

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

**COMPARACIÓN ANALGÉSICA POSTOPERATORIA DE KETAMINA-
MORFINA, KETAMINA-FENTANILO O KETAMINA INFUNDIDAS EN EL
PERIODO OPERATORIO, EN HEMBRAS CANINAS (*Canis lupus familiaris*)
SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA**

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

PAMELA FERNANDA OJEDA VILLARROEL

VALDIVIA-CHILE

2008

PROFESOR PATROCINANTE

Dr. Juan S. Galecio N.

PROFESORES CALIFICADORES

Dr. Elías Caballero

Dr. Ignacio Arias

FECHA DE APROBACIÓN: 26 de Noviembre de 2008

Con cariño para Hilda Gallardo y Fernando Ojeda

ÍNDICE

Capítulo	Página
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. ANTECEDENTES.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
5. RESULTADOS.....	18
6. DISCUSIÓN.....	22
7. BIBLIOGRAFÍA.....	28
8. ANEXOS.....	37
9. AGRADECIMIENTOS.....	39

1. RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la analgesia postoperatoria de ketamina/morfina, ketamina/fentanilo y ketamina, administradas mediante infusión intravenosa en hembras caninas sometidas a ovariectomía durante el periodo intraoperatorio.

Se utilizaron 24 hembras caninas, sin distinción de raza ni peso, las cuales fueron sometidas a los siguientes protocolos analgésicos: Grupo ketamina: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$; Grupo ketamina/morfina: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + 1 $\text{mg}/\text{kg}/\text{hora}$ respectivamente y Grupo ketamina/fentanilo: 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ + 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ respectivamente. La premedicación anestésica se realizó con acepromazina intravenosa y la inducción anestésica se realizó con tiopental sódico en dosis de 10 mg/kg vía intravenosa, posteriormente los pacientes fueron intubados y conectados a la máquina de anestesia inhalatoria con isoflurano en oxígeno. Las infusiones analgésicas fueron administradas 15 minutos antes de realizar la incisión en la línea media abdominal, durante 1 hora. Al finalizar la cirugía los animales fueron trasladados a la sala de recuperación para iniciar la evaluación 30 minutos posteriores a la extubación. La evaluación se realizó durante 6 horas, cada 30 minutos, mediante una escala de valoración numérica multifactorial (EVN).

Los mayores puntajes de algia fueron obtenidos por el grupo ketamina/morfina con un máximo de 4,5 puntos en una escala de cero a veinte puntos. El puntaje más bajo fue obtenido por el grupo ketamina/fentanilo, con un máximo de 1,5 puntos. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($P < 0,05$) durante los minutos 30, 60, 150 y 180 posteriores a la extubación. En relación a la frecuencia cardíaca promedio, el grupo ketamina/morfina presentó valores significativamente ($P < 0,05$) menores en comparación a la frecuencia cardíaca promedio del grupo ketamina, estas diferencias se establecieron durante los minutos 60, 90, 150, 210 y 330, posteriores a la extubación.

En base a la respuesta algésica presentada en el periodo postoperatorio, se concluye que la administración preventiva de ketamina posee un mejor efecto analgésico en comparación a ketamina/morfina o ketamina/fentanilo. La administración de ketamina/morfina o ketamina/fentanilo otorgan similar efecto analgésico en hembras caninas (*Canis lupus familiaris*) sometidas a ovariectomía, siendo los tres protocolos analgésicos eficaces y seguros en el control del dolor postquirúrgico en pacientes sometidos a este procedimiento quirúrgico.

Palabras claves: Ketamina, morfina, fentanilo, infusión, analgesia, caninos.

2. SUMMARY

COMPARISON OF POSTOPERATIVE ANALGESIC EFFECTS PRODUCED BY THE INTRAOPERATIVE INFUSIONS OF KETAMINE/MORPHINE, KETAMINE/FENTANYL AND KETAMINE IN BITCHES (*Canis lupus familiaris*) UNDERGOING OVARIOHYSTERECTOMY

The aim of this study was to evaluate and compare the postoperative analgesic effects produced by the infusions during surgery of ketamine/morphine, ketamine/fentanyl and ketamine, in bitches undergoing ovariohysterectomy.

We used 24 bitches, regardless of race or weight, which were subjected to the following analgesic protocols: Group ketamine: 10 µg/kg/min; Group ketamine/morphine: 10 µg/kg/min + 1 mg/kg/hour respectively y Group ketamine/fentanyl: 10 µg/kg/min + 10 µg/kg/hour respectively. The dogs received acepromazine as pre-anesthetic medication, sodium thiopental (10 mg/kg IV) for anesthetic induction and isoflurane in oxygen for anesthetic maintenance. Analgesic infusions were administered 15 minutes prior to the incision in the abdomino ventral line, and maintained for 1 hour. After concluding the surgery, the animals were transferred to the recovery room. Evaluation started approximately 30 minutes after removing the endotracheal tube. The evaluation was carried out for 6 hours every thirty minutes, using a multifactorial pain numerical rating scale (NRS).

The highest algesic scores were found in the group ketamine / morphine with a maximum of 4.5 points on a scale of zero to twenty points. The lowest score was obtained by the group ketamine / fentanyl, with a maximum of 1.5 points. This difference was statistically significant ($P < 0.05$) at 30, 60, 150 and 180 minutes post-extubation. In relation to heart rate, the group ketamine/morphine showed significantly lower values ($P < 0.05$) compared to the mean heart rate of the group ketamine, these differences were established at 60, 90, 150, 210 and 330 minutes post-extubation.

On the basis of the algesic conduct during the postoperative period it can be concluded that preemptive administration of ketamine has better results in comparison to ketamine / morphine or ketamine / fentanyl groups. The ketamine / morphine or ketamine / fentanyl grant similar analgesic effect in dogs submitted for ovariohysterectomy. The three analgesic protocols resulted effective and safe for the control of the postsurgical pain in bitches submitted to this surgical procedure.

Keywords: Ketamine, morphine, fentanyl, infusion, analgesia, canine.

3. INTRODUCCIÓN

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 (Otero 2004). El dolor 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 (Finkel y Schlegel 2003). 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).

El Médico Veterinario tiene la obligación ética de ayudar a aliviar el dolor del animal. Sin embargo, al parecer, el alivio del dolor postoperatorio hoy en día, no es una práctica de rutina en todos los hospitales y clínicas veterinarias (Capner y col 1999). Esta observación sugiere que algunos veterinarios pueden subestimar la severidad de dolor que los animales probablemente experimentan después de algunas intervenciones quirúrgicas y pueden sentir la necesidad de no intervenir (Ansah y col 2002).

Reconocer dolor en animales algunas veces puede ser difícil puesto que no pueden comunicar sus sentimientos verbalmente. Los estudios comparativos anatómicos, fisiológicos, y conductistas realizados en humanos y animales han mostrado bastantes más similitudes que diferencias, en los mecanismos neurales involucrados en la percepción del dolor (Kitchell 1987). Esto por lo tanto justifica que los procedimientos considerados dolorosos para los humanos también lo son para los animales (Ansah y col 2002).

Las razones por las que el Médico Veterinario debe controlar el dolor de sus animales, no sólo son humanitarias y éticas, siendo ambas muy importantes en la sociedad actual, basadas en limitar las grandes consecuencias fisiopatológicas derivadas de un estímulo doloroso. El dolor incontrolado provoca distrés, prolonga el tiempo de recuperación y hospitalización, dificulta el proceso cicatricial, produce automutilaciones, hipoxia/hipercapnia, incrementa el catabolismo celular, produce sensibilización neuronal y, en definitiva aumenta la morbimortalidad de los animales (Aigé y Cruz 2001).

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 animales sometidos a procedimientos quirúrgicos (Tabacchi y Mastrocinque 2004).

3.1. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

Para manejar el dolor perioperatorio de una manera eficaz y segura es necesaria una comprensión básica de la fisiopatología del dolor por parte de los médicos veterinarios (Lemke 2004). El término nocicepción se relaciona con el reconocimiento de las señales del sistema nervioso que originan una respuesta sensorial y provee información relativa del daño en los tejidos (Hellebrekers 2000). La existencia de terminaciones nerviosas específicas para la detección de estímulos de intensidad elevada, suficiente para producir una lesión tisular, fue propuesta por Sherrington en 1906. Este autor acuñó el nombre de nociceptor (del latín *nocere*: perjudicar) para los receptores sensoriales que responden a estímulos nocivos, es decir estímulos que amenazan con producir o producen daño real del organismo (Tresguerres y col 2000).

Los terminales nerviosos de las fibras sensoriales reconocen y transforman (transducción) varios estímulos ambientales en señales eléctricas (potenciales de acción) los que son transportados (transmisión) hacia el cuerno dorsal de la médula espinal, en donde son inmediatamente cambiados (modulación) y retransmitidos (proyección) hacia el tallo encefálico y cerebro donde la señal es integrada, reconocida, identificada (percepción) y transformada (modulación secundaria) (Muir 2002a). De forma simple, las vías del dolor pueden considerarse como una cadena neuronal de tres componentes. La neurona de primer orden se origina en la periferia y se dirige hacia la médula espinal; la neurona de segundo orden asciende por la médula espinal, y la neurona de tercer orden se dirige hacia la corteza cerebral sensitiva y otras estructuras supraespinales (Tranquilli y col 2001). Existen cuatro procesos distintos en el camino sensorial: transducción, transmisión, modulación y percepción (Kelly y col 2001)

Se han descrito 4 clases de nociceptores: mecánicos, térmicos, polimodales y silentes (Lemke 2004). Los nociceptores pueden ser estimulados por daños mecánicos, temperaturas extremas o por sustancias químicas irritantes. Mientras que ciertos receptores nociceptores sólo responden a uno de los estímulos antedichos, la mayoría pueden ser estimulados por dos o más (Kelly y col 2001). Cuando los nociceptores son estimulados, la terminación nerviosa sensorial libre es activada y dependiendo del tipo de estimulación, el potencial de acción será transportado centralmente por un tipo de fibra específica (Hellebrekers 2000). Los estímulos no sólo son externos, también existen sustancias propias del organismo capaces de inducir dolor, estas sustancias endógenas denominadas algogénicas son también llamados mediadores de la inflamación: bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, serotonina, histamina, potasio, etc. (Paddleford 1999). El tejido somático tiene mayor número de nociceptores y un menor campo receptivo, mientras que el tejido visceral tiene una menor cantidad de nociceptores y un mayor campo receptivo. Estas diferencias anatómicas pueden dar cuenta de alguna de las diferencias cualitativas entre el dolor somático y visceral (Lemke 2004). Las neuronas nociceptoras reciben aferencias directas exclusivamente de nociceptores A- δ y C, constituyen la vía de transmisión de la información nociceptora específica y se proyectan en los ases espinotalámicos (Tresguerres y col 2000, Pellegrino 2004). El dolor rápido, agudo, punzante y bien localizado que empieza y termina bruscamente al aplicar y retirar el estímulo, es vehiculizado por las terminaciones de las fibras A- δ . El dolor lento del tipo quemante, difuso,

más localizado, de larga duración, que no se inicia inmediatamente después de aplicado el estímulo que lo originó y que persiste más allá de terminado el mismo, es transmitido por fibras de tipo C (Pellegrino 2004).

Cuando un estímulo es repetido ocurre una sensibilización de los nociceptores que se define como una reducción en el umbral para la activación, un incremento en la respuesta de los estímulos recibidos o la aparición de actividad espontánea. Esta sensibilización de los receptores resulta de la acción de los sistemas de mensajeros secundarios, activados por la liberación de los mediadores de la inflamación (Dray 1997).

Gran parte de los mediadores de la inflamación actúan sobre la terminación nociceptora, sensibilizándola y generando con ello hiperalgesia de la zona dañada. Sustancias como la prostaglandinas y los leucotrienos causan sensibilización periférica de los nociceptores, disminuyendo su umbral de activación e incrementando su respuesta a otros estímulos (Kelly y col 2001). Además, las terminaciones nociceptoras contienen neuropéptidos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP), neurocinina A, somatostatina) que son liberados localmente por excitación de la terminación, difundiendo en el área de la lesión. Estos neuropéptidos amplifican las reacciones inflamatorias vasculares y la liberación antes mencionada de sustancias mediadoras de la inflamación por las células inmunocompetentes. El componente de inflamación local debido a la liberación de estos neuropéptidos por las terminaciones nerviosas nociceptoras se denomina “inflamación neurógena” (Tresguerres y col 2000). La sensibilización central es producida por un cambio en la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal (Muir 2002a).

3.2. VALORACIÓN DEL DOLOR

La detección del dolor es uno de los desafíos más importantes de los estudios médicos y biológicos, por ello es importante ir más allá de las consideraciones humanitarias, ya que el dolor induce catabolismo, alteración en la respiración, demora en la cicatrización de las heridas, períodos prolongados de hospitalización e incremento en la morbilidad y mortalidad (Cambridge y col 2000).

La investigación del dolor es subjetiva y complicada por muchos factores. En primer lugar porque los animales no pueden comunicar verbalmente su dolor (Morton y Griffiths 1985, Dubner 1987, Holton y col 1998). En segundo lugar, el comportamiento observado puede no reflejar exactamente la intensidad del dolor, donde el grado de domesticación y socialización del animal influencia la percepción para exteriorizar su comportamiento. Además la reacción de un comportamiento particular puede variar entre animales, por ejemplo, la vocalización de un perro durante el período postoperatorio puede expresar dolor, sin embargo, también puede representar ansiedad, miedo o delirio inducido por la anestesia. Y por último, las diferencias de los observadores, clínicos e investigadores pueden resultar en múltiples interpretaciones para una misma observación (Conzemius y col 1997).

Generalmente se asume que si un procedimiento es doloroso en humanos también lo es en animales, ya que las vías de dolor en animales y personas son muy semejantes, igualmente

los animales muestran aversión a los mismos estímulos que producen dolor en las personas (Lascelles 2000). Es por esto que puede ser útil hacer paralelos entre personas y animales, pero la intensidad generada en los procedimientos no siempre es equivalente (ACVA 1998). Desgraciadamente no se encuentra un parámetro objetivo y similar para medir dolor en personas y animales. Una complicación para la evaluación de dolor es el hecho de encontrar un criterio de medida para todos los tipos de dolor: agudo, crónico, superficial, profundo, etc. (Firth y Haldane 1999).

Para identificar dolor pueden utilizarse constantes fisiológicas, interpretación del comportamiento y escalas descriptivas de dolor con puntaje. La valoración fisiológica del dolor utiliza parámetros fisiológicos, tales como frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión sanguínea arterial, y dilatación pupilar. Estos parámetros a menudo se vuelven menos útiles en animales que han experimentado mayores periodos de dolor conciente. Inicialmente, el cuerpo responde a los estímulos dolorosos aumentando varios de los parámetros fisiológicos (Mathews 2000) pero a medida que el sistema cardiovascular se equilibra, estos factores dinámicos pueden no mantenerse constantes, dando una pobre idea del dolor (Mathews 2000, Gaynor y Muir 2002). Los parámetros fisiológicos son a menudo inespecíficos para diferenciar ansiedad, dolor y miedo, todos los cuales pueden afectar el sistema cardiovascular. Además, los efectos cardiovasculares de la medicación analgésica (narcóticos especialmente) pueden deprimir muchas de las respuestas fisiológicas incluso cuando el nivel de analgesia no es suficiente (Kitchell 1987, Hansen 1997, Hansen 2000). Dos estudios veterinarios revelan una baja correlación entre parámetros fisiológicos y escala de comportamiento, usando una escala numérica, cuando se valora a animales post quirúrgicos (Conzemius y col 1997, Hansen y col 1997, Slingsby y Watterman-Pearson 1998). Una baja correlación también se ha observado entre las escalas nociceptivas y escalas fisiológicas en pacientes veterinarios (Conzemius y col 1997).

Numerosos sistemas de escalas de medición de dolor han sido desarrollados en medicina veterinaria, incluyendo la escala análoga visual (VAS), escala de puntuación numérica, escalas descriptivas simples, y escalas de respuesta fisiológica y de comportamiento (Holton y col 1998, Firth y Haldane 1999, Mathews 2000, Gaynor y Muir 2002). Es en general bien aceptado que las mediciones de dolor en animales son mejor realizadas con múltiples técnicas de medición, para no sobredimensionar cualquier medición objetiva o subjetiva (Mathews 2000, Hellyer 2002). Al igual como sucede con los pacientes pediátricos, la sensibilidad de ciertos parámetros y cambios de comportamiento pueden ser sobredimensionados con un uso inapropiado. Como resultado, no se ha identificado un único estándar para la evaluación de dolor en medicina veterinaria (Hellyer 2002).

La escala análoga visual (VAS), es ampliamente aceptada como escala de medición de comportamiento (Pascoe 2000). El VAS es un sistema de escala semi objetiva en el cual el observador dibuja una marca vertical en una línea horizontal. La marca hecha por el observador va en relación a cuan adolorido esté el individuo. La variabilidad entre las observaciones es el principal defecto al usar esa escala (Gaynor y Muir 2002).

Las escalas numéricas y las escalas simples descriptivas son también populares y fáciles de usar. Estos sistemas consisten en una escala semi objetiva en la cual se asignan valores numéricos a los comportamientos de dolor, indicando la severidad (Holton y col 1998, Gaynor y Muir 2002).

La escala de dolor de la Universidad de Melbourne se basa en la escala de dolor del hospital de niños de Eastern Ontario, la cual fue desarrollada a partir del monitoreo de dolor postquirúrgico en niños pequeños. Esta escala usa múltiples descriptores de 6 categorías y utiliza respuestas de comportamiento y fisiológicas. El sistema de puntuación ha sido utilizado para evaluar dolor en animales y se cree que es más sensitiva y específica que muchas de las escalas simples numéricas y descriptivas (Firth y Haldane 1999). Esta escala asigna diferentes pesos a ciertos comportamientos, mientras que elimina ciertos prejuicios del observador. (Hellyer 2002). Las desventajas de este método incluyen: 1. la inhabilidad para detectar pequeños cambios en el comportamiento, 2. está diseñada para animales postquirúrgicos, y 3. los observadores deben estar familiarizados con los comportamientos de dolor (Gaynor y Muir 2002).

3.3. ANALGESIA PREVENTIVA

La analgesia preventiva se refiere a la aplicación de técnicas analgésicas antes de exponer al paciente a estímulos nocivos (Thurmon y col 2003). Ha sido demostrado que la administración de drogas analgésicas antes, durante y después del estímulo doloroso, por ejemplo un procedimiento quirúrgico, reduce la dosis para lograr un efectivo alivio del dolor, comparado con lo requerido si sólo se usaran analgésicos posterior a la cirugía (Dickenson y Sullivan 1987, Ong y col 2005). Esto es cierto a pesar de que el paciente está bajo un plano anestésico quirúrgico y conscientemente no percibe el estímulo doloroso (Wetmore 2006).

La estrategia propuesta para controlar la hipersensibilidad de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, causada por estímulos nocivos prolongados (sensibilización central), consiste en el empleo de analgésicos antes de que los estímulos dolorosos lleguen al sistema nervioso y desencadene el proceso de sensibilización central (Tabacchi y Mastrocinque 2004).

Hay que tener en cuenta que la analgesia preventiva no elimina el dolor post-quirúrgico, pero ayuda a prevenir la sensibilización del sistema nervioso central (SNC) y periférico durante la cirugía (Tranquilli y col 2001).

3.4. OVARIOHISTERECTOMÍA

Ovariohisterectomía (OVH), es el procedimiento quirúrgico más común realizado en la práctica veterinaria (Bloomberg 1996), impide o reduce el riesgo de desarrollo de piometra y cáncer mamario, y la inconveniencia de la descarga vaginal y la atracción masculina durante el estro. La OVH es el método de elección para la esterilización en el perro (Olson y Johnston 1993, Bloomberg 1996). La OVH tradicional involucra la remoción quirúrgica de los ovarios y el útero a través de una celiotomía central. Aunque generalmente la OVH es considerada

como un método efectivo y seguro en perros jóvenes y saludables, también pueden ocurrir complicaciones (Davison y col 2004).

3.5. INFUSIÓN INTRAVENOSA O INYECCION INTRAVENOSA CONTINUA

Infusión intravenosa puede ser definida como la administración continua de una dosis de un fármaco directamente dentro de una vena. La dosis es usualmente expresada en términos de masa y tiempo (mg/min o g/hr) o masa por unidad de peso corporal por unidad de tiempo ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) (Muir 2002b).

Las infusiones intravenosas son ampliamente usadas durante la anestesia, para producir Anestesia Total Intravenosa (TIVA) y para adjuntar junto al anestésico drogas analgésicas como: opioides, lidocaína, alfa 2 agonistas, etc. El diseño de un esquema de dosificación puede ser empírico o basado en la farmacocinética. La metodología empírica se basa en la selección de una dosis inicial y las dosis subsecuentes son basadas en la respuesta del paciente. La metodología farmacocinética se basa en el conocimiento de la concentración de la droga, para lograr el efecto deseado, y la tasa a la cual la concentración de la droga cambia; permitiendo calcular la dosis de la droga a administrar en orden, para mantener la concentración adecuada. La metodología óptima involucra, la combinación del conocimiento farmacocinético de la droga y la habilidad para modificar el esquema de administración, basado en la respuesta del paciente (Pypendop 2006)

3.6. FÁRMACOS TRANQUILIZANTES, ANESTÉSICOS Y ANALGESICOS

Los tranquilizantes de interés en Medicina Veterinaria son los derivados de fenotiazinas (Acepromazina), de las butirofenonas (Azaperona) y de las benzodiazepinas (Diazepam) y los agonistas α_2 -adrenérgicos (Xilazina) (Caballero y Ahumada 2002). En cuanto a los tipos de anestésicos, según su forma de actuar, existen dos grupos: aquellos que actúan de modo transitorio y selectivo sobre los nervios y terminaciones nerviosas bloqueando la transmisión del impulso nervioso, sensitivo o motor; estos son los anestésicos locales. El otro grupo general de agentes anestésicos es el de los depresores del SNC; se han clasificado en dos grandes grupos: volátiles (inhalables) y no volátiles (inyectables), por ejemplo Isoflurano y Tiopental respectivamente (Pereira y González 2002). En la analgesia preventiva se emplean fármacos de distintas clases como opioides, analgésicos antiinflamatorios no esferoidales (AINEs), anestésicos locales, antagonistas NMDA o una combinación de ellos (Tabacchi y Mastrocinque 2004).

3.6.1. Derivados fenotiazínicos

Tranquilizantes caracterizados por su efecto suave acompañado de un escaso grado de relajación muscular y por su falta, a excepción de metrotrimepracina, de poder analgésico (Laredo y col 2001). El mecanismo de acción que ejercen es una acción sedante por depresión del tallo encefálico y las conexiones con la corteza cerebral. No afectan mayormente la coordinación motora del animal, pero reducen su actividad espontánea, y poseen actividad antiemética (Suman y Ocampo 1997).

3.6.1.1 Maleato de acepromacina: Fármaco muy utilizado como agente preanestésico en Medicina Veterinaria. Sus efectos sedantes y neurológicos son consecuencia de acciones antidopaminérgicas. Estos fármacos también bloquean, aunque con menor potencia, los receptores D1, así como receptores de otros neurotransmisores, como los adrenérgicos α_1 , muscarínicos y serotoninérgicos, siendo estas acciones las que determinan la aparición de los efectos secundarios (Caballero y Ahumada 2002). Produce supresión del sistema nervioso simpático de tal forma que deprime central y periféricamente la movilización de catecolaminas. Además este fármaco disminuye la presión arterial, bloquea los receptores α adrenérgicos, aumenta la presión venosa central, produce bradicardia intermitente y bradipnea en el perro, por lo que es necesario el uso de atropina antes de administrar un anestésico general, para prevenir los efectos vagales. Acepromacina tiene, además, un efecto antiemético moderado, y causa hipotermia a través de una acción central. La duración del efecto es de 6 a 12 horas, dependiendo de la dosis administrada (Thibaut y col 2002).

3.6.2. Tiopental

El tiopental sódico es un anestésico inyectable, que de acuerdo a sus características químicas se puede clasificar como un tiobarbitúrico y de acuerdo a su velocidad de acción como ultracorta (González y Pereira 2002). El mecanismo de acción del fármaco está basado en la activación del receptor ácido gama aminobutírico (GABA), que aumenta la conductancia de los cloruros a través del canal iónico, aumentando la entrada de cloruro desde el exterior de la neurona, que se hiperpolariza, reduciéndose así la excitabilidad de la neurona postsináptica (González y Pereira 2002).

Los tiobarbitúricos de acción ultracorta son metabolizados en el hígado; sin embargo, también puede ocurrir en el cerebro y el riñón. En el perro sólo un 5 % del total de la dosis es metabolizado por hora (Paddleford 1999). Es de administración exclusiva intravenosa, ya que por su pH alcalino, induce necrosis y desprendimiento tisular si es administrado perivascularmente (Ilkiw 2002). La duración de la anestesia quirúrgica a partir de una sola dosis es aproximadamente de 10 a 15 minutos (Paddleford 1999).

3.6.3. Analgésicos opioides

Derivados del opio de la amapola, *Papaver somniferum*, han sido usados durante milenios a lo largo de todo el mundo para proveer alivio al dolor (Savage 1999). El término opiáceo describe los fármacos obtenidos del opio, como la morfina, aislada por primera vez en 1806, y la codeína. Con el desarrollo de los análogos sintéticos de estos fármacos, se introdujo el término opioide para representar a todos los fármacos que actúan de forma similar a la morfina (Nolan 2002).

Los analgésicos opioides incluyen a todas las drogas que imitan la acción de péptidos opioides endógenos, responsables de la modulación de la nocicepción o reconocimiento del dolor (Paddleford 1999).

Los opiáceos suelen clasificarse como naturales, semisintéticos y sintéticos. Otra forma de clasificarlos es con respecto a su efecto sobre receptores (Waterman-Pearson y col 2003). Existen tres tipos de receptores opioides, denominados mu (μ), kappa (κ) y delta (δ) (todos

ellos receptores acoplados a proteínas G) que intervienen en los principales efectos farmacológicos de los opiáceos (Nolan 2002). Al parecer los receptores μ actúan a nivel de la sustancia periacueductal, de la manera en que lo hacen las encefalinas (opioides endógenos), también activan la liberación de serotonina en el SNC, lo que induce analgesia. Los receptores κ están relacionados con analgesia a nivel espinal, disminución de la actividad motora y con el comportamiento, ellos son los causantes de la sedación (Waterman-Pearson y col 2003); su acción sobre los receptores δ produce disforia, efectos psicomiméticos (alucinaciones) y estimulación respiratoria y vasomotora, esto causado por drogas con actividad antagonista (Waterman-Pearson y col 2003). Recientemente los receptores opioides han sido reclasificados como OP3 (μ), OP1 (δ) y OP2 (κ) (Lascelles 2000). Los opiáceos son, también, convenientemente clasificados como agonistas, antagonistas o agonistas/antagonistas de acuerdo a su actividad sobre receptores específicos. Agonistas son fármacos que muestran su máxima actividad intrínseca sobre receptores μ . De la misma forma, se entiende por agonistas/antagonistas a aquellos fármacos que pueden actuar sobre más de un tipo de receptor. Antagonistas son los que poseen afinidad por receptores opiáceos pero carecen de actividad intrínseca (Reisine y Pasternak 1996).

Se han identificado receptores opiáceos en numerosas áreas supraespinales como, la médula ventral rostral, locus coeruleus y en la materia gris periaqueductal, al igual que en el tálamo e hipotálamo (Markenson 1996, Riedel y Neeck 2001, Ko y col 2003). También se han identificado receptores opiáceos funcionales en tejidos periféricos, como la rodilla, tracto gastrointestinal y leucocitos (Keates y col 1999, Patierno y col 2004).

La activación de los receptores opioides produce disminución de los niveles de adenosin monofosfato cíclico (AMPC), aumento de la conductancia al potasio, disminución de la conductancia al calcio e inhibición de la liberación de neurotransmisores (Pisera 2004). La activación de la corriente de potasio causa hiperpolarización, y la supresión de la corriente de calcio puede ser el mecanismo por el cual los opioides ejercen su acción inhibitoria en la liberación de neurotransmisores, lo cual, se piensa es el mecanismo responsable para que su acción analgésica ocurra (Pisera 2004).

En adición al efecto analgésico de los opioides se pueden presentar los siguientes efectos secundarios: euforia, sedación, depresión respiratoria, supresión de la tos, miosis o midriasis dependiendo de la especie, náusea y vómito, bradicardia, constipación, estasis biliar, disminución de contracciones uterinas, liberación de hormona anti-diurética, prurito y aumento del tono del esfínter uretral (Schumacher y col 2004).

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

3.6.3.1 Morfina: Morfina es el principal alcaloide derivado del opio y es el agonista prototipo con el cual se compara a todos los otros agonistas. Por muchas razones, morfina es considerado el analgésico primario en clínica menor (Wagner 2002). Es un agonista μ (μ),

con acción moderada sobre los receptores kappa (κ) y delta (δ). A nivel supraespinal actúa sobre la sustancia gris periacueductal y medular y los núcleos talámicos del rafe y el caudal ventral. También actúa sobre los receptores mu (μ) de la médula espinal impidiendo la transmisión del impulso doloroso (Laredo 2001). Sin embargo causa náusea y vómito, especialmente cuando es utilizada en el periodo preoperatorio (Watterman-Pearson 2003).

En pequeños animales, morfina es más frecuentemente administrada por vía intramuscular y subcutánea para producir analgesia. La administración intravenosa es menos comúnmente usada debido a la liberación de histamina y efectos colaterales cardiovasculares (Guedes y col 2006a).

Morfina es caracterizada por un rápido clearance hepático en perros, con una corta vida media, 48,5–65,3 minutos (Barnhart y col 2000; Nolan 2002). Debido a la corta vida media se requieren frecuentes administraciones intermitentes (KuKanich y col 2005), lo cual puede ser un inconveniente en algunas situaciones de la práctica clínica (Guedes 2007). El efecto analgésico de morfina puede durar más de 4 horas, una ventaja en el manejo del dolor agudo asociado a trauma o procedimiento quirúrgico (Wagner 2002). Morfina es metabolizada por vía hepática mediante glucoroconjugación y se excreta por vía renal (Laredo 2001).

3.6.3.2 Fentanilo: Opiode sintético agonista de los receptores mu y kappa, con una potencia 100 veces superior a la morfina (Laredo 2001). La vía de elección para el fentanilo es intravenosa. Sus cortos períodos de latencia (2-5 minutos) y de acción sumados a su potencia lo convierten en un fármaco de elección para aportar analgesia en el acto intraoperatorio (Otero 2004).

En cuanto a su duración el efecto de fentanilo dura menos de 30 minutos después de una única inyección, debido a su corta vida media, la cual es de aproximadamente 29 a 61 minutos (Sano y col 2006). Para la aplicación clínica, su duración es comúnmente extendida mediante la dosis de infusión constante (DIC), ambas en el intraoperatorio para aumentar la analgesia y reducir la cantidad de anestésico inhalatorio (10 a 45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$) y postoperatoriamente para el manejo del dolor (2 a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hr}$). A pesar de su supuesta corta duración, hay una gran variación individual en el tiempo de recuperación de la infusión con fentanilo (Wagner 2002).

El uso intraoperatorio del fentanilo puede ser especialmente ventajoso en animales con compromiso de la función cardíaca (a diferencia de los anestésicos inhalatorios) ya que causa una mínima depresión cardiovascular o hipotensión, mientras contribuye con una significativa reducción de la concentración alveolar mínima (CAM) (Wagner 2002, Lessa y col 2004, Otero 2004). Hallazgos experimentales e impresiones clínicas sugieren que la tolerancia al fentanilo puede ocurrir, quizás 3 horas después de comenzada la infusión (Wagner 2002).

3.6.4. Antagonistas NMDA

Actualmente el uso de antagonistas NMDA (N-metil-D-aspartato) como tratamiento para el dolor postraumático, ha tomado gran importancia dentro de la medicina. Los receptores NMDA están presentes en todo el SNC, incluyendo el cuerno dorsal de la médula espinal,

lugar donde está involucrada la transmisión de la nocicepción y se desarrollan los estados de dolor, referidos como hiperalgesia y alodinia (Klepstad 1990). El receptor NMDA es un canal iónico, que normalmente está cerrado por el ión magnesio, y como resultado, el receptor NMDA no participa normalmente en la neurotransmisión. Sin embargo aumenta la actividad neuronal, tal como ocurre durante la transmisión del estímulo nociceptivo quirúrgico, eliminando el bloqueo del ión magnesio, permitiendo así el ingreso de iones monovalentes y calcio al canal iónico. El aumento de la concentración intracelular de calcio activa las enzimas intracelulares incluyendo las proteínas kinasas. Estas enzimas modulan la actividad de los receptores NMDA, incrementando la circulación de los receptores y reduce el umbral del receptor activado (Guo y Huang 2001). Esta activación del receptor NMDA desencadena la producción de óxido nítrico, que promueve la liberación presináptica de glutamato, causando así aún más la estimulación de los receptores NMDA. El calcio también activa factores de transcripción como el factor nuclear kappa-B, que es un mediador clave de la fisiología y plasticidad neuronal patológica (Urban y Gebhart 1999). En este contexto, estímulos no dolorosos puede llegar a serlo (alodinia) y estímulos dolorosos son cada vez más intensos y prolongados (hiperalgesia). Esta es la base para el uso de antagonistas de los receptores NMDA, tales como ketamina, para proporcionar analgesia y contrarrestar el estado de hiperalgesia posterior a un procedimiento quirúrgico (Guedes y col 2006b)

Existen varios antagonistas de receptores NMDA, entre los que se mencionan dextrometorfano, dizocilpina, fenilciclidina, ketamina, ifenprodil y amantadina, de los cuales el más conocido por sus propiedades analgésicas y anestésicas, es la ketamina (Araújo 2006)

3.6.4.1 Ketamina: Ketamina es un anestésico inyectable comúnmente usado en muchas especies de animales, que actualmente ha recibido gran importancia en la literatura humana por su habilidad para disminuir el dolor postoperatorio, siendo descrito como un antagonista de los receptores NMDA (Wagner y col 2002). Tradicionalmente es considerado como una agente disociativo que produce un estado cataléptico, caracterizado por escasa relajación muscular, buena analgesia somática e incremento del tono simpático (Seliskar 2007).

Ketamina ha sido administrada por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, epidural, intrarticular, y oral, para lograr un efecto anestésico o como un complemento a otros agentes anestésicos (Ilkjaer 1996). Se distribuye rápidamente por los tejidos corporales, fundamentalmente el tejido adiposo, el hígado, el pulmón y el cerebro (González y Pereira 2002)); su vida media es de aproximadamente 1 a 2 horas (Pypendop e Ilkiw 2005) y se metaboliza por vía hepática, siendo sus metabolitos eliminados por la orina (González y Pereira 2002).

Las ventajas de usar ketamina como analgésico incluyen su poderosa acción en dosis subanestésicas sin producir depresión miocárdica ni respiratoria (Felsby y col 1996). La dosis inicial de ketamina es 0,5 mg/kg (IV) antes de la estimulación quirúrgica. Una infusión de 10 µg/kg/min es administrada durante el procedimiento hasta el final de la estimulación. Una infusión inferior de 2 µg/kg/min es administrada por las próximas 24 horas (Gaynor 2002, Wagner y col 2002).

Estudios en humanos y animales (Mitchell y Fallon 2002, Acosta y col 2005, Slingsby y Waterman-Pearson 2000, Wagner y col 2002) han revelado que ketamina, en dosis subanestésicas, administrada por vía intravenosa o epidural, induce analgesia postoperatoria y disminuye la cantidad de opioides utilizados en el periodo postoperatorio.

Esta droga actúa tanto a nivel central como periférico en múltiples sitios receptores, incluyendo los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), opioides, AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato), KA (kainato) y GABA-A (Ilkjaer 1996, Scheller y col 1996). Sin embargo, la relativa afinidad de la ketamina por los receptores NMDA sugiere, que la eficacia analgésica es predominantemente mediada por estos receptores (Ilkjaer 1996)

El interés en las propiedades analgésicas de ketamina en dosis subanestésicas han impulsado pruebas clínicas comparando opioides y ketamina. El resultado de estas pruebas ha mostrado que la analgesia producida por ketamina por si sola no es equivalente a la producida por los analgésicos opioides (Subramaniam 2004), sin embargo posee un efecto analgésico de corta duración y retrasa la aparición de la hipersensibilidad (Slingsby y Waterman-Pearson 2000). Los fármacos opioides cuando son usados por si solos, en humanos, en altas dosis por un periodo prolongado inducen tolerancia, la cual puede llevar a incrementar el dolor postoperatorio (Mao y col 1995). Ketamina al bloquear los receptores NMDA puede prevenir el desarrollo de la tolerancia (Kissin y col 2000). Además se ha demostrado que ketamina, en dosis subanestésicas, reduce la cantidad de opioides a utilizar en el periodo postoperatorio (Elia y Tramer 2005) e incluso, se describe que su asociación con opioides, puede aumentar la analgesia y confort, durante el periodo postoperatorio (Wagner y col 2002).

3.7. HIPÓTESIS

Las inyecciones intravenosas continuas de ketamina/morfina o ketamina/fentanilo, administradas en el periodo intraoperatorio, poseen un mejor efecto analgésico postoperatorio que las de ketamina, en hembras caninas (*Canis lupus familiaris*) sometidas a ovariectomía.

La inyección intravenosa continua de ketamina/morfina posee un efecto analgésico postoperatorio sin significancia estadística en comparación a la inyección intravenosa continua ketamina/fentanilo, en hembras caninas (*Canis lupus familiaris*) sometidas a ovariectomía.

3.8. OBJETIVOS

3.8.1. Objetivo general

Evaluar y comparar la analgesia postoperatoria de ketamina/morfina, ketamina/fentanilo o ketamina administradas mediante inyección intravenosa en el periodo intraoperatorio, en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

3.8.2. Objetivos específicos

- Evaluar y comparar la analgesia postoperatoria, de una inyección intravenosa continua de ketamina y morfina, en perras sometidas a ovariectomía.
- Evaluar y comparar la analgesia postoperatoria, de una inyección intravenosa continua de ketamina y fentanilo, en perras sometidas a ovariectomía.
- Evaluar y comparar la analgesia postoperatoria, de una inyección intravenosa continua de ketamina, en perras sometidas a ovariectomía.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo entre los meses de Octubre a Diciembre del año 2007, y fue supervisado por Médicos Veterinarios siguiendo las normas para la utilización de animales en investigación de la Universidad Austral de Chile, en las dependencias del Hospital Veterinario, perteneciente al Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad Austral de Chile.

4.1. MATERIAL

4.1.1. Material biológico

Se emplearon 24 hembras caninas (*Canis lupus familiaris*), con edades entre 1 y 10 años, sin distinción de raza, ni peso, clínicamente sanas. Todos los animales fueron sometidos a ovariectomía electiva.

4.1.2. Fármacos

- Acepromacina¹
- Tiopental sódico²
- Ketamina³
- Morfina⁴
- Fentanilo⁵

4.1.3. Instrumental

- Jeringas desechables
- Catéteres endovenosos
- Termómetro
- Fonendoscopio
- Suero cloruro de sodio⁶
- Bomba de infusión o inyección intravenosa Inmusomat de Braun

¹ Acedán® frasco multidosis 50 ml. Lab. Holliday, Argentina

² Pentotal® frasco multidosis 0,5 gr. Lab. Agroland, North Chicago, IL

³ Ketamina 10% frasco multidosis 50ml. Lab Alfasan Woerden-Holland, Holanda

⁴ Morfina ampolla

⁵ Fentanilo ampolla 10 ml. Lab Biosano, Chile.

⁶ Bombona 250 ml. Lab Baxter, USA

4.2. MÉTODOS

4.2.1. Preparación de los animales

Previo al acto quirúrgico a cada animal se le realizó un examen clínico y evaluación pre anestésica, utilizándose sólo aquellas hembras caninas clasificadas por la Sociedad de Anestesiólogos Americanos (ASA), en la categoría de riesgo anestésico I (Anexo 1).

Para la premedicación anestésica se utilizó Acepromacina administrada en dosis de 0,2 mg/kg por vía intravenosa (IV) en perros menores de 10 kg, 0,1 mg/kg en perros entre 10 y 20 kg y 0,08 mg/kg en perros mayores de 20 kg (Hall y col 2001). Posteriormente los animales fueron trasladados a la sala de inducción anestésica, donde se realizó tricotomía de la parte craneal del miembro anterior izquierdo, para ser canulados con un catéter endovenoso de 21 G en la vena cefálica y administrar una infusión de suero Cloruro de Sodio en dosis de 10 ml/kg/hora. Para la inducción anestésica e intubación se utilizó una dosis de Tiopental Sódico de 10 mg/kg de peso administrada por vía intravenosa (IV). Después se procedió a realizar tricotomía y lavado quirúrgico de la zona de la incisión (línea medio ventral) para posteriormente ser llevadas a la mesa quirúrgica donde fueron incorporadas a la máquina de anestesia inhalatoria con Isoflurano en Oxígeno.

4.2.2. Tratamiento farmacológico intraoperatorio

El tratamiento farmacológico intraoperatorio se realizó aleatoriamente, conformándose 3 grupos de 8 animales cada uno:

- Grupo Ketamina: se administraron 10 μ g/kg/min IV (Gaynor 2002, Wagner y col 2002), mediante infusión en bombona de Cloruro de sodio de 250 ml durante 1 hora, 15 minutos antes del momento en que el cirujano realiza la incisión en la línea media ventral de la paciente.
- Grupo Ketamina/Morfina: se administraron 10 μ g/kg/min de ketamina IV y 1 mg/kg/hora de morfina IV (Bernards 2001), mediante infusión durante 1 hora, 15 minutos antes del momento en que el cirujano realiza la incisión en la línea media ventral de la paciente.
- Grupo Ketamina/Fentanilo: se administraron 10 μ g/kg/min de ketamina IV y 10 μ g/kg/hora de fentanilo IV (Flecknell y Waterman-Pearson 2000), mediante infusión durante 1 hora, 15 minutos antes del momento en que el cirujano realiza la incisión en la línea media ventral de la paciente.

4.2.3. Determinación del grado de algesia post operatoria

Al término de la cirugía los animales fueron trasladados a la sala de recuperación, y 30 minutos después de la extubación del animal, se inició el registro de los puntajes para determinar el grado de algesia. La evaluación se realizó cada 30 minutos hasta completar 6 horas posteriores a la extubación. El observador, con formación Médico Veterinaria,

desconocía los protocolos analgésicos administrados a cada paciente, correspondiendo, por lo tanto a un estudio de tipo ciego.

4.2.3.1. Método de determinación del grado de algesia: En función de la conducta que presentaron los animales se les asignó puntos según una escala de evaluación de dolor, utilizada por Belmar (2004), Salazar (2006), Wittke (2007), Herzberg (2007), Sandoval (2007) y Rivera (2008), basada en las observaciones de la respuesta conductual, tipo Escala de Evaluación Numérica (EVN) multifactorial (Anexo 2) para registrar su nivel de algesia post quirúrgica. La escala incluye siete categorías, cada una contiene descripciones de comportamiento a los cuales se asigna un valor numérico que va desde 0 hasta 3. Los parámetros evaluados son: postura, actividad locomotriz, vocalización, atención a la herida, comportamiento al interactuar, respuesta a la palpación de la herida y alteraciones de la frecuencia cardíaca y respiratoria. El observador decide cual de las cuatro descripciones ofrecidas se aproxima más al comportamiento del paciente. El puntaje mínimo posible es 0 y el puntaje máximo posible es 20 puntos. La obtención de mayores puntajes se interpreta como mayores niveles de dolor.

4.2.4. Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados mediante estadística descriptiva, usando media (\bar{x}), desviación estándar (D.E) y error estándar (E.E), normalidad mediante la prueba de Shapiro Wilk y homoscedasticidad usando la prueba de Barlett's. Las diferencias entre tratamientos fueron determinadas usando ANDEVA, cuando los datos presentaron una distribución normal y homoscedasticidad, y sus medias contrastadas por la prueba de Tukey. Los datos que presentaron una distribución no normal o heteroscedásticos, fueron comparados por la prueba de Kruskal Wallis. Se utilizó el programa estadístico Statistix 8.0, utilizando un nivel de significación de 95%.

5. RESULTADOS

5.1. GRADO DE ALGESIA

Se estableció que en los minutos 30, 60, 150 y 180 de evaluación postoperatoria, que el grupo ketamina/morfina presentó puntajes de algesia significativamente mayores ($P < 0,05$), al compararlo con el grupo ketamina. Posterior al minuto 180, los puntajes de algesia se mantuvieron constantes ($P > 0,05$) hasta el término de la evaluación, para los tres grupos en estudio (Figura 1).

Durante la evaluación preanestésica (valor basal) se estableció que los tres grupos presentaron un puntaje de algesia de 0. Por su parte, el grupo ketamina presentó durante toda la evaluación postoperatoria puntajes de algesia que se mantuvieron constantes ($P > 0,05$). El grupo ketamina/morfina presentó desde el minuto 30 hasta el minuto 180 mayores puntajes de algesia con respecto al valor basal ($P < 0,05$), con valores que se mantuvieron durante ese lapso de tiempo entre los 4,5 puntos de algesia. Por último, el grupo ketamina/fentanilo presentó solamente en el minuto 30 puntajes de algesia mayores al compararlo con su valor basal ($P < 0,05$), con un valor de 3,5 puntos de algesia.

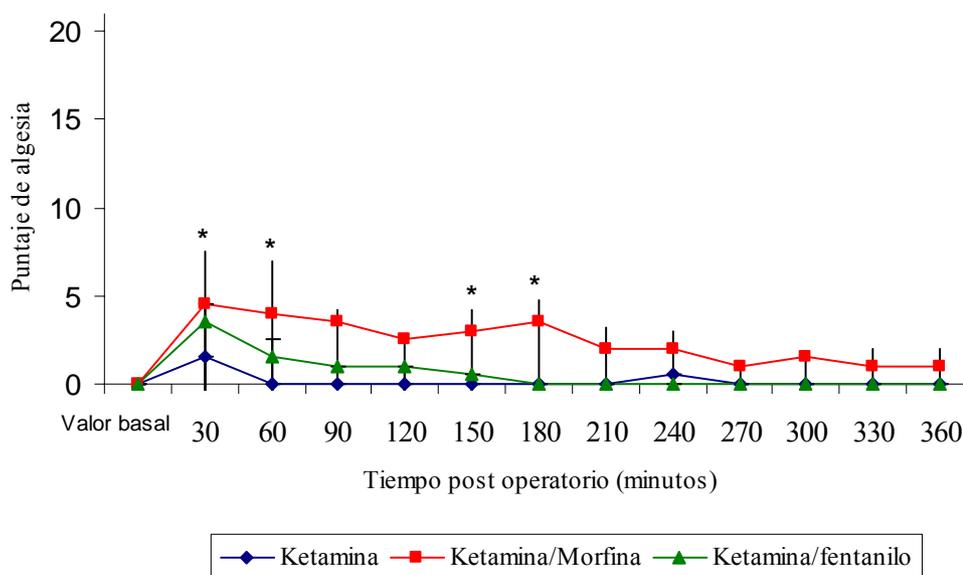


Figura 1. Variación de los puntajes de algesia post quirúrgica expresadas en mediana y rango intercuartil en los grupos ketamina (n=8), ketamina/morfina (n=8) o ketamina/fentanilo (n=8). (*) Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ketamina y el grupo ketamina/morfina ($P < 0,05$).

5.2. VARIABLES FISIOLÓGICAS

5.2.1. Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca basal para el grupo ketamina, ketamina/morfina y ketamina/fentanilo fueron de 127 lat/min 123 lat/min 116 lat/min respectivamente, siendo estos valores similares ($P > 0,05$). Posteriormente, se estableció que la frecuencia cardiaca del grupo ketamina presentó valores significativamente mayores ($P < 0,05$), al compararlas con el grupo ketamina/morfina, estas diferencias se establecieron durante los minutos 60, 90, 150, 210 y 330 de evaluación postoperatoria (Figura 2).

Los valores de frecuencia cardiaca obtenidos de los tres grupos se mantuvieron constantes a lo largo de toda la evaluación postoperatoria ($P > 0,05$). El grupo ketamina presentó valores que fluctuaron entre los 162 lat/min a 137 lat/min. Por su parte, el grupo ketamina/morfina alcanzó un máximo de 136 lat/min y un mínimo de 96 lat/min. Finalmente, el grupo ketamina/fentanilo la frecuencia cardiaca fluctuó entre los 132 lat/min a 111 lat/min.

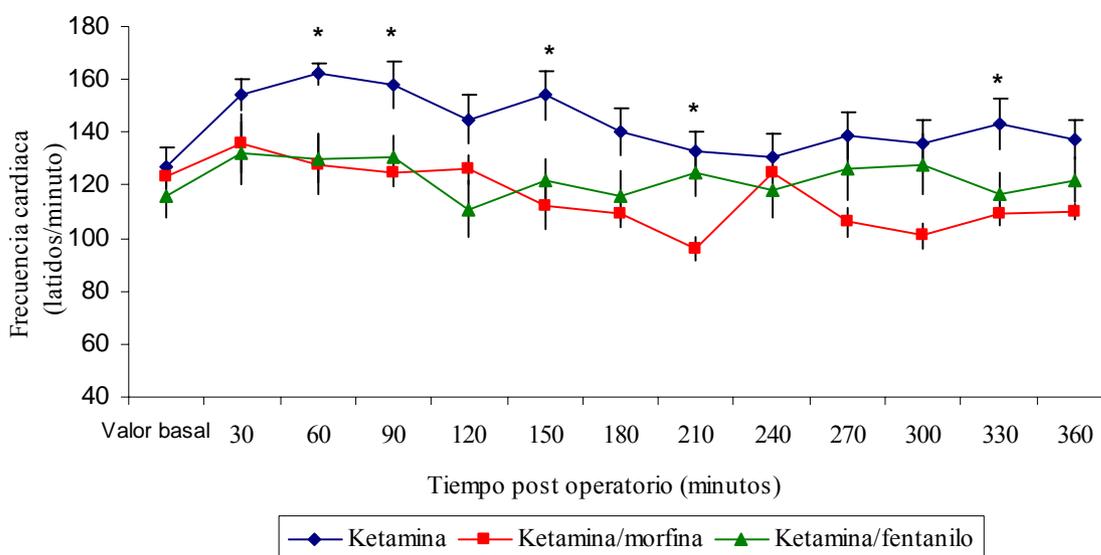


Figura 2. Variación de la frecuencia cardiaca promedio (\pm EE) en los grupos ketamina/morfina ($n=8$) y ketamina/fentanilo ($n=8$) o ketamina ($n=8$).

(*) Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ketamina y el grupo ketamina/morfina ($P < 0,05$).

5.2.2. Frecuencia Respiratoria

La frecuencia respiratoria basal para los grupos ketamina y ketamina/morfina fue de 22 ciclos/min para ambos y para el grupo ketamina/fentanilo de 24 ciclos/min. En este periodo la frecuencia respiratoria entre grupos fue similar ($P > 0,05$). Posteriormente, se estableció que el grupo ketamina presentó frecuencias respiratorias más elevadas ($P < 0,05$) en el minuto 30, al compararla con el grupo ketamina/fentanilo (Figura 3).

Los valores de frecuencia respiratoria dentro de grupos, se mantuvieron constantes durante todo el experimento ($P > 0,05$). Los valores del grupo ketamina fluctuaron entre 23 y 30 ciclos/min a lo largo del estudio, por su parte el grupo ketamina morfina presentó leves fluctuaciones, entre 19 y 26 ciclos/min. Así mismo el grupo ketamina/fentanilo presentó valores entre 19 y 24 ciclos/min.

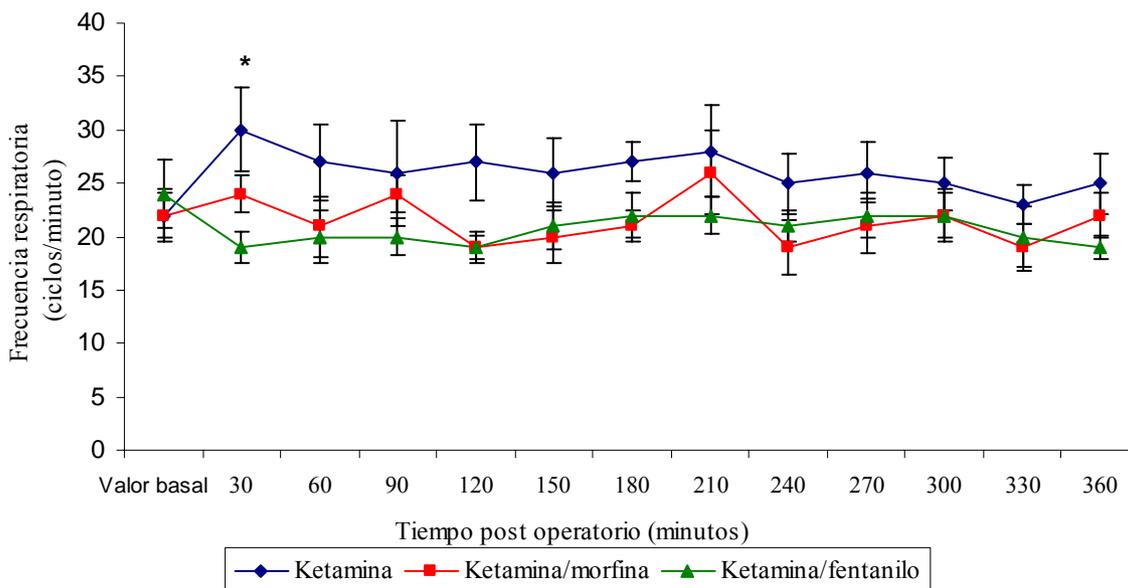


Figura 3. Frecuencia respiratoria promedio (\pm EE) de los valores, en perras sometidas a ovariectomía posterior a la administración de ketamina/morfina ($n=8$), ketamina/fentanilo ($n=8$) o ketamina ($n=8$).

(*) *Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ketamina y el grupo ketamina/fentanilo ($P < 0,05$).*

5.2.3. Temperatura

Los valores basales obtenidos para el grupo ketamina, ketamina/morfina y ketamina/fentanilo fueron de $38,5^{\circ}\text{C}$, $38,6^{\circ}\text{C}$ y $38,7^{\circ}\text{C}$ respectivamente. Se estableció para el grupo ketamina valores de temperatura significativamente menores desde el minuto 30 hasta el minuto 60 con respecto a su valor basal ($P < 0,05$). Así mismo el grupo ketamina/morfina presentó diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$), entre los minutos 30 y 120, con respecto a su valor basal. Finalmente, el grupo ketamina/fentanilo presentó valores de temperaturas significativamente menores ($P < 0,05$), entre los minutos 30 y 150 con respecto al valor basal (Figura 4).

La temperatura, en los grupos ketamina/morfina, ketamina y ketamina/fentanilo incrementó de forma significativa ($P < 0,05$), durante las 2 horas, 2 horas y media y 3 horas respectivamente, con respecto al minuto 30.

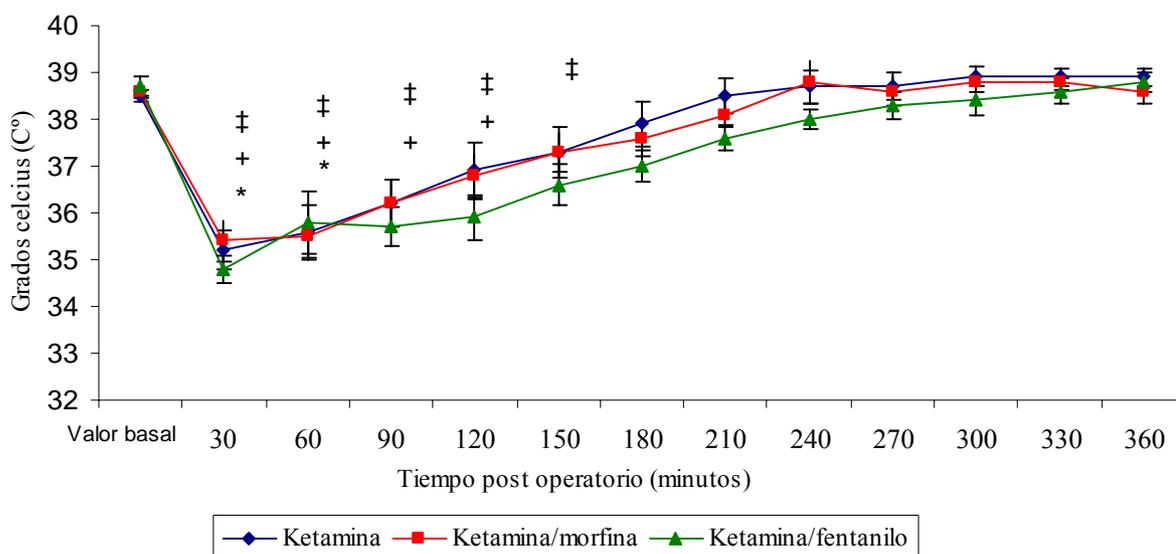


Figura 3. Temperatura promedio (\pm EE) de los valores de la temperatura en perras sometidas a ovariectomía posterior a la administración de ketamina/morfina ($n=8$), ketamina/fentanilo ($n=8$) o ketamina ($n=8$).

(*). Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ketamina y sus valores basales. ($P<0,05$).

(+). Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ketamina/morfina y sus valores basales. ($P<0,05$).

(‡). Diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ketamina/fentanilo y sus valores basales. ($P<0,05$).

6. DISCUSIÓN

6.1. GRADO DE ALGESIA

Los bajos puntajes indicadores de algesia obtenidos en el presente estudio, pueden apreciarse al analizar los resultados del grado de algesia (Figura 1). Se puede observar que los grupos ketamina/morfina y ketamina/fentanilo otorgan un nivel analgésico adecuado, ya que al analizar la mediana de los puntajes de algesia, estos se mantuvieron entre 0 y 4,5 puntos en una escala de cero a veinte puntos. Sin embargo el grupo ketamina presentó puntajes de algesia más bajos con respecto a los grupos anteriormente señalados, con un máximo de 1,5 puntos, presentándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ketamina y ketamina/morfina ($P < 0,05$). Estos resultados reflejan que el grupo ketamina, presentó un mayor alivio del dolor, en comparación a los grupos ketamina/morfina y ketamina/fentanilo. Lo que no concuerda con lo descrito por Aveline y col (2006) quienes obtuvieron menores niveles de algesia en aquellos individuos tratados con una combinación de ketamina/morfina, en comparación con aquellos tratados sólo con ketamina o morfina administrados durante el periodo preoperatorio, en humanos sometidos a cirugía disco lumbar. Así mismo Wagner y col (2002) reportan niveles analgésicos significativamente superiores en perros tratados con una combinación de ketamina y fentanilo en infusión durante los periodos pre, intra y postoperatorio, en comparación con aquellos que sólo recibieron fentanilo mediante infusión. Mather y Smith (2001), señalan que los analgésicos opioides son la primera elección para el tratamiento del dolor nociceptivo moderado o leve, siendo su efectividad clínica conocida e indiscutible. Por lo tanto los grupos de este estudio, en los cuales se utilizaron opioides dentro del protocolo analgésico, debieron haber presentado puntajes de algesia menores con respecto al grupo ketamina, el cual sólo utilizó este fármaco como analgésico.

Los bajos puntajes de algesia del grupo ketamina se pueden deber al efecto analgésico que posee este fármaco. Si bien es cierto, la potencia otorgada por ketamina por sí sola no es equivalente a la entregada por los opioides (Subramaniam y col 2004), también posee este efecto. Según Slingsby y Waterman-Pearson (2000), quienes evaluaron y compararon el efecto analgésico de ketamina administrada en dosis de 2,5 mg/kg en el periodo pre operatorio, concluyeron que ketamina provee una corta analgesia postoperatoria y retrasa la aparición de hipersensibilidad. Así mismo, Acosta y col (2005) evaluaron el efecto analgésico postoperatorio de ketamina administrada vía epidural en el periodo preoperatorio, en perras sometidas a ovariectomía, en dosis de 1 mg/kg, concluyendo que ketamina posee efectos analgésicos durante el periodo postoperatorio con mínimos efectos adversos. Similar estudio realizaron Guedes y col (2006b) en ovejas sometidas a un procedimiento quirúrgico ortopédico, donde se administró ketamina vía epidural en dosis de 1 mg/kg durante el periodo preoperatorio, concluyendo que ketamina posee efectos analgésicos durante el periodo postoperatorio y posee efectos analgésicos residuales que pueden contribuir a la rápida recuperación de los animales.

Los altos puntajes de algesia obtenidos por el grupo ketamina/morfina se pueden deber a la manifestación de excitación en algunos animales, debido a la utilización de morfina en el protocolo analgésico, lo cual incrementa los puntajes de algesia, al ser asignados dentro de la escala de evaluación como agitados, obteniendo uno de los puntajes más altos para el parámetro evaluado. Bustamante (2003), quien determinó el grado de sedación y efectos colaterales presentados posterior a la administración intravenosa de la asociación xilazina-morfina en perros, obtuvo un 35% de excitación. Según Muir (2002), altas dosis de opiáceos pueden producir nerviosismo, agitación, aumento de la actividad y euforia dentro de las principales alteraciones a nivel del SNC. Así mismo el grado de sedación que provoca morfina a nivel del SNC, influye en el comportamiento de los animales, incrementando los puntajes de algesia al ser asignados dentro de la escala de evaluación como deprimidos, obteniendo el puntaje más alto para el parámetro evaluado. Según Lemke (2003), Henke y Erhardt (2004), Otero (2004), morfina deprime el SNC y una de sus consecuencias es la sedación. Los receptores κ están relacionados con analgesia a nivel espinal, disminución de la actividad motora y con el comportamiento, por lo tanto son los causantes de la sedación (Waterman-Pearson y col 2003).

Con respecto a lo señalado anteriormente, la recuperación anestésica también influencia los puntajes de algesia dentro de la escala de evaluación, al igual que la sedación. Es por ello que en los tres grupos en estudio, los máximos puntajes observados se registraron durante los primeros 30 minutos post extubación. El valor más alto de algesia para el grupo ketamina fue de 1,5 puntos, para el grupo ketamina/morfina fue de 4,5 puntos, y para el grupo ketamina/fentanilo fue de 3,5 puntos. Posteriormente los puntajes comienzan a disminuir durante el transcurso del estudio, a medida que desaparecen los efectos de la anestesia inhalatoria. Esto concuerda con lo reportado por Hardie y col (1997), quienes al comparar dos grupos de hembras caninas sometidas al mismo procedimiento anestésico (un grupo sometido a ovariectomía y el otro solo al protocolo anestésico, señalan que estos animales pasan mayor tiempo en decúbito esternal o lateral en las primeras 6 a 12 horas, lo que al usar una escala de valoración numérica (EVN) genera mayores puntajes de algesia, sin poder diferenciar si este aumento se debe efectivamente a una mayor sensación de dolor o es consecuencia de la recuperación anestésica, dificultad que está relacionada con la poca sensibilidad de la escala utilizada para detectar las diferencias entre el comportamiento alterado por el efecto de los anestésicos o por el dolor producido por el procedimiento quirúrgico. El sistema de evaluación de dolor utilizado en este estudio se denomina (EVN) multifactorial, y está basado en la observación de respuestas, tanto conductuales, como fisiológicas. Según Holton y col (1998), éste tipo de escala es la más apropiada para medir dolor, pero así mismo se conoce que puede ser insuficientemente sensible para medir pequeños cambios de dolor postquirúrgico. Para Firth y Haldane (1999), una escala útil en Medicina Veterinaria, debe permitir diferenciar entre los efectos de la anestesia general y las respuestas fisiológicas y de comportamiento resultantes de un proceso doloroso.

Cabe destacar que el tiempo de manipulación quirúrgica también influencia los puntajes de algesia durante el periodo postoperatorio. Según Rivera (2008), mayores tiempos de manipulación quirúrgica están altamente correlacionados ($r = 0,59$) con mayores puntuaciones de dolor, en perras sometidas a ovariectomía. Debido a esto no se puede

excluir la posibilidad de que un menor tiempo de manipulación quirúrgica haya disminuido los puntajes de dolor en el grupo ketamina. La falta de registros en este estudio, en cuanto a los tiempos quirúrgicos hace imposible aseverar éste enunciado.

Posterior al minuto 180, los puntajes de algesia se mantuvieron constantes ($P > 0,05$) hasta el término de la evaluación, para los tres grupos en estudio. Probablemente posterior a este minuto los fármacos ya hayan comenzado a metabolizarse y por lo tanto a perder poder analgésico. Según Otero (2004), 30 minutos posteriores al término de una inyección intravenosa continua de fentanilo, el poder analgésico se pierde. Según Nolan (2002) la duración del efecto analgésico de morfina es de 4 horas, superior a la duración de su vida media, esto debido a un mayor tiempo de circulación en el líquido cerebroespinal. Por lo tanto los efectos analgésicos de los opioides, posterior al minuto 180 ya han desaparecido o comenzado a desaparecer, teniendo en consideración el tiempo de duración de la infusión y del procedimiento quirúrgico, del cual no se tienen registros. Sin embargo los efectos analgésicos de ketamina, más allá de la duración de su vida media, pueden explicar los puntajes de algesia constantes ($P > 0,05$) que se obtuvieron posterior al minuto 180 en este estudio. Según Wagner (2002), quien utilizó una infusión de ketamina como principal analgésico, asociada a fentanilo, en perros sometidos a amputación de miembro posterior, ketamina posee un efecto analgésico más allá de la duración de su vida media, es decir efectos a largo plazo. Con respecto a este tema aún faltan estudios en medicina veterinaria que corroboren esta propiedad de ketamina. Así mismo no existen estudios concluyentes en cuanto a las dosis y concentraciones plasmáticas, que logran un poder analgésico eficaz.

6.2. VARIABLES FISIOLÓGICAS

6.2.1. Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca promedio del grupo ketamina/morfina fue significativamente ($P < 0,05$) menor a la frecuencia cardiaca del grupo ketamina. Similares resultados obtuvo Sandoval (2007), quien reportó bajos valores en las frecuencias cardiacas en perras ovariohícterctomizadas, al comparar morfina y tramadol administradas por vía intramuscular durante la preanestesia. Esto concuerda además con lo observado por Lucas y col (2001), quienes al utilizar morfina mediante infusión IV en perros sometidos a laparotomía exploratoria, en dosis de 0,12 mg/kg/hr, obtuvieron frecuencias cardiacas significativamente más bajas, al compararlas con sus valores basales, las cuales coincidían con incrementos en las concentraciones plasmáticas de éste fármaco. Además, ésta disminución en los valores concuerda con lo señalado por Hall y col (2001), quienes indican que morfina en dosis altas puede producir bradicardia, mediada principalmente por mecanismos vagales, presentándose generalmente en perros. Por otra parte, Martin (1984), indica que la estimulación de los centros vagales posterior a la administración de morfina probablemente provoque un efecto estimulante del sistema cardiovascular debido a la activación de quimiorreceptores en el área subfornical generando la bradicardia. No obstante, Lucas y col (2001), quienes determinaron la presentación de taquicardia durante la primera hora de evaluación post extubación, posterior a la administración de morfina mediante una infusión IV, la cual posiblemente sea la respuesta

a un episodio de hipotensión, estimulación simpática, dolor o una combinación de estos factores.

Así mismo fentanilo también reduce la frecuencia cardíaca, con poca influencia sobre la contractibilidad miocárdica y la resistencia vascular periférica, permitiendo mantener un volumen minuto adecuado, según Otero (2004). Valverde y col (2000) señalan una disminución transitoria, en la frecuencia cardíaca promedio en macacos rhesus (*Macaca mulata*) sometidos anestesia general con isofluorano y administración IV de fentanilo durante la preanestesia. Al igual que Mendes y Selmi (2003), quienes registraron disminuciones significativas ($P < 0,05$) en las frecuencias cardíacas en gatos (*Felis catus*), sometidos a anestesia total intravenosa con propofol y administración de fentanilo mediante infusión IV. Resultados similares obtuvieron Steagall y col (2006), quienes encontraron bajos valores en frecuencias cardíacas de perros sometidos a anestesia general mediante isofluorano y administración de fentanilo o lidocaína, mediante una infusión IV. Lo que no concuerda con este estudio, en el que las frecuencias cardíacas del grupo ketamina/fentanilo no presentaron diferencias significativas ($P > 0,05$) con respecto a sus valores basales, manteniéndose constante durante toda la evaluación, dentro de los valores para la especie canina, de 70 a 160 lat/min (Labato 2002). Esto pudiese explicarse debido que al momento de realizar las evaluaciones, las concentraciones plasmáticas no alcanzaron las concentraciones necesarias para producir bradicardia. En un estudio realizado por Otero y col (2000) se describieron episodios de bradicardia, en los minutos 10 y 15 posteriores a la administración de un bolo IV de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Probablemente estas disminuciones en las frecuencias cardíacas estén asociadas a concentraciones plasmáticas superiores a las que pudiesen haberse encontrado en éste estudio, ya que las evaluaciones fueron realizadas varias horas después de finalizada la infusión intraoperatoria. Según Sano y col (2006), las concentraciones plasmáticas posterior a un bolo IV de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, disminuyen rápidamente posterior a la administración del fármaco, es así que se obtuvieron concentraciones de 5 ng/ml a los 2,5 minutos posteriores a la administración, para llegar a 1 ng/ml a los 20 minutos, lo que corrobora la alta velocidad de distribución del fármaco. Además Sano y col (2006), también señalan que en infusiones de fentanilo en dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, mantenidas por 1, 3 y 4 horas, las concentraciones plasmáticas permanecen relativamente estables una vez finalizada la infusión, disminuyendo más rápidamente la infusión mantenida durante 1 hora. Esto puede explicar las frecuencias cardíacas estables que se obtuvieron en el grupo ketamina/fentanilo de este estudio.

El grupo ketamina presentó las frecuencias cardíacas más elevadas, las cuales fluctuaron entre los 137 lat/min a 162 lat/min, lo que concuerda con el estudio de Sandoval (2007), donde el grupo control obtuvo las frecuencias cardíacas más elevadas, que los grupos tratados con morfina y tramadol. Esto coincide además con Wittke (2007), quien encontró frecuencias cardíacas mayores en el grupo control que en los grupos tratados con morfina y ketorolaco por separado. Según Wright (1982), ketamina causa mínima depresión cardiovascular y respiratoria. Así mismo Fielding (2006) reportó que ketamina no provoca cambios significativos en las variables fisiológicas, por lo que las variaciones en frecuencias cardíacas obtenidas en este estudio son atribuidas a los efectos de los opiáceos propiamente tal. Si bien el grupo ketamina presenta los valores en frecuencia cardíaca más elevados, estos se encuentran dentro de los valores para la especie canina (Labato 2002).

6.2.2. Frecuencia respiratoria

Los resultados obtenidos en este estudio reflejan frecuencias respiratorias dentro de los parámetros para la especie canina, entre 15 a 30 ciclos/min (Labato 2002), existiendo solo un incremento significativo ($P < 0,05$), en el minuto 30 de evaluación, donde el grupo ketamina presentó valores superiores con respecto al grupo ketamina/fentanilo. Los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con lo reportado por Lucas y col (2001), en perros sometidos a laparotomía exploratoria, en que no se evidenció depresión respiratoria, durante la administración de morfina tanto en infusión IV como en inyección IM. Lo que no concuerda con lo reportado por Mather y Smith (2001), quienes describen la depresión respiratoria, como uno de los principales efectos secundarios cuando los opiáceos se ocupan en bolos. Según Mather y Smith (2001), no existen ventajas sobre uno u otro opioide en relación a su potencial para producir depresión respiratoria. Así mismo, Kehlet y col (1996), Otero y col (2000), Mastrocinque y Fantoni (2003), Mendes y Selmi (2003), establecen que el uso de opioides dentro de los protocolos analgésicos generan una disminución significativa en la frecuencia respiratoria, al establecer una comparación con los valores basales. Según Lucas y col (2001) y Panda y col (2003), altas dosis de morfina y otros opioides son frecuentemente asociados con sedación excesiva y riesgo significativo de depresión respiratoria.

Los resultados obtenidos en este estudio, pueden tener explicación en el largo periodo de tiempo que transcurrió entre el término de la administración de la infusión intravenosa y la evaluación post-operatoria. Según Otero y col (2000), en perros sometidos a anestesia general con halotano y posterior administración de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de fentanilo, la totalidad de los animales presentó apnea a los 45 segundos posteriores a su administración y sólo un 30% de esos animales presentó episodios de apnea hasta a los 40 minutos. La vida media de morfina es de aproximadamente de 48-65 minutos (Nolan 2002) y de fentanilo 29-61 minutos (Sano y col 2006), por lo tanto, los fármacos al momento de la evaluación post-operatoria ya se han comenzado a metabolizar, obteniéndose valores dentro de los rangos para la especie en frecuencia respiratoria (Labato 2002).

6.2.3. Temperatura

En el minuto 30 de evaluación postoperatoria los tres grupos obtuvieron los valores de temperatura corporal más bajos de todo el estudio, ($P < 0,05$) con respecto a sus valores basales. Según Evans (2003), esto se debe a la pérdida de calor accidental durante la cirugía, lo cual puede depender de varios factores, entre los cuales se encuentran, la duración del procedimiento quirúrgico, la exposición de las cavidades corporales a la temperatura ambiente del quirófano, el aislamiento natural (grasa, pelo o capa), la inhibición del centro termorregulador por parte de anestésicos o analgésicos.

En relación a lo anteriormente mencionado, este estudio concuerda con lo reportado por Guedes (2007), quien describe que la administración de morfina en caninos conscientes, disminuye la temperatura corporal inclusive hasta 36° C, debido a que morfina tiene un pronunciado y complejo efecto sobre la termorregulación en animales, además en caninos produce jadeo, lo cual incrementa la pérdida de calor corporal al igual que el fentanilo. El efecto sobre la termorregulación parece ser independiente de la vía de administración, como lo describe Lucas y col (2001), quienes compararon morfina administrada por vía intramuscular

y mediante infusión intravenosa, alcanzando temperaturas corporales similares al presente estudio.

La utilización de anestésicos generales en este estudio, tanto endovenosos como inhalatorios, también tienen efecto sobre la termorregulación de los animales. Los barbitúricos, como el tiopental, producen una disminución en la temperatura corporal como resultado de una depresión en el metabolismo basal, vasodilatación periférica y depresión del centro de termorregulación (Paddleford 1999). Por otra parte isoflurano, produce vasodilatación progresiva a medida que aumenta la profundidad de la anestesia, lo cual hace disminuir la temperatura corporal (Muir y col 2001). Así mismo, según García (1992), el uso de ventilación mecánica prolongada produce pérdida de calor por los gases secos y fríos administrados a través del tubo endotraqueal y microatelectasias.

La temperatura, en los grupos ketamina/morfina, ketamina y ketamina/fentanilo incrementó de forma significativa ($P < 0,05$), durante las 2 horas, 2 horas y media y 3 horas respectivamente. Según Evans (2003), entre las respuestas del organismo frente a la hipotermia, se incluyen temblores y piloerección, como mecanismo de termoregulación. Esto asociado a la incorporación de fuentes de calor, durante el periodo post operatorio, y debido a la metabolización y eliminación de los fármacos, incrementó la temperatura corporal en los animales.

6.3. CONCLUSIONES

La administración preventiva de ketamina otorga un mayor efecto analgésico, que la administración de ketamina/morfina o ketamina/fentanilo, en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

La administración preventiva de ketamina/morfina o ketamina/fentanilo otorgan similar efecto analgésico en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

En base a la respuesta algésica presentada en el periodo postoperatorio, los tres protocolos analgésicos son eficaces para el control del dolor agudo postquirúrgico en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Aigé V, J Cruz. 2001. El Dolor en los Pequeños Animales: bases neuroanatómicas, reconocimiento y tratamiento. *Consulta Difus. Vet.* 9, 63-70.
- Acosta A, Gomar C, Correa-Natalini C, Bopp S, Polydoro A, Sala-Blanch X. 2005. Analgesic effects of epidurally administered levogyral ketamine alone or in combination with morphine on intraoperative and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Am J Vet Res*, 66, 54-61.
- American College Of Veterinary Anesthesiologists (ACVA). 1998. American college of veterinary anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. *J Am Vet Med Assoc* 213, 628- 630.
- Ansah O, O Vainio, C Hellsten, M Raekallio. 2002. Postoperative pain control in cats: Clinical trials with medetomidine and butorphanol. *Vet Surg* 31, 99-103.
- Araújo C. 2006. The role of NMDA antagonists on pain management. *Proceedings of the 9th World Congress of Veterinary Anaesthesiology*, september 12-16th – Santos – Brazil.
- Aveline C, H Le Hetet, P Vautier, J Gautier, F Bonnet. 2006. Peroperative ketamine and morphine for postoperative pain control after lumbar disk surgery. *European Journal of Pain* 10, 653–658.
- Barnhart M, J Hubbell, W Muir, R Sams, R Bednarski. 2000. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *Am J Vet Res* 61, 24–28.
- Bailey P, TH Stanley. 1998. Anestésicos opiáceos intravenosos. En: Miller R (ed). *Anestesia*. Harcourt Brace, Madrid, España.
- Belmar A. 2004. Tramadol y butorfanol asociados como método de analgesia preventiva en perras sometidas a ovariohisterectomía. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Bernards C. 2001. Implicaciones clínicas de las propiedades fisicoquímicas de los opioides. En: Stein C (eds). *Opioides en el dolor. Aspectos básicos y clínicos*. Masson, España.
- Bloomberg M. 1996. Surgical neutering and nonsurgical alternatives. *J Am Vet Med Assoc* 208, 517–520.

- Bustamante H. 2004. Estudio sedativo de la asociación xilacina-morfina en perros. *Tesis Magíster*, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Caballero E, F Ahumada. 2002. SNC. Fármacos tranquilizantes. En: Botana L, Landoni M, Jiménez T. *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Mc Graw-Hill Interamericana, España.
- 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.
- Capner C, B Lascelles, A Waterman-Pearson. 1999. Current veterinary attitude to perioperative analgesia for dogs. *Vet Rec* 145, 95-99.
- Conzemius M, C Hill, J Sammarco, S Perkowski. 1997. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1619- 1622.
- Davison E, D Moll, M Payton. 2004. Comparison of laparoscopic ovariohysterectomy and ovariohysterectomy in dogs. *Vet Surg* 33, 62-69.
- Dickenson A, A Sullivan. 1987. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurons in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain* 30, 349-360.
- Dray A. 1997. Kinins and their receptors in hyperalgesia. *Can J Physiol Pharmacol* 75, 704-712.
- Dubner R. 1987. Research on pain mechanisms in animals. *J Am Vet Med Assoc* 191, 1273-1276.
- Evans A. 2003. Farmacología. En: Thurmon J, Tranquilli W, Benson G. *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales*. Masson, Barcelona, España.
- Felsby S, J Nielsen, L Arendt-Nielsen, T Jensen. 1996. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 64, 283-291.
- Fielding C, G Brumbaugh, N Matthews, K Peck, A Roussel. 2006. Pharmacokinetics and clinical effects of a subanesthetic continuous rate infusion of ketamine in awake horses. *Am J Vet Res* 67, 1484-1490.
- Finkel D, H Schlegel. 2003. El dolor postoperatorio: conceptos básicos y fundamentos para un tratamiento adecuado. *Revista del Hospital General de Agudos de Buenos Aires Argentina*. Ed electrónica 8, 1-19
- Firth A, S Haldane. 1999. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 214, 651-659.
- García R. 1992. Peligros de la anestesia de larga duración. *Medicina clínica* 98, 193-195.

- Gaynor J. 2002. Other drugs used to treat pain. En: Gaynor J, Muir W (eds). *Handbook Of Veterinary Pain Management*. Mosby, St. Louis, EEUU.
- Gaynor J, W Muir. 2002. Objective, categorical methods for assessing pain and analgesia. En: Gaynor J, Muir W (eds). *Handbook of Veterinary Pain Management*. Mosby, St Louis, Missouri.
- González A, Pereira J. 2002. Anestésicos generales inyectables. En: Botana L, Landoni M, Jiménez T (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Mc Graw-Hill Interamericana, España.
- Guedes A, E Rude, M Rider. 2006a. Evaluation of histamine release during constant rate infusion of morphine in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 28–35.
- Guedes A, Pluhar E, Daubs B, E Rudé. 2006b. Effects of preoperative epidural administration of racemic ketamine for analgesia in sheep undergoing surgery. *Am J Vet Res* 67, 222-229.
- Guedes A, M Papich, E Rude, M. Rider. 2007. Pharmacokinetics and physiological effects of two intravenous infusion rates of morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 30, 224–233.
- Guo H, L Huang. 2001. Alteration in the voltage dependence of NMDA receptor channels in rat dorsal horn neurons following peripheral inflammation. *J Physiol* 537, 115-123.
- Hall L, K Clarke, C Trim. 2001. Principles of sedation, analgesia and premedication. En: Hall L, Clarke K, Trim C. *Veterinary Anesthesia*. WB Saunders, London
- Hansen B. 1997. Through a glass darkly: using behavior to assess pain. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 12, 61-74.
- Hansen B, E Hardie, G Carrol. 1997. Physiological measurements after ovariohysterectomy in dogs: what's normal?. *Appl Anim Behav Sci* 51, 101-109.
- Hansen B. 2000. Acute pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30, 899-916.
- Hardie E, B Hansen, G Carrol. 1997. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal?. *Appl Anim Behav Sci* 51, 111-128.
- Hellebrekers L. 2000. Pathophysiology of pain in animals and its consequence for analgesic therapy. En: Hellebrekers L (ed). *Animal Pain*. Van der Wess, Utrecht, Netherlands.
- Hellyer P. 2002. Objective, categorical methods for assessing pain and analgesia. En: Gaynor JS, Muir III W (eds). *Handbook of Veterinary Pain Management*. Mosby, St Louis.
- Henke J, W Erhardt. 2004. *Control del dolor en pequeños animales y mascotas*. Masson, Barcelona, España.

- Herzberg D. 2007. Comparación del efecto analgésico de lidocaína administrada mediante flushing intraperitoneal e infiltración en línea media ventral, muñón uterino y muñones ováricos en hembras caninas (*Canis lupus familiaris*) sometidas a ovariectomía. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Holton L, E Scott, A Nolan, J Reid, E Welsh, D Flaherty. 1998. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 212, 61-66.
- Ilkiw J. 2002. Anestesia inyectable en perros – Parte 1: Soluciones, dosis y administración. En: Gleed R, Ludders J (eds). *Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals*. International Veterinary Information Service, Ithaca New York (www.ivis.org), A1401.0702.ES.
- Ilkjaer S, Kl Petersen, J Brennum. 1996. Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *Br J Anaesth* 76, 829–834.
- Keates H, T Cramond, M Smith. 1999. Intraarticular and periarticular opioid binding in inflamed tissue in experimental canine arthritis. *Anesth Analg* 89, 409-15.
- Kehlet H, G Rung , T Callesen. 1996. Postoperative Opioid Analgesia: Time for a reconsideration?. *Journal of clinical anesthesia* 8, 441-445
- Kelly D, M Ahmad, S Brull. 2001. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities. *Can J Anesth* 48, 1000-1010.
- Kissin J, C Bright, E Jr. Bradley. 2000. The effect of ketamine on opioid-induced acute tolerance: can it explain reduction of opioid consumption with ketamine-opioid analgesic combinations? *Anesth Analg* 91, 1483-1488.
- Kitchell R. 1987. Problems in defining pain and peripheral mechanisms of pain. *J Am Vet Med Assoc* 191, 1195-1199.
- Klepstad P, A Maurset, E Moberg. 1990. Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur J Pharmacol* 187, 513–518.
- Ko M, H Lee, C Harrison, M Clark, H Song, N Naughton, J Woods, J Traynor. 2003. Studies of micro-, kappa-, and delta-opioid receptor density and G protein activation in the cortex and thalamus of monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 306, 179-86.
- KuKanich B, B Lascelles, M Papich. 2005. Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 28, 371-6.

- Labato M. 2002. Manifestaciones clínicas de enfermedad: paro y reanimación cardiopulmonar. En: Ettinger S, Feldman E (eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*. Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina.
- Laredo F, J Redondo, R Gómez, E Belda, J Cruz. 2001. La preanestesia: analgesia, inmovilización farmacológica, tranquilización y ansiólisis. *Consulta Difus Vet.* 9, 37-50.
- Lascelles B. 2000. Clinical Pharmacology of Analgesic Agents. En: Hellebrekers L (ed). *Animal Pain*. Van Der Wees, Utrecht, Netherlands.
- Lemke K. 2003. Farmacología. En: Thurmon J, Tranquilli W, Benson G. *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales*. Masson, Barcelona, España.
- Lemke K. 2004. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Can Vet J* 45, 405-413.
- Lessa M, E Rodrigues, & E Tibirica. 2004. Cardioprotective action of fentanyl in a model of central sympathetic overactivity in rabbits: antiarrhythmic and anti-ischemic effects. *Acta Anaesthesiol Scand* 48, 1115-1122.
- Lucas A, A Firth, G Anderson, J Vine y G Edwards. 2001. Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 218, 884-891.
- Mao J, D Price, D Mayer. 1995. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 62, 259-274.
- Markenson J. 1996. Mechanisms of chronic pain. *Am J Med* 101, 6-18.
- Martin W. 1984. Pharmacology of opioids. *Pharmacol rev* 35, 283-323.
- Mastrocinque S, D Fantoni. 2003. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 30, 220-228.
- Mather L, M Smith. 2001. Farmacología clínica y efectos adversos. En: Stein C. *Opioides en el dolor. Aspectos básicos y clínicos*. Masson, España.
- Mathews K, G Pettifer, R Foster, W McDonell. 2001. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofeno and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res* 62, 882-888.
- Mendes G, A Selmi. 2003. Use of a combination of propofol and fentanyl, alfentanil, or sufentanil for total intravenous anesthesia in cats. *J Am Vet Med Assoc* 223, 1608-1613.

- Mitchell A, M Fallon. 2002. A single infusion of intravenous ketamine improves pain relief in patients with critical limb ischaemia: results of a double blind randomised controlled trial. *Pain* 97, 275–281.
- Morton D, P Ghiffiths. 1985. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet. Rec* 116, 431–436.
- Muir W, J Hubell, R Skarda, R Bernaski. 2001. Farmacología de los anestésicos inhalatorios. En: Muir W, J Hubbell, R Skarda, R Bednarski (eds). *Manual de anestesia veterinaria*. Mosby. USA.
- Muir W. 2002a. Physiology and Pathophysiology of Pain. En: Gaynor J, Muir W (eds). *Veterinary pain management*. Mosby, St. Louis, EEUU.
- Muir W. 2002b. Drugs used to treat pain. En: Gaynor J, Muir W (eds). *Veterinary pain management*. Mosby, St. Louis, EEUU.
- Nolan, A. 2000. Pharmacology of analgesic drugs. En: Flecknell P, Waterman-Pearson A (eds). *Pain management in animals*. W. B. Saunders, London, England.
- Nolan A. 2002. SNC. Opioides. En: Botana L, Landoni M, Jiménez T (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Mc Graw-Hill Interamericana, España.
- Olson P, S Johnston. 1993. New developments in small animal population control. *J Am Vet Med Assoc* 202, 904–909.
- Ong CK-S, P Lirk, R Seymour. 2005. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg* 100, 757-773.
- Otero P, L Jacomet, D Pisera, M Rebuelto, R Hallu. 2000. Estudio preliminar de los efectos cardio-respiratorios del fentanilo en caninos anestesiados con halotano. *Arch. med. vet.* 32, 185-192.
- Otero P. 2004. Manejo del dolor agudo de origen traumático y quirúrgico. En: Otero P (ed). *Dolor: Evaluación y Tratamiento en Pequeños Animales*. Inter.-Médica Buenos Aires, Argentina.
- Paddleford R. 1999. Analgesia and Pain Management. En: Paddleford R (ed). *Manual of Small Animal Anesthesia*. 2ª ed. WD Saunders Co. Philadelphia, USA.
- Panda M, N Doshi, N Desbiens. 2003. Use of IM narcotic injections in hospitalized patients with IV access: causing pain to relieve pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 25, 297–299.

- Pascoe P. 2000. Perioperative pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30, 917-932.
- Patierno S, H Raybould, C Sternini. 2004. Abdominal surgery induces mu opioid receptor endocytosis in enteric neurons of the guinea-pig ileum. *Neuroscience* 123, 101-9.
- Pellegrino F. 2004. Organización funcional de las vías del dolor. En: Otero P (ed). *Dolor: Evaluación y Tratamiento en Pequeños Animales*. Inter-médica, Buenos Aires.
- Pereira J, A González. 2002. Principios generales de la anestesia. En: Botana L, Landoni M, Jiménez T (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Mc Graw-Hill Interamericana, España.
- Pisera D. 2004. Fisiología del dolor. En: Otero P (ed). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Inter-médica, Buenos Aires.
- Pypendop B. 2006. Pharmacokinetic principles for the design of infusion schemes. *Proceedings of the 9th World Congress of Veterinary Anaesthesiology*, september 12-16th – Santos – Brazil.
- Pypendop B, Ilkiw J. 2005. Pharmacokinetics of ketamine and its metabolite, norketamine, after intravenous administration of a bolus of ketamine to isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 66, 2034-2038.
- Reisine T, G Pasternak. 1996. Opioids analgesic and antagonists. En: Hardman J, Limbird L, (eds). *Goodman and Gilman's The pharmacological bases of the therapeutics*. McGraw-Hill, Nueva York.
- Riedel W, Neeck G. 2001. Nociception, pain, and antinociception: current concepts. *Z Rheumatol* 60, 404-15.
- Rivera M. 2008. Comparación del grado de algesia postquirúrgica en hembras caninas (canis familiaris) sometidas a ovariectomía con distintos tiempos de manipulación quirúrgica. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Salazar V. 2006. Comparación del efecto analgésico preventivo de ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam en perras sometidas a ovariectomía. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Sandoval O. 2007. Analgesia preventiva en hembras caninas sometidas a ovariectomía: comparación del efecto analgésico de morfina y tramadol. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Savage S. 1999. Opioid therapy of chronic pain: Assessment of consequences. *Acta Anaesthesiol Scand* 43, 909-917.

- Scheller M, J Bufler, I Hertle. 1996. Ketamine blocks currents through mammalian nicotinic acetylcholine receptor channels by interaction with both the open and the closed state. *Anesth Analg* 83, 830–836.
- Schumacher M, AI Basbaum, WL Way. 2004. Opioid analgesics & antagonists. En: Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology*. McGraw Hill, New York.
- Seliskar A, A Nemeč, T Roskar, J Butinar. 2007. Total intravenous anaesthesia with propofol or propofol/ketamine in spontaneously breathing dogs premedicated with medetomidine. *Vet Rec* 160, 85-91.
- Slingsby L, A Waterman-Pearson. 1998. Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet Rec* 143, 185-189.
- Slingsby L, AE Waterman-Pearson. (2000). The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy- a comparison between pre- or post-operative administration. *J Am Vet Med Assoc* 69, 147-152.
- Subramaniam K, B Subramaniam y R Steinbrook. 2004. Ketamine as Adjuvant Analgesic to Opioids: A Quantitative and Qualitative Systematic Review. *Anesth Analg* 99, 482-495.
- Sumano O, L Ocampo. 1997. Neuroleptoanalgesia. En: Sumano O, L Ocampo (eds). *Farmacología veterinaria*. Mc Graw Hill Interamericana, Ciudad de México.
- Steagall P, F Teixeira, B Minto, D Campagnol, M Corrêa. 2006. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 229, 522-527.
- Tabacchi D, S Mastrocinque. 2004. Analgesia preventiva. En: Otero P (eds). *Dolor: Evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Inter-médica, Buenos Aires, Argentina.
- Taylor P. 2007. Hipertermia. En: Ettinger S y Feldman (eds) *Tratado de Medicina Interna Veterinaria*.
- Thibaut J, T Rivera, F Ahumada. 2002. Anestesia intravenosa en perros mediante el uso de propofol en dosis única, premedicado con acepromacina-atropina y xilazina-atropina. *Arch Med Vet* 34, 25- 35.
- Thurmon J, W Tranquilli, G Benson. 2003. El dolor perioperatorio y su control. En: Thurmon J, Tranquilli W, Benson G (eds). *Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales*. Masson, Barcelona, España.
- Tranquilli W, K Grimm, L Lamont. 2001. Fármacos analgésicos. En: Tranquilli W, Grimm K, Lamont L (eds). *Tratamiento del Dolor en Pequeños Animales*. Multimédica Gráfica In S.A. Madrid, España.

- Tresguerres J, E Aguilar, M Cachofeiro, D Cardinali, P Gil, V Lahera, J Martinez, F Mora, R Rodríguez, M Romano, J Tamargo, P Zarco. 2000. Fisiología Humana. MacGraw-Hill Interamericana, Madrid.
- Urban M, G Gebhart. 1999. Central mechanisms in pain. *Med Clin North Am* 83, 585–596.
- Valverde C, K Mama, C Kollias-Baker, E Steffey, J.D Baggot. 2000. Pharmacokinetics and cardiopulmonary effects of fentanyl in isoflurane anesthetized rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Am J Vet Res* 61, 931-934.
- Wagner A. 2002. Opioides. En: Gaynor J, Muir W (eds). *Handbook Of Veterinary Pain Management*. Mosby, St. Louis, EEUU.
- Wagner A, J Walton , P Hellyer, J Gaynor, K Mama. 2002. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 221, 72-75
- Waterman-Pearson A, R Jones, H Bustamante. 2003. Curso de anestesia y manejo del dolor en pequeños animales. *Libro de resúmenes*. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Wetmore L. 2006. Options for Analgesia in Dogs. En: Gleed R, Ludders L (eds.). *Recent Advances in Veterinary Anesthesia and Analgesia: Companion Animals*. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org) A1404.0906.
- Wittke C. 2007. Analgesia preventiva en hembras caninas sometidas a ovariectomía: comparación del efecto analgésico de morfina y ketorolaco. *Memoria de titulación*, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.
- Wright M. 1982. Pharmacology effects of ketamine and its use in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc* 180, 1462-1471.

8. ANEXO

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 para la 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 Waterman-Pearson y col (2003), utilizada por Belmar (2004), Salazar (2006), Herzberg (2007) Wittke (2007), Sandoval (2007) y Rivera (2008) tipo escala de valoración numérica (EVN) multifactorial.

Parámetro	Respuesta	Puntaje
1. Postura (dentro del canil):	- Normal y relajado	0
	- Rígido	1
	- Curvado, tenso	2
	- Postura anormal(*)	3
2. Actividad locomotriz	- Tranquilo, durmiendo	0
	- Inquieto (andar en círculos)	1
	- Posición en decúbito o de pie intermitente	2
	- Imposibilitado de sentarse, muy excitado	3
3. Vocalización	- Ninguna	0
	- Quejidos intermitentes	1
	- Quejidos constantes	2
	- Lloriqueo fuerte	3
4. Atención a la herida	- Ignorándola	0
	- Mirándola	1
	- Lamiéndola	2
	- Mordiéndola	3
5. Comportamiento	- Contento	0
	- Evitando moverse	1
	- Agresivo	2
	- Deprimido, poca respuesta al acercarse, sentado al final del canil, sin movimientos de la cola.	3
6. Respuesta a la manipulación de la herida:	- Sin respuesta.	0
	- Cuidando el sitio de la herida al tratar de examinar.	1
	- Se queja, arremete producto del severo dolor.	2
	- Gira, gruñe, tensa los músculos.	3
7. Signos fisiológicos (frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria):	- Normales	0
	- Aumentados en un 50% (**)	1
	- Aumentados en un 100%(**)	2

(*) Se considerará como postura anormal:

- Decúbito lateral con los miembros extendidos cuidando el abdomen
- Posición fetal cuidando el abdomen
- Posición de misionero (rezo)
- Sentado evitando el decúbito aún cuando se observara agotado
- De pie inmóvil

(**) En comparación con el valor obtenido en el examen preanestésico.

9. AGRADECIMIENTOS

Mis más sinceros agradecimientos:

A Sebastian Galecio, patrocinante y amigo, gracias por la gran colaboración en este trabajo.

A mis padres, gracias por estar siempre a mi lado y por haber sido capaces de abandonar tierras australes, y acompañarme en este sueño hecho realidad.

A mi hermano, por ser más que un hermano un amigo.

A mis amigos Angelo Espinoza, Bárbara Henning, Cecilia Crisóstomo, Cinthia Díaz, Laura Trapp, Mary Ann Hausdorf, Marisel Uribe, Nicolás Porras, Paula Troncoso y Pablo Palma, gracias por estar ahí en el momento indicado, entregándome alegría cuando hubo que reír y un hombro cuando hubo que llorar; así mismo quiero agradecer a Carlos Madrid, por ser mi compañero, amigo y un gran hombre.

A quienes colaboraron en este trabajo: Angelo Espinoza, Cinthia Díaz, Daniel Herzberg, Laura Trapp, Loreto Jarufe, Marisel Uribe, Osvaldo Sandoval y Mirela Noro, gracias por aportar un granito de arena y especialmente a Natalia Ciudad, por su generosidad y compañía en largas noches de evaluación.

A mis compañeros y amigos del Hospital Veterinario, durante mi residencia 2007/2008, gracias por hacer de mi residencia una etapa inolvidable y por todos los conocimientos adquiridos, y especialmente al Dr. Marcelo Mieres.

A mis amigos magallánicos Johanna Gómez, Mizzina Velásquez y Carlos Ulloa, quienes ocupan un lugar importante en mi vida y especialmente a Pamela Gallardo, uno de los pilares en mi vida profesional.

Y finalmente a mi gran y amada Familia Magallánica Ojeda Gallardo, gracias por haber tenido parte de sus corazones más en Valdivia que en Punta. Arenas, los amo.