

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

**“COMPARACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO PREVENTIVO DE
KETOPROFENO, KETOROLACO Y MELOXICAM EN PERRAS SOMETIDAS A
OVARIOHISTERECTOMÍA”**

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

VIVIANA ANDREA SALAZAR PÉREZ
VALDIVIA-CHILE

2006

PROFESOR PATROCINANTE:

Dr. Hedio Bustamante D.

PROFESOR COPATROCINANTE:

Dr. Hernán Aguilar E.

PROFESORES CALIFICADORES:

Dr. Marcelo Gómez J.

Dr. Elías Caballero V.

FECHA DE APROBACIÓN: 16 de mayo de 2006.

ÍNDICE

Capítulo	Página
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. ANTECEDENTES.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
5. RESULTADOS.....	17
6. DISCUSIÓN.....	22
7. BIBLIOGRAFÍA.....	28
8. ANEXOS.....	35
9. AGRADECIMIENTOS.....	38

1. RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue comparar el grado de analgesia postquirúrgica entre los AINES ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam administrados previo a la cirugía, por vía intramuscular en perras sometidas a ovariectomía.

Se utilizaron 30 perras, entre 7 meses y 6 años de edad y sus pesos fluctuaron entre 4 y 34 kilos. Luego del examen clínico se les separó en forma aleatoria en tres grupos de diez individuos y se les administró: 2 mg/kg ketoprofeno; 0,5 mg/kg ketorolaco y 0,2 mg/kg meloxicam por vía intramuscular a cada grupo, respectivamente. Se realizó la preanestesia con xilacina, después fueron inducidos con tiopental sódico, se intubaron y mantuvieron con isoflurano en oxígeno. Al concluir la cirugía los animales fueron trasladados a la sala de recuperación para ser evaluados aproximadamente 20 minutos tras ser extubados. La evaluación se realizó por diez horas, cada una hora. Los puntajes se determinaron mediante una escala descriptiva simple con rating numérico, donde se asignó puntajes de 0 a 3 a postura, actividad locomotriz, vocalización, atención a la herida, comportamiento, respuesta a la palpación de la herida y cambios en las constantes fisiológicas. Mayor puntaje indicó mayor intensidad del dolor. Se realizó análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis. Se consideró significativo un valor de $P < 0,05$.

Los resultados obtenidos demostraron que ketorolaco otorgó mayor analgesia que meloxicam y éste mayor que ketoprofeno, a pesar de no ser estas diferencias estadísticamente significativas. Las variables fisiológicas no presentaron fluctuaciones estadísticamente significativas dentro ni entre grupos. Como efecto secundario se presentó sangrado de la incisión en seis perras, cuatro del grupo meloxicam y dos de ketorolaco; además presentaron pseudotialismo seis perras, cuatro del grupo meloxicam, una de ketoprofeno y una de ketorolaco.

Se concluye que la administración preventiva de ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam conlleva a bajos puntajes algésicos postquirúrgicos en hembras caninas sometidas a ovariectomía. No existe diferencia entre el efecto analgésico preventivo de ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam. Se observó efectos colaterales de hemorragia cutánea de la incisión y pseudotialismo.

Palabras claves: analgesia preventiva, AINES, caninos.

2. SUMMARY

COMPARISON OF THE PREEMPTIVE ANALGESIC EFFECT BETWEEN KETOPROFEN, KETOROLAC AND MELOXICAM IN CANINE FEMALES SUBMISSIVE TO OVARYHISTERECTOMY.

The objective of the present study was to compare the degree of postsurgical analgesia among the NSAIDs: ketoprofen, ketorolac and meloxicam administered previously to surgery, by intramuscular route in dogs submissive to ovariectomy.

Thirty dogs, between 7 months and 6 years of age were used and their weights fluctuated between 4 and 34 kg. After the clinical examination, they were randomly separated in 3 groups with 10 individual each one. The following treatments were administered to each group: 2 mg/kg ketoprofen, 0,5 mg/Kg ketorolac and 0,2 mg/kg meloxicam by intramuscular injection. The anesthetic protocol was as follows; premedication was with xilazine 1 mg/kg i.m; induction with sodium tiopental and maintenance with isoflurane in oxygen. After concluding the surgery, the animals were transferred to the recovery room to be evaluated approximately 20 minutes after removing the endotracheal tube. The evaluation was carried out for 10 hours every one hour. The scores were determined through a simple descriptive scale with numerical rating, assigning scores from 0 to 3 to position, moving activity, vocalization, attention to the injury, behavior, response to wound pressure and changes in physiological variables. A higher score means a bigger intensity of pain. The Kruskal-Wallis non-parametric analysis of variance was carried out. A value of $P < 0,05$ was considered to be significant.

The results demonstrated that ketorolac granted better analgesia than meloxicam and this one better than ketoprofen, in spite of not being these statistically significant differences. Physiological variables did not present statistically significant fluctuations between treatment groups. As indirect effects the following signs were found: bleeding of the incision in 6 dogs, 4 belonging to the meloxicam group and 2 belonging to the ketorolac group; in addition, 6 dogs presented sialorrhea, 4 from the meloxicam group, 1 from ketoprofen group and 1 from ketorolac group.

It can be concluded that the preemptive administration of ketoprofen, ketorolac and meloxicam resulted in lower pain's scores and optimal postsurgical analgesia in canine ovariectomy. There was no differences between the analgesic effect of preemptive administration of ketorolac, meloxicam and ketoprofen. Cutaneous hemorrhage of the incision and salivation were viewed as a secondary effects.

Keywords: Preemptive analgesia, NSAID, canines.

3. ANTECEDENTES

Los signos clínicos que demuestran la presencia de dolor son de alta presentación en la clínica veterinaria. Su abordaje terapéutico tiene múltiples aristas y éstas a su vez atraviesan al problema desde ángulos tan diversos como los aspectos médicos, éticos y comerciales. Lamentablemente, menos de la mitad de los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos reciben un tratamiento analgésico adecuado durante el período de recuperación (Guerrero 2004).

El dolor debe ser tratado tanto por sus efectos en la salud del paciente, ya que resulta en el sufrimiento y afecta adversamente la calidad de vida de los animales (Yazbek y Fantoni 2005), como porque desde un punto de vista ético evitar el sufrimiento es tal vez el principal objetivo de la medicina veterinaria. Además, abordar con respeto esta problemática nos hace mejores a nosotros y a la sociedad en la que vivimos (Otero 2004a). Por lo mismo, el fenómeno del dolor en los animales se considera un problema aún no resuelto, al cual cada vez se presta mayor interés y atención, mientras que afortunadamente el tema del tratamiento del dolor surge continuamente en la lista de prioridades tanto de investigadores, como de veterinarios y propietarios de animales (Hellebrekers 2000).

Las estructuras anatómicas y neurofisiológicas en humanos y en animales son sorprendentemente similares, por ello se puede concluir que un estímulo que es doloroso en el hombre también debe serlo para un animal. Además, se sabe que los animales pueden sufrir y mostrar signos de malestar, comportamiento de evitación, huida y vocalización aprendidos (Henke y Erhardt 2004).

Según la Asociación Internacional para el Estudio de Dolor (IASP), éste se define como “una experiencia sensorial y/o emocional desagradable, asociada o no a un daño potencial de los tejidos (Kanner 1998). Éste se clasifica en base a su velocidad de aparición y duración en agudo o crónico y según la localización de los receptores que fueron estimulados en somático (superficial y profundo) o visceral (Tortora 1996). Otra clasificación divide al dolor en fisiológico y patológico. El primero, comunica una lesión al organismo, tiene función protectora y no se debe tratar. El segundo, en cambio, es resultado de un proceso inflamatorio o neuropático, por lo cual ha perdido su función de alarma fisiológica y debe ser tratado (Henke y Erhardt 2004).

A medida que surgen nuevos estudios de la fisiología del dolor, emergen nuevas perspectivas para su control y prevención. Entre los procedimientos utilizados para reducir o prevenir el dolor postoperatorio surgió la analgesia preventiva. De esta manera, se busca minimizar el estado de hiperalgesia que se instala en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos (Tabacchi y Mastrocinque 2004).

3.1. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

Los receptores del dolor o nociceptores están en un 90% en la piel y el resto en tejidos como peritoneo, pleura, periostio, cápsula articular, tendones, músculos, vasos sanguíneos y algunas vísceras. Se trata de terminaciones nerviosas libres reaccionantes a diversos tipos de estímulos mecánicos, térmicos o químicos (Henke y Erhardt 2004). Los estímulos no sólo son externos, también existen sustancias propias del organismo capaces de producir dolor, estas sustancias endógenas denominadas algogénicas son también denominados mediadores de la inflamación (Pisera 2004).

3.1.1 Sustancias algogénicas

Estas sustancias son aquellas capaces de producir dolor, se originan en los propios tejidos inflamados y son capaces de modular la actividad de las fibras nociceptivas periféricas (Pisera 2004). La bradicinina es un péptido formado en el SNC y que participa en el proceso inflamatorio y en la transmisión de la información nociceptiva. Las prostaglandinas, en su mayoría PG-I₂ y PG-E₂ son los principales mediadores de procesos de sensibilización de terminales periféricas nociceptivas, por lo tanto en la generación de hiperalgesia; la habilidad de las prostaglandinas de sensibilizar los nociceptores es consecuencia de la disminución del umbral de los receptores polimodales de las fibras C (Roberts y Morrow 2001). Los leucotrienos, producidos a partir del ácido araquidónico mediante la acción de la enzima lipoxigenasa-5, están comprometidos en la inducción de la hiperalgesia (Henke y Erhardt 2004). La serotonina, formada a partir del aminoácido esencial triptófano, es junto a la noradrenalina un transmisor de las vías de inhibición descendente que frenan la entrada a otros estímulos dolorosos (Pisera 2004).

3.1.2 Transmisión del impulso doloroso

Los nociceptores reconocen el estímulo nocivo o noxa y lo transforman en señales eléctricas, proceso denominado transducción. Éstas son transportadas hasta los cuernos dorsales de la médula espinal mediante las fibras sensitivas A- δ y C (Pellegrino 2004). Las fibras A- δ son mielínicas, de transmisión veloz y se ocupan del dolor agudo y localizable. Las fibras C, no mielínicas, conducen lentamente los estímulos, produciendo un dolor crónico, sordo, ardoroso y mal localizable (Paddleford 1999). Este recorrido de la información por la médula espinal se denomina transmisión (Muir 2002a).

En la médula espinal los impulsos pueden ser amplificados o suprimidos dependiendo de las distintas sustancias neuromoduladoras que actúen, en un proceso llamado modulación. Estas sustancias modifican la transmisión a través de un sistema descendente endógeno. Hay una modulación opioide, serotoninérgica o noradrenérgica a través de la inhibición dentro del cuerno dorsal de la médula espinal (Henke y Erhardt 2004).

La información es retransmitida al tallo cerebral, cruzando al lado contrario y penetrando al cerebro a través del tracto espinotalámico. Antes de cruzarse de lado entran en conexión con vías eferentes motrices y simpáticas, desencadenando reflejos motores y simpáticos (Pellegrino 2004). El tracto desemboca en los núcleos del tálamo; sin embargo, también tiene conexiones con el bulbo raquídeo, esto explica la repercusión respiratoria y

circulatoria del dolor. Al conectarse con el sistema ascendente de activación reticular, el dolor influye en el estado de vigilia y de atención. Desde el tálamo salen conexiones hacia el sistema límbico, donde se percibe el componente afectivo-emotivo del dolor y también hay conexiones a la adenohipófisis liberándose β -endorfinas a la sangre (Muir 2001a).

En la última fase conocida como percepción las señales son integradas, reconocidas e identificadas. Esta fase ocurre en la corteza cerebral y da como resultado una sensación de dolor consciente, subjetivo y emocional (Henke y Erhardt 2004). Por último, Muir (2002a) describe una modulación secundaria donde el potencial es transformado en una experiencia de autopreservación y respuesta motora, la cual será recordada.

3.1.3 Dolor fisiológico y dolor patológico

El dolor provocado en un tejido ileso, o dolor fisiológico, es desencadenado por estímulos relativamente altos que efectivamente podrían causar daño. El dolor patológico se divide en inflamatorio y neuropático: el dolor inflamatorio es aquel en el cual debido a la presencia de mediadores de la inflamación, la relación estímulo-respuesta está alterada y por lo tanto, puede haber hiperalgesia o alodinia. Por último, el dolor neuropático se produce cuando hay daño del sistema nervioso central o periférico, también puede haber hiperalgesia o alodinia, pero a diferencia del caso anterior una vez retirado el factor dañino el dolor suele persistir (Strassman 2003).

3.2 EFECTOS FISIOPATOLÓGICOS DEL DOLOR

Cuando el dolor postquirúrgico no se diagnostica ni trata en forma adecuada, deja de obrar como un mecanismo de defensa natural y se vuelve nocivo, promoviendo cambios sistémicos relevantes y contraproducentes, relacionados principalmente por la activación del sistema neuroendocrino. Una vez activado este eje, se desencadenan una serie de trastornos que retrasan la recuperación del paciente (Tabacchi y Mastrocinque 2004).

Los estados de dolor estimulan al sistema nervioso simpático, liberando catecolaminas, lo que aumenta la frecuencia cardíaca y la presión arterial (González-Darder y col 1997, Guerrero y Oliva 2002b). Esto se puede explicar ya que existen conexiones de las vías del dolor con la formación reticular del bulbo raquídeo (Henke y Erhardt 2004). La vasoconstricción prolongada puede además generar acidosis debido a la hipoxia. Si esto se mantiene podría generar shock. La inapetencia se produce debido al malestar y en forma indirecta por la disminución de la motilidad intestinal.

El dolor permanente aumenta la liberación del cortisol. El aumento de dicha sustancia, unido a la estimulación del sistema nervioso autónomo provoca inmunosupresión generalizada y como consecuencia un retardo en la curación de heridas, aumento de la tendencia a infecciones y posiblemente un incremento del crecimiento de tumores (Henke y Erhardt 2004).

El dolor también causa alteraciones del comportamiento como agitación, depresión, evasión al contacto, agresividad y automutilación. Además tics, temblores, hiperestésias y contracturas. También se puede desatar lo que se denomina memoria dolorosa, un fenómeno en el cual se produce un aumento de las percepciones álgidas aunque ya no haya desencadenantes del dolor lo que da lugar a la cronificación. A partir de experiencias en humanos se sabe que un solo estímulo doloroso no tratado es suficiente para causar este fenómeno (Henke y Erhardt 2004).

3.3. EVALUACIÓN DEL DOLOR

En los animales domésticos, el dolor es difícil de detectar y se puede convertir incluso en una inmensa tarea considerando que los pacientes no tienen la capacidad de hablar a los clínicos (Hudson y col 2004).

El grado de domesticación y socialización del animal influye en la capacidad para exteriorizar su comportamiento, por esto un determinado comportamiento observado puede no reflejar exactamente la intensidad del dolor del paciente. También entre individuos las reacciones pueden variar, por ejemplo vocalizar en un postoperatorio puede expresar dolor, pero también ansiedad, miedo o delirio debido a la anestesia. Además, la interpretación que le dé el observador, clínico o investigador a un determinado signo puede diferir de otros, resultando en múltiples interpretaciones para una misma observación (Conzemius y col 1997).

El dolor es un factor estresante y como tal, es responsable de cambios en la función nerviosa, lo cual se correlaciona con modificaciones del comportamiento (Muir 2002b). En los animales sólo se puede deducir la existencia de dolor por la observación de desviaciones de la conducta normal (Muir 2001a).

Siempre se debe tener en cuenta la naturaleza de la enfermedad o problema subyacente y no desestimar su potencialidad para producir dolor, aunque el enfermo no lo manifieste, ya que muchos animales ocultan el dolor para no demostrarse vulnerables. En pacientes con su estado mental deprimido los signos asociados al dolor no siempre están presentes y pueden aparecer también más o menos marcados. Experiencias previas, el estado anímico, la excitación, el miedo, la incomodidad y el grado de nutrición, entre otros, son factores que juegan un papel importante a la hora de fijar el umbral del dolor (Bonafine 2004).

Como los animales son incapaces de informar sus estados dolorosos, se han usado métodos informales extraídos de la medicina humana en que se observan e interpretan el comportamiento de personas con incapacidad de expresarse. Esto ha ayudado a medir el estado subjetivo de dolor en un animal (Wiseman-Orr y col 2004). La determinación del dolor en los animales es complicada debido a que es demasiado subjetiva y porque desarrollar una descripción completa de los diferentes niveles de dolor es difícil. Un buen método de evaluación del dolor debe otorgar en forma completa, clara y consistente el significado que

describa los niveles de dolor en los animales después de la cirugía y debería otorgar la capacidad de discernir entre las respuesta a tratamientos analgésicos (Firth y Haldane 1999).

Para identificar dolor pueden utilizarse constantes fisiológicas, interpretación del comportamiento y escalas descriptivas de dolor con puntaje. Las escalas para medir dolor deben ser usadas para asegurar que éste sea medido y tratado en cada animal, además debe estar acompañado de un examen físico y de comportamiento individual (Hellyer 2002).

Se han desarrollado varias escalas para medir dolor, pero ninguna se ha ganado la aceptación general en medicina veterinaria. La más básica es la escala descriptiva simple (EDS) que consta de 4 o 5 grados de severidad. Esta escala es sencilla y fácil de usar, pero no permite valorar pequeños cambios en la respuesta al dolor. Otra, es la escala de valoración numérica (EVN), que consiste en asignar puntajes a las categorías de una EDS o de una similar, con números enteros lo cual implica igual diferencia entre las categorías, lo que para el caso del dolor a menudo no es así. La EVN a pesar de proporcionar definiciones a cada categoría no provee de más precisión que la anterior. Su ventaja es la facilidad que otorga para tabular y analizar los resultados. Un tercer tipo de escala que es ampliamente usada en la medicina humana es la escala visual análoga (EVA). Esta es una escala simple, consistente en una línea recta de 10 cm y que en un extremo indica “sin dolor” y en el otro “peor dolor posible”, el observador marca en el lugar de la línea que interpreta el nivel de dolor observado en el paciente, o también puede ser completada por el mismo. Es considerada más sensitiva que las anteriores porque no utiliza categorías definidas, pero se limita a que el observador sea diestro en el reconocimiento de los signos indicativos de dolor (Bonafine 2004).

Las escalas basadas en la evaluación de la respuesta conductual pueden ser más precisas y tener un alto grado de correlación con la real condición clínica y el pronóstico del paciente. Se trata de escalas EVN multifactoriales, es decir, una lista de conductas asociadas al dolor a las cuales se les asigna puntaje y todos esos valores son sumados para crear un puntaje total del paciente. Este último tipo de escalas tienen mayor potencial de aplicación en los pacientes veterinarios.

Bonafine (2004) sostiene que los animales expresan su dolor mediante cambios en su conducta y en sus funciones fisiológicas. Estos son los siguientes:

- Los cambios de conducta observados son: inmovilidad, rehusamiento a moverse pudiendo llegar a orinar y defecar sin abandonar el decúbito; tendencia a esconderse en lugares oscuros y tranquilos; inutilización de determinadas partes del cuerpo como las claudicaciones o movimientos limitados; cambios del carácter, volverse dependientes del propietario o agresivos; disminución del apetito o anorexia; vocalizaciones, ladridos, aullidos continuos o intermitentes; posturas anormales, como posición de rezo en dolores abdominales; automutilación, sobre todo en el postoperatorio de pacientes no tratados con analgésicos.
- Dentro de los cambios fisiológicos se encuentran: aumento de la frecuencia cardiaca en reposo; aparición de ritmos cardiacos anormales, como extrasístoles ventriculares;

cambios de la frecuencia respiratoria; cambios del patrón respiratorio, taquipnea o respiración superficial; disminución de la formación de orina; tendencia a la constipación; alteración del tiempo de llenado capilar, hasta la aparición o mantenimiento de shock; hipertensión; dilatación de pupilas.

En un estudio realizado por Väisänen y col (2004) en Finlandia, se determinó con respecto al comportamiento, que el signo postoperatorio más comúnmente presentado en perros fue la vocalización, seguido de inquietud o insomnio y de alteraciones en la forma de moverse.

3.4 ANALGESIA PREVENTIVA

Pisera (2004) define la analgesia como una reducción o anulación del dolor. El método preventivo consiste en el empleo de analgésicos antes de que los estímulos dolorosos sean captados por el sistema nervioso (Tabacchi y Mastrocinque 2004). Al utilizar la analgesia preventiva se favorece el tratamiento establecido por el veterinario ya que se eliminan las consecuencias físicas negativas del dolor y por ende se acorta el tiempo de recuperación del paciente (Henke y Erhardt 2004). Con respecto al dolor postoperatorio, debido a que el daño tisular se produce durante la cirugía, Slatter (1997) plantea que si los fármacos se administran antes de la operación serían más eficaces, debido a que se evitaría la sensibilización del sistema nervioso.

La mayor parte del dolor postoperatorio es producida por la sensibilización central y periférica de las estructuras vinculadas con la nocicepción. La sensibilización central es el cambio en el proceso sensitivo en el sistema nervioso central producido por la exposición prolongada de una estimulación nociva, lo cual incrementa la sensibilidad del sistema nervioso central y como consecuencia de esto, estímulos de baja intensidad se pueden tornar dolorosos, en lugar de ser inocuos (Hellebrekers 2002a).

En la sensibilización periférica los agentes algogénicos actúan sinérgicamente como una sopa sensibilizante modificando la transducción de la sensibilidad, incrementándola (Tabacchi y Mastrocinque 2004). Este fenómeno depende de la liberación de aminas vasoactivas desde el tejido dañado y las células inflamatorias y de la liberación de neuropéptidos desde las terminales nerviosas nociceptivas excitadas en el área lesionada (Hellebrekers 2002a). Cuando ocurre una lesión tisular, el contenido de las células afectadas por la noxa es liberado al intersticio, incrementando el nivel de sustancias inflamatorias y algogénicas en la proximidad de las terminaciones nerviosas. Los principales mediadores del dolor son los iones potasio, hidrógeno, histamina, bradicinina, serotonina y óxido nítrico, los cuales activan a los mastocitos, linfocitos y macrófagos. Estos mediadores sensibilizan los nociceptores de umbral elevado, los cuales comienzan a responder a estímulos de baja intensidad (Tabacchi y Mastrocinque 2004).

Esto lleva a la manifestación de hiperalgesia o alodinia (Grisneaux y col 1999). La hiperalgesia es el aumento de la sensación de dolor con estímulos fisiológicamente dolorosos; es decir, un nociceptor responde a un segundo estímulo con mayor intensidad y a menor umbral. La hiperalgesia primaria se produce como resultado directo de los efectos de los

mediadores de la inflamación sobre el nociceptor de la región afectada. La hiperalgesia secundaria, en cambio, se presenta en una región no lesionada como resultado de la difusión de mediadores hacia áreas cercanas (Henke y Erhardt 2004). La alodinia es el cambio en la sensibilidad al dolor, de forma que un estímulo que nunca produciría dolor, comienza a hacerlo (Muir 2001a).

De esta manera, la analgesia preventiva es un método eficaz y económico de tratamiento contra el dolor, ya que éste no llega a desarrollarse (Henke y Erhardt 2004). Este concepto ha ganado aceptación como uno de los métodos de control del dolor postoperatorio más eficaces, con mejor relación costo-efectividad y que mejora el estado del paciente, especialmente en animales que son sometidos a cirugías programadas (Tranquilli y col 2001).

3.4.1 Fármacos utilizados para analgesia preventiva

Las drogas utilizadas para controlar el dolor en forma preventiva incluyen los antiinflamatorios no esteroidales (carprofeno, vedaprofeno, ketoprofeno, meloxicam), opioides como morfina, fentanilo, meperidina y tramadol (Paddleford 2000b), anestésicos locales (lidocaína, bupivacaína, ropivacaína), antagonistas NMDA (ketamina, dextrometorfano) o una combinación de ellos (Wanamaker y Pettes 2000).

Según Lemke y col (2002) la administración preventiva de un AINE antes de una cirugía es controversial. Por un lado, ésta reduce la cantidad de anestésico necesario para inducir y mantener la anestesia y asegurar analgesia postoperatoria. Por otro lado, estas drogas pueden incrementar la incidencia de hemorragia y alterar la función renal durante el período perioperatorio. Lobetti y Joubert (2000) plantean que la administración de antiinflamatorios no esteroidales antes de una cirugía reduce los puntajes de dolor postquirúrgicos, los requerimientos analgésicos y aumenta los intervalos entre dosis.

Grisneaux y col (1999), reportaron que la administración de ketoprofeno (2 mg/kg SC) 30 minutos antes de la inducción anestésica reduce los puntajes de dolor y los requerimientos de opioides durante las primeras doce horas luego de una cirugía. Con respecto a meloxicam, su aplicación preoperatoria es considerada efectiva y segura debido a su inhibición preferente de la COX2 (Kay-Mugford y col 2000).

3.5 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES)

Conforman uno de los grupos de fármacos más utilizados en medicina veterinaria. Con este nombre se engloban aquellos agentes que producen su efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético a través de la neutralización enzimática y que no poseen estructura química derivada del ciclopentanoperhidrofenantreno, excluyendo así a los glucocorticoides (Landoni 2004). Neutralizan la ciclooxigenasa (COX), enzima esencial para la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas y además poseen actividad analgésica central marcada, en el hipotálamo (Paddleford 2000a).

El efecto analgésico de los AINES considerando la acción de las prostaglandinas como hipersensibilizadoras de las aferentes nociceptivas, se explica ya que la transmisión álgida

utiliza una ruta intermedia donde está involucrada una prostaglandina, por lo tanto la falta de éstas provocaría una alteración en la transmisión del dolor que se refleja clínicamente como analgesia (Landoni 2004).

Bajo circunstancias normales por medio de la COX-1 o enzima ciclooxigenasa constitutiva, se sintetizan las prostaglandinas (PG), sustancias que mantienen íntegra la mucosa gástrica y modulan el flujo vascular renal y la función plaquetaria. En cambio, la COX-2 o ciclooxigenasa inducida, es activada bajo el estímulo del daño tisular, produciendo PG que actúan como mediadores de la inflamación, produciendo hiperalgesia y dolor (Lobetti y Joubert 2000). La prostaglandina más importante en la generación del dolor es la PG-E2 (Henke y Erhardt 2004).

Landoni (2004) clasifica los AINES de uso veterinario según su afinidad por las enzimas ciclooxigenasas, en cuatro grupos: los “preferenciales de COX1” (aspirina, indometacina y piroxicam), los cuales tienen mayor afinidad por COX1 que por COX2 por lo cual producen mayor irritación gástrica y problemas renales. Un segundo grupo, los “no selectivos” constituido por ketoprofeno, ketorolaco, carprofeno, vedaprofeno, flunixin y fenilbutazona. El tercer grupo es de los “preferenciales COX2” donde se encuentran etodolaco, nimesulide y meloxicam, que poseen diferencias de 1 o 2 decimales entre la dosis inhibitoria para COX1 y la de COX2. Y el último grupo está representado por los AINES “selectivos de COX2” o también llamados Coxibs, cuya concentración inhibitoria para COX2 es 1000 o 10000 veces más alta que la de COX1. En este grupo se encuentran: rofecoxib, valdecoxib, celecoxib y deracoxib, siendo este último el único aprobado para su uso en medicina veterinaria.

La vía de administración influye en el ritmo de absorción. La vía oral es la más utilizada. Los AINES se absorben fácilmente en el estómago tras su administración oral. A pesar de su gran liposolubilidad, se distribuyen en bajo volumen debido a una alta afinidad por las proteínas plasmáticas, especialmente albúminas; por esto, su vida media es corta. Por ser ácidos débiles penetran fácilmente en tejidos inflamados. Tras la administración por vía intramuscular tiene una alta biodisponibilidad. La metabolización es hepática en la mayoría de los AINES y la excreción es principalmente por vía renal (Martín y Papich 2002).

Los AINES requieren de 45-60 minutos para que los efectos analgésicos sean evidentes, por lo tanto deben ser administrados previo a la cirugía para controlar el dolor postoperatorio asociado con procedimientos quirúrgicos de corta duración (Mathews y col 2001).

Las ventajas del uso de los AINES por sobre los opioides se centran en que producen un período de analgesia más largo, no son sustancias controladas por lo que se hace más fácil su uso en la práctica, aportan un efecto antiinflamatorio benéfico para el caso de una intervención quirúrgica y producen analgesia segura con menos efectos colaterales que los opioides (Budsberg y col 2002).

No se encontraron estudios que comparen la eficacia analgésica entre estos tres antiinflamatorios no esteroideos en caninos.

3.5.1 Ketoprofeno

Se clasifica dentro de los AINES como un derivado del ácido propiónico (Roberts y Morrow 2001) y es utilizado para manejar el dolor postoperatorio en los perros (Martín y Papich 2002). Ketoprofeno es considerado un analgésico efectivo al usarlo en el dolor quirúrgico en perros y gatos (Nolan 2000). Se presenta en forma de comprimidos y en solución inyectable (Henke y Erhardt 2004) debido a esta posibilidad de administrarlo por vía parenteral, es una buena alternativa en el tratamiento del dolor operatorio (Paeile 1997).

Tiene una marcada acción central “relativa” con su efecto antiinflamatorio periférico, esto potenciaría su eficacia en el tratamiento del dolor (Grisneaux y col 1999). Es un potente e inespecífico (no selectivo de COX-1 ni COX-2) inhibidor de la ciclooxigenasa (Deneuche y col 2004) y puede incluso inhibir la lipoxigenasa y disminuir la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas. Inhibe reversiblemente la COX-1 y COX-2 (Lemke y col 2002, Landoni 2004). Mathews y col (2001) indican que ketoprofeno tiene buen a excelente efecto analgésico por a lo menos 12 horas (Lemke y col 2002). Tiene un rápido comienzo de acción, en perros produce analgesia a los 30-60 minutos luego de administrado por vía IM. Su vida media, según Paddleford (2000a) parece ser de 2-3 horas. Martín y Papich (2002) describen una vida media de 3,5 horas.

Los efectos secundarios de ketoprofeno consisten, sobre todo, en nefrotoxicidad, tendencia a la hemorragia y problemas gastrointestinales, especialmente vómitos debido a la irritación (Budsberg 2002). Deneuche y col (2004) sugieren utilizar ketoprofeno postoperatoriamente debido a su potencial de producir hemorragia durante la cirugía. Los efectos indeseados hacen requerir una cuidadosa selección de los pacientes previo a la medicación.

La dosis utilizada es de 1-2 mg/kg por vía IM, SC o EV, cada 24 horas (Otero 2004b). Bonafine (2004) lo emplea a 0,25 mg/kg IV durante la fase de eliminación del anestésico volátil pero antes de la extubación, reduciendo de manera significativa el dolor y la incomodidad desde los primeros instantes del período de recuperación. Luego continua el tratamiento vía oral o parenteral a razón de 0,5-1 mg/kg tanto en caninos como en felinos.

3.5.2 Ketorolaco

Es un AINE clasificado como un ácido heteroarilacético (Martín y Papich 2002). Se trata de un fármaco analgésico potente, pero con una acción antiinflamatoria moderada. Su analgesia es comparable a la de la morfina, pero no produce tolerancia ni adicción. En humanos es utilizado para el alivio de dolor postoperatorio moderado a severo (Ansel y col 1999), además de la aplicación local considerada útil en cuadros inflamatorios oculares (Roberts y Morrow 2001).

Se presenta en ampollas y comprimidos (Paddleford, 2000a). Tiene un rápido comienzo de acción, ya que se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en 30-50 minutos. Su tiempo de acción máxima es de 0,5- 2 horas (Guerrero y Oliva 2002a). Su mecanismo de acción es similar al del resto de los AINES. El 60% de la droga se elimina sin cambios a través de la orina y el resto se conjuga con ácido glucorónico en el

hígado. La vida media de eliminación es de 4 a 6 horas y se prolonga en ancianos e insuficientes renales (González y Dagnino 1994). En caninos se utiliza en dosis de 0,3-0,5 mg/kg c/12 hrs. No se recomienda su uso por más de tres días consecutivos (Mathews y col 1996).

Pasloske y col (1999) describen que ketorolaco posee iguales características farmacocinéticas en caninos que en humanos, es decir, luego de una administración intravenosa su vida media sería de 4,5 horas.

Con respecto a los efectos colaterales, según Wanamaker y Pettes (2000) puede producir severos efectos adversos. Puede causar sangrado gastrointestinal, úlceras perforantes, desórdenes de coagulación e insuficiencia renal sobretodo en pacientes geriátricos, hipovolémicos o hipotensos. En humanos, ketorolaco no es usado por más de cinco días debido a la alta probabilidad de producir efectos secundarios (Paddleford 2000a).

Mathews y col (1996) realizaron un estudio para comparar el efecto analgésico postquirúrgico de ketorolaco, butorfanol, flunixin y oximorfona en caninos y se concluyó que ketorolaco es un excelente analgésico y que parece producir mínimos efectos secundarios cuando es usado en pacientes jóvenes o adultos de edad media y bien hidratados.

3.5.3 Meloxicam

Es un miembro de la familia oxicam, derivado del ácido enólico. Es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, con una buena acción analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Está aprobado para el uso en caninos en formulación oral y parenteral en Canadá y Europa (Budsberg 2002). Meloxicam está aprobado para tratar dolor perioperatorio y para dolores crónicos y agudos debido a inflamaciones musculoesqueléticas en perros (Deneuche y col 2004). Estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que meloxicam es preferentemente selectivo para COX-2, debido a esto, es más seguro que otros AINES al aplicarlo en forma preventiva, debido al menor riesgo de hemorragia intraoperatoria (Streppa y col 2002). Su concentración máxima plasmática la alcanza a las 7,5 horas aprox. Su vida media es de 23 horas (Nolan 2000, Borer y col 2003). Es considerado un AINE de eliminación lenta, alcanzando su máxima acción a las 3- 5 horas (Guerrero y Oliva 2002a).

Las publicaciones acerca de su eficacia analgésica se limitan a estudios de manejo de dolor perioperatorio. Se ha demostrado que meloxicam es un fármaco seguro y eficaz para proporcionar analgesia postoperatoria en perros tras cirugía abdominal (Mathews y col 2001, Jones y col 2002). Estudios recientes lo indican como efectivo cuando es utilizado en la premedicación anestésica (Bonafine 2004).

Los efectos adversos de meloxicam son infrecuentes y Budsberg (2002) los define primariamente de tipo gastrointestinales. Según Henke y Erhardt (2004), los efectos secundarios del meloxicam son relativamente escasos, sin embargo, reportan informes según los cuales este fármaco dificultaría la curación de heridas quirúrgicas sometidas a tracción.

En un estudio realizado por Fresno y col (2005) en Barcelona, la administración preventiva de meloxicam en perras ovariectomizadas no indujo cambios significativos en la agregación plaquetaria, ni en el tiempo de sangrado de la mucosa bucal, lo cual sugiere que meloxicam dado en una dosis terapéutica de 0,2 mg/kg no altera la hemostasis en perras sanas sometidas a ovariectomía. Esto coincide con lo descrito por Caulkett y col (2003).

En caninos se utiliza a una dosis de 0,2 mg/kg (Otero 2004b). Bonafine (2004) lo utiliza en una dosis inicial o de carga de 0,2 mg/kg IV o IM seguido de una dosis de mantenimiento de 0,1 mg/kg cada 24 horas en caninos y felinos.

3.6 HIPÓTESIS

La administración preventiva de ketorolaco o meloxicam por vía intramuscular, otorga mejor grado de analgesia postquirúrgica que ketoprofeno, por igual vía de administración, en perras sometidas a ovariectomía.

3.7 OBJETIVOS

3.5.1 Objetivo general

Evaluar el grado de analgesia postquirúrgica obtenido mediante la administración preventiva de diferentes tipos de AINES en perras sometidas a ovariectomía.

3.5.2 Objetivos específicos

- Comparar el nivel analgésico logrado por la administración preventiva de ketoprofeno con los de ketorolaco y meloxicam en perras sometidas a ovariectomía.
- Evaluar la presentación de posibles efectos colaterales posteriores a la administración preventiva de ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam en perras sometidas a ovariectomía.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

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

4.1 MATERIAL

4.1.1 Material Biológico

Se utilizaron treinta hembras caninas, sus edades fluctuaron entre los siete meses y los seis años y sus pesos se encontraron entre los cuatro kilos y los treinta y cuatro kilos. Las pacientes fueron sometidas a ovariectomía en el Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile, previamente evaluadas mediante un detallado examen clínico preanestésico, a fin de determinar que se encontraran clínicamente sanas. Primero se procedió a llenar una ficha con la información del paciente o reseña, consistente en: nombre y/o número de identificación, especie, raza, sexo, edad, peso corporal, propietario. Luego se les realizó la inspección general. Se registró las frecuencias cardíaca, respiratoria y la temperatura. Además de poner especial atención en las mucosas y en el estado de hidratación de la piel. Luego se completó el examen clínico general, con el fin de descartar problemas cardíacos, respiratorios, hepáticos y renales, principalmente.

4.1.2 Fármacos

- Ketoprofeno. 2 frasco ampolla de 20ml.¹
- Ketorolaco. 4 ampollas de 1ml.²
- Meloxicam. 3 ampollas de 15mg/1,5ml.³

4.1.3 Otros materiales

- 30 jeringas de 1 ml
- 1 fonendoscopio
- 1 termómetro

¹ Ketofén 1%, Laboratorio Merial. Francia.

² Ketorolaco 3%, Laboratorio Biosano. Chile.

³ Hiflex, Laboratorio Chile. Chile.

4.2 MÉTODOS

4.2.1 Ubicación

El presente estudio se desarrolló en el Hospital Veterinario de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Austral de Chile.

4.2.2 Preparación de los animales

Los animales fueron examinados de manera detallada, previo a la premedicación, mediante una evaluación preanestésica. Se registró las frecuencias respiratorias y cardíacas. Sólo las perras que se encontraron dentro de las clases I y II de la escala de riesgo anestésico de la Sociedad de Anestesiólogos Americanos (ASA) fueron utilizadas para el estudio (Anexo 1).

Una vez realizada esta clasificación, los animales fueron asignados en forma aleatoria a uno de los siguientes grupos, a los cuales se les administró, 30 minutos antes de la inducción anestésica, los fármacos en las dosis que se señalan:

- Grupo A: 2 mg/kg IM de ketoprofeno
- Grupo B: 0,5 mg/kg IM de ketorolaco
- Grupo C: 0,2 mg/kg IM de meloxicam

4.2.3 Protocolo anestésico

La premedicación anestésica se hizo con xilacina 1 mg/kg. IM, luego se les depiló la parte craneal del miembro anterior izquierdo y se procedió a canular la vena cefálica usando un catéter de 20 G, administrando suero ringer lactato en infusión de 10ml/kg/hora. Para la inducción anestésica se utilizó tiopental sódico a una dosis de 7 mg/kg. EV y se procedió a intubar. Luego de realizar la depilación, el lavado y la desinfección de la zona de la incisión, las pacientes fueron trasladadas al pabellón quirúrgico donde fueron incorporadas a la máquina de anestesia inhalatoria con isoflurano en oxígeno. Las intervenciones quirúrgicas (**celiotomía ventral**) fueron realizadas por alumnos de la asignatura de patología quirúrgica y cirugía, bajo la supervisión de los docentes, dentro del plan de esterilizaciones abiertas a la comunidad.

4.2.4 Evaluación del grado de algesia

Finalizadas las cirugías, las cuales tenían una duración variable de una a tres horas aproximadamente, los animales fueron trasladados a la sala de recuperación y tras ser extubados, fueron observados en forma directa y a partir de la recuperación de la conciencia, (Tiempo 1) aproximadamente veinte minutos después de la extubación, fueron evaluados por una persona durante un período de diez horas a intervalos de una hora. En función de la conducta que presentaron se les asignó puntos según una escala de dolor basada en la observación de la respuesta conductual, tipo escala de valoración numérica o EVN multifactorial (Anexo 2) para registrar su nivel de algesia postquirúrgica. El observador, no entrenado, desconocía los fármacos administrados a cada paciente, correspondiendo, por lo tanto a un estudio de tipo ciego.

La escala incluye siete categorías, cada una contiene descripciones de comportamiento a los cuales se les asigna un valor numérico que va desde cero hasta tres. Los parámetros evaluados son: postura, actividad locomotora, vocalización, atención a la herida, comportamiento al interactuar, respuesta a la palpación de la herida y alteraciones de las frecuencias cardíaca y respiratoria. El observador decide cual de las cuatro descripciones ofrecidas en la lista se aproxima más al comportamiento del paciente. El puntaje mínimo posible es cero puntos, el puntaje máximo posible son veintiún puntos. Un mayor puntaje se interpreta como mayor intensidad de dolor.

Además, posterior a cada evaluación de dolor, se observó en la herida quirúrgica la presencia o ausencia de hemorragia, dejando constancia en caso de ocurrencia.

4.2.5 Análisis estadístico

Los resultados obtenidos a través del estudio se expresaron en tablas y gráficos. El análisis estadístico de los puntajes algésicos obtenidos fue analizado en sus medianas y rangos intercuartílicos. Para el análisis de las frecuencias cardíaca y respiratoria se utilizó la media aritmética. El programa computacional utilizado fue Statistix 8.0. La diferencia entre medianas y entre medias, respectivamente, se determinó mediante análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis. Se consideró significativo, para el presente estudio, un valor de $P < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1 GRADO DE ALGESIA

Entre los tratamientos, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($P > 0,05$) sin embargo, se apreció una diferencia marcada durante las diez horas, presentando ketoprofeno puntajes mayores que meloxicam y éste mayores puntajes que ketorolaco. Sólo en la hora cinco ketorolaco presentó mayor puntaje que meloxicam, sin ser estadísticamente significativo ($P > 0,05$).

En el grupo tratado con ketoprofeno no hubo diferencias significativas ($P > 0,05$) entre los puntajes, los cuales fluctuaron entre los 5,5 y los 4 puntos durante las primeras cuatro horas de observación, mientras que en las seis horas siguientes los puntajes fluctuaron entre los 3,5 y 4,5 puntos. En la primera medición de los pacientes tratados con ketorolaco el puntaje fue 2,5 entre la hora dos y la cuatro se mantuvo en 2 puntos, entre las horas cinco y ocho fue de 2,5 puntos, en la medición nueve subió a 3 y en la décima bajó a 2. Estas variaciones no fueron estadísticamente significativas ($P > 0,05$). En el grupo tratado con meloxicam los puntajes descendieron desde 3,5 a 2 puntos entre la primera y la cuarta medición, el puntaje entre la quinta y la novena medición subió desde 2 a 3 puntos y en la décima medición el puntaje disminuyó a 2. No se observó diferencias significativas ($P > 0,05$).

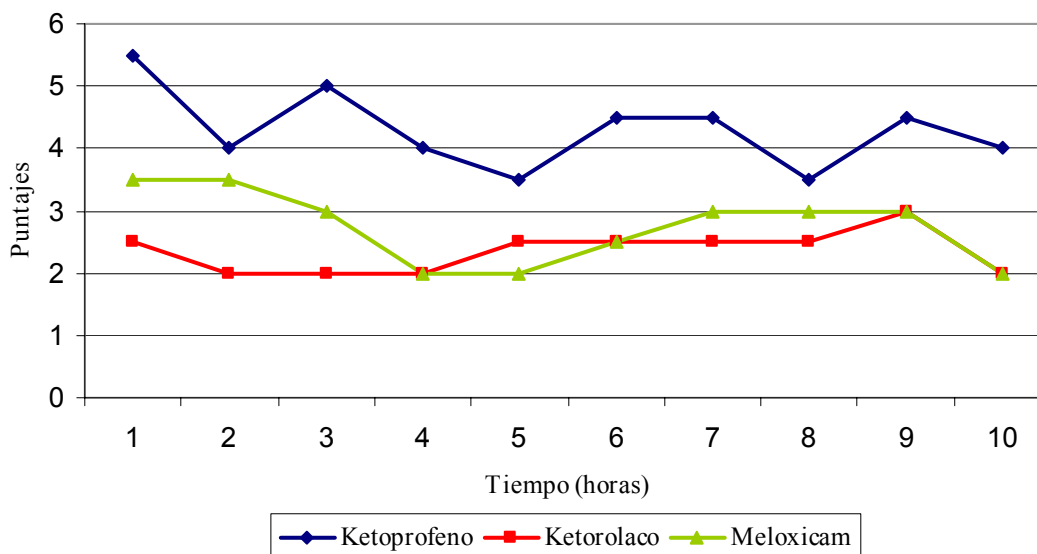


Gráfico 1: Mediana de los puntajes de algemia post quirúrgica en perras ovariectomizadas posterior a la administración de analgesia preventiva con ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam.

Se caracterizó el nivel de algesia según los grupos a las cinco horas de comenzadas las evaluaciones. El número de perras del grupo ketoprofeno presentó una distribución uniforme entre los cero y siete puntos. De las tratadas con ketorolaco, nueve perras obtuvieron puntajes entre cero y tres y sólo una obtuvo puntaje sobre cuatro. Ocho perras del grupo meloxicam obtuvieron puntajes entre cero y tres y dos sobre cuatro (Gráfico 2).

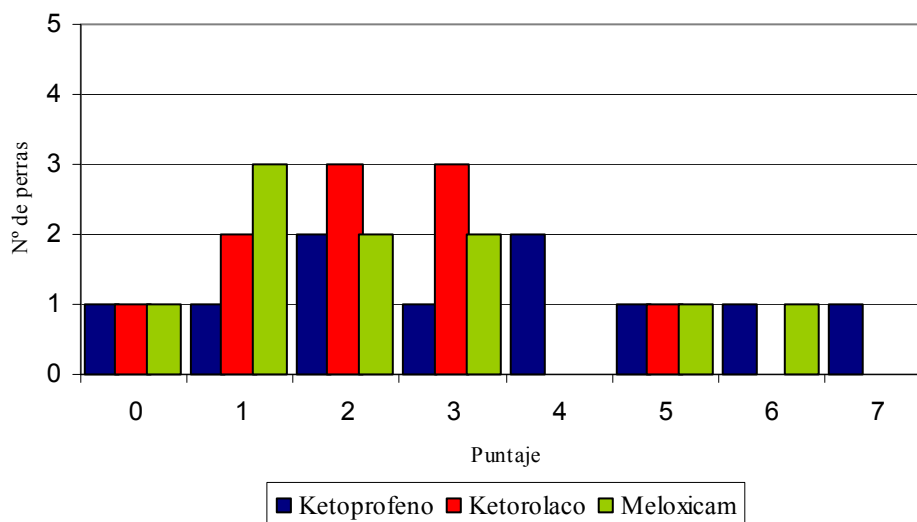


Gráfico 2: Distribución del número de perras sometidas a ovariectomía de acuerdo al puntaje obtenido cinco horas después de iniciada la evaluación en los grupos ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam.

Diez horas después de iniciada la evaluación se realizó igual caracterización, obteniendo como resultado que en el grupo tratado con ketoprofeno se observó pacientes con puntajes altos y bajos, concentrándose la mayoría entre los puntajes uno y tres. En el grupo ketorolaco, las pacientes obtuvieron puntajes entre uno y cinco y en el grupo meloxicam se observó algo parecido a lo visto con ketoprofeno.

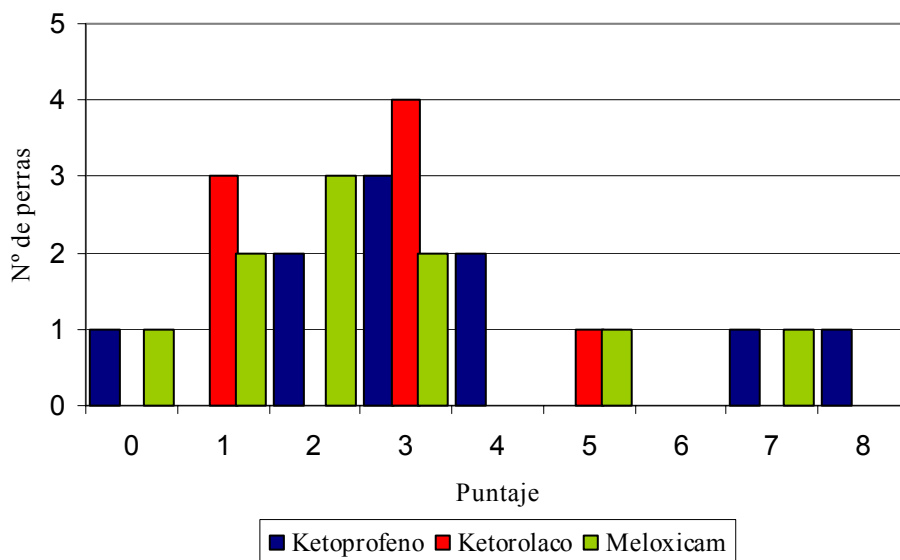


Gráfico 3: Distribución del número de perras sometidas a ovariectomía de acuerdo al puntaje obtenido diez horas después de iniciada la evaluación en los grupos ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam.

5.2 VARIABLES FISIOLÓGICAS

5.2.1 Frecuencia cardíaca

Los resultados mostraron entre los tratamientos una respuesta similar, donde ketoprofeno obtuvo frecuencias cardíacas más elevadas que meloxicam y éstas frecuencias mayores que ketorolaco; sin embargo estas diferencias no presentaron significación estadística ($P > 0,05$). Sólo en la hora ocho meloxicam obtuvo frecuencias cardíacas mayores que ketoprofeno y en la hora diez obtuvo frecuencias cardíacas más bajas que los otros dos fármacos. Estas variaciones carecieron de significación estadística ($P > 0,05$). La tendencia entre los tres tratamientos durante las horas de observación fue ir aumentando hasta la hora seis, para luego comenzar a disminuir.

Los promedios del grupo ketoprofeno presentaron un aumento no significativo ($P > 0,05$) de sus frecuencias cardíacas durante las primeras seis horas desde 118 lat/min a 140 lat/min y luego disminuyeron sin significación ($P > 0,05$) hasta 118 lat/min en la décima medición.

En el grupo tratado con ketorolaco los valores aumentaron paulatinamente desde 86 lat/min en la medición uno hasta 118 lat/min en la medición diez. Todas las fluctuaciones fueron sin significación estadística ($P > 0,05$).

Las perras del grupo meloxicam presentaron un aumento de sus frecuencias cardíacas desde 113 lat/min en la medición uno a 136 lat/min en la medición seis. Luego presentó una

disminución de frecuencias hasta los 119 lat/min en la medición número diez. No se observó diferencias significativas en las variaciones ($P > 0,05$).

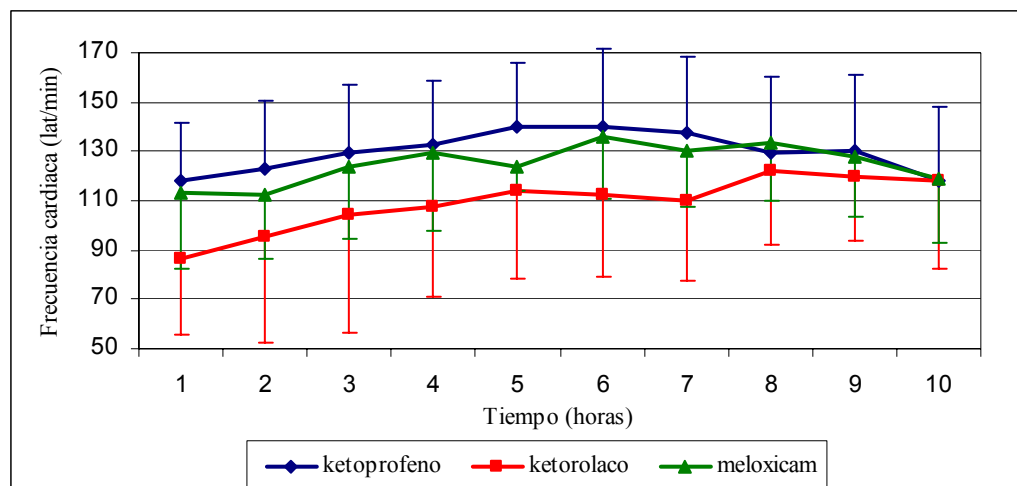


Gráfico 4: Promedio de los valores de frecuencia cardíaca en perras sometidas a ovariectomía posterior a la administración de analgesia preventiva en los grupos ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam.

5.2.2 Frecuencia respiratoria

Ketoprofeno mantuvo durante la mayoría del tiempo las frecuencias respiratorias más altas y ketorolaco mantuvo sus valores casi todo el tiempo siendo los más bajos; sin embargo, meloxicam tuvo un comportamiento más fluctuante, en que en tres mediciones obtuvo frecuencias respiratorias mayores o iguales que ketoprofeno y en cinco oportunidades obtuvo frecuencias iguales o menores que ketorolaco. Todas estas variaciones no tuvieron significación estadística ($P > 0,05$).

Las perras del grupo ketoprofeno presentaron una disminución de sus frecuencias respiratorias a lo largo del estudio y fluctuaron entre los 22 y 21 cicl/min. Se produjo en la hora tres un aumento no significativo ($P > 0,05$) de 28 cicl/min.

Los valores de las frecuencias respiratorias del grupo ketorolaco se mantuvieron parejas entre los 17 y 20 cicl/min. Con pequeñas fluctuaciones sin diferencias significativas ($P > 0,05$).

En el grupo meloxicam las frecuencias respiratorias tuvieron una tendencia a disminuir, comenzando en la primera medición con 23 cicl/min y terminando en la número diez con 17 cicl/min. En la hora cuatro se detectó un aumento de la frecuencia a 26 cicl/min, sin ser significativo ($P > 0,05$).

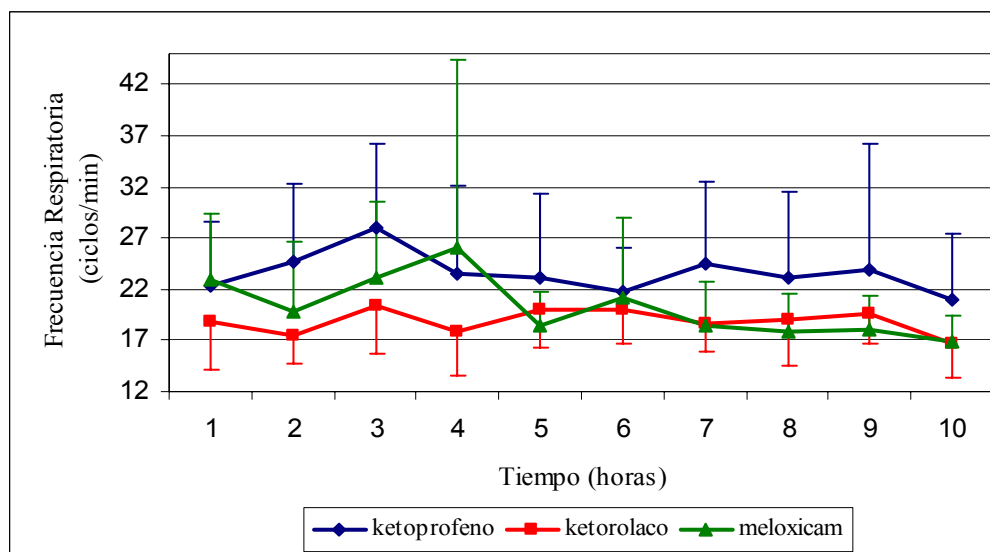


Gráfico 5: Promedio de los valores de frecuencia respiratoria en perras sometidas a ovariectomía posterior a la administración de analgesia preventiva en los grupos ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam.

5.3 EFECTOS COLATERALES

Se observó sangrado de la herida en seis perras, cuatro del grupo meloxicam, vistos en las horas cinco, ocho y nueve. Las otras dos perras pertenecían al grupo ketorolaco en las horas cinco y seis. El sangrado era escaso y se manifestaba al moverse el animal o al presionar suavemente cerca de la herida quirúrgica en la prueba de la respuesta a la palpación. A excepción de una de las pacientes tratadas con ketorolaco, la cual sangraba en mayor cantidad y durante tres mediciones, por lo cual se le administró ácido tranexámico y continuó en el estudio.

Seis perras presentaron pseudotialismo, la cual se observó durante las primeras mediciones, cuatro pertenecieron al grupo meloxicam, una a ketoprofeno y una a ketorolaco. No se realizó ningún manejo para revertir esa situación, y conforme pasaron las horas el pseudotialismo disminuyó hasta desaparecer.

6. DISCUSIÓN

6.1 GRADO DE ALGESIA

El bajo nivel de dolor percibido en las pacientes durante el estudio, puede apreciarse al analizar los resultados de la caracterización a las cinco y a las diez horas (gráficos 2 y 3, respectivamente), donde se observa que en ambas ocasiones los puntajes que más se repitieron fueron 1, 2 y 3, en una escala de 0 a 21 lo cual corresponde a un nivel analgésico bueno. Lo anterior coincide con lo descrito por Guerrero y col (2002) donde clasifican a ketoprofeno, ketorolaco y a meloxicam como AINES de alta potencia analgésica. De igual manera, Mathews y col (2001) en un estudio realizado en caninos sometidos a cirugía abdominal, determinaron que meloxicam y ketoprofeno otorgaban analgesia similar. Por otro lado, Landoni (2004) reporta buenas experiencias con el uso de AINES como analgésicos pre y postquirúrgicos, indicando una potencia similar a la de los opioides.

Los puntajes mayores observados en el grupo ketoprofeno y los puntajes similares entre meloxicam y ketorolaco (gráfico 1), indican que los animales tratados con ketoprofeno mostraron más signos de dolor durante el estudio que los tratados con meloxicam y éstos más que los del grupo ketorolaco, sin presentarse diferencias estadísticamente significativas ($P > 0,05$).

Dentro de la escala utilizada para medir el dolor de las pacientes en este estudio, los signos que más influyeron en los puntajes finales de las pacientes fueron el aumento de la frecuencia respiratoria y cardiaca, siguiendo luego la respuesta a la palpación de la herida y en tercer lugar la atención a la herida, manifestada principalmente por el lamido. Estas desviaciones de la conducta normal las describe Muir (2002b) como resultado de los cambios en la función nerviosa que produce el dolor como factor estresante.

Sin embargo, lo anterior contrasta con los resultados de Väisänen (2004) quien determinó que el signo de dolor postoperatorio más común presentado en perros fue la vocalización, seguido de inquietud e insomnio. Esto puede deberse a que las cirugías del presente estudio se realizaron en horario tardío pasando el postoperatorio inmediato de noche y en un lugar tranquilo, por lo cual generalmente las pacientes dormían en los períodos entre evaluaciones, ya que como lo describe Otero (2004b), un ambiente relajado y la falta de estímulos externos violentos como ruidos y luces potentes disminuye la excitabilidad del animal.

No obstante, es necesario destacar que la demostración de signos de dolor por parte del paciente está estrechamente ligada al grado de domesticación y sociabilización del mismo (Livingston 1994), así como también influyen la raza, el temperamento y una reacción de tipo individual de cada paciente (Waterman-Pearson y col 2003).

6.1.1 Ketoprofeno

Ketoprofeno aportó buena analgesia debido a que es un potente inhibidor de las ciclooxigenasas (Deneuche y col 2004) y a que puede incluso inhibir la lipooxigenasa y con ello la síntesis de leucotrienos y prostaglandinas (Landoni 2004).

La tendencia al incremento en la analgesia otorgada por ketoprofeno durante el período de observación (gráfico 1), se explica porque el efecto analgésico de este fármaco se extiende por 12 a 24 horas (Lemke y col 2002). Además, Mathews y col (2001) indican que según estudios previos y su experiencia personal, ketoprofeno aporta buena analgesia durante al menos 12 horas.

Según lo estudiado por Grisneaux y col (1999) al comparar la eficacia analgésica preventiva de ketoprofeno con carprofeno, se obtienen resultados satisfactorios en ambos grupos, por lo que se concluye que ketoprofeno aporta buen grado de algesia; e incluso al comparar su efecto con los opiodes oximorfona y butorfanol se obtienen mejores niveles de analgesia postoperatoria a partir de las cuatro y hasta las doce primeras horas con ketoprofeno (Pibarot 1997).

Un estudio comparativo entre ketoprofeno y meloxicam en caninos bajo cirugía ortopédica no arrojó diferencias estadísticamente significativas en el control del dolor entre estos dos fármacos (Deneuche y col 2004), lo cual concuerda los resultados de este estudio.

En otro estudio realizado por Mathews y col (2001) en el cual se comparaba el efecto analgésico de meloxicam, ketoprofeno y butorfanol en caninos sometidos a cirugía abdominal arrojó resultados similares para ambos AINES siendo estos dos superiores en analgesia que butorfanol.

6.1.2 Meloxicam

El buen nivel analgésico de meloxicam aportado durante todo el período del estudio es también descrito por Borer y col (2003) y Caulkett y col (2003), los cuales compararon su efecto con el de butorfanol, resultando meloxicam mejor analgésico que el opioide. También Mathews y col (2001) han demostrado que meloxicam es un fármaco seguro y eficaz para proporcionar analgesia postoperatoria en perros tras cirugía abdominal. La eficacia analgésica es lograda ya que meloxicam es un potente inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas (Budsberg 2002).

De la misma manera, Nell y col (2002) describen este buen efecto analgésico de meloxicam en perros con dolor e inflamación músculo esquelética y determinan una similitud en el grado analgésico alcanzado entre meloxicam y ketoprofeno.

El lento comienzo de acción del efecto analgésico de meloxicam es descrito por Borer y col (2003). La analgesia observada en meloxicam fue la que más varió a través del tiempo en los pacientes. La fluctuación observada en el gráfico 1 coincide con lo descrito por Smith (2002) donde menciona que este fármaco posee dos picos de máxima concentración, la

primera a las 4-5 horas y la segunda a las 12-14 horas, con lo cual el autor sugiere una recirculación intestinal del meloxicam.

6.1.3 Ketorolaco

El potente efecto analgésico de ketorolaco se explicaría por algún efecto central relacionado con la liberación de opioides endógenos, o un efecto modulador de los receptores de opioides o bien una variación en la cinética opioide (Gillis y Brodgen 1997). Otra teoría es que disminuya la producción de óxido nítrico, el cual a su vez ejerce su efecto sobre COX, estimulando la producción de prostaglandinas (Miyoshi 2003).

Esto coincide con lo descrito por Mathews (1996) donde dice que la eficacia de ketorolaco es comparable a la de la morfina y que puede ser usado para dolores de intensidad moderada a severa. Y a lo descrito por Martín y Papich (2002) que nombran a ketorolaco como un fármaco potente y le atribuyen su mayor efecto analgésico a una acción central.

El efecto analgésico de ketorolaco tendió levemente a disminuir conforme pasaron las horas de evaluación de los pacientes (gráfico 1); sin embargo, produjo analgesia relativamente uniforme durante las diez horas observadas donde posteriormente aumentó. Según Mathews y col (1996) la duración del efecto de ketorolaco varía según el paciente y su grado de dolor, pero se aproxima a las 8-12 horas. Esta misma duración de acción la describe Paddleford (2000a), Hellebrekers (2002b) y Otero (2004b).

6.2 VARIABLES FISIOLÓGICAS

6.2.1 Frecuencia cardiaca

La tendencia de las frecuencias cardiacas a incrementar en los tres tratamientos durante las primeras horas de observación, podría ser atribuible a la presencia de dolor (Guerrero y Oliva 2002b) ya que éste, como factor estresante, estimula al sistema nervioso simpático liberándose catecolaminas que estimulan los receptores adrenérgicos β_1 del corazón con un efecto cronotrópico e inotrópico positivo (González-Darder y col 1997), pero estas frecuencias no se corresponden con los puntajes de algesia registrados, ya que el nivel de dolor observado fue decreciendo durante las horas evaluadas. Por otro lado, si bien existió una tendencia al incremento de las frecuencias cardiacas, estos valores siempre se mantuvieron dentro del rango normal considerado para la especie canina de 70- 160 latidos por minuto (Ettinger 2003), por lo que no sería correcto asociar este incremento de frecuencias cardiacas con la presencia de dolor en las pacientes.

Por lo tanto, esta variación en las frecuencias cardiacas es posible que se deba al cese de la acción depresiva de la anestesia, ya que los fármacos anestésicos inhalatorios producen depresión generalizada del sistema nervioso central (Muir 2001b), a pesar de que el isoflurano sólo deprime levemente el miocardio con respecto a los otros agentes anestésicos inhalatorios como halotano (Sumano y Ocampo 1997). La acción de los fármacos anestésicos inhalatorios es dosis dependiente, es decir, que a altas concentraciones logran una gran depresión del sistema nervioso, la cual es necesaria para llegar a producir un estado de

anestesia general óptima para los procedimientos quirúrgicos y durante el cual puede haber bradicardia que cese al terminar la cirugía (Otero y Jacomet 2004).

6.2.2 Frecuencia respiratoria

Respecto de esta constante fisiológica, se debe tener en cuenta que los AINES producen de por sí una nula variación en la frecuencia respiratoria (Boström y col 2006), a diferencia de lo que ocurre con los analgésicos opioides que la deprimen (Gutstein y Akil, 2001), debido a la estimulación de los receptores opioides μ y δ (Henke y Erhardt 2004).

La curva de frecuencias respiratorias de los animales tratados con ketoprofeno coincide con la curva de los valores de algesia para el mismo fármaco observados en el gráfico 1, donde se observan notablemente por sobre las otras dos curvas de meloxicam y ketorolaco. Si relacionamos estos dos factores, nos indicarían que la presencia de dolor aumenta la frecuencia respiratoria (Tranquilli y col 2001) y esto se explica como consecuencia de una estimulación del sistema nervioso central (Henke y Erhardt 2004) por la misma razón que lo señalado en el punto anterior en que son liberadas catecolaminas que producen taquipnea (González-Darder y col 1997).

Por otro lado, además existen conexiones anatómicas de las vías del dolor con la formación reticular del bulbo raquídeo, por lo que al activarse las mencionadas vías del dolor se producen repercusiones a nivel de la frecuencia respiratoria tornándola más rápida (Henke y Erhardt 2004).

Sin embargo, lo anterior y muchas otras publicaciones científicas contrastan con un actual estudio realizado por Holton (1998), donde concluyó que las frecuencias respiratorias y cardiacas no eran indicadores útiles de dolor en perros hospitalizados. En este trabajo se utilizó una escala subjetiva numérica para medir dolor, semejante a la del presente estudio. Este es un importante hallazgo que pone en duda numerosas publicaciones anteriores que relacionan los parámetros fisiológicos con la presencia de dolor.

6.3 EFECTOS COLATERALES

6.3.1 Hemorragia

La leve hemorragia cutánea observada en los pacientes premedicados con ketorolaco y meloxicam se explica ya que algunos AINES afectan la función plaquetaria prolongando los tiempos de coagulación al inhibir la formación de tromboxanos (Guerrero 2002a) los cuales al promover la agregación plaquetaria y la vasoconstricción ayudan a la coagulación (Sumano y Ocampo 1997). A pesar de que la presentación de sangrado debido a estos fármacos fue baja, Tranquilli y col (2001) consideran que estos deberían estar contraindicados si existen en el paciente alteraciones en la coagulación o si está programada una cirugía en un futuro inmediato.

La presentación leve de hemorragia cutánea a nivel de la incisión en cuatro de las seis pacientes que lo presentaron durante el estudio, ocurrió en las que se utilizó meloxicam previo a la cirugía, esto se explica con lo descrito por Henke y Erhardt (2004) donde reportan

informes según los cuales este fármaco dificulta la curación de heridas quirúrgicas sometidas a tracción. Sin embargo, por su preferencia por COX 2, meloxicam generalmente es considerado un AINE de bajos efectos colaterales (Mathews y col 2001, Jones y col 2002, Boston y col 2003) y así lo reporta la mayoría de la literatura. Además, Caulkett y col (2003) verificaron en su estudio que la aplicación de meloxicam no prolongó el tiempo de sangrado, lo cual sugiere que este fármaco posee mínimos efectos en la función plaquetaria. Adicionalmente, en un estudio hecho por Fowler y col (2003) no se observó diferencias con respecto a sangrado intraoperatorio entre los pacientes que recibieron meloxicam y los que no lo recibieron. Por último, Fresno y col (2005) utilizaron meloxicam como analgesia preventiva en veinte perras ovariectomizadas sin observar diferencias significativas en la agregación plaquetaria, ni en el tiempo de sangrado de la mucosa bucal.

Dos de las seis pacientes con hemorragia de la incisión estaban premedicadas con ketorolaco y Gaynor (2002) afirma que ketorolaco no debería ser utilizado como analgesia preventiva por las probabilidades de hemorragia intraoperatoria debido a la inhibición de la agregación plaquetaria y además por el gran riesgo de daño renal en el caso de que el paciente sufra hipotensión durante la cirugía.

De las pacientes premedicadas con ketoprofeno, ninguna presentó hemorragia de la herida. En un estudio de Lemke y col (2004) se describió que la administración preventiva de ketoprofeno inhibió la agregación plaquetaria, pero no alteró el tiempo de sangrado, por lo tanto, se concluye que ketoprofeno puede ser dado antes de la cirugía en perros sanos sometidos a ovariectomía, con tal que esos perros sean testeados por posibles problemas de sangrado antes de la cirugía y monitoreados constantemente después.

Sin embargo, Grisneaux y col (1999), sugieren no utilizar ketoprofeno de manera preventiva en cirugía ortopédica debido al riesgo de sangramiento de los tejidos. Y en un estudio comparativo entre ketoprofeno y meloxicam en caninos bajo cirugía ortopédica no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de sangrado (Deneuche y col 2004).

De todas maneras es importante tener en cuenta que el factor individual es altamente influyente y que lo que a un paciente causa un efecto no necesariamente le causará la misma reacción al otro (Vaisänen y col 2005). Esto tiene importancia clínica, sobre todo en estudios como éste en que se utiliza el comportamiento como indicador de estados dolorosos en los pacientes.

Además, es muy importante tener en cuenta que como estos procedimientos quirúrgicos fueron realizados por estudiantes, la técnica quirúrgica empleada y la destreza de los cirujanos fue diferente, pudiendo esto haber ocasionado resultados disímiles para las pacientes.

6.3.2 Pseudotalismo

Es posible que la sialorrea o ptialismo se deba a la presencia de dolor, constituyendo una complicación postanestésica (Paddleford 1999) debido a la estimulación simpática

producida por las catecolaminas liberadas ante el dolor quirúrgico (González-Darder y col 1997). Cambridge y col (2000) también describen la presentación de sialorrea como consecuencia de la presencia de dolor postquirúrgico, el cual puede estar dado por una profundidad inadecuada de la anestesia, como lo menciona Trim (2000) en que nombra la salivación como una manifestación clínica de una anestesia demasiado superficial, lo que pudo haber ocurrido en los últimos momentos de los procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, durante el presente estudio los niveles de analgesia logrados fueron bastante buenos, por lo que la presencia de sialorrea en este caso no se debería al dolor quirúrgico.

En otro aspecto, la presencia de salivación se puede haber producido simplemente por la incapacidad de los pacientes para deglutir la saliva producida en cantidad normal, es decir, se trataría en este caso de pseudotialismo. Esta incapacidad es posible que se deba al dolor producido por la irritación mecánica del traqueotubo durante la anestesia (Willard 2005) debido al uso de un traqueotubo de mayor calibre que el adecuado para el tamaño del paciente.

6.4 CONCLUSIONES

La administración preventiva de ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam, en perras sometidas a ovariectomía produce bajos puntajes algésicos postquirúrgicos, evaluado mediante escala de valoración numérica multifactorial.

Ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam administrados en forma preventiva producen similar efecto analgésico en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

Se observó efectos colaterales de hemorragia cutánea de la incisión y pseudotialismo.

7. BIBLIOGRAFÍA

Ansel H, L Allen, N Popovich. 1999. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. USA.

Belmar A. 2004. Tramadol y butorfanol asociados como método de analgesia preventiva en perras sometidas a ovariectomía. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile.

Bonafine R. 2004. Manifestaciones clínicas del dolor en pequeños animales. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 85-92. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.

Borer L, J Peel, W Seewald, P Schawalder, D Spreng. 2003. Effect of carprofen, etodolac, meloxicam or butorphanol in dogs with induced acute synovitis. *Am J Vet Res* 64, 1429-1436.

Boston S, N Moens, S Kruth, E Southorn. 2003. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexametasone in healthy dogs. *Am J Vet Res* 64, 1369-1374.

Boström I, G Nyman, A Hoppe, P Lord. 2006. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Vet Anaesth and Analg* 33, 62-69.

Budsberg S. 2002. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. En: Gaynor J, W Muir (eds). *Veterinary pain management*. Pp 184-198. Ed. Mosby. USA.

Budsberg S, A Cross, J Quandt, L Pablo, A Runk. 2002. Evaluation of intravenous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs. *Am J Vet Res* 63, 1557-1563.

Cambridge A, K Tobias, R Newberry, D Sarkar. 2000. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc* 217, 685-690.

Caulkett N, M Read, D Fowler, Ch Waldner. 2003. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariectomía in dogs. *Can Vet J* 44, 565-570.

Conzemius M., C Hill, J Sammarco, S Perkowski. 1997. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1619-1622.

- Cornick J, S Hartsfield. 1992. Cardiopulmonary and behavioural effects of combination of acepromazine/butorphanol and acepromazine/oxymorphone in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 200, 1952-1956.
- Deneuche A, C Dufayet, L Goby, P Fayolle, C Desbois. 2004. Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs. *Vet Surg* 33, 650-660.
- Ettinger S. 2003. Compendio del tratado de medicina veterinaria. 3ª edición. Ed. Saunders. España.
- Firth A, S Haldane. 1999. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 214, 651-658.
- Fresno L, J Moll, B Penalba, Y Espada, A Andaluz, D Prandi, R Ruiz de Gopegui, F García. 2005. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet J* 170, 138-140.
- Fowler D, K Isakow, N Caulkett, Ch Waldner. 2003. An evaluation of the analgesic effects of meloxicam in addition to epidural morphine/ mepivacaine in dogs undergoing cranial cruciate ligament repair. *Can Vet J* 44, 643-648.
- Gaynor J. 2002. Other Drugs Used to Treat Pain. En: Gaynor J, W Muir (eds). *Veterinary pain management*. Pp 251- 260. Ed. Mosby. USA.
- Gillis J, R Brodgen. 1997. Ketorolac. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in pain management. *Drugs* 53, 139-188.
- González J, J Dagnino. 1994. Analgésicos no narcóticos. *Boletín esc. de medicina, P. Universidad Católica de Chile* 23, 164-169.
- González-Darder JM, A Yáñez, M Camba. 1997. Anatomía y fisiología del dolor. Profilaxis del dolor. En: Torres L (ed). *Medicina del dolor*. Pp. 53-65. Edit. Masson. España.
- Grisneaux E, P Pibarot, J Dupuis, D Blais. 1999. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 215, 1105- 1109.
- Guerrero J. 2004. El manejo del dolor en la relación médico-propietario-paciente. En: Otero P (ed). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 247-250. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.
- Guerrero M, P Oliva. 2002a. Fármacos analgésicos. En: Guerrero M, J González, H Lacassie. (eds). *Dolor: aspectos básicos y clínicos*. Pp 127- 155. Edic. Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

Guerrero M, P Oliva. 2002b. Manejo del dolor agudo. En: Guerrero M, J González, H Lacassie. (eds). *Dolor: aspectos básicos y clínicos*. Pp 52-57. Edic. Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

Gutstein H, H Akil. 2001. Opioid analgesics. En: Griffith J, L Limbird, A Gilman (eds). *Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics*. 10^a ed. Ed Mc Graw Hill. México.

Hellebrekers L. 2000. Practical analgesic treatment in canine patients. En: Hellebrekers L (ed). *Animal pain*. 99-109. Ed. Van der wees. Países Bajos.

Hellebrekers L. 2002a. Fisiopatología del dolor y sus consecuencias para el tratamiento analgésico. En: Hellebrekers L (ed). *Manejo del dolor en medicina veterinaria*. 57-67. Ed. Inter-Médica. Argentina.

Hellebrekers L. 2002b. Tratamiento analgésico práctico en los pacientes caninos. En: Hellebrekers L (ed). *Manejo del dolor en medicina veterinaria*. 99-109. Ed. Inter-Médica. Argentina.

Hellyer P. 2002. Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. En: Gaynor J, W Muir (eds). *Veterinary pain management*. Pp 82-107. Ed. Mosby. USA.

Henke J, W Erhardt. 2004. Control del dolor en pequeños animales y mascotas. Ed. Mosby. Alemania.

Holton L, E Scout, A Nolan, J Reid, E Welsh. 1998. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract* 39, 469-474.

Hudson J, M Slater, L Taylor, M Scott, S Kerwin. 2004. Assessing repeatability and validity of a visual analogue scale questionnaire for use in assessing pain and lameness in dogs. *Am J Vet Res* 65, 1634- 1643.

Jones C, H Streppa, B Harmon, S Budsberg. 2002. In vivo effects of meloxicam and aspirin on blood, gastric mucosal, and synovial fluid prostanoid synthesis in dogs. *Am J Vet Res* 63, 1527-1530.

Kanner R. 1998. Definiciones. En: Kanner R (ed). *Secretos del tratamiento del dolor*. Pp 1-5. Ed. Interamericana. España.

Kay-Mugford P, S Benn, J La Marre. 2000. In vitro effects of non-steroidal drugs on cyclooxygenase activity in the dog. *Am J Vet Res* 61, 802-810.

Landoni M. 2004. Antiinflamatorios no esteroides. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 109-113. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.

Lemke K, C Runyon, B Horney. 2002. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 221, 1268-1274.

Lemke K, C Runyon, B Horney. 2004. Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 220, 1818-1822.

Livingstone A. 1994. Physiological basis for pain perception in animals. *J Vet Anaesth* 21, 73-77.

Lobetti K, E Joubert. 2000. Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 61, 1501- 1507.

Martin T, M Papich. 2002. Prostaglandinas y antiinflamatorios no esteroideos. En: Botana L, F Landonim, T Martín-Jimenez (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. 350- 373. Ed. Mc Graw-Hill. Madrid.

Mathews K, D Paley, R Foster, A Valliant, S Young. 1996. A comparison of ketorolac with flunixin, butorphanol, and oxymorphone in controlling postoperative pain in dogs. *Can Vet J* 37, 557-566.

Mathews K, G Pettifer, R Foster, W Mcdonell. 2001. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res* 62,882-888.

Miyoshi R. 2003. Analgésicos sistémicos no opioides. En: Loeser J, S Butler, R Chapman, D Turk (eds). *Bonica. Terapéutica del dolor*. Pp 1985-1992. Vol. 2. 2ª Ed. Ed. Mc Graw-Hill

Muir W. 2001a. Dolor. En: Muir W, J Hubbell, R Skarda, R Bednarski (eds). *Manual de anestesia veterinaria*. Pp 302-313. Ed. Mosby. USA.

Muir W. 2001b. Farmacología de los anestésicos inhalatorios. En: Muir W, J Hubbell, R Skarda, R Bednarski (eds). *Manual de anestesia veterinaria*. Pp 164-181. Ed. Mosby. USA.

Muir W. 2002a. Physiology and pathophysiology of pain. En: Gaynor J, W Muir (eds). *Veterinary pain management*. Pp 13-45. Ed. Mosby. USA.

Muir W. 2002b. Pain and stress. En: Gaynor J, W Muir (eds). *Veterinary pain management*. Pp 46-59. Ed. Mosby. USA.

Nell T, J Bergman, M Hoeijmakers, P Van Laar, L Horspool. 2002. Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation. *J Small Anim Pract* 43, 208-212.

- Nolan A. 2000. Pharmacology of analgesic drugs. En: Flecknell P, A Waterman-Pearson (eds). *Pain management in animals*. Pp 21-52. Ed. W. B. Saunders. Inglaterra.
- Otero P. 2004a. El manejo del dolor y la medicina veterinaria. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 1-4. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.
- Otero P. 2004b. Manejo del dolor agudo de origen traumático y quirúrgico. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 119-136. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.
- Otero P, L Jacomet. 2004. Protocolos anestésicos y analgésicos. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 251-270. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.
- Paddleford R. 1999. Analgesia and pain management. En: Paddleford R. (ed). *Manual of small animal anaesthesia*. Pp 227-246. 2ª ed. WD Saunders Co. Philadelphia, London.
- Paddleford R. 2000a. Analgesia y tratamiento del dolor. En: Hartsfield S, S Haskins, R Paddleford, Ch Sedgwick, C Trim (eds). *Manual de anestesia en pequeños animales*. Pp 210-227. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.
- Paddleford R. 2000b. Anestésicos. En: Hartsfield S, S Haskins, R Paddleford, Ch Sedgwick, C Trim (eds). *Manual de anestesia en pequeños animales*. Pp 29-80. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.
- Paeile C. 1997. Antiinflamatorios No Esteroidales. En: Paeile C (ed). *El dolor. Aspectos básicos y clínicos*. Pp 176-196. 2ª Ed. Ed. Mediterraneo. Chile.
- Pasloske K, R Renaud, J Burger, P Conlon. 1999. Pharmacokinetics of ketorolac after intravenous and oral single dose administration in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 22, 314-319.
- Pellegrino F. 2004. Organización funcional de las vías del dolor. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 5-27. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.
- Pibarot P, J Dupuis, E Grisneaux, S Cuvelliez, J Plante, G Beauregard, N Bonneau, J Bouffard, D Blais. 1997. Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride and buthorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 211, 438-444.
- Pisera D. 2004. Fisiología del dolor. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 29-71. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.

Roberts L, J Morrow. 2001. Analgésicos-antipiréticos y antiinflamatorios, y fármacos antigotosos. En: Goodman-Gilman A, Hardman J, Limbird L. (eds). *Bases farmacológicas de la terapéutica*. Pp 697-726. Ed. Mc Graw-Hill Interamericana. México.

Slatter D. 1997. Manual de cirugía en pequeñas especies. Mc Graw-Hill Interamericana. USA.

Smith H. 2002. Drugs for pain. Ed. Hanley & Belfus Inc. Philadelphia. USA.

Strassman A. 2003. Pathophysiology of pain. En: Howard S, M Smith (eds). *Drugs for pain*. Pp 9-18. Ed. Hanley and Belfus. USA.

Streppa H, C Jones, S Budsberg. 2002. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *Am J Vet Res* 63, 91-4.

Sumano H, L Ocampo. 1997. Farmacología veterinaria. 2ª ed. Ed. Mc Graw-Hill. México.

Tabacchi D, S Mastrocinque. 2004. Analgesia preventiva. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 73-80. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.

Tortora G, Anagnostakos N. 1996. Principios de anatomía y fisiología. Ed: Harla. México.

Tranquilli W, K Grimm, L Lamont. 2001. Tratamiento del dolor en pequeños animales. Ed. Multimédica Gráfica In S.A. Madrid. España.

Trim C. 2000. Urgencias y complicaciones anestésicas. En: Hartsfield S, S Haskins, R Paddleford, Ch Sedgwick, C Trim (eds). *Manual de anestesia en pequeños animales*. Pp 134-180. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.

Väisänen M, H Oksanen, O Vainio. 2004. Postoperative signs in 96 dogs undergoing soft tissue surgery. *Vet Rec* 155, 729-733.

Väisänen M, A Valros, E Hakaoja, M Raekallio, O Vainio. 2005. Pre-operative stress in dogs- a preliminary investigation of behavior and heart rate variability in healthy hospitalized dogs. *Vet Anaesth and Analg* 32, 158-167.

Wanamaker B, Pettes C. 2000. Applied pharmacology for the veterinary technician. Edit. Saunders. USA.

Waterman-Pearson A, R Jones, H Bustamante. 2003. Curso de anestesia y manejo del dolor en pequeños animales. Libro de resúmenes. Ed. H. Bustamante. Valdivia, Chile.

Willard M. 2005. Manifestaciones clínicas de la enfermedad gastrointestinal. En: Nelson R, G Couto (eds). *Medicina interna de pequeños animales*. Pp 365- 387. 3ª Edición. Ed. Inter-Médica. BuenosAires. Argentina.

Wiseman- Orr M, A Nolan, J Reid, E Scott. 2004. Development of a questionnaire to measure the effects of chronic pain on health-related quality of life in dogs. *Am J Vet Res* 65, 1077-1083.

Yazbek K, D Fantoni. 2005. Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. *J Am Vet Med Assoc* 226, 1354-1358.

8. ANEXOS

Anexo 1: Escala de Riesgo Anestésico ASA (American Society of Anesthesiology).

- Clase I: paciente normal sin enfermedad orgánica.
- Clase II: paciente con enfermedad sistémica leve.
- Clase III: paciente con enfermedad sistémica grave que limita su actividad, pero no lo imposibilita.
- Clase IV: paciente cuya enfermedad sistémica lo incapacita y supone una amenaza constante para su vida.
- Clase V: paciente moribundo cuya expectativa de vida, con o sin intervención quirúrgica, no supera las 24 horas.

Anexo 2: Escala de evaluación de dolor de Waterman-Pearson, modificada por Belmar (2004).

-Acercarse cuidadosamente al canil y observar:

	Puntaje asignado
1. Postura	
Normal, relajado	0
Rígido	1
Curvado o tenso	2
Posición anormal	3
2. Actividad Locomotriz	
Tranquilo, durmiendo	0
Despierto, ansioso	1
Agitado	2
Golpeándose	3
3. Vocalización	
Callado	0
Quejido intermitente	1
Quejido continuo	2
Quejido intenso	3
4. Atención a la herida	
La ignora	0
La mira y lame	1
La muerde	2
Se automutila	3

-Acercarse al canil, llamar al paciente, abrir la puerta y estimular para observar su respuesta:

5. Comportamiento	
Alegre, activo	0
Evita el movimiento	1
Agresivo	2
Deprimido, no responde	3

- Por último, tomar contacto con el paciente, determinar sus variables fisiológicas y la respuesta a la palpación de la herida quirúrgica, utilizando dos dedos y aplicando presión firme pero contenida lo más cerca posible de aquella:

6. Palpación de la herida

Sin respuesta	0
Mira la herida, intranquilo	1
Se queja o trata de morder	2
Gruñe y se pone tenso	3

7. Cambios fisiológicos

Frecuencia respiratoria y cardiaca normales	0
Aumentadas en un 20%	1
Aumentadas en un 50%	2
Aumentadas en un 100%	3

9. AGRADECIMIENTOS

Para terminar, deseo dar mis más sinceros agradecimientos a:

Mi familia, a Felipe, a Dr. Hedio Bustamante y a mis amigos por su apoyo, confianza, paciencia y cariño otorgado durante todo este proceso y en los momentos más difíciles.