulación fue aplicada mediante un electroestimulador de confección casera, que estaba compuesto de un tester indicador de voltaje, un transformador aislador, un potenciómetro y un switch de descarga (0 a 110 volt, corriente directa, 10 ms de duración), el cual estaba conectado a 7 electrodos ubicados en los distintos dermatomas denominados torácico, lumbar, sacral y ciático; aplicándose 10 minutos antes de inyectar el medicamento en estudio y luego a los 5 minutos post-aplicación para continuar cada 15 minutos hasta completar los 120 minutos de estudio.

La respuesta positiva a la estimulación eléctrica en los distintos dermatomas (anexo 4) fue registrada por un evaluador, el cual desconocía el tratamiento que se estaba realizando

(prueba ciega). Se consideraron como respuesta positiva al estímulo ciertos movimientos por parte del animal como por ejemplo: trepidación de piel, movimientos de la cola, miembros, cuello, cabeza, orejas e intentos de voltear la cabeza hacia el sitio de estimulación.

4.3.2. Variables Fisiológicas

Frecuencia cardíaca: Se auscultó mediante el uso de un fonendoscopio. Se midió cada 15 minutos, por un lapso de 120 minutos y se expresó en latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria: Se determinó mediante la observación de los movimientos respiratorios costo abdominales. Se midió cada 15 minutos, por espacio de 120 minutos y se expresó en ciclos por minuto.

Temperatura rectal: Se obtuvo por medio de un termómetro aplicado en el recto por espacio de 1 minuto. Se midió cada 15 minutos, por un lapso de 120 minutos y se expresó en grados Celsius.

Presión arterial: Se realizó la lectura de ésta mediante el uso de un monitor multiparámetros, el cual poseía un dispositivo no invasivo aplicado a la base de la cola. Se midió cada 15 minutos por espacio de 120 minutos y se expresó en mm/Hg.

4.3.3. Efectos Colaterales

Se evaluó la posible presencia de efectos colaterales durante el estudio tales como depresión respiratoria, excitación, hipotensión arterial, hipertensión arterial, sedación, aumento de la diuresis, estreñimiento, sudoración, ataxia y prurito.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó un diseño aleatorio con 4 repeticiones correspondientes a cada tratamiento. Los resultados se analizaron en el programa computacional “Graph PadPrism 2.0”. Las variables fueron analizadas para su normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. La homocedasticidad de las varianzas entre cada uno de los tratamientos fue evaluada mediante el test de Levene SPSS. La variabilidad existente entre y dentro de tratamientos se evaluó mediante análisis de varianza (ANOVA), siendo paramétrico o no paramétrico dependiendo de los resultados obtenidos. Las diferencias significativas fueron sometidas al test de comparación múltiple de Tukey en el caso de ANOVA paramétrico y el test de comparación múltiple de Dunn en caso de ANOVA no paramétrico.. Se utilizó un nivel de confianza del 95%.

5. RESULTADOS

5.1. GRADO DE ANALGESIA

5.1.1. Voltaje de reacción para el dermatoma torácico; correspondiente al segmento medular T8-T18 (Denominado dermatoma TD).

Previo a la aplicación de los distintos tratamientos, se obtuvieron valores basales de $53,8 \pm 9,9$ volts; $53 \pm 10,2$ volts; $47 \pm 7,5$ volts y $55,8 \pm 13,1$ volts respectivamente; no observándose diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Sin embargo desde el minuto 5 post aplicación se observó un aumento sostenido en los voltajes de reacción para el grupo tratado con morfina, produciendo a partir del minuto 45 diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en los voltajes de reacción para morfina versus los otros tratamientos a igual período de tiempo. Durante el minuto 75 se produjo un leve descenso en los voltajes produciendo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el grupo tramadol. El mayor voltaje para este dermatoma se obtuvo al administrar morfina alcanzando $79 \pm 15,1$ voltios en el minuto 90, sin presentar en este punto diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). El grupo tratado con tramadol sobrepasa los 60 voltios posterior al minuto 105, alcanzando un máximo de $65 \pm 22,5$ voltios al finalizar el tiempo de estudio. Por último el grupo tratado con lidocaína alcanzó un máximo de $67,8 \pm 19,8$ volts al minuto 105 del experimento (gráfico 1).

Al comparar dentro de tratamientos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en el grupo control. Sin embargo, al administrar morfina, se produjeron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre el minuto -10 y los minutos 15-30-45-60-90-105 y 120; al minuto 5 luego de administrar el medicamento versus los minutos 45-60-75-90-105 y 120; y por último al minuto 15 versus el minuto 90 post administrado el medicamento (anexo 5).

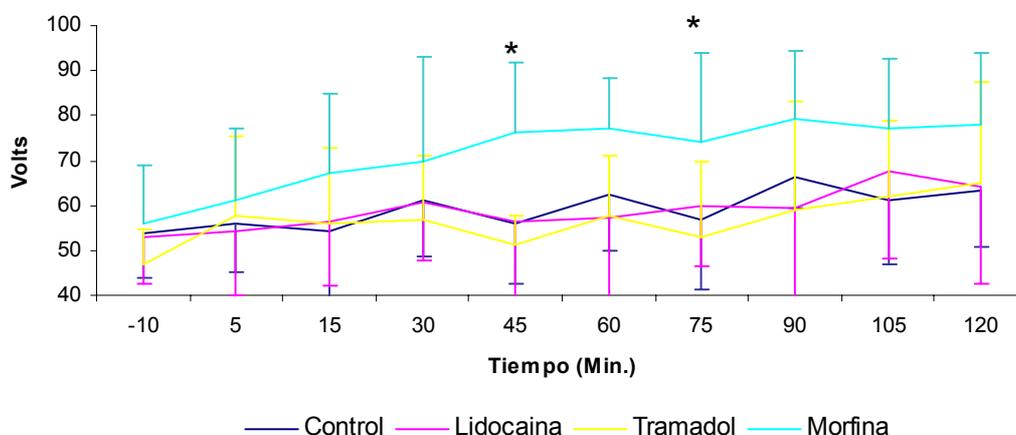


Gráfico 1. Promedio (\pm d.e.) de los mínimos voltajes de reacción indicadores de analgesia en dermatoma TD (segmento medular T8–T18), de equinos administrados con diferentes tratamientos por vía epidural (n=5). (* Indica diferencia significativa ($p<0,05$) entre tratamientos. Anexo 5).

5.1.2. Voltajes de reacción para el dermatoma lumbar; correspondiente al segmento medular L1-L2 (Denominado dermatoma 1-6).

Previo a la aplicación de los distintos tratamientos, se obtuvieron valores basales de $58,2 \pm 9,9$ volts para el grupo control; $54,5 \pm 9,9$ volts para el grupo lidocaína; $54,7 \pm 5,3$ volts para el grupo tramadol y $60,1 \pm 11,2$ volts para el grupo morfina. No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) en los voltajes de reacción durante este período para esta zona. A partir del minuto 5 el grupo tratado con morfina presentó un marcado ascenso en los voltajes de reacción observándose durante el minuto 15 y 30 diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre éste grupo y el grupo control, lidocaína y tramadol. Luego desde el minuto 45 hasta el minuto 60 los voltajes de reacción del grupo tratado con morfina continuaron ascendiendo observándose diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre morfina versus el grupo control y el grupo tratado con lidocaína. En el minuto 75 se pudieron observar nuevamente diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre el grupo tratado con morfina versus todos los otros tratamientos. A partir del minuto 90 se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre morfina versus el tratamiento control y lidocaína. Durante el minuto 105 los voltajes de reacción en el tratamiento morfina presentaron un leve descenso para luego ascender nuevamente hacia el minuto 120, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) en estos dos puntos entre el grupo morfina versus el grupo control. Al finalizar el tiempo de estudio, morfina alcanzó el máximo voltaje para esta zona, llegando en promedio a los $89 \pm 5,3$ voltios. El grupo tratado con tramadol alcanza un máximo de $77 \pm 13,1$ voltios al finalizar el experimento sin presentar diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) a lo largo del estudio en este dermatoma. Finalmente, lidocaína alcanzó un máximo voltaje de reacción de $72 \pm 10,7$ volts al finalizar el tiempo de estudio (gráfico 2).

Dentro de los tratamientos no se produjeron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) en los voltajes de reacción durante la totalidad del estudio control. En el caso del tratamiento con lidocaína se produjeron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) en los voltajes de reacción entre el minuto -10 versus los minutos 30-45-60-75-90-105 y 120; el minuto 5 y los minutos 90-105 y 120 y el minuto 15 versus el minuto 120. Al administrar tramadol se produjeron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre el minuto -10 y los minutos 45-60-75-90-105 y 120; al minuto 5 post aplicación versus los minutos 90-105 y 120 y finalmente al minuto 15 versus el minuto 120. Por último al administrar morfina se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre el minuto -10 y los minutos 15-30-45-60-75-90-105 y 120; el minuto 5 versus los minutos 15-30-45-60-90-105 y 120; y finalmente el minuto 15 versus los minutos 75-90-105 y 120 (anexo 6).

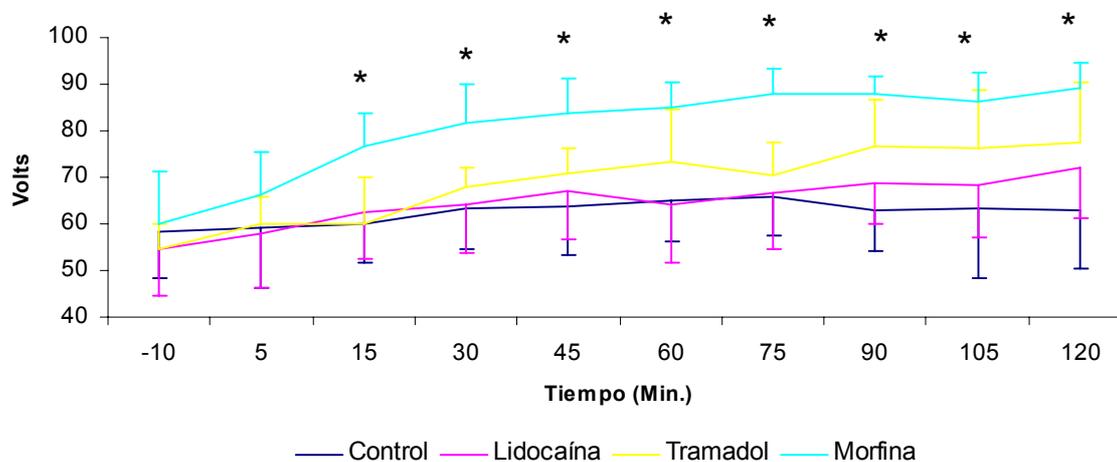


Gráfico 2. Promedio (\pm d.e.) de los mínimos voltajes de reacción indicadores de analgesia en el dermatoma lumbar (segmento medular L1-L2), de equinos administrados con diferentes tratamientos por vía epidural ($n=5$). (* Indica diferencia significativa ($p<0,05$) entre tratamientos. Anexo 6).

5.1.3. Voltajes de reacción para el dermatoma sacral; correspondiente al segmento medular S1-S5 (Denominado dermatoma 2-5).

Estos dermatomas ubicados a nivel de la grupa no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) previo a la aplicación de los distintos tratamientos; dando como resultado voltajes basales de $59,8 \pm 10,8$ volts para el grupo control; $58,8 \pm 6,7$ volts para el grupo lidocaína; $55,1 \pm 6,3$ volts para el grupo tramadol y $58,7 \pm 12,0$ volts para el grupo tratado con morfina. El grupo tratado con tramadol no presentó diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) con los otros tratamientos aplicados hasta el minuto 90 al 120 donde se observó el máximo voltaje de reacción para esta zona alcanzando los 80 ± 10 voltios durante el minuto 90. En este punto se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre el grupo tramadol versus el tratamiento control.

El grupo al cual se administró morfina experimentó un continuo ascenso en los voltajes de reacción lo que provocó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) a partir del minuto 15 con el grupo tratado con lidocaína. Luego a partir del minuto 60 comenzó a declinar presentando diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el grupo control. Nuevamente se aprecia un ascenso en los voltajes de reacción a partir del minuto 75 llegando a un máximo de $78 \pm 14,9$ voltios al minuto 120, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) durante el minuto 105 entre el grupo tratado con morfina versus el grupo control.

Finalmente lidocaína alcanzó un valor máximo de $70 \pm 8,9$ voltios al minuto 105 del estudio sin presentar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) (gráfico 3).

Dentro de tratamientos no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) durante el tratamiento control. Durante el tratamiento con lidocaína, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) a partir del minuto -10 previo a la administración versus los minutos 75-90-105 y 120; el minuto 5 post administración versus los minutos 45-60-75-90-105-120 y el minuto 15 versus los minutos 75-90-105 y 120. Por otro lado, se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en éste dermatoma al aplicar tramadol, observándose diferencias en el minuto -10 versus los minutos 30-45-60-75-90-105 y 120; y al minuto 5 versus los minutos 60-90-105 y 120. Con respecto al tratamiento con morfina, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) a partir del minuto -10 versus los minutos 15-30-45-60-75-90-105 y 120; y el minuto 5 versus los minutos 45-60-90-105-120 post aplicación del fármaco (anexo 7).

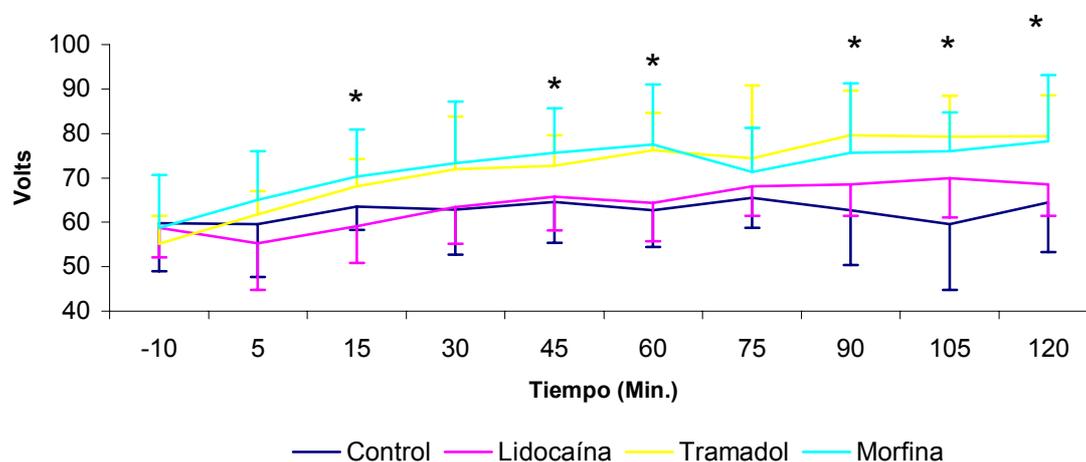


Gráfico 3. Promedio (\pm d.e.) de los mínimos voltajes de reacción indicadores de analgesia en el dermatoma sacral (segmento medular S1-S5), de equinos administrados con diferentes tratamientos por vía epidural ($n=5$). (* Indica diferencia significativa ($p < 0,05$) entre tratamientos. Anexo 7).

5.1.4. Voltajes de reacción para el dermatoma ciático; correspondiente al segmento medular L6-S2 (Denominado dermatoma 3-4).

Este dermatoma se ubicó en la región del músculo semitendinoso del animal. Previo a la administración de los fármacos no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre los voltajes de reacción de los animales en estudio. Los mínimos voltajes generadores de respuesta fueron de $60,5 \pm 9,3$ volts para el grupo control; $58 \pm 6,4$ volts para el grupo lidocaína; $56,5 \pm 5,4$ volts para el grupo tramadol y $61,5 \pm 12,9$ volts para el grupo tratado con morfina. A partir de esto se observó un marcado ascenso en los voltajes de reacción para el grupo tratado con morfina, lo que a partir del minuto 30 generó diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre morfina versus el tratamiento control y lidocaína. Luego en el minuto 45, el grupo tratado con morfina alcanzó su máximo voltaje de reacción llegando a $81 \pm 6,3$ voltios, observándose diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) con el tratamiento control y lidocaína. Sin embargo a partir del minuto 60 los voltajes de reacción para morfina comenzaron a descender sin presentar diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) siendo superados por tramadol después del minuto 75. Tramadol en tanto, comenzó un continuo ascenso a partir del minuto 5, presentando en el minuto 45 diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) con el grupo control y el grupo tratado con lidocaína. Luego del minuto 60 se observó un descenso en los voltajes de reacción sin presentar diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) para luego comenzar a ascender nuevamente generando diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre tramadol y control en el minuto 90, 105 y 120 del experimento. El mayor voltaje de reacción alcanzado en el dermatoma ciático se logró con tramadol al finalizar el tiempo de estudio, alcanzando en promedio un máximo de $86 \pm 7,4$ voltios. Lidocaína en tanto logró un voltaje máximo de $74 \pm 8,6$ voltios durante el minuto 105 y luego al finalizar el experimento en el minuto 120 sin haber presentado diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) a lo largo del estudio (gráfico 4).

Al comparar dentro de los tratamientos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) durante el control. Para el grupo tratado con lidocaína se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) a partir del minuto -10 previo a la aplicación del fármaco versus los minutos 75-105 y 120; el minuto 5 post aplicación del fármaco versus los minutos 60-75-105 y 120. Tramadol presentó diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) entre el minuto -10 y los minutos 15-30-45-60-75-90-105 y 120; el minuto 5 post aplicación del fármaco y los minutos 45-75-90-105 y 120; y finalmente entre el minuto 15 versus los minutos 90-105 y 120. Finalmente con morfina se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$) en el minuto -10 con los minutos 15-30-45-60-75-90-105 y 120; y el minuto 5 versus los minutos 45-60-105 y 120 (anexo 8).

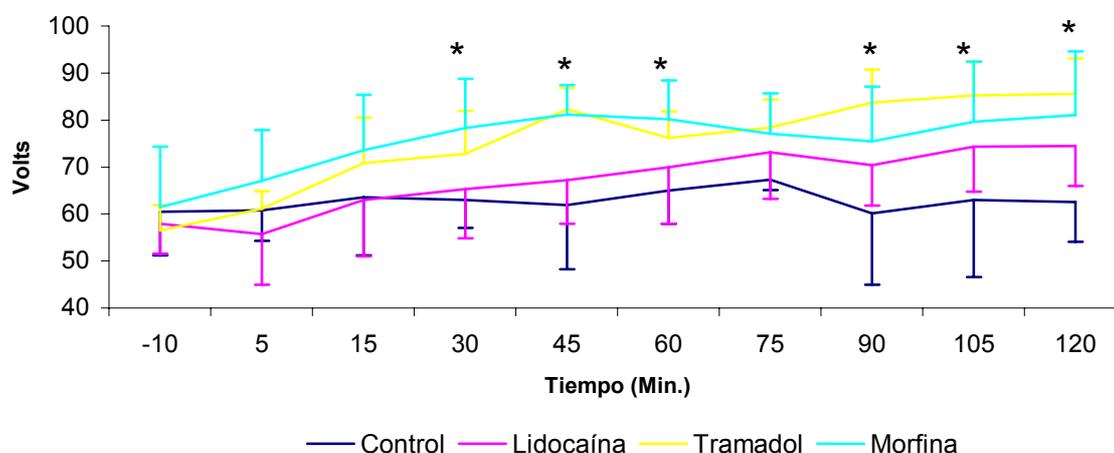


Gráfico 4. Promedio (\pm d.e.) de los mínimos voltajes de reacción indicadores de analgesia en el dermatoma ciático (segmento medular L6-S2), de equinos administrados con diferentes tratamientos por vía epidural (n=5). (* Indica diferencia significativa ($p<0,05$) entre tratamientos. Anexo 8).

5.2. VARIABLES FISIOLÓGICAS

5.2.1. Frecuencia Cardíaca

La frecuencia cardíaca para los grupos control, lidocaína, tramadol y morfina al minuto -10, fueron de $52,2 \pm 8,5$ l/m; $49 \pm 8,5$ l/m; $47,2 \pm 8,3$ l/m; $50,8 \pm 4,4$ l/m, respectivamente (anexo 9).

Esta variable se mantuvo de forma relativamente constante para el grupo control y no presentó diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) a lo largo del experimento. De forma similar, el grupo tratado con morfina presentó una tendencia constante, sin embargo a partir del minuto 45 comienza un leve descenso llegando a los 48 ± 3 l/m durante el minuto 105. No se presentan diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) para el grupo tratado con morfina. El grupo tratado con tramadol presentó una leve disminución de la frecuencia cardíaca a lo largo del estudio presentando los valores más bajos entre el minuto 60 y 75, para luego presentar un ascenso hasta el minuto 105. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) en este grupo (gráfico 5).

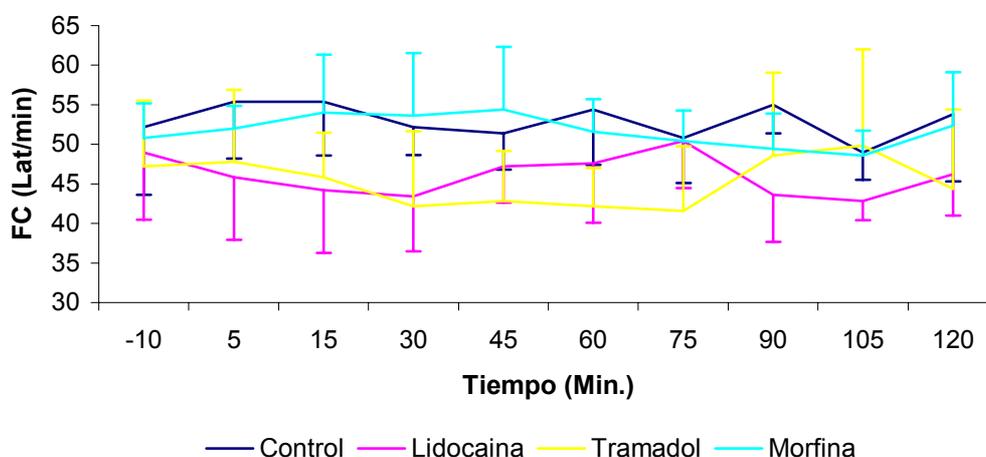


Gráfico 5. Promedio (\pm d.e.) de la frecuencia cardiaca a través del tiempo luego de aplicado los tratamientos (n=5).

5.2.2. Frecuencia Respiratoria

Los valores basales para el grupo control, lidocaína, tramadol y morfina fueron de $18,4 \pm 7,1$ c/m; 24 ± 8 c/m; $24,4 \pm 9,8$ c/m y $15,2 \pm 3$ c/m, respectivamente (anexo 10).

Los grupos tratados con morfina y lidocaína presentaron una tendencia constante a lo largo del estudio, no así el grupo tratado con tramadol, el cual presentó un aumento de la frecuencia durante el minuto 5 produciéndose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) con el grupo control y el grupo tratado con morfina. Luego durante el minuto 30 se observó una disminución de la frecuencia respiratoria, sin presentar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$). Entre el minuto 45 y 75 se observó un promedio constante en la frecuencia respiratoria, presentándose diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) durante el minuto 60 entre el grupo tratado con tramadol versus el grupo tratado con morfina. Por último al finalizar el tiempo de estudio se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre el grupo tratado con tramadol versus el grupo control y el grupo al cual se administró morfina (gráfico 6).

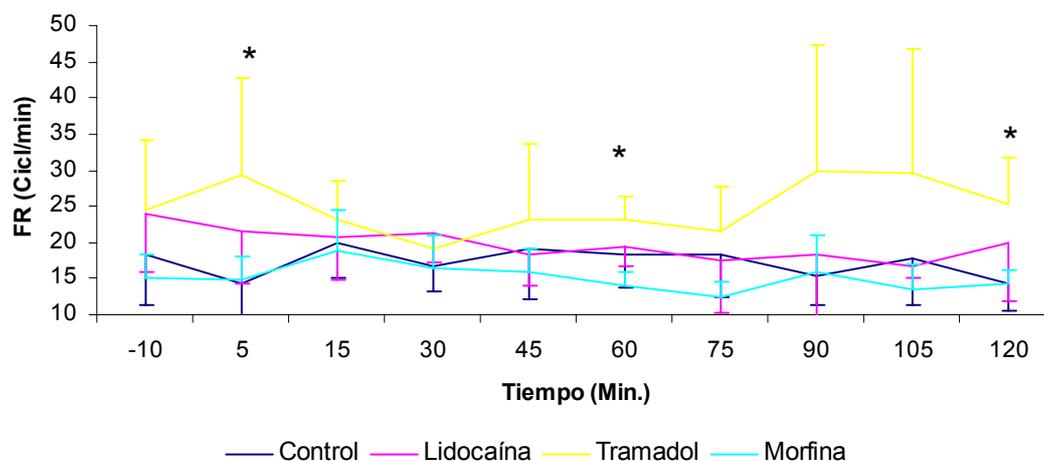


Gráfico 6. Promedio (\pm d.e.) de la frecuencia respiratoria a través del tiempo luego de aplicado los distintos tratamientos (n=5). (* Indica diferencia significativa ($p<0,05$) entre tratamientos. Anexo 10).

5.2.3. Temperatura Rectal

Los valores basales para el grupo control, lidocaína, tramadol y morfina fueron de $38,1 \pm 0,4$ °C; $38,2 \pm 0,3$; $38,1 \pm 0,2$ °C y $38,2 \pm 0,6$ °C; respectivamente. Esta constante presentó un ascenso en todos los grupos durante el minuto 5 (anexo 11).

El grupo tratado con morfina presentó posteriormente un descenso de la temperatura hasta el minuto 60 del experimento. Luego de esto la temperatura comienza nuevamente a ascender sin llegar a los valores basales.

El grupo tratado con tramadol presentó un descenso de los valores desde el minuto 5 hasta el minuto 30, para luego mantenerse relativamente constante hasta el término del estudio.

Finalmente el grupo tratado con lidocaína presentó un descenso relativamente durante el estudio. Ninguno de los tratamientos presentó diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) en cuanto a las variaciones de la temperatura corporal durante el transcurso de la investigación (gráfico 7).

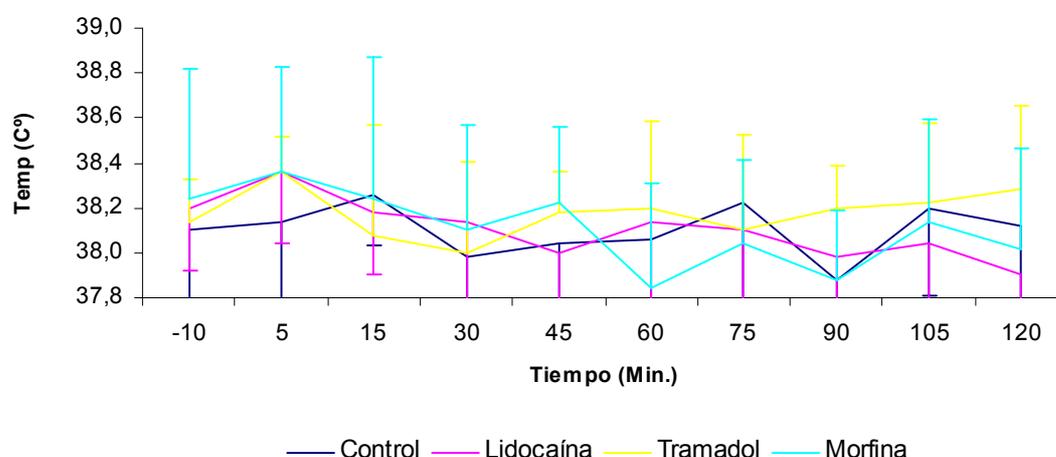


Gráfico 7. Promedio (\pm d.e.) de la temperatura obtenida a través del tiempo luego de aplicados los distintos tratamientos (n=5).

5.2.4. Presión Arterial Media

Los valores basales obtenidos para los grupos control, lidocaína, tramadol y morfina para esta variable fueron: $82,5 \pm 7,9$ mm/Hg; $96,2 \pm 10,0$ mm/Hg; $85,4 \pm 11,5$ mm/Hg; $92,6 \pm 15,7$ mm/Hg, respectivamente. La presión arterial promedio para los animales tratados con morfina presentó un aumento a partir del minuto 5 post aplicación hasta el minuto 45 donde comenzó a disminuir llegando casi a niveles basales. Luego durante el minuto 60 asciende nuevamente hasta alcanzar en el minuto 90 un valor máximo de $112,8 \pm 9,0$ mm/Hg (anexo 12).

En los animales a los cuales se administró tramadol, se observó un leve ascenso al minuto 30, seguido de una notoria disminución de la presión en el minuto 45 sin observar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) con los otros tratamientos.

La presión arterial más alta registrada con tramadol se observó durante el minuto 90, siendo de $102 \pm 28,6$ mm/Hg; sin presentar este punto diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

Finalmente el grupo tratado con lidocaína presentó promedios uniformes durante el desarrollo del estudio, llamando la atención una leve caída de la presión durante el minuto 90; alcanzando el valor promedio más bajo registrado durante el estudio de esta variable (gráfico 8).

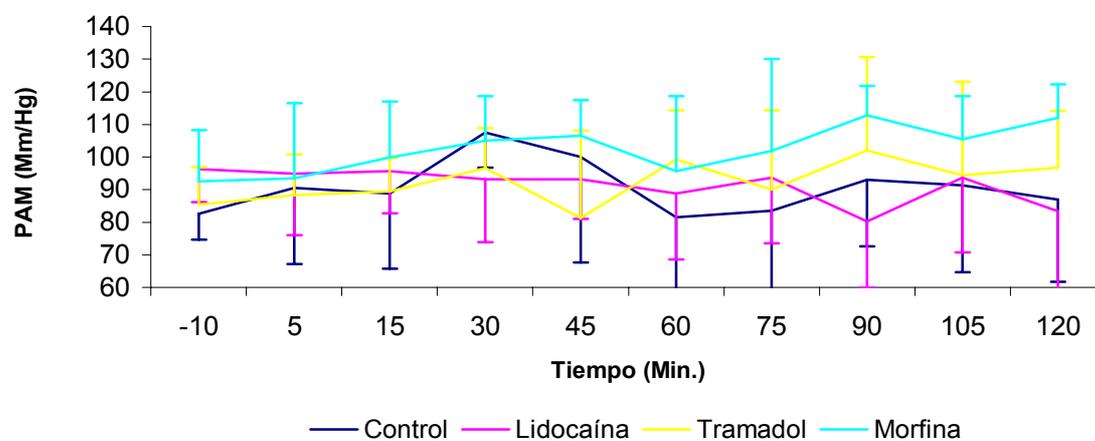


Gráfico 8. Promedio (\pm d.e.) de la presión arterial media a través del tiempo luego de aplicado los distintos tratamientos (n=5).

6. DISCUSIÓN

6.1. GRADO DE ANALGESIA

Para evaluar y comparar los efectos de la administración epidural de tramadol, morfina y lidocaína se hizo necesario el uso de un modelo de dolor apropiado, el cual debe utilizar un estímulo adecuado para generar una sensación. Para que esto se cumpla, el estímulo debe ser cuantificable, reproducible y no invasivo (Le Bars y col 2001). Debido a lo anterior es que se utilizó la técnica de electroestimulación como método para evaluar nocicepción, la cual ha sido utilizada anteriormente en equinos por distintos autores (Skarda y Muir 1996, Natalini y Robinson 2000, Valenzuela 2005) los cuales midieron la respuesta a un estímulo eléctrico en distintos dermatomas, definiéndose éstos como un área de superficie cutánea inervada sólo por un paquete neuronal raquídeo de carácter sensitivo (Torregrosa 1994).

6.1.1. Grado de Analgesia Obtenido con Tramadol

Tramadol produce analgesia por al menos dos mecanismos; el primero al igual que los medicamentos opioides, provoca cierto grado de analgesia debido a la débil interacción de tramadol con los receptores opioides tipo μ . El segundo y mayor mecanismo, a través del cual se estima que produce el 70% de la actividad analgésica, se debe a la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina (Smith 2003).

En el presente estudio, tramadol no generó diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) con respecto a los otros grupos tratados en el dermatoma torácico (T8-T18) y el dermatoma lumbar (L1-L2) alcanzando en este último dermatoma un máximo de $77,3 \pm 13,1$ volts al finalizar las observaciones durante el minuto 120. Por otro lado se apreció un rápido inicio de acción en los dermatomas sacral (S1-S5), alcanzando un máximo de $79,6 \pm 10,0$ volts al minuto 90, y el dermatoma ciático (L6-S2) el cual alcanzó los $85,6 \pm 7,4$ volts a los 120 minutos de estudio.

Estos resultados coinciden con lo encontrado por Natalini y Robinson (2000) quienes concluyeron que tramadol indujo un rápido comienzo y un mayor grado de analgesia sobre los dermatomas de la región sacral y perineal (denominado ciático en el presente estudio), comparado con los dermatomas de la región lumbar y torácica, debido quizás a las características de unión a receptores opiáceos, lo que le atribuye a éste fármaco una alta afinidad tisular. La menor intensidad analgésica observada en el área lumbar y torácica podría ser atribuida al otro mecanismo por el cual tramadol produce analgesia el cual inhibe la captación de aminas neuronales en las vías envueltas en la producción de analgesia.

Sin embargo Natalini y Robinson definieron valores diferentes para analgesia ya que la máxima analgesia para tramadol en el dermatoma sacral fue de 60 volts y se alcanzó a la hora de estudio. Por otro lado para morfina, la máxima analgesia fue de 65 volts y fue alcanzado a

las 8 horas en el dermatoma de la región sacral (Natalini y Robinson 2000); esto probablemente por diferencias en la escala del método de evaluación utilizado.

Es necesario aclarar en este punto que el estudio realizado por Natalini y Robinson (2000) tuvo un tiempo de observación de 24 horas comparado con el presente estudio en el que se mantuvo en observación a los caballos por 2 horas; por lo que existe la posibilidad de un mayor incremento en los voltajes de reacción tanto para tramadol, morfina y lidocaína; ya que al finalizar cada estudio, las líneas de tendencia indican un alza en los volts.

La hipótesis anterior se puede sustentar en estudios en que luego de la administración endovenosa o intramuscular de tramadol, se observó una lenta inducción de analgesia, registrándose un efecto máximo dentro de la primera y segunda hora de estudio y con una duración variable de al menos 5 a 6 horas (Lee y col 1993).

6.1.2. Grado de Analgesia Obtenido con Morfina

Con respecto a la analgesia lograda con morfina, se apreció un aumento en los voltajes de reacción entre los primeros 5 y los 15 minutos luego de administrar el fármaco, en todos los dermatomas antes mencionados. La causa de éste fenómeno se explica en un estudio realizado por Valadão y col (2002) quienes mencionan que altas concentraciones de morfina son observadas en la circulación sistémica luego de la inyección epidural, debido probablemente a las propiedades hidrofílicas de ésta sustancia; calculando que aproximadamente el 29% del opioide se absorbe en el espacio epidural, pasando el restante 71% a la circulación sistémica o atravesando la duramadre, pudiendo alcanzar eventualmente altas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo. Este autor señala además que luego de la inyección epidural, el pick de concentración de morfina en el líquido cefalorraquídeo lumbar es alcanzado entre los 5 y 60 minutos, produciéndose la difusión del medicamento a través de la membrana aracnoides.

Similares resultados encontraron Natalini y Robinson (2000) quienes reportaron que morfina en dosis de 0,1 mg/kg administrada por vía epidural produjo diferencias significativas a lo largo de los dermatomas de la región perineal hacia la región torácica, concluyendo que los resultados obtenidos se debieron a la migración de morfina hacia craneal a través del espacio epidural desde el sitio de inyección.

En general, la analgesia comienza con mayor rapidez luego de la inyección epidural con agentes lipofílicos como meperidina, metadona, alfentanil, fentanil y sulfentanil; teniendo inicio entre 13 y 18 minutos. Con sustancias hidrofílicas como morfina y tramadol la analgesia efectiva solo comienza después de 40 a 60 minutos respectivamente. En compensación, la analgesia obtenida luego de la inyección de morfina es más prolongada que la que se obtiene con la administración de agentes lipofílicos. Morfina es eliminada lentamente del LCR, permitiendo una concentración suficiente para sustituir constantemente las moléculas disociadas de los receptores, siendo posible mantener largos períodos de analgesia (Crhubazick y col 1993).

De lo anterior se desprende que existe una relación estrecha entre liposolubilidad y tiempo de acción y duración de analgesia. El tiempo de acción es más lento con morfina (la cual posee la menor liposolubilidad), pero la duración de la analgesia es mucho más larga. Luego de la administración espinal en mamíferos, el tiempo requerido para el máximo incremento en los voltajes de reacción fue de 1 hora y media para morfina, comparado con los 40 minutos alcanzados al aplicar meperidina (Cousins y Mather 1984).

Se puede inferir por lo tanto que medicamentos como tramadol y morfina al ser agentes hidrofílicos tienen un retardo en ejercer efecto, pero tramadol al ser un medicamento más lipofílico que morfina se distribuye más rápido a través de los tejidos, a partir del punto de inyección, siendo además eliminado más rápido que morfina, manteniéndose el efecto de ésta última por un mayor tiempo.

6.1.3. Grado de Analgesia Obtenido con Lidocaína

Con respecto a la analgesia lograda con lidocaína vía epidural, no fueron observadas diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en ninguna de las variables estudiadas, observándose un lento inicio en el aumento de los voltajes de reacción en todos los dermatomas, lo que podría ser explicado por Skarda y Muir (1983a), quienes mencionan que los factores que contribuyen a un lento inicio en la analgesia epidural luego de la inyección de agentes anestésicos son: (1) las grandes cantidades de grasa en el espacio epidural, (2) la presencia de láminas protectoras del endoneurium, epineurium, y perineurium del cuerpo neural y (3) las ramificaciones nerviosas requieren paralización en o directamente más allá de su egreso desde la duramadre.

Sin embargo en otro estudio, Skarda y Muir (1983b), evaluaron analgesia mediante un método mecánico; logrando un efecto analgésico 15 a 25 minutos después de inyectar por vía epidural clorhidrato de mepivacaína 2%, teniendo una duración de 60 a 95 minutos. La anestesia local de las fibras motoras resultó en flacidez de la cola. Además se menciona el aumento de temperatura subcutánea en el dermatoma perineal derecho la cual presentó un incremento entre los 75 a los 120 minutos luego de la inyección. La frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura rectal y temperatura del dermatoma perineal izquierdo, no presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

6.2. VARIABLES FISIOLÓGICAS

6.2.1. Frecuencia Cardíaca y Presión Arterial

6.2.1.1. Grupo Tratado con Tramadol

Si bien existen reportes sobre el uso de tramadol en animales, el efecto sobre el sistema sanguíneo no ha sido muy estudiado, existiendo referencias en su mayoría sobre estudios realizados con pacientes humanos los cuales mencionan que en general los analgésicos narcóticos no tienen efectos importantes sobre la presión arterial ni en la frecuencia o ritmo cardíacos produciendo sin embargo vasodilatación periférica, reducción de la resistencia periférica e inhibición de los reflejos baroreceptores debido a la descarga de histamina (Reisine y Pasternak 1991).

En el presente estudio los efectos de tramadol sobre la frecuencia cardíaca y presión arterial fueron variables sin embargo estos cambios no representaron diferencias estadísticamente significativas a lo largo del tiempo de observación lo que coincide con lo descrito en un estudio realizado por Rettig y Kropp (1980), donde la frecuencia cardíaca y presión sanguínea no cambió significativamente a los 30 y 60 minutos luego de la administración endovenosa de tramadol 50 mg en pacientes humanos sanos.

De forma similar Müller y col (1982) observaron que tramadol genera ciertos cambios sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea siendo éstos de tipo transitorios y no estadísticamente significativos, ocurriendo en los primeros 5 a 10 minutos luego de la inyección. Estos autores pudieron establecer que el incremento transitorio en la presión sanguínea sistémica fue de 6 a 9 mm de Hg luego de administrar tramadol por vía endovenosa en dosis de 1,5 mg/kg durante el período post-operatorio siendo menos pronunciado que el causado por la misma dosis de tramadol durante la anestesia donde alcanzó un incremento de 16 mm de Hg. Ninguno de los cambios fue considerado estadísticamente significativo.

Sin embargo en un estudio realizado en 30 niños administrando tramadol intramuscular durante el período postoperatorio, en dosis de 0,75 a 1,5 mg/kg produjo una disminución en la frecuencia cardíaca en las primeras 4 horas post aplicación (Schaffer y col 1986). Por otro lado un estudio realizado por Barth y col (1987) quienes administraron bolos endovenosos de tramadol de 100 mg en 13 pacientes sanos, causaron un incremento en la frecuencia cardíaca de 7 latidos por minuto luego de 5 a 8 minutos post-inyección, además de incrementar tanto la presión sistólica como diastólica de 6 a 14 mm de Hg.

Estos autores concluyeron que los efectos de tramadol a nivel hemodinámico se deben a que este medicamento actúa de forma similar al mecanismo simpaticomimético de los opioides, pero que a las dosis utilizadas no genera efectos clínicos significativos.

6.2.1.2. Grupo Tratado con Morfina

Durante el presente estudio, la principal variación observada para esta variable fue para el grupo tratado con morfina, el cual presentó un incremento de la presión arterial al finalizar el estudio, alcanzando un valor promedio de $112,0 \pm 10,3$ mm/Hg. Este resultado difiere con lo encontrado en distintos reportes (Bidwai y col 1975; Sabbe y col 1994), los que describen que los analgésicos narcóticos tendrían cualidades hipotensoras sobre el sistema cardiovascular, debido esto a la liberación de histamina y además a una depresión directa sobre el centro vasomotor del sistema nervioso central. Sin embargo Muir y col (1978) coinciden con lo encontrado en este estudio ya que reportaron un incremento en la presión arterial luego de la administración de morfina por vía endovenosa en equinos. La causa de este fenómeno se debería a que de forma similar al humano, el equino presentaría un incremento en la presión arterial como resultado de un aumento en la frecuencia cardiaca y a una estimulación vasomotora.

6.2.2. Frecuencia Respiratoria

La depresión respiratoria vía inhibición de los receptores μ del sistema de control respiratorio cerebral es común y puede limitar la dosis de opioide a ser usada. Sin embargo la depresión respiratoria puede ser rápidamente revertida con naloxona (Smith 2003).

Sin embargo durante el tiempo de observación utilizado en este estudio no se produjo depresión respiratoria en ninguno de los grupos tratados. Esto se puede fundamentar en lo encontrado por Etches y col (1989) quien sostiene que la depresión respiratoria precoz es poco común luego de la inyección epidural de opioides hidrofílicos como morfina, si no es utilizado en dosis elevadas o se administra a la vez opioides por vía sistémica. Esto último causaría la redistribución y absorción en el cerebro, a través de la circulación sistémica, pudiendo causar una depresión respiratoria similar a la causada al aplicar el medicamento por vía parenteral.

Otros autores afirman que los efectos depresores de los opioides sobre la respiración se vuelven evidentes sólo en caballos que están sedados o anestesiados debido a una reducción en la capacidad de respuesta al incremento sanguíneo de las concentraciones de dióxido de carbono (Muir 1991).

Estudios realizados por Combie y col (1981), generaron depresión respiratoria estimada en un 50% bajo los rangos normales en equinos al cabo de 20 minutos de aplicar morfina asociada a acepromazina en dosis de 0,6 mg/kg y 0,16 mg/kg respectivamente. Este fenómeno se mantuvo durante 4 horas para retornar entre las 6 y 8 horas a niveles superiores al grupo control. La frecuencia respiratoria alcanzó los rangos normales 24 horas post aplicación de los fármacos.

La dosis de 0,1 mg/kg de morfina y de 1 mg/kg de tramadol inyectada en el espacio epidural de los equinos en este estudio fue utilizada también en los trabajos de Natalini y Robinson (2000) quienes no mencionan haber tenido casos de depresión respiratoria en su estudio, por lo que se estima que la reducción de la frecuencia respiratoria es de tipo dosis dependiente, lo que concede Vickers y col (1992) quienes demostraron que tramadol

administrado a humanos en dosis de 0,5 a 2 mg/kg provocaba depresión respiratoria a medida que la dosis era aumentada.

Además, en este mismo estudio los autores consideraron que tramadol en dosis de 1,5 mg/kg poseía en humanos una eficacia analgésica similar a la lograda con morfina en dosis de 0,15 mg/kg y concluyeron por lo tanto que tramadol poseía un menor efecto sobre el centro respiratorio que morfina.

6.2.3. Temperatura

Durante la realización de éste estudio se observó un aumento de la temperatura rectal en todos los tratamientos durante los primeros 5 minutos. Este fenómeno es explicado por Booth (1987), quien sostiene que la hipertermia que afecta a los caballos se debe a que morfina acelera la liberación de 5-hidroxitriptamina (serotonina) a partir de las neuronas serotoninérgicas ubicadas en el hipotálamo. La liberación de serotonina estimularía las interneuronas sensibles al calor y/o inhibiría las interneuronas sensibles al frío. La activación de las neuronas sensibles al calor estimularía las respuestas de producción de calor y la inhibición de las neuronas sensibles al frío deprime las respuestas de producción de calor. Este mecanismo podría explicar lo sucedido en el grupo tramadol debido a su similitud en el modo de acción con los analgésicos del tipo opiáceos.

Similar resultado fue obtenido por Skarda y Muir (1983a) quienes reportaron un incremento en la temperatura subcutánea al aplicar mepivacaína por vía epidural en equinos, concluyendo que éste fenómeno fue probablemente causado por un aumento del flujo sanguíneo debido al decremento en la resistencia vascular periférica luego de la interrupción química de las fibras simpáticas.

Por otro lado, se observa durante el desarrollo del estudio una disminución no significativa de la temperatura en los animales tratados con morfina lo cual se podría sustentar en lo encontrado por Martin (1983) quien menciona que los opioides alterarían el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal podría experimentar un leve decremento. Además el autor sostiene que una dosificación crónicamente alta podría generar un incremento de la temperatura corporal.

6.3. EFECTOS COLATERALES

6.3.1. Incomodidad a la aplicación

Se observó incomodidad en tres caballos al aplicar tramadol lo que concuerda con Natalini y Robinson (2000) quienes observaron que la aplicación de 20 ml inyectada a razón de 1 ml por segundo es dolorosa cuando se administra en el espacio caudal en equinos, posiblemente por la compresión sacral y lumbar de nervios espinales. Otros factores como el pH de la solución y preservantes podrían también inducir dolor.

6.3.2. Ataxia

Luego de la administración de lidocaína, se observó un leve grado de ataxia en una de las yeguas sometidas al estudio, entre los minutos 45 a 75 del experimento; este efecto fue descrito en estudios realizados con lidocaína administrada por vía epidural por autores como LeBlanc y col (1988) y Grosenbaugh y col (1999).

6.4. CONCLUSIONES

Tramadol administrado por vía epidural en equinos posee un efecto analgésico similar a morfina y superior a lidocaína en los dermatomas sacral y ciático.

Morfina administrada por vía epidural en equinos posee un efecto analgésico superior a tramadol y lidocaína en los dermatomas torácico y lumbar atribuible a su absorción sistémica.

Tramadol, morfina y lidocaína no produjeron alteraciones sobre frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal y presión arterial durante el tiempo de observación utilizado en este estudio.

En el presente trabajo se concluye además que las dosis de 1 mg/kg de tramadol, 0,1 mg/kg de morfina y 0,3 mg/kg de lidocaína pueden ser administrados de forma segura en el control del dolor agudo en caballos sin producir efectos adversos evidentes.

7. BIBLIOGRAFÍA

Adams HR. 1987. Drogas adrenérgicas y anntiadrenérgicas. En: Booth NH, Mc.Donald LE (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Pp 103-130. Ed. Acribia S.A., Zaragoza, España.

Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G. 1993. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 40, 308-313. Citado por Lehmann K. 1994. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 47 (suppl. 1): 19-32.

Barth H, Durra S, Giertz H, Goroll D, Folhe L. 1987. Long term administration of the centrally acting analgesic tramadol did not induce dependence or tolerance. *Pain* 4 (suppl.): S231.

Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. 1979. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 10:1, 527-529.

Bidwai AV, Stanley TH, Bloomer HL. 1975. Effects of anesthetic doses of morphine on renal function in the dog. *Anesth and Analg* 54:3, 357-360.

Booth NH. 1987. Neuroleptoanalérgicos, narcóticos-analérgicos y antagonistas analérgicos. En: Booth NH, Mc.Donald LE (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Pp 303-335. Ed. Acribia S.A., Zaragoza, España.

Budd K. 1994. Chronic pain-challenge and response. *Drugs* 47 (suppl.1):33-38.

Combie J, Shults T, Nuigent E, Dougherty J, Tobin T. 1981. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. *Am J Vet Res* 42, 716-721.

Cousins M, Mather L. 1984. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 61, 276-310.

Crhubasik J, Crhubasik S, Martin E. 1993. The ideal epidural opioid. Fact or fantasy?. *European J Anesthes.* 10:79-100. Citado por Valadão C, Duque JC, Farias A. 2002. Epidural opioids administration in dogs: a review. *Cienc Rural* 32, 347-355.

Dayer P, Collart L, Desmeules J. 1994. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 47 (suppl. 1): 3-7.

- De León-Casasola OA, Lema MJ. 1966. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices?. *Anesth Analg* 83, 867-75.
- Dickenson AH. 1991. Mechanisms of analgesic actions of opiates and opiates. *Br Med Bul* 47, 690-702.
- England GCW, Clarke KW, Goossens L. 1992. A comparison of sedative effects of three α -2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xilazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 15, 194-201.
- Etches RC, Sandler AN, Daley MD. 1989. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anesthesiol* 36:2, 165-185.
- Flórez J. 1997. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J (ed). *Farmacología Humana*. Pp 435-452. 3rd Ed., Masson, Barcelona. España.
- Franson RD, Spurgeon TL. 1995. Anatomía del sistema nervioso. En: *Anatomía y fisiología de los animales domésticos*. Pp 143-144. 5^a Ed. Interamericana-Mc Graw-Hill. Ciudad de México, México.
- Gaynor J. 2002. Other drugs used to treated pain. En: Gaynor JS, Muir WW (eds). *Handbook of veterinary pain management*. Pp 254-255. Ed. Mosby Inc. U.S.A.
- Grosenbaugh D, Skarda R, Muir M. 1999. Caudal regional anaesthesia in horses. *Equine Vet Educ* 11, 98-105.
- Guedes A, Natalini C, Lima S, Tostes S. 2002. The use of epidural tramadol in dogs submitted to cranial cruciate ligament replacement. *Cienc Rural* 32, 345-346.
- Haitjema H, Gibson KT. 2001. Severe pruritus associated with epidural morphine and detomidine in a horse. *Aust Vet J* 79:4, 248-250.
- Hall L, Clarke K, Trim C. 2000. Anaesthesia of the horse. En: Hall L, Clarke K, Trim C (eds). *Veterinary anaesthesia*. Pp 247-313. W.B. 10th Ed. Saunders, London.
- Hurlé M.A. 1997. Anestésicos locales. En: Flórez J (ed). *Farmacología Humana*. Pp 295-301. 3rd Ed., Masson, Barcelona. España
- LeBars D, Gozariu M, Cadden SW. 2001. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 53:4, 597-652.
- LeBlanc P, Caron J, Patterson J, Brown M, Matta .M. 1988. Epidural injection of xilazine for perineal analgesia in horses. *J Am Vet Med Assoc* 193, 1405-1408.

- Lee CR, McTravish D, Sorkin EM. 1993. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute pain and chronic pain states. *Drugs* 46:2, 313-340.
- Lehmann K. 1994. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 47 (suppl. 1): 19-32.
- Lintz W, Erlacin S, Frankus E, Uragg H. 1981. Biotransformation of tramadol in man and animal. *Drug Research* 31, 1932-1943.
- Martin WR. 1983. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 35, 283-323.
- Muir W, Skarda R, Sheehan W. 1978. Cardiopulmonary effects of narcotic agonists and a partial agonist in horses. *Am J Vet Res* 39, 1632-1635.
- Muir W. 1991. Equine anesthesia monitoring and emergency therapy. En: Muir WW, Hubbell JAE (eds). *Standing chemical restraint in horses*. Pp 247-280. St. Louis: Mosby Year Book Inc.
- Muir W, Skarda R. 2002. Pain management in the horse. En Gaynor JS, Muir WW (eds). *Hand book of veterinary pain management*. Pp 420-444. Mosby Inc. U.S.A.
- Müller H, Stoyanov M, Brahler G, Hempelmann G. 1982. Effects of tramadol on haemodynamics and respiration during N₂O₂-O₂ ventilation and in the postoperative period. *Anesthesist* 31, 604-610.
- Natalini C, Robinson E. 2000. Evaluation of analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol and U50488H in horses. *Am J Vet Res* 61, 1579-1586.
- Pape J, Pitzschk C. 1925. Versuche ueber extradurale anaesthesie beim pferde. *arch wiss prakt tierheilkd* 52, 558-571.
- Reisine TM, Pasternak G. 1991. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Goodman & Gilman. (eds). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Pp 552-593. 9th Ed. Mc Graw Hill Interamericana.
- Rettig G, Kropp J. 1980. Efecto analgésico de tramadol en el infarto agudo del miocardio. *Therapiewoche* 30, 5561-5566.
- Robinson E, Moncada-Suiarez J, Felice L. 1993. Epidural morphine analgesia in horses. *Proceedings of the Annual Meeting of American College of Veterinary Anesthesiology*. Washington D.C.
- Sabbe MB, Grafe MR, Mjanger E. 1994. Spinal delivery of sulfentanil, alfentanil and morphine in dogs. Physiologic and toxicologic investigations. *Anesthesiol* 81:4, 889-920.

Schäffer J, Piepenbrock S, Kretz F, Schönfeld C. 1986. Nalbuphine and tramadol for the control of operative pain in children. In german. *Anesthetist* 35: 408-413. Citado por Lee CR, McTravish D, Sorkin EM. 1994. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute pain and chronic pain states. *Drugs* 47 (suppl. 1): 313-340.

Skarda R. 1996. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: horses. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). *Lumb & Jones's veterinary anesthesia*. Pp 458-478. 3rd Ed. MD: Williams & Wilkins. Baltimore. U.S.A.

Skarda R, Muir W. 1983a. Segmental epidural and subarachnoid analgesia in conscious horses: A comparative study. *Am J Vet. Res* 44, 1870-1876.

Skarda R, Muir W. 1983b. Continuous caudal epidural and subarachnoid anesthesia in mares: a comparative study. *Am J Vet. Res* 44, 2290-2298.

Skarda R, Muir W. 1996. Comparison of antinociceptive, cardiovascular, and respiratory effects, head ptosis, and position of pelvic limbs in mares after caudal epidural administration of xilazine and detomidine hydrochloride solution. *Am J Vet Res* 57, 1338-1345.

Smith H. 2003. Miscellaneous analgesic agents. En Smith HS (ed). *Drugs for pain*. Pp 271-288. Hanley & Belfus, inc. Philadelphia, U.S.A.

Stenberg D. 1989. Physiological role of alfa-2 adrenoreceptors in the regulation of vigilance and pain: Effects of medetomidine. *Acta Vet Scand* 85, 21-28.

Sysel A, Pleasant RS, Jacobson J, Moll HD, Warnick L, Phillip D, Eyre P. 1997. Systemic and local effects associated with long-term epidural catheterization and morfine-detomidine administration in horses. *Vet Surg* 26, 141-149.

Tobin T, Blake JW, Sturman L, Arnett S, Truelove J. 1977. Pharmacology of procaine in the horse: Pharmacokinetics and behavioural effects. *Am J Vet Res* 38, 635-647.

Torregrosa S. 1994. Mecanismos y vías del dolor. *Bol. Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile* 23, 202-206.

Valadão C, Duque JC, Farias A. 2002. Epidural opioids administration in dogs: A review. *Cienc Rural* 32, 347-355.

Valenzuela FT. 2005. Efecto analgésico de romifidina administrada por vía epidural en yeguas. *Memoria de Título*. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.

Valverde A, Dyson DH, McDonnell WM. 1989. Epidural morphine reduces halothane M.A.C. in the dog. *Can J Anesth* 36, 629-632.

Valverde A, Little C, Dyson DH. 1990. Use of epidural morphine to relieve pain in a horse. *Can Vet J* 31, 211-212.

Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. 1992. Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 47, 291-296. Citado por Lee C.R, McTravish D, Sorkin E.M. 1993. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potencial in acute pain and chronic pain States. *Drugs* 46:2, 313-340.

8. ANEXOS

ANEXO 1

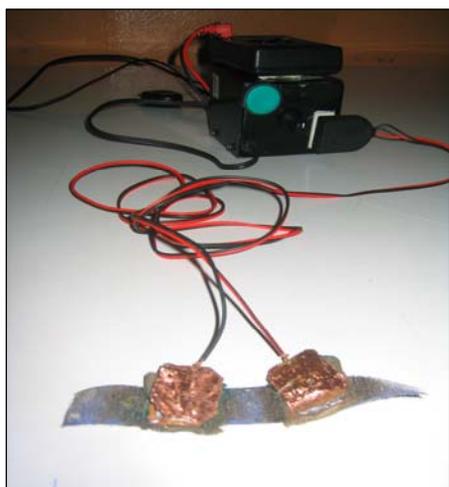


Figura 1

Figura 1 Electroestimulador y Electroodos



Figura 2

Figura 2 Electroestimulador

El dispositivo de confección casera, consta de un transformador aislador con entrada de 220 V.A.C. y salida de 110 V.A.C. Este voltaje es regulable por medio de un potenciómetro de 100 Kohm y se controla a través de un voltímetro de corriente alterna. La transmisión del voltaje hacia los electrodos está condicionada a la activación de un interruptor normal abierto.

ANEXO 2



Figura 3



Figura 4

Figura 3 y 4. Fotografías que muestran la disposición de los electrodos para la aplicación de los estímulos eléctricos en los diferentes dermatomas.

ANEXO 3

Tabla 1. Ficha clínica utilizada en el estudio.

Identificación: Tratamiento:				Voltaje de Reacción en diferentes Dermatomas						Presión Arterial			Sensibilidad				Fecha: Peso:				
Tiempo	♥	Resp.	T°	TD	1	2	3	4	5	6	Sist.	Media	Diast.	ECG	Sed	Ata	Vulva	Grupa	Fl. Cola	Observaciones	
-10																					
5																					
15																					
30																					
45																					
60																					
75																					
90																					
105																					
120																					

Leyenda usada en la ficha para cada tratamiento

♥: Frecuencia cardiaca.

Resp.: Frecuencia respiratoria.

T°: Temperatura rectal en °C.

Presión Arterial

Sist: Presión arterial sistólica.

Media: Presión arterial media.

Diast: Presión arterial diastólica.

ECG: Electrocardiograma.

Sed.: Puntaje de sedación.

Ata: Puntaje de ataxia.

TD: Dermatoma torácico.

ANEXO 4

Diferentes dermatomas con la respectiva inervación por los distintos segmentos medulares.

TD: Correspondiente a los dermatomas torácicos (lado derecho e izquierdo) inervados por el segmento medular T8-T18.

Dermatoma 1 y 6: correspondiente a los dermatomas lumbares (lado derecho e izquierdo respectivamente) inervados por el segmento medular L1- L2.

Dermatoma 2 y 5: correspondiente a los dermatomas sacrales (derecho e izquierdo respectivamente) inervados por el segmento medular S1- S5.

Dermatoma 3 y 4: correspondiente a los dermatomas ciático (derecho e izquierdo respectivamente) inervados por el segmento medular L6- S2.

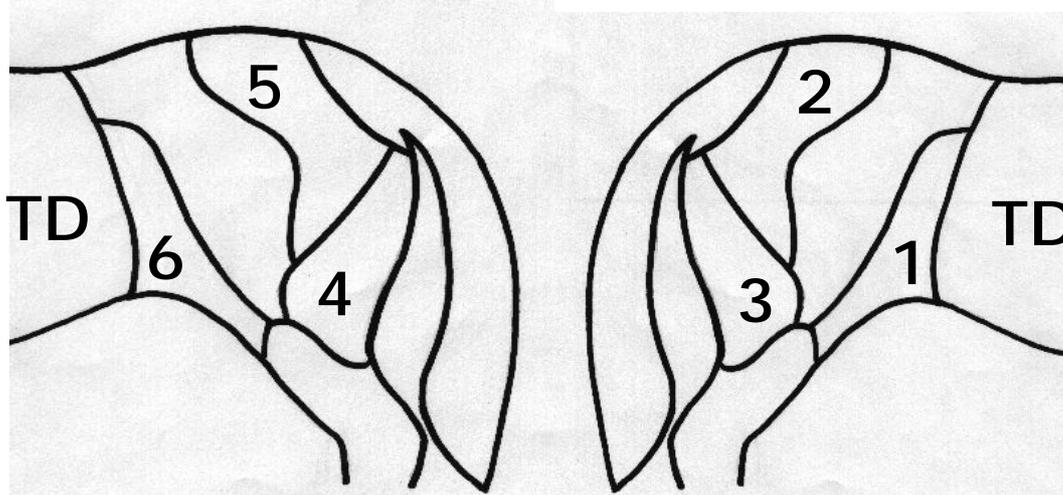


Figura 5

Figura 6

Figura 5 y 6. Ubicación anatómica de los diferentes dermatomas utilizados. Modificado de Natalini y Robinson (2000).

ANEXO 5

Tabla 2. Promedio (\pm d.e.) de los mínimos voltajes generadores de respuesta alcanzado en el dermatoma torácico (TD) por las yeguas de los grupos Control, Lidocaína, Tramadol y Morfina.

Tiempo (Mins.)	TRATAMIENTOS			
	Control	Lidocaina	Tramadol	Morfina
-10	53,8 \pm 9,9	53,0 \pm 10,2	47,0 \pm 7,5	55,8 \pm 13,1
5	56,0 \pm 10,8	54,4 \pm 14,2	57,6 \pm 17,6	61,2 \pm 16,0
15	54,4 \pm 14,7	56,4 \pm 14,4	55,8 \pm 17,2	67,4 \pm 17,3 *
30	61,2 \pm 12,6	60,6 \pm 12,8	57,0 \pm 14,3	69,8 \pm 23,3 *
45	56,0 \pm 13,6 (a)	56,4 \pm 18,2 (a)	51,2 \pm 6,5 (a)	76,4 \pm 15,3 *(b)
60	62,6 \pm 12,7	57,4 \pm 19,4	57,6 \pm 13,4	77,0 \pm 11,4 *
75	56,8 \pm 15,3 (ab)	60,0 \pm 13,4 (ab)	53,0 \pm 16,9 (a)	74,2 \pm 19,8 *(b)
90	66,2 \pm 7,0	59,4 \pm 20,0	59,2 \pm 23,9	79,2 \pm 15,0 *
105	61,0 \pm 14,2	67,8 \pm 19,8	62,0 \pm 16,9	77,0 \pm 15,5 *
120	63,2 \pm 12,3	64,0 \pm 21,5	65,0 \pm 22,5	78,0 \pm 15,8 *

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) con valor basal (min -10).
 Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos.

ANEXO 6

Tabla 3. Promedio (\pm d.e.) de los mínimos voltajes generadores de respuesta alcanzado en el dermatoma lumbar (1-6) por las yeguas de los grupos Control, Lidocaína, Tramadol y Morfina.

Tiempo (Mins.)	TRATAMIENTOS			
	Control	Lidocaína	Tramadol	Morfina
-10	58,2 \pm 9,9	54,5 \pm 9,9	54,7 \pm 5,3	60,1 \pm 11,2
5	59,0 \pm 12,8	57,8 \pm 11,6	59,9 \pm 5,8	66,3 \pm 9,0
15	60,1 \pm 8,5 (a)	62,5 \pm 10,0 (a)	60,1 \pm 9,7 (a)	76,6 \pm 7,2 *(b)
30	63,5 \pm 8,9 (a)	64,1 \pm 10,2 *(a)	68,1 \pm 3,9 (a)	81,7 \pm 8,2 *(b)
45	63,9 \pm 10,6 (a)	67,0 \pm 10,3 *(a)	70,9 \pm 5,3 *(ab)	83,9 \pm 7,4 *(b)
60	64,8 \pm 8,6 (a)	64,0 \pm 12,4 *(a)	73,2 \pm 11,2 *(ab)	84,8 \pm 5,8 *(b)
75	65,8 \pm 8,2 (a)	66,5 \pm 11,9 *(a)	70,6 \pm 6,7 *(a)	88,1 \pm 5,3 *(b)
90	63,1 \pm 8,9 (a)	68,9 \pm 9,1 *(a)	76,8 \pm 9,7 *(ab)	88,0 \pm 3,8 *(b)
105	63,4 \pm 15,0 (a)	68,4 \pm 11,3 *(ab)	76,2 \pm 12,5 *(ab)	86,4 \pm 6,2 *(b)
120	62,8 \pm 12,5 (a)	72,0 \pm 10,7 *(ab)	77,3 \pm 13,0 *(ab)	89,3 \pm 5,3 *(b)

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) con valor basal (min -10).
 Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos.

ANEXO 7

Tabla 4. Promedio (\pm d.e.) de los mínimos voltajes generadores de respuesta alcanzado en el dermatoma sacral (2-5) por las yeguas de los grupos Control, Lidocaína, Tramadol y Morfina.

Tiempo (Mins.)	TRATAMIENTOS			
	Control	Lidocaína	Tramadol	Morfina
-10	59,8 \pm 10,8	58,8 \pm 6,7	55,1 \pm 6,3	58,7 \pm 12,0
5	59,6 \pm 11,9	55,3 \pm 10,5	61,8 \pm 5,3	65,0 \pm 11,0
15	63,5 \pm 5,2 (ab)	59,1 \pm 8,3 (a)	68,1 \pm 6,1 (ab)	70,3 \pm 10,5 *(b)
30	62,8 \pm 10,1	63,4 \pm 8,3	71,9 \pm 11,8 *	73,3 \pm 13,9 *
45	64,6 \pm 9,2 (a)	65,8 \pm 7,5 (ab)	72,7 \pm 6,8 *(ab)	75,7 \pm 9,9 *(b)
60	62,7 \pm 8,2 (a)	64,3 \pm 8,5 (ab)	76,2 \pm 8,4 *(ab)	77,5 \pm 13,5 *(b)
75	65,5 \pm 6,8	68,1 \pm 6,6 *	74,4 \pm 16,4 *	71,3 \pm 9,9 *
90	62,7 \pm 12,3 (a)	68,5 \pm 7,0 *(ab)	79,6 \pm 10,0 *(b)	75,7 \pm 15,6 *(ab)
105	59,6 \pm 14,8 (a)	69,9 \pm 8,8 *(ab)	79,3 \pm 9,1 *(b)	76,0 \pm 8,7 *(b)
120	64,5 \pm 11,2 (a)	68,6 \pm 7,2 *(ab)	79,4 \pm 9,1 *(b)	78,2 \pm 14,9 *(ab)

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) con valor basal (min -10).
 Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos.

ANEXO 8

Tabla 5. Promedio (\pm d.e.) de los mínimos voltajes generadores de respuesta alcanzado en el dermatoma ciático (3-4) por las yeguas de los grupos Control, Lidocaína, Tramadol y Morfina.

Tiempo (Mins.)	TRATAMIENTOS			
	Control	Lidocaína	Tramadol	Morfina
-10	60,5 \pm 9,3	58,0 \pm 6,4	56,5 \pm 5,4	61,5 \pm 12,9
5	60,8 \pm 6,5	55,7 \pm 10,8	61,1 \pm 3,7	67,1 \pm 10,8
15	63,6 \pm 12,4	63,0 \pm 12,0	70,8 \pm 9,6 *	73,6 \pm 11,7 *
30	63,0 \pm 5,9 (a)	65,3 \pm 10,4 (ab)	72,8 \pm 9,1 *(b)	78,3 \pm 10,4 *(b)
45	61,9 \pm 13,6 (a)	67,2 \pm 9,2 (ab)	82,3 \pm 4,6 *(b)	81,2 \pm 6,2 *(b)
60	65,0 \pm 7,0 (a)	70,0 \pm 12,0 (ab)	76,2 \pm 5,6 *(ab)	80,2 \pm 8,2 *(b)
75	67,3 \pm 2,2	73,1 \pm 9,9 *	78,4 \pm 6,0 *	77,1 \pm 8,5 *
90	60,2 \pm 15,3 (a)	70,4 \pm 8,5 (ab)	83,7 \pm 6,9 *(b)	75,5 \pm 11,6 *(ab)
105	63,0 \pm 16,4 (a)	74,3 \pm 9,5 *(ab)	85,2 \pm 7,3 *(b)	79,6 \pm 12,7 *(ab)
120	62,6 \pm 8,5 (a)	74,5 \pm 8,5 *(ab)	85,6 \pm 7,4 *(b)	81,1 \pm 13,4 *(b)

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) con valor basal (min -10).
 Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos.

ANEXO 9

Tabla 6. Promedio (\pm d.e.) de los latidos cardíacos por minuto en las yeguas de los grupos Control, Lidocaína, Tramadol y Morfina.

Tiempo (Mins.)	TRATAMIENTOS			
	Control	Lidocaína	Tramadol	Morfina
-10	52,2 \pm 8,6	49,0 \pm 8,5	47,2 \pm 8,3	50,8 \pm 4,4
5	55,4 \pm 7,2	45,8 \pm 7,9	47,8 \pm 9,1	52,0 \pm 2,8
15	55,4 \pm 6,8	44,2 \pm 8,0	45,8 \pm 5,7	54,0 \pm 7,3
30	52,2 \pm 3,6	43,4 \pm 6,9	42,2 \pm 9,4	53,6 \pm 7,9
45	51,4 \pm 4,6	47,2 \pm 4,6	42,8 \pm 6,4	54,4 \pm 7,9
60	54,4 \pm 7,0	47,6 \pm 7,5	42,2 \pm 4,8	51,6 \pm 4,1
75	50,8 \pm 5,7	50,4 \pm 5,9	41,6 \pm 8,1	50,4 \pm 3,8
90	55,0 \pm 3,6	43,6 \pm 5,9	48,6 \pm 10,5	49,4 \pm 4,5
105	49,0 \pm 3,5	42,8 \pm 2,4	49,8 \pm 12,2	48,6 \pm 3,1
120	53,8 \pm 8,5	46,2 \pm 5,2	44,4 \pm 10,0	52,4 \pm 6,7

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) con valor basal (min -10).
 Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos.

ANEXO 10

Tabla 7. Promedio (\pm d.e.) de la frecuencia respiratoria por minuto en las yeguas de los grupos Control, Lidocaína, Tramadol y Morfina.

Tiempo (Mins.)	TRATAMIENTOS			
	Control	Lidocaína	Tramadol	Morfina
-10	18,4 \pm 7,1	24,0 \pm 8,0	24,4 \pm 9,8	15,2 \pm 3,0
5	14,4 \pm 5,3 (a)	21,6 \pm 7,2 (ab)	29,2 \pm 13,6 (b)	14,8 \pm 3,3 (a)
15	19,8 \pm 4,8	20,8 \pm 5,9	23,2 \pm 5,2	18,8 \pm 5,6
30	16,8 \pm 3,7	21,4 \pm 4,2	19,2 \pm 1,8	16,4 \pm 4,6
45	19,2 \pm 7,2	18,2 \pm 4,3	23,2 \pm 10,4	16,0 \pm 3,2
60	18,4 \pm 4,5 (ab)	19,4 \pm 2,6 (ab)	23,2 \pm 3,3 (a)	14,0 \pm 2,0 (b)
75	18,4 \pm 6,1	17,6 \pm 7,3	21,6 \pm 6,1	12,4 \pm 2,2
90	15,4 \pm 4,0	18,2 \pm 10,5	30,0 \pm 17,3	16,0 \pm 4,9
105	17,8 \pm 6,4	16,8 \pm 1,8	29,6 \pm 17,1	13,6 \pm 3,3
120	14,4 \pm 3,8 (a)	20,0 \pm 8,0 (ab)	25,2 \pm 6,5 (b)	14,2 \pm 2,0 (a)

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) con valor basal (min -10).
 Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos.

ANEXO 11

Tabla 8. Promedio (\pm d.e.) de la temperatura rectal en las yeguas de los grupos Control, Lidocaína, Tramadol y Morfina.

Tiempo (Mins.)	TRATAMIENTOS			
	Control	Lidocaína	Tramadol	Morfina
-10	38,1 \pm 0,4	38,2 \pm 0,3	38,1 \pm 0,2	38,2 \pm 0,6
5	38,1 \pm 0,4	38,4 \pm 0,3	38,4 \pm 0,2	38,4 \pm 0,5
15	38,3 \pm 0,2	38,2 \pm 0,3	38,1 \pm 0,5	38,2 \pm 0,6
30	38,0 \pm 0,4	38,1 \pm 0,6	38,0 \pm 0,4	38,1 \pm 0,5
45	38,0 \pm 0,4	38,0 \pm 0,4	38,2 \pm 0,2	38,2 \pm 0,3
60	38,1 \pm 0,5	38,1 \pm 0,4	38,2 \pm 0,4	37,8 \pm 0,5
75	38,2 \pm 0,4	38,1 \pm 0,4	38,1 \pm 0,4	38,0 \pm 0,4
90	37,9 \pm 0,5	38,0 \pm 0,5	38,2 \pm 0,2	37,9 \pm 0,3
105	38,2 \pm 0,4	38,0 \pm 0,3	38,2 \pm 0,4	38,1 \pm 0,5
120	38,1 \pm 0,4	37,9 \pm 0,3	38,3 \pm 0,4	38,0 \pm 0,4

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) con valor basal (min -10).

Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos.

ANEXO 12

Tabla 9. Promedio (\pm d.e.) de presión arterial media en las yeguas de los grupos Control, Lidocaína, Tramadol y Morfina.

Tiempo (Mins.)	TRATAMIENTOS			
	Control	Lidocaína	Tramadol	Morfina
-10	82,5 \pm 7,9	96,2 \pm 10,0	85,4 \pm 11,5	92,6 \pm 15,7
5	90,5 \pm 23,3	94,8 \pm 18,7	88,4 \pm 12,4	93,4 \pm 23,0
15	88,8 \pm 23,1	95,6 \pm 12,8	89,4 \pm 10,3	99,8 \pm 17,2
30	107,5 \pm 10,8	93,2 \pm 19,3	96,6 \pm 12,3	105,0 \pm 13,7
45	100,0 \pm 32,4	93,2 \pm 12,2	81,4 \pm 26,7	106,6 \pm 10,8
60	81,5 \pm 31,9	88,8 \pm 20,2	99,2 \pm 15,1	95,6 \pm 23,1
75	83,5 \pm 31,9	93,6 \pm 20,1	90,0 \pm 24,2	101,8 \pm 28,2
90	93,0 \pm 20,4	80,2 \pm 20,4	102,0 \pm 28,6	112,8 \pm 9,0
105	91,3 \pm 26,6	93,6 \pm 22,9	94,4 \pm 28,6	105,4 \pm 13,3
120	87,0 \pm 25,2	83,4 \pm 25,8	96,8 \pm 17,4	112,0 \pm 10,3

* Diferencia significativa ($p < 0.05$) con valor basal (min -10).
 Letras diferentes en sentido horizontal indican diferencias significativas ($p < 0.05$) entre los tratamientos.

9. AGRADECIMIENTOS

Deseo extender mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas quienes colaboraron directamente o indirectamente en este humilde trabajo, y en forma muy especial a:

Mi profesor patrocinante, Dr. Hedio Bustamante, quién brindó su importante apoyo durante la ejecución de la parte práctica y mantuvo una gran paciencia en el desarrollo de la parte escrita.

A mis amigos y compañeros de tesis, Felipe Valenzuela y Jose Valenzuela, por haber hecho de esta tesis un paso agradable.

Al Dr. Cristian Castillo, por su continua entrega de ánimo y enseñanza.

A Dany y Eto por su gran y leal amistad e inmensa ayuda en estos años.

A Don Elio Manríquez por ser pieza clave en el término de este estudio.

A los Auxiliares: Sr. Saul Pinilla, Sr. Daniel Huequemán y Sr. Gerardo Ferrada deseo agradecerles por su gran y desinteresada ayuda durante el desarrollo de la parte práctica de este trabajo.

Finalmente deseo expresar mi infinito agradecimiento a mis padres por todo su esfuerzo e increíble paciencia, y en general a todas las personas que iluminaron mi vida en estos últimos años, quiero que sepan que los tengo muy presentes dentro de mí. Gracias.