



FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y AGRONOMÍA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
Carrera Medicina Veterinaria

**EVALUACIÓN DE VARIABLES FISIOLÓGICAS DE 3 PROTOCOLOS
DE ANALGESIA PREVENTIVA A BASE DE TRAMADOL,
CARPROFENO Y EN SU CO-ADMINISTRACIÓN EN PERRAS
SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA FACULTATIVA.**

Trabajo de titulación presentado en
conformidad a los requisitos para obtener el
título de Médico veterinario

Profesor guía: Natalia Ciudad Gatica

TIHARE ELSA CONTRERAS ÁLVAREZ

SANTIAGO – CHILE

2019

AGRADECIMIENTOS

A Dios, que me da la fortaleza para seguir adelante.

A mi familia que siempre me apoyó y ayudó a salir adelante, y especialmente a mi hermana, que siempre me brindó su cariño, paciencia y me ánimo a nunca dejar este camino a pesar de las dificultades, y mis sobrinos Diego, Belén y Antonella que siempre me dan su energía y alegría.

A mi profesora guía la doctora Natalia Ciudad que me permitió ser parte de este proyecto y que dispuso su tiempo y conocimientos para el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros y amigos Aligiheri Contreras y Denisse Bustos por su apoyo, cariño y optimismo durante estos años de carrera que han sido difíciles, pero hemos logrado llegar hasta el final.

A la doctora Paola López por ser un gran apoyo al realizar mi práctica en su clínica y poder realizar el presente estudio, además de entregar sus conocimientos y su tiempo.

A mis docentes los cuales contribuyeron a mi formación profesional y que siempre estaban dispuestos a ayudar: Dra. Daniela Valdés, Dra. María Margarita Jara, Dra. María Paz Iturriaga, Dr. Patricio García, Dr. Engilberto Vásquez y el Dr. Claudio Galleguillos.

RESUMEN.

Para el tratamiento de alivio del dolor, existen diversos fármacos capaces de producir analgesia, entre ellos encontramos los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), opioides, co-analgésicos, anestesia loco-regional y analgesia multimodal.

El objetivo del presente estudio fue evaluar y comparar tres protocolos carprofeno, tramadol y su co-administración previo a la cirugía, por vía subcutánea, en hembras caninas sometidas a ovariohisterectomía facultativa.

Fue un estudio doble ciego con 30 hembras caninas, sin distinción de raza, de 1 a 6 años de edad, con pesos entre 5 a 15 kg, las cuales fueron divididas aleatoriamente en grupos de 10 individuos cada uno, según el protocolo analgésico a utilizar en la premedicación: Grupo carprofeno: 4.4 mg/kg s.c., grupo tramadol: 5 mg/kg s.c. y grupo carprofeno+tramadol: 2.2 mg/kg s.c. y 3,6 mg/kg s.c. respectivamente. Durante el examen clínico general se evaluó a los individuos como pacientes ASA I. El grado de algia de las pacientes fue analizado midiendo sus constantes fisiológicas cada 5 minutos desde el inicio de la mantención anestésica hasta 30 minutos post extubación. Se realizó un análisis de varianza no paramétrico de Kruskal Wallis. Se consideró significativo un valor de $P < 0,05$. Se utilizó un software estadístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versión 22.0 (IBM).

Los tres protocolos presentaron frecuencias cardíacas y respiratorias, saturación de oxígeno y temperaturas en rango normal para la especie canina, sin embargo, sólo la frecuencia cardíaca presentó diferencia estadística significativa ($P > 0,05$).

Se concluye que los tres protocolos son efectivos usados de forma preventiva, ya que poseen una similar respuesta analgésica postquirúrgica de acuerdo a la evaluación de variables fisiológicas.

Palabras clave: Dolor, postoperatorio, analgesia, multimodal, preventiva, tramadol, carprofeno, ovariohisterectomía, perros.

ABSTRAC

For the treatment of pain relief, there are several drugs capable of producing analgesia, among them we find non-steroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs), opioids, co-analgesics, loco-regional anesthesia and multimodal analgesia.

The objective of the present study was to evaluate and compare three protocols Carprofen, Tramadol and co-administration, administered prior to surgery, subcutaneously, in canine females subjected to facultative ovariohysterectomy.

It was a double blind study with 30 canine females, without distinction of race, from 1 to 6 years of age, with weights between 5 to 15 kg, which were randomly divided into groups of 10 individuals each, according to the analgesic protocol to be used in premedication: carprofen group: 4.4 mg / kg sc, tramadol group: 5 mg / kg sc and carprofen + tramadol group: 2.2 mg / kg s.c. and 3.6 mg / kg s.c. respectively. During the general clinical examination, the individuals were evaluated as ASA I patients. The degree of algesia of the patients was analyzed by measuring their physiological constants every 5 minutes from the start of the anesthetic maintenance until 30 minutes after extubation. We performed a nonparametric variance analysis of Kruskall Wallis. A value of $P < 0.05$ was considered significant. Statistical software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0 (IBM) was used.

The three protocols presented respiratory and cardiac frequencies, oxygen saturation and temperatures in the normal range for the canine species, however, only the heart rate showed significant statistical difference ($P > 0.05$).

It is concluded that both the three protocols are effective used preventively, since they have a similar postoperative analgesic response according to the evaluation of physiological variables.

Key words: Pain, postoperative, analgesia, multimodal, preventive, tramadol, carprofen, ovariohysterectomy, dogs.

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.	4
2. Dolor	5
2.2. Clasificación del dolor.	6
2.3. Fisiopatología del dolor	7
2.4. Neurotransmisores y neuromoduladores de la nocicepción	8
2.5. Modulación de la percepción dolorosa	9
2.6. Tratamiento farmacológico del dolor	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
2.7. Interacciones Farmacológicas	16
III. OBJETIVOS.	18
3.1. Objetivo General.	18
3.2. Objetivos Específicos	18
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.	19
V. RESULTADOS	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
VI. DISCUSIÓN	29
VII. CONCLUSIÓN	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
VIII. BIBLIOGRAFÍA.	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
IX. ANEXOS.	37

INTRODUCCIÓN.

El manejo del dolor en medicina veterinaria, es cada vez más importante y se considera parte substancial del tratamiento de cualquier patología que curse con injuria tisular y de manera subsecuente, la aparición de dolor. Las razones para tratarlo son múltiples, entre ellas que favorece la recuperación, acelera la reparación de los tejidos y otorga bienestar y buena calidad de vida al paciente.

Las estrategias de control y manejo del dolor son extrapoladas de la medicina humana, utilizando los mismos o similares agentes analgésicos, como los opioides, AINEs, co-analgésicos, anestesia loco-regional y analgesia multimodal. Todos estos métodos se pueden aplicar a los animales, ya que ellos poseen mecanismos neuronales para la percepción del dolor, similares a los de los seres humanos.

Para el manejo del dolor leve en medicina veterinaria se utilizan AINEs, como el ketoprofeno, meloxicam, carprofeno (entre otros); para el dolor leve a moderado, se adicionan analgésicos opioides como la morfina, fentanilo y tramadol; y casos de dolor crónico o neuropático, se utilizan además de los fármacos anteriores co-analgésicos como la ketamina, gabapentina, lamotrigina, amitriptilina y lidocaína entre otros. Sin embargo, en la práctica clínica de pequeños animales en medicina veterinaria, el tramadol y carprofeno son fármacos de elección en el manejo de dolor agudo, post-operatorios por su eficacia, potencia analgésica, mínimos efectos adversos, fácil acceso, y por ser más económicos.

Por otro lado, la investigación sobre analgesia preventiva se encuentra en pleno apogeo, ya que recién hace 15 años se conoce la fisiopatología del dolor, reconociendo que éste tiene impacto perjudicial sobre el paciente. Actualmente, se han desarrollado diversos estudios que analizan tanto los fármacos como los métodos utilizados para prevenir el dolor postquirúrgico, como también estudios comparativos entre pacientes sometidos a protocolo de analgesia prequirúrgica y otros bajo los métodos habituales prequirúrgicos.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El manejo del dolor en medicina veterinaria es cada vez más importante y se considera parte substancial del tratamiento de cualquier patología que curse con injuria tisular y de manera subsecuente la aparición de dolor. Las razones para tratarlo son múltiples, entre ellas es que favorece la recuperación, acelera la reparación de los tejidos y otorga bienestar y buena calidad de vida al paciente (Flecknell, 2008).

En las últimas décadas la sociedad ha aumentado su preocupación por el bienestar de los animales, donde el control del dolor y el sufrimiento son los tópicos de interés. Debido a la presión ejercida en algunos países en lo relevante al bienestar y dolor de los animales, tanto de compañía como de producción, los gobiernos se han visto obligados a crear leyes destinadas a la protección y resguardo del bienestar animal (Rollin, 2002).

El artículo 50° del Código de Ética del Colegio Médico Veterinario de Chile señala que es deber del médico veterinario buscar y aplicar las técnicas y métodos, así como actualizar, en forma permanente, sus conocimientos destinados a disminuir el sufrimiento de los animales. Al igual que los humanos, los animales también poseen derechos, dentro de los cuales se encuentra la libertad de hambre y sed, protección ante depredadores, atención médica, libertad de sufrimiento innecesario y muerte humanitaria. El inadecuado tratamiento del dolor en los animales no sólo es un problema ético, sino que también disminuye la calidad de vida del paciente y la sobrevivencia de éste. El dolor afecta numerosos aspectos de la salud física, desde la capacidad de regeneración de las heridas hasta la respuesta inmune, e incluso pudiendo causar la muerte del animal (Rollin, 2002).

Las estrategias de control y manejo del dolor son extrapoladas de la medicina humana utilizando los mismos o similares agentes analgésicos, como los opioides, AINEs, co-analgésicos, anestesia loco-regional y analgesia multimodal. Todos estos métodos se pueden aplicar a los animales, ya que ellos poseen mecanismos neuronales para la percepción del dolor son similares a los seres humanos (Livingston, 2010).

Para el manejo del dolor leve en medicina veterinaria se utilizan AINEs como el ketoprofeno, meloxicam, carprofeno (entre otros) para el dolor leve a moderado se adicionan analgésicos opioides como la morfina, fentanilo y tramadol (Hellyer et al.,2007) y casos de dolor crónico o neuropático se utilizan además de los fármacos anteriores co-analgésicos como la ketamina, gabapentina, lamotrigina, amitriptilina y lidocaína entre otros (Dworkin & O'Connor, 2010), (Pachman et al.,2011). Sin embargo, en la práctica clínica de pequeños animales en medicina veterinaria el tramadol y carprofeno son fármacos de elección en el manejo de dolor agudo y post-operatorios por su eficacia, potencia analgésica, mínimos efectos adversos, fácil acceso, y por ser más económicos (Vasseur et al., 1995).

En el presente estudio se evaluará la calidad de analgesia existente entre la asociación de tramadol y carprofeno utilizando la medición de las constantes fisiológicas que permitirá determinar el tipo de interacción entre estos fármacos.

2. Dolor

La IASP (Asociación Internacional para el Estudio del dolor) define al dolor como una “Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular existente o potencial o descrito en términos de ese daño” (Bonica, 1990). El dolor es principalmente un mecanismo de protección al organismo: este aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido y hace que el individuo reaccione eliminando o alejándose del estímulo doloroso (Le Bars et al.,2001).

Hoy en día, entendemos el dolor como la integración de tres componentes

- a) Componente sensitivo, que hace referencia al impulso desencadenado desde los receptores periféricos de dolor.
- b) Componente cognitivo, que se relaciona con el aprendizaje cultural, entorno social y experiencias previas respecto al dolor, y con las conductas que se asocian a éste.
- c) Componente emotivo-afectivo, que hace referencia a las emociones frente a un impulso doloroso y la manera en que éstas puedan influir en la interpretación del mismo (Paeile & Saavedra, 1997), (Gomez &González, 2001).

La percepción final del dolor es consecuencia de la integración de estos tres componentes, y depende de la contribución relativa de uno u otro, de la persona y del tipo de dolor (Bonica, 1977).

2.2. Clasificación del dolor.

Existen múltiples clasificaciones del dolor, siendo las más utilizadas aquellas basadas en su evolución y en su naturaleza, ya que ellas al tener implicancias de tipo diagnóstico y terapéutico quizás sean las de mayor importancia clínica. Existen también, otras formas de clasificar de acuerdo a: su etiología, mecanismos patológicos, sintomatología y función biológica (Paeile & Saavedra, 1997), (Gomez &González, 2001).

2.2.1. Según duración o evolución.

- a) Dolor Agudo: es aquel que comprende el lapso estimado para que los tejidos sanen, considerándose como norma un tiempo máximo de 3 a 6 meses. El dolor agudo constituye un mecanismo fisiológico útil, necesario y protector, puesto que evita estímulos dañinos, mediando reflejos de protección para limitar el daño e iniciando los procesos de reparación (Bonica, 1990).
- b) Dolor Crónico: es aquel que persiste más allá del tiempo necesario para que los tejidos sanen, incluso posterior a la eliminación de la causa. Este dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo, pero grandes efectos psicológicos y conductuales. En la mayoría de los casos, se le atribuyen causas de tipo neurológica, endocrina e inclusive genéticas. Este tipo de dolor constituye un problema de salud pública, debido a los problemas que genera a quien lo padece en términos de calidad de vida, capacidad para desenvolverse en el medio, ausentismo laboral, etc, (Bonica, 1990).

2.2.2. Según Características Somato sensoriales.

- a) Dolor epicrítico: es superficial, de localización precisa y delimitada por el paciente, quien lo puede describir como punzante, lacerante, quemante, opresivo o fulgurante.
- b) Dolor protopático: es difuso, mal localizado por el paciente y referido en varios cuadros clínicos. En relación a su etiología, ésta puede ser traumática, genética, infecciosa, inflamatoria, etc. (Paeile & Saavedra, 1997).

2.2.3. Según Etiología.

- a) Dolor Nociceptivo: Se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral, y es la reacción normal frente a dicha lesión.
- b) Dolor Somático: Su origen se encuentra a nivel de piel, músculos, ligamentos, articulaciones o huesos. Es bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y no suele acompañarse a reacciones vegetativas.
- c) Dolor Visceral: Su característica es ser difuso, extendiéndose a otros territorios alejados del órgano lesionado; por lo tanto, es referido y se acompaña frecuentemente a reacciones vegetativas (Gomez & González, 2001), (Bonica, 1977).
- d) Dolor Neuropático: La lesión primaria se ubica en el sistema nervioso, lo cual desencadena el episodio doloroso. Se produce por anomalías funcionales o estructurales en el sistema nervioso periférico (SNP) o central (SNC), lo que ocasiona descargas espontáneas y paroxísticas que son interpretadas como dolor. Se presenta como una sensación basal dolorosa o quemante, con hiperalgesia y alodinia (dolor producido por un estímulo que normalmente no lo produce) (Bonica, 1977), (Ito et al., 2001).
- e) Dolor Psicógeno: Es un dolor que puede ser atribuido a factores psicológicos, pues no tiene causal somática claramente identificable (Turk & Okifuji, 2001).
- f) Dolor oncológico: Es atribuido a una neoplasia y su intensidad dependerá del sitio de origen del tumor, estadio de la enfermedad, evaluación del dolor, tratamiento empleado y de otras variables. Su origen es multifactorial, ya que en este incide el propio cáncer, los efectos adversos de los tratamientos empleados para combatirlo (quimioterapia, radioterapia y cirugía), los problemas emocionales que conlleva un diagnóstico de cáncer (depresión, ansiedad, enfado, indignación, entre otros) y dolores relacionados con otras patologías (artritis, ciática). El dolor cuando permanece constante en el tiempo e influye negativamente en la calidad de vida del paciente (MINSAL, 2005).

2.3. Fisiopatología del dolor

De forma muy general, se puede decir que para percibir un dolor se necesita:

- a) Una estructura periférica que actúe como receptor
- b) Una sinapsis en la médula espinal

- c) Vías de conducción desde la médula espinal hasta los centros superiores como bulbo, di encéfalo y corteza.
- d) Vías descendentes desde los centros superiores como tálamo y núcleos reticulares, a la médula (Paeile & Saavedra, 1997). El componente fisiológico del dolor se denomina nocicepción, que corresponde al proceso de transducción, transmisión y modulación de las señales nerviosas que se generan en respuesta a un estímulo nocivo y que son enviadas al sistema nervioso central (SNC), resultando en la percepción consciente del dolor (Lamont et al., 2000). Una forma simple de esquematizar este sistema es graficarlo como una cadena de tres neuronas. Una de primer orden que se ubica en la periferia y que proyecta su axón hacia la médula espinal. Una neurona de segundo orden que asciende por la médula y una de tercer orden que se proyecta hasta la corteza cerebral (Guirimand, 2003).

2.4. Neurotransmisores y neuromoduladores de la nocicepción

El dolor se inicia con la activación de los receptores periféricos por estímulos traumáticos, inflamatorios, térmicos o infecciosos, los que producen la liberación de mediadores. La liberación de sustancia P tiene un papel importante en el origen del estímulo electroquímico. Luego median la histamina producida por los mastocitos, y la serotonina, proveniente de las plaquetas, cuya liberación desencadena la síntesis de prostaglandinas, especialmente PGE₂, de los leucotrienos LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Las prostaglandinas actúan principalmente sensibilizando las neuronas, lo que facilitaría la acción de aminoácidos excitatorios como el glutamato. También se estimula la síntesis de bradicinina, junto con iones potasio e hidrógeno. Se ha demostrado que la estimulación de las fibras aferentes propioceptivas conlleva un aumento del potasio extracelular, lo que facilita la despolarización de las terminaciones nerviosas, especialmente las terminaciones libres. El aumento de iones de hidrógeno disminuye el pH, facilitando el dolor (Paeile & Saavedra, 1997).

El impulso doloroso se propaga por el axón de la neurona T, que libera en su terminación dendrítica sustancia P y glutamato, neurotransmisores que despolarizan la segunda neurona. La neurona periférica también puede liberar otras sustancias que se consideran neuromoduladores, como la somatostatina (SS), péptido vasoactivo intestinal (VIP), colecistocinina (CCK),

ocitocina, galanina y angiotensina II. También se encuentran altas concentraciones de glutamato en la sinapsis de la primera neurona, lo que producen una rápida despolarización. Posteriormente es recaptado al terminal presináptico. En esta región se encuentra gran número de receptores a N-metil-D-aspartato (NMDA) y otros no NMDA. De igual manera se ha encontrado ácido gama-aminobutírico (GABA), cuyo precursor es el ácido glutámico. La evidencia indica que GABA actúa como inhibidor presináptico (Paeile & Saavedra, 1997).

2.5. Modulación de la percepción dolorosa

Existen varios circuitos neuronales de tipo modulador que tiene por función regular la percepción del dolor. Estos circuitos se encuentran en varios niveles del sistema nervioso, por lo que las vías nociceptivas aferentes son moduladoras de forma permanente por sistemas reguladores situados en distintos niveles del SNC. El primer nivel de modulación se encuentra en la médula espinal, donde las conexiones que se establecen entre las fibras aferentes nociceptivas y las fibras aferentes no nociceptivas controlan la información nociceptiva que se transmite hacia los centros nerviosos superiores. Este primer circuito modulador se conoce como la Teoría del Umbral del Dolor o de la Puerta de control de Wall y Melzack, según la cual el dolor es la resultante del equilibrio de la actividad de las fibras aferentes nociceptivas y no nociceptivas. A las láminas I y V del cuerno dorsal medular llegan estímulos de fibras nociceptivas ($A\delta$ y C) y fibras no nociceptivas ($A\alpha$ y β). Las fibras $A\beta$ activan interneuronas inhibitorias de la lámina II, que inhiben la descarga de las neuronas de la lámina V y, por consiguiente, la salida de la información nociceptiva (Puerta cerrada). Las fibras $A\delta$ y C producen la excitación de las neuronas de la lámina V y al mismo tiempo inhiben a las interneuronas inhibitorias de la lámina II, lo que permite la salida de la información nociceptiva (Puerta abierta) (Vilallonga, 2002).

La teoría de la puerta de control ha sufrido varias modificaciones posteriores, y en la actualidad se considera que la inhibición de la transmisión del dolor se produce tanto por fibras aferentes presinápticas como postsinápticas periféricas, y también por fibras descendentes que se originan en los niveles centrales del sistema nervioso (Perena et al., 2000).

A nivel central existen sistemas inhibitorios descendentes para el control de dolor. Las vías descendentes se originan en la sustancia gris periacueductal, la formación reticular y el núcleo

magno del rafe. Los axones de estas vías actúan presinápticamente en las neuronas aferentes primarias y postsinápticas en las neuronas de segundo orden o en las interneuronas (Perena et al., 2000).

Estas vías ejercen su efecto antinociceptivo por mecanismos α_2 -adrenérgicos, serotoninérgicos y mediante los receptores opioides. La norepinefrina interviene en la inhibición del tracto descendente de la sustancia gris hacia el núcleo magno del rafe y hacia la formación reticular. Las fibras serotoninérgicas producen inhibición de las neuronas del asta dorsal, mientras que el sistema opioide actúa por medio de péptidos opioides endógenos de los que se han aislado tres tipos principales, con mayor o menor afinidad a los diversos receptores: MOR (μ), DOR (δ), KOR (κ) y NOR, encefalinas, β -endorfinas y dinorfinas (Waldhoer et al., 2004).

2.6. Tratamiento farmacológico del dolor

2.6.1. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs han sido utilizados ampliamente para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Comprenden un gran número de medicamentos de estructura química diferente, pero que tienen en común su actividad terapéutica, así como efectos adversos a distintos niveles. Generalmente corresponden a ácidos orgánicos débiles que pueden presentar uno o más de los siguientes efectos principales:

- Analgésicos
- Antiinflamatorios
- Antipiréticos
- Antiagregantes plaquetarios

Actualmente hay evidencia que la COX-2 juega un rol importante en el cáncer gástrico, de colon, Alzheimer, eventos trombóticos, Parkinson y ovulación, por lo que los AINEs, tendrían una participación en la evolución de dichas patologías. Cada fármaco presenta un diferente grado de eficacia para cada una de las diferentes acciones terapéuticas. Su mecanismo de acción se produce mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, al actuar sobre las enzimas ciclooxigenasas (COXs) (Warner & Mitchell, 2004).

La familia de los prostanoides se compone de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, los que actúan como mediadores lipídicos de procesos fisiológicos y patológicos. Son sintetizados a partir del ácido araquidónico, el que es removido de las membranas celulares por la acción de fosfolipasas (PLA₂) cuando las células son activadas por trauma mecánico, citocinas y/o factores de crecimiento. Luego el ácido araquidónico es convertido, por acción de la ciclooxigenasa (COX), en prostaglandina G₂ (PGG₂) y luego en PGH₂, las que después se transforman, mediante la prostaglandina-sintasa, en variados productos como prostaciclina, tromboxano A₂ (TXA₂) y prostaglandinas D₂, E₂ y F₂, las que tienen una importante participación en la homeostasis celular, así como en la mediación de la respuesta inflamatoria (Warner & Mitchell, 2004).

Hoy se sabe que existen por lo menos tres tipos de isoformas de enzima COX: COX-1, COX-2 y COX-3. La COX-1 es una enzima constitutiva, responsable de la síntesis de prostanoides en cantidades necesarias para mantener la homeostasis del organismo, encontrándose expresada en casi todas las células, siendo la isoforma constitutiva dominante de las células en el epitelio gástrico, constituyendo la principal fuente de prostaglandinas citoprotectoras.

La COX-2, en cambio, se encuentra, expresada en forma constitutiva en algunos tejidos, como en algunas zonas de los riñones y encéfalo, pero aumenta su concentración hasta 20 veces ante un estímulo nocivo, contribuyendo de forma directa con la hiperalgesia e inflamación, por lo que se la conoce como “inducible” (Warner & Mitchell, 2004).

La COX-3, también conocida como COX-1b, es una enzima que se sintetiza a partir del mismo gen de la COX-1, al que se adiciona el intron 1 del ARNm. Se encuentra en el corazón y principalmente en el cerebro. Presenta acciones analgésicas y antipiréticas al actuar en el hipotálamo (Bertram, 2001).

Los inhibidores selectivos de COX-2 también han recibido la denominación de “aspirinas mejoradas” y no están asociadas a los efectos colaterales de los AINEs convencionales (Warner & Mitchell, 2004). Esta afirmación se basa en la premisa de que los inhibidores de COX-2 no interferirían con las funciones fisiológicas relacionadas con COX-1. La toxicidad asociada a la terapéutica con AINEs se debe, principalmente, a la inhibición de COX-1, mientras que los efectos terapéuticos beneficiosos derivan de la inhibición de la enzima inducible COX-2. Los

compuestos que inhiben de manera selectiva a COX-2 son analgésicos y antiinflamatorios, y presentan menor toxicidad gástrica y renal, las que normalmente se asocian al uso de los AINEs. Existe considerable evidencia con respecto a que los inhibidores selectivos COX-2 causan significativamente menos complicaciones gastrointestinales que los AINEs no selectivos. Asimismo, debido a que la única isoforma presente en las plaquetas es COX-1, los inhibidores selectivos de COX-2 no tendrían que tener implicancias sobre la hemostasia (Mc Murray & Brater, 2001).

Entre los efectos adversos que se pueden presentar con la administración de los AINEs, tienen una mayor probabilidad de ser más grave a medida que aumenta la edad del paciente. Dentro de estos efectos no deseados podemos encontrar efectos gastrointestinales como náuseas, anorexia, dispepsia, dolor abdominal, úlceras gástricas, hemorragias digestivas y diarrea. Renales como disminución en el flujo renal y la filtración glomerular produciendo retención de sodio, agua y potasio. A nivel de SNC los salicilatos en dosis altas pueden producir tinnitus y pérdida de la audición y, en los ancianos, confusión y complicaciones neuropsiquiátricas. Entre los efectos hematológicos, se produce la inhibición de la activación plaquetaria, propensión a la aparición de hematomas, mayor riesgo de hemorragias. Aunque casi todos los AINEs se han asociado a daño hepatocelular, los dos fármacos que más comúnmente se relacionan a toxicidad son la aspirina y el paracetamol a dosis no terapéuticas (Bertram, 2001).

No se recomienda la administración de AINES durante el embarazo ya que prolonga de la gestación y puede inhibir el parto al disminuir las contracciones uterinas por bloqueo de la COX-1, también se describe cierre prematuro del ducto arterioso e inducir hipertensión pulmonar persistente en el recién nacido, por el mismo bloqueo. Inhiben la agregación plaquetaria aumentando el tiempo de sangrado, excepto el paracetamol, provocando hemorragia por interferir con la función antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por falla medular. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad desde una rinitis vasomotora, edema angioneurótico, anafilaxia, hiperemia, urticaria generalizada, asma bronquial, edema laríngeo, hipotensión llegando a un choque anafiláctico (Bertram, 2001).

2.6.1.1. *Carprofeno*

Carprofeno es un antiinflamatorio no esterooidal, el cual fue formulado originalmente por Pfizer® para uso humano, sin embargo, fue desplazado por ibuprofeno ya que este tenía una potencia analgésica mucho mayor por lo cual carprofeno permaneció solo 10 años en el mercado (1985 y 1995) sin embargo, fue aprobado por la FDA en el año 1996 para su uso en medicina veterinaria como comprimido y solución inyectable. Su principal indicación es como analgésico y antiinflamatorio en casos de osteoartritis y enfermedades crónicas que cursen con dolor (Fox & Johnston, 1994).

El Carprofeno, es un potente antiinflamatorio no esterooidal, y se ha estudiado su capacidad para proveer analgesia preventiva en perros, en los cuales se ha observado que es tan eficaz como algunos opioides, pero con la ventaja de que su efecto es más duradero y sin signos de sedación (Lascelles & Butterworth, 1994), (McKellar & Delatour, 1994), (Vasseur & Johnson, 1995). Es un inhibidor reversible de la ciclooxigenasa (COX) con acción más selectiva sobre la ciclooxigenasa 2 (COX2) la cual interviene en el alivio del dolor y la inflamación (Vasseur & Johnson, 1995). Además, a diferencia de otros AINEs, no incrementa el tiempo de sangrado (Grisneaux & Pibarot, 1999) ni afecta de manera significativa en funcionamiento renal durante o después de la anestesia (Lizarraga, 2001). Es un miembro de un grupo de los ácidos 2-arilpropiónicos, al igual que el naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno, sin embargo, carprofeno posee un átomo de carbono asimétrico y se presenta con 2 enantiómeros: R (-) y S (+). El producto comercial se vende como una mezcla (50:50) de ambos enantiómeros, los cuales no sufren bioinversión (Nolan & Reid, 1993).

Al parecer el metabolismo hepático que sufren ambos enantiómeros en el perro (conjugación con ácido glucorónico) es muy similar (Ko & Iyabiyashi), pero al ser eliminado con la bilis, el S(+) carprofeno es el único que sufre recirculación enterohepática (34% de la dosis terapéutica administrada vía intravenosa), tal vez porque el R(+) carprofeno forma epímerosisoglucoronidos resistentes a la glucoronidasa 56, lo que hace que el isómero S(+) permanezca más tiempo en el organismo y posiblemente sea el responsable de la mayor acción biológica del fármaco, como se ha demostrado con otros compuestos del grupo de los ácidos 2-arilpropiónicos (Buritova & Besson, 1998).

A la fecha se considera que el carprofeno es el AINE más seguro para utilizar en perros. Los efectos adversos más frecuentes fueron a nivel gastrointestinal, renal, urinario, hematopoyético, nervioso y hepático (Nolan & Reid, 1993).

Los animales tratados con carprofeno deben ser observados por signos de intolerancia a la droga, tales como inapetencia, vómitos, diarrea, melena, polidipsia, anemia, ictericia, letargia, incoordinación; en caso de presentar algunos de estos signos, se indica discontinuar el tratamiento (Briere et al., 2001).

2.6.2. Analgésicos Opioides

Los opioides han sido la piedra angular del tratamiento del dolor por miles de años. Ejercen su efecto al imitar a sustancias, llamadas péptidos opioides endógenos. Los opioides endógenos actúan en varios circuitos moduladores del dolor por medio de mecanismos inhibitorios de tipo presináptico y postsináptico, como en las fibras descendentes originadas en la sustancia gris periacueductal, que envían conexiones excitatorias a los núcleos del rafe relacionados con la supresión del dolor. Estos analgésicos interactúan con varios receptores estrechamente relacionados entre sí, y en los cuales también actúan ciertos péptidos endógenos, como las encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Estos receptores serían los responsables de todos los efectos producidos por los fármacos opioides, están ubicados en determinados sitios del sistema nervioso central y también en órganos periféricos. Por otra parte, se han utilizado múltiples criterios para clasificar dichos receptores, siendo avalada la diversidad de receptores por la síntesis de varias sustancias con propiedades antagonistas selectivas. Se ha postulado la existencia de un hipotético modelo único de receptor, que tiene varias configuraciones, lo cual explicaría los múltiples efectos producidos por un receptor opioide.

Los fármacos opioides cuando activan los receptores de ubicación presináptica tienen un rol neuromodulador de la liberación de ciertos neurotransmisores como, acetilcolina (ACh), noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), ácido-gama-amino-butírico (GABA) y sustancia P (SP), procesos en que actúan segundos mensajeros que podrían ser tanto calcio (Ca^{+2}), Potasio (K^{+}) como también adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). En el sistema nervioso central, existen 4 tipos de receptores opioides con acciones bien definidas.

En el mecanismo de antinocicepción, están involucrados varios neurotransmisores, de esta manera los opioides aumentan el umbral del dolor y no deterioran la conducción del impulso nervioso a lo largo del nervio periférico, pero pueden reducir la transmisión de los impulsos de las fibras aferentes primarias cuando entran a la médula espinal, y deprimir la actividad en otras terminaciones sensoriales.

Los fármacos opioides producen sus efectos en el sistema nervioso central y en el periférico, en particular a nivel de los receptores MOR (μ), no obstante, también presenta afinidad con los receptores KOR (κ) y DOR (δ). Los efectos incluyen: analgesia, somnolencia, modificación en el estado de ánimo, depresión respiratoria, náuseas, vómitos. El efecto analgésico es sin pérdida de la conciencia y en algunos casos de euforia (Guerrero & Oliva, 2002).

2.6.2.1. *Tramadol*

Tramadol es un analgésico central misceláneo de acción binaria, ya que posee un mecanismo analgésico opioide y otro no mediado por receptores opioides. Se utiliza en el manejo de dolores moderados a intensos. Se encuentra disponible en forma endovenosa y oral. Su mecanismo de acción opioide proviene de su unión a receptores μ y débilmente a receptores δ y κ . Por otra parte, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central, impidiendo la transmisión del dolor a través de la médula (Guerrero & Oliva, 2002).

El tramadol se distribuye con rapidez, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 20%, traspasando incluso la barrera placentaria (Flórez, 1997). Además, posee una fuerte afinidad tisular y un gran volumen de distribución (Smith, 2003). Es metabolizado por el hígado donde aproximadamente un 80% es por desmetilación y posteriormente por conjugación (Flórez, 1997), (Lintz et al., 1981). El mayor metabolito activo en humanos al administrar tramadol es M1, en perros es relativamente menor la proporción de M1 en comparación a otros metabolitos (Wu et al., 2001), (Kukanich, 2004), siendo este el metabolito con mayor actividad analgésica proveniente de la desmetilación del tramadol (Grond & Sablotzki, 2004).

En cuanto a su eliminación, tramadol y sus metabolitos son primariamente excretados por la vía renal aproximadamente en un 90%, mientras el remanente es eliminado en las heces, siendo

menos del 1% del fármaco y sus metabolitos eliminados por la vía de excreción biliar (Smith, 2003).

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y emesis, también se describe somnolencia, cefalea, mareos y boca seca (Guerrero & Oliva, 2002). Produce mínimos efectos adversos en la función cardiorespiratoria, los efectos en la motilidad gastrointestinal son menores que los de la morfina y la toxicidad en órganos es mínima (Doherty & Valverde, 2006).

Este fármaco es estructuralmente similar a los derivados de los opioides. Es biotransformado en 5 metabolitos, de los cuales el O-desmetiltramadol o M1 (efecto analgésico), que es producido por una desmetilación, muestra una mayor afinidad y selectividad por los receptores MOR.

Tramadol tiene un grupo metilo de sustitución en la molécula fenólica, lo que puede explicar la débil afinidad por los receptores opioides. Este fármaco fue inicialmente presentado como una droga con una muy baja afinidad para los receptores MOR, KOR y DOR, pero estudios recientes han demostrado que además de una muy baja afinidad, presenta una relativa selectividad por los receptores MOR. Está formado por una mezcla racémica, cada enantiómero (+, -) presenta diferentes afinidades con los receptores opioides (Dayer & Desmeules, 1994).

La explicación de la coexistencia de los componentes opioides y no opioides en la antinocicepción inducida por tramadol, parece estar relacionada a la farmacología de los diferentes pero complementarios e interactivos enantiómeros (+, -). En efecto, el enantiómero (+) de tramadol tiene una mayor afinidad por los receptores MOR y DOR opioides que el enantiómero (-). Además, el enantiómero (+) inhibe la recaptación de serotonina, en cambio el enantiómero (-) tiene una menor afinidad por los receptores MOR y DOR e inhibe preferentemente la recaptación de noradrenalina. Tramadol es comercializado como racemato del isómero trans, ya que esta formulación es ms potente que cualquiera de los isómeros por sí solo (Dayer & Desmeules, 1994).

2.7. Interacciones Farmacológicas

El uso simultáneo de fármacos, con distintos mecanismos de acción, puede convertirse en una herramienta eficaz para tratar la enfermedad. La interacción farmacológica entre drogas se

puede considerarse desde el punto de vista farmacocinético o farmacodinámico, por esto cuando dos drogas se administran en forma conjunta, sus efectos pueden ser:

- **Aditivos:** corresponde a la suma de los efectos que produce cada una de ellas separadamente.
- **Subaditivo o antagónico:** corresponde a un efecto menor que la suma de la actividad de cada fármaco por separado.
- **Sinérgico o Supraaditivo:** El efecto es significativamente mayor que la suma de los fármacos por separado, siendo esta interacción la más esperada. De los efectos favorables resultantes del sinergismo de los fármacos se puede incluir: el aumento de la eficacia del efecto terapéutico, la disminución de las dosis (aumentando o manteniendo la misma eficacia para evitar la toxicidad) y reducción al mínimo del desarrollo de la fármaco-resistencia, entre otros (Tallarida, 2001).

OBJETIVOS

3.1. *Objetivo General.*

- Evaluar las variables fisiológicas de 3 protocolos de analgesia preventiva a base de tramadol y carprofeno y en su co-administración en hembras caninas sometidas a ovariectomía facultativa.

3.2. *Objetivos Específicos*

- Evaluar las variables fisiológicas del protocolo tramadol.
- Evaluar las variables fisiológicas del protocolo carprofeno.
- Evaluar las variables fisiológicas del protocolo de co-administración de tramadol y carprofeno.
- Comparar los resultados de los distintos protocolos evaluados.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los pacientes fueron procedentes de la Clínica Veterinaria Santa Mónica, ubicada en avenida José Miguel Infante #4868, en la comuna de Renca. Para este estudio se seleccionaron 30 pacientes hembras caninas, cantidad basada en estudios realizados en materias de similares características (Nunamaker et al, 2014), (Quarterone et al, 2017), (Hamilton et al, 2005), (Nenadović, 2017) y no en base a un estudio de N poblacional (Gezan, 2014), (Bruce & Bruce, 2016) a priori, en donde el cálculo considera una población promedio de atención por ovariectomía facultativa en un periodo de 12 meses de atención registrando 258 pacientes, con variables de confianza del 95%, poder estadístico del 90%, precisión del 6 y una varianza S^2 calculada de 75.20, resultando en un total de muestra de 36 pacientes. Por razones financieras, las cuales fueron limitadas para la selección de pacientes asociadas al presente estudio, además dentro de la selección para los parámetros de inclusión se consideró pacientes sin distinción de raza, entre 1 y 6 años de edad, entre 5 y 15 kg de peso, a las cuales se les retiró el alimento sólido 8 horas antes y líquidos 4 horas antes del estudio. Previo a ser sometidas al protocolo anestésico, se les realizó un examen clínico general y una evaluación pre-anestésica, y sólo se seleccionaron a los animales clasificados por la Sociedad de Anestesiólogos Americanos (ASA), en la categoría de riesgo anestésico clase I (anexo 1), siendo excluidos además todos los pacientes que no estaban en una clasificación de condición corporal entre 4 y 5 (Freeman et al, 2011), (anexo 2) aquellos que presentaron alteración de conducta, reacciones adversas a alguno de los fármacos utilizados y animales que reaccionaron antes de terminar el procedimiento quirúrgico.

La administración de tramadol (3 a 5 mg/kg) se realizó por vía subcutánea, por esta vía tiene un efecto eficaz para el tratamiento de dolor postquirúrgico, tienen una absorción más lenta y duradera que la intravenosa (Scott & Perry, 2000), (Buhari et al, 2012). Sin embargo, se justificó que al finalizar el análisis se administró una dosis adicional de un AINE debido a que tramadol carece de propiedades antiinflamatorias. En el caso de carprofeno se utilizó en vía y dosis comúnmente utilizada preoperatoria (2.2 a 4.4 mg/kg) que ha demostrado ser eficaz y más lenta que la vía oral (Pharmacopeia, 2007), (Papich, 2008).

Los pacientes que fueron seleccionados, se distribuyeron en grupos aleatorios de 10 integrantes para cada protocolo a utilizar en donde se categorizaron de la siguiente manera:

Grupo (C): Se les administró carprofeno en dosis de 4,4 mg/kg vía SC.

Grupo (T): Se les administró tramadol en dosis de 5 mg/kg vía SC.

Grupo (CT): Se les administró una dosis de 2,2 mg/kg de carprofeno asociado a tramadol en dosis de 3,6 mg/kg vía SC.

Se realizó la premedicación anestésica con acepromacina en dosis de 0.05 mg/kg, en combinación con atropina en dosis de 0.01 mg/kg, al cabo de 10 minutos a los animales se les realizó la tricotomía y antisepsia de la zona antebraquial del miembro anterior, para ser cateterizados en la vena cefálica, iniciando la infusión de suero NaCl 0,9% en dosis de 15 mg/kg/hora. También se realizó la tricotomía y antisepsia de la zona ventral desde el apéndice xifoides hasta la base del pubis. Posterior a esto se realizó la inducción anestésica con propofol en dosis entre 2 a 4 mg/kg mediante un bolo IV y la mantención con bolos adicionales.

Desde el inicio de la mantención anestésica, hasta 30 minutos posteriores a la extubación endotraqueal, se realizaron evaluaciones a las constantes fisiológicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal y saturación de oxígeno), se midieron con un monitor multiparámetros. Estas se realizaron cada 5 minutos y fueron registradas en una tabla de monitorización anestésica. Se consideró diferenciar una alteración de las constantes por algia de una falta de dosis anestésica la clínica observable en una etapa anestésica quirúrgica (anexo 3) como relajación maxilar inferior, pérdida de la sensibilidad auditiva y algésica, y ausencia de reflejo palpebral (Castellanos et al, 2014). Todos los datos fueron analizados con estadística analítica y descriptiva.

Se realizó un análisis estadístico para ver normalidad de la muestra según Shapiro-Wilk y de acuerdo a los resultados obtenidos se realizó un análisis estadístico paramétrico para comparar variables cuantitativas (Análisis estadístico de Bonferroni – ANOVA), se consideró significativo el valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

6.1. Resultados de evaluación de constantes fisiológicas.

6.1.1. Frecuencia cardíaca

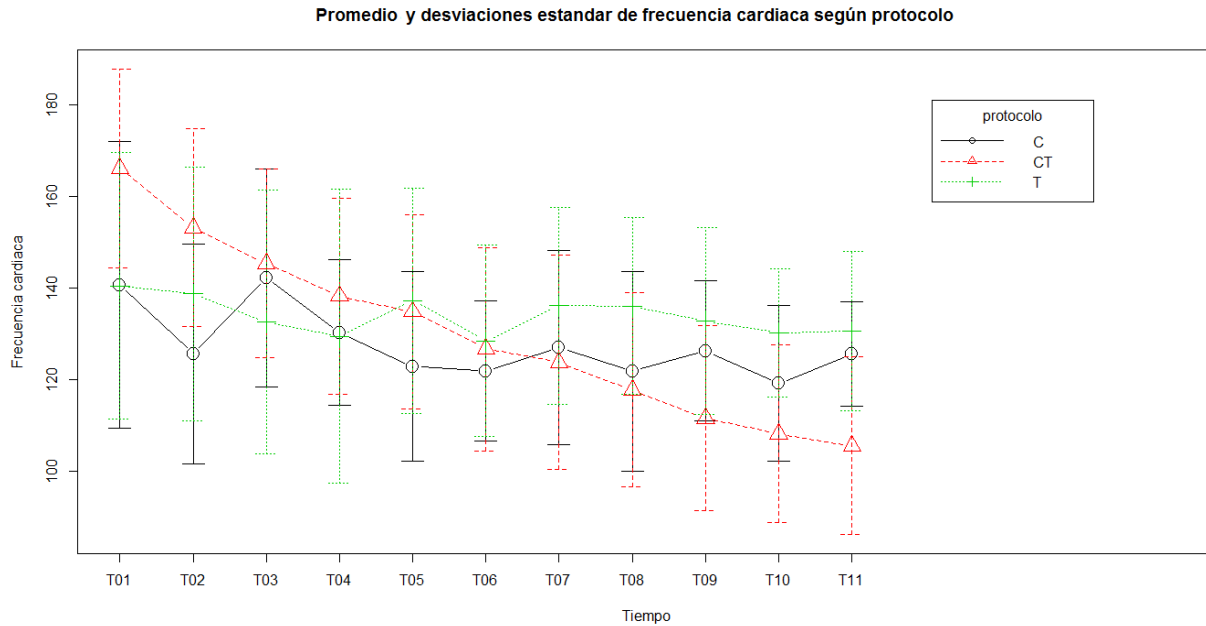


Gráfico 1. Evolución en el tiempo de las medias de la frecuencia cardíaca en perras sometidas a ovariectomía facultativa con protocolos analgésicos con carprofeno (C), tramadol (T) y su co-administración (C+T), el cual mostró una tendencia a la disminución en el protocolo C+T.

Se realizó un análisis estadístico para ver normalidad de la muestra según Shapiro-Wilk, lo cual se obtuvo en la mayor parte del tiempo evaluado, por lo que los resultados obtenidos se analizaron con estadística paramétrica para comparar variables cuantitativas (Análisis estadístico de Bonferroni – ANOVA), se consideró significativo el valor $p < 0,05$.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
T0	,159	11	,200 [*]	,913	11	,266
T1	,147	11	,200 [*]	,927	11	,383
T2	,083	11	,200 [*]	,981	11	,969
T3	,291	11	,010	,913	11	,267
T4	,150	11	,200 [*]	,933	11	,439
T5	,131	11	,200 [*]	,953	11	,685
T6	,143	11	,200 [*]	,937	11	,481
T7	,160	11	,200 [*]	,970	11	,888
T8	,125	11	,200 [*]	,962	11	,794
T9	,136	11	,200 [*]	,941	11	,528
T10	,149	11	,200 [*]	,964	11	,821
T11	,135	11	,200 [*]	,963	11	,805
T12	,131	11	,200 [*]	,959	11	,761
T13	,246	11	,062	,827	11	,021

ANOVA, prueba post hoc (Bonferroni): El protocolo CT (3) presentó una diferencia estadísticamente significativa ($p > 0,05$) en los tiempos T9 a T13 con respecto a los protocolos C (1) y T (2).

Comparaciones múltiples

Bonferroni						Bonferroni					
Variable dependiente	(I) PROTC	(J) PROTC	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Variable dependiente	(I) PROTC	(J) PROTC	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.
T0	1,00	2,00	,2000	12,3923	1,000	T7	1,00	2,00	-14,2000	9,2982	,415
		3,00	-25,5000	12,3923	,148			3,00	4,1000	9,2982	1,000
	2,00	1,00	-,2000	12,3923	1,000		2,00	1,00	14,2000	9,2982	,415
		3,00	-25,7000	12,3923	,143		3,00	3,00	18,3000	9,2982	,178
	3,00	1,00	25,5000	12,3923	,148		3,00	1,00	-4,1000	9,2982	1,000
		2,00	25,7000	12,3923	,143		2,00	2,00	-18,3000	9,2982	,178
T1	1,00	2,00	-13,1000	10,9981	,732	T8	1,00	2,00	-6,5000	8,4144	1,000
		3,00	-27,5000	10,9981	,056			3,00	14,7000	8,4144	,276
	2,00	1,00	13,1000	10,9981	,732		2,00	1,00	6,5000	8,4144	1,000
		3,00	-14,4000	10,9981	,604		3,00	3,00	21,2000	8,4144	,054
	3,00	1,00	27,5000	10,9981	,056		3,00	1,00	-14,7000	8,4144	,276
		2,00	14,4000	10,9981	,604		2,00	2,00	-21,2000	8,4144	,054
T2	1,00	2,00	9,7000	11,0334	1,000	T9	1,00	2,00	-11,1000	7,5853	,465
		3,00	-3,1000	11,0334	1,000			3,00	11,0000	7,5853	,476
	2,00	1,00	-9,7000	11,0334	1,000		2,00	1,00	11,1000	7,5853	,465
		3,00	-12,8000	11,0334	,768		3,00	3,00	22,1000 ^a	7,5853	,021
	3,00	1,00	3,1000	11,0334	1,000		3,00	1,00	-11,0000	7,5853	,476
		2,00	12,8000	11,0334	,768		2,00	2,00	-22,1000 ^a	7,5853	,021
T3	1,00	2,00	,8000	10,7846	1,000	T10	1,00	2,00	-5,0000	7,3613	1,000
		3,00	-8,0000	10,7846	1,000			3,00	20,0000 ^a	7,3613	,034
	2,00	1,00	-8,0000	10,7846	1,000		2,00	1,00	5,0000	7,3613	1,000
		3,00	-8,8000	10,7846	1,000		3,00	3,00	25,0000 ^a	7,3613	,006
	3,00	1,00	8,0000	10,7846	1,000		3,00	1,00	-20,0000 ^a	7,3613	,034
		2,00	8,8000	10,7846	1,000		2,00	2,00	-25,0000 ^a	7,3613	,006
T4	1,00	2,00	-14,4000	9,9513	,478	T11	1,00	2,00	3,0000	8,0322	1,000
		3,00	-12,0000	9,9513	,715			3,00	28,1111 ^a	8,0322	,006
	2,00	1,00	14,4000	9,9513	,478		2,00	1,00	-3,0000	8,0322	1,000
		3,00	2,4000	9,9513	1,000		3,00	3,00	25,1111 ^a	8,0322	,014
	3,00	1,00	12,0000	9,9513	,715		3,00	1,00	-28,1111 ^a	8,0322	,006
		2,00	-2,4000	9,9513	1,000		2,00	2,00	-25,1111 ^a	8,0322	,014
T5	1,00	2,00	-6,6000	8,8261	1,000	T12	1,00	2,00	3,4444	9,3118	1,000
		3,00	-4,8000	8,8261	1,000			3,00	27,5694 ^a	8,5851	,013
	2,00	1,00	6,6000	8,8261	1,000		2,00	1,00	-3,4444	9,3118	1,000
		3,00	1,8000	8,8261	1,000		3,00	3,00	24,1250	9,5418	,060
	3,00	1,00	4,8000	8,8261	1,000		3,00	1,00	-27,5694 ^a	8,5851	,013
		2,00	-1,8000	8,8261	1,000		2,00	2,00	-24,1250	9,5418	,060
T6	1,00	2,00	-9,1000	9,8834	1,000	T13	1,00	2,00	-8,0000	5,2241	,493
		3,00	3,3000	9,8834	1,000			3,00	37,1667 ^a	5,6427	,001
	2,00	1,00	9,1000	9,8834	1,000		2,00	1,00	8,0000	5,2241	,493
		3,00	12,4000	9,8834	,661		3,00	3,00	45,1667 ^a	5,6427	,000
	3,00	1,00	-3,3000	9,8834	1,000		3,00	1,00	-37,1667 ^a	5,6427	,001
		2,00	-12,4000	9,8834	,661		2,00	2,00	-45,1667 ^a	5,6427	,000

6.1.2. Frecuencia respiratoria:

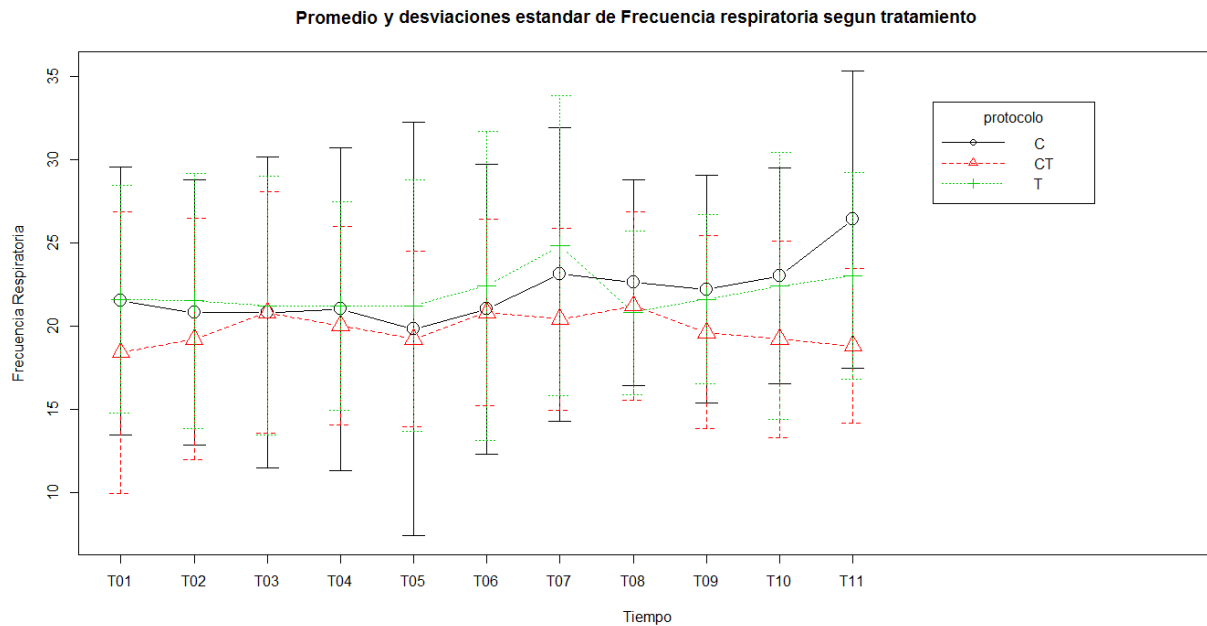


Gráfico 2. Evolución en el tiempo de las medias de la frecuencia respiratoria en perras sometidas a ovariectomía facultativa con protocolos analgésicos con carprofeno (C), tramadol (T) y su co-administración (C+T).

Se realizó un análisis estadístico para ver normalidad de la muestra según Shapiro-Wilk, lo cual se obtuvo en la mayor parte del tiempo evaluado, por lo que los resultados obtenidos se analizaron con estadística paramétrica para comparar variables cuantitativas (Análisis estadístico de Bonferroni – ANOVA), se consideró significativo el valor $p < 0,05$.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
T0	,296	11	,008	,785	11	,006
T1	,188	11	,200*	,892	11	,145
T2	,274	11	,020	,864	11	,064
T3	,310	11	,004	,793	11	,008
T4	,354	11	,000	,599	11	,000
T5	,310	11	,004	,795	11	,008
T6	,158	11	,200*	,898	11	,177
T7	,162	11	,200*	,898	11	,175
T8	,161	11	,200*	,921	11	,325
T9	,250	11	,054	,906	11	,216
T10	,241	11	,073	,906	11	,218
T11	,229	11	,110	,897	11	,170
T12	,189	11	,200*	,866	11	,069
T13	,138	11	,200*	,905	11	,210

ANOVA, prueba post hoc (Bonferroni): No presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) para cada uno de los protocolos evaluados.

Comparaciones múltiples

Bonferroni

Variable dependiente	(I) prot	(J) prot	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de ...
						Límite inferior
T0	1,00	2,00	-.1000	3,4974	1,000	-9,027
		3,00	3,1000	3,4974	1,000	-5,827
	2,00	1,00	,1000	3,4974	1,000	-8,827
		3,00	3,2000	3,4974	1,000	-5,727
	3,00	1,00	-3,1000	3,4974	1,000	-12,027
		2,00	-3,2000	3,4974	1,000	-12,127
T1	1,00	2,00	-.7000	3,4142	1,000	-9,415
		3,00	1,6000	3,4142	1,000	-7,115
	2,00	1,00	,7000	3,4142	1,000	-8,015
		3,00	2,3000	3,4142	1,000	-6,415
	3,00	1,00	-1,6000	3,4142	1,000	-10,315
		2,00	-2,3000	3,4142	1,000	-11,015
T2	1,00	2,00	-.4000	3,6563	1,000	-9,733
		3,00	,0000	3,6563	1,000	-9,333
	2,00	1,00	,4000	3,6563	1,000	-8,933
		3,00	,4000	3,6563	1,000	-8,933
	3,00	1,00	,0000	3,6563	1,000	-9,333
		2,00	-.4000	3,6563	1,000	-9,733
T3	1,00	2,00	-.2000	3,3595	1,000	-8,775
		3,00	1,0000	3,3595	1,000	-7,575
	2,00	1,00	,2000	3,3595	1,000	-8,375
		3,00	1,2000	3,3595	1,000	-7,375
	3,00	1,00	-1,0000	3,3595	1,000	-9,575
		2,00	-1,2000	3,3595	1,000	-9,775
T4	1,00	2,00	-1,4000	3,9915	1,000	-11,588
		3,00	,6000	3,9915	1,000	-9,588
	2,00	1,00	1,4000	3,9915	1,000	-8,788
		3,00	2,0000	3,9915	1,000	-8,188
	3,00	1,00	-.6000	3,9915	1,000	-10,788
		2,00	-2,0000	3,9915	1,000	-12,188
T5	1,00	2,00	-1,4000	3,5880	1,000	-10,558
		3,00	,2000	3,5880	1,000	-8,958
	2,00	1,00	1,4000	3,5880	1,000	-7,758
		3,00	1,6000	3,5880	1,000	-7,558
	3,00	1,00	-.2000	3,5880	1,000	-9,358
		2,00	-1,6000	3,5880	1,000	-10,758
T6	1,00	2,00	-1,7000	3,5495	1,000	-10,760
		3,00	2,7000	3,5495	1,000	-6,360
	2,00	1,00	1,7000	3,5495	1,000	-7,360
		3,00	4,4000	3,5495	,677	-4,660
	3,00	1,00	-2,7000	3,5495	1,000	-11,760
		2,00	-4,4000	3,5495	,677	-13,460

Bonferroni

Variable dependiente	(I) prot	(J) prot	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de ...
						Límite inferior
T7	1,00	2,00	1,8000	2,5116	1,000	-4,611
		3,00	1,4000	2,5116	1,000	-5,011
	2,00	1,00	-1,8000	2,5116	1,000	-8,211
		3,00	-.4000	2,5116	1,000	-6,811
	3,00	1,00	-1,4000	2,5116	1,000	-7,811
		2,00	,4000	2,5116	1,000	-6,011
T8	1,00	2,00	,6000	2,6561	1,000	-6,180
		3,00	2,6000	2,6561	1,000	-4,180
	2,00	1,00	-.6000	2,6561	1,000	-7,380
		3,00	2,0000	2,6561	1,000	-4,780
	3,00	1,00	-2,6000	2,6561	1,000	-9,380
		2,00	-2,0000	2,6561	1,000	-8,780
T9	1,00	2,00	,6000	3,0720	1,000	-7,241
		3,00	3,8000	3,0720	,680	-4,041
	2,00	1,00	-.6000	3,0720	1,000	-8,441
		3,00	3,2000	3,0720	,920	-4,641
	3,00	1,00	-3,8000	3,0720	,680	-11,641
		2,00	-3,2000	3,0720	,920	-11,041
T10	1,00	2,00	3,4000	3,0526	,826	-4,392
		3,00	7,6000	3,0526	,058	-.192
	2,00	1,00	-3,4000	3,0526	,826	-11,192
		3,00	4,2000	3,0526	,541	-3,592
	3,00	1,00	-7,6000	3,0526	,058	-15,392
		2,00	-4,2000	3,0526	,541	-11,992
T11	1,00	2,00	4,6667	3,2177	,480	-3,615
		3,00	7,7778	3,2177	,071	-.504
	2,00	1,00	-4,6667	3,2177	,480	-12,948
		3,00	3,1111	3,2177	1,000	-5,170
	3,00	1,00	-7,7778	3,2177	,071	-16,059
		2,00	-3,1111	3,2177	1,000	-11,392
T12	1,00	2,00	5,0000	4,2742	,767	-6,167
		3,00	8,3333	3,9406	,142	-1,962
	2,00	1,00	-5,0000	4,2742	,767	-16,167
		3,00	3,3333	4,3797	1,000	-8,109
	3,00	1,00	-8,3333	3,9406	,142	-18,628
		2,00	-3,3333	4,3797	1,000	-14,776
T13	1,00	2,00	11,0000	6,4226	,375	-8,369
		3,00	16,0000	6,9372	,150	-4,921
	2,00	1,00	-11,0000	6,4226	,375	-30,369
		3,00	5,0000	6,9372	1,000	-15,921
	3,00	1,00	-16,0000	6,9372	,150	-36,921
		2,00	-5,0000	6,9372	1,000	-25,921

5.1.1. Saturación de oxígeno:

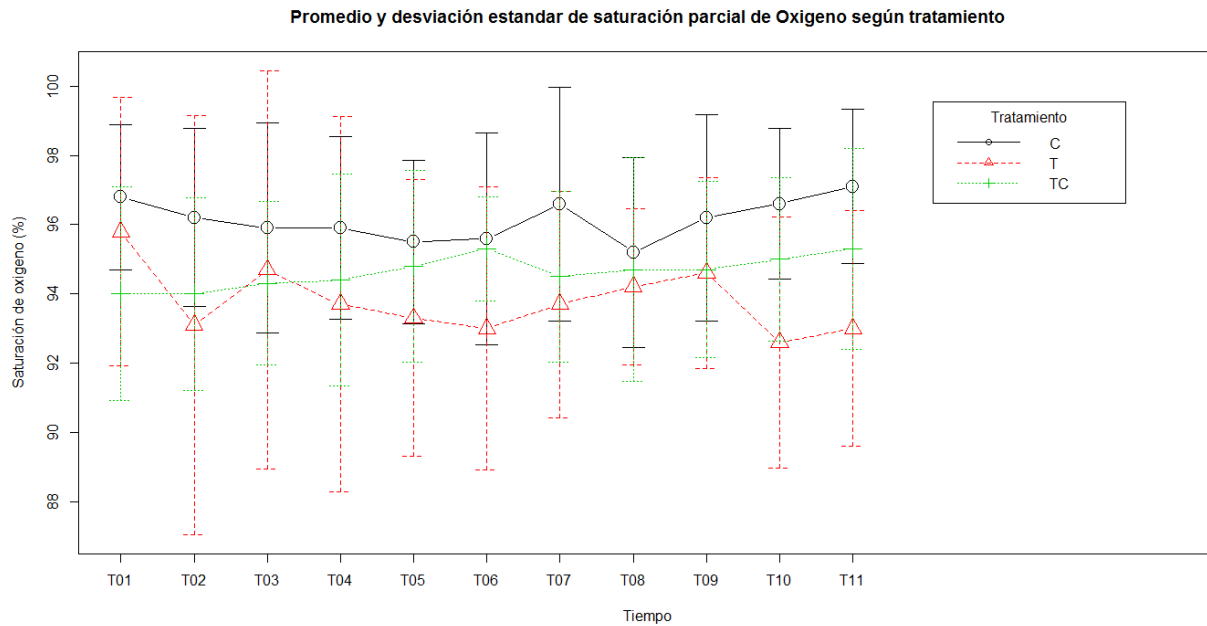


Gráfico 3. Evolución en el tiempo de las medias de la SPO2 en perras sometidas a ovariectomía facultativa con protocolos analgésicos con carprofeno (C), tramadol (T) y su co-administración (C+T).

Se realizó un análisis estadístico para ver normalidad de la muestra según Shapiro-Wilk, lo cual se obtuvo en la mayor parte del tiempo evaluado, por lo que los resultados obtenidos se analizaron con estadística paramétrica para comparar variables cuantitativas (Análisis estadístico de Bonferroni – ANOVA), se consideró significativo el valor $p < 0,05$.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
T0	,314	11	,003	,751	11	,002
T1	,197	11	,200*	,819	11	,017
T2	,179	11	,200*	,921	11	,326
T3	,213	11	,173	,895	11	,161
T4	,220	11	,141	,861	11	,059
T5	,200	11	,200*	,919	11	,312
T6	,248	11	,057	,850	11	,043
T7	,255	11	,044	,827	11	,021
T8	,212	11	,181	,916	11	,287
T9	,130	11	,200*	,978	11	,953
T10	,168	11	,200*	,944	11	,568
T11	,227	11	,117	,928	11	,393
T12	,243	11	,069	,819	11	,017
T13	,213	11	,177	,883	11	,115

ANOVA, prueba post hoc (Bonferroni): No presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) para cada uno de los protocolos evaluados.

Comparaciones múltiples

Bonferroni							Bonferroni						
Variable dependiente	(I) prot	(J) prot	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de	Variable dependiente	(I) prot	(J) prot	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de
						Limite inferior							Limite inferior
T0	1,00	2,00	1,0000	1,3910	1,000	-2,550	T7	1,00	2,00	1,0000	1,2392	1,000	-2,163
		3,00	2,8000	1,3910	,163	-,750			3,00	,5000	1,2392	1,000	-2,663
	2,00	1,00	-1,0000	1,3910	1,000	-4,550		2,00	1,00	-1,0000	1,2392	1,000	-4,163
		3,00	1,8000	1,3910	,620	-1,750			3,00	-,5000	1,2392	1,000	-3,663
	3,00	1,00	-2,8000	1,3910	,163	-6,350		3,00	1,00	-,5000	1,2392	1,000	-3,663
		2,00	-1,8000	1,3910	,620	-5,350			2,00	,5000	1,2392	1,000	-2,663
T1	1,00	2,00	3,1000	1,8469	,314	-1,614	T8	1,00	2,00	1,6000	1,2356	,619	-1,554
		3,00	2,2000	1,8469	,732	-2,514			3,00	1,5000	1,2356	,706	-1,654
	2,00	1,00	-3,1000	1,8469	,314	-7,814		2,00	1,00	-1,6000	1,2356	,619	-4,754
		3,00	-,9000	1,8469	1,000	-5,614			3,00	-,1000	1,2356	1,000	-3,254
	3,00	1,00	-2,2000	1,8469	,732	-6,914		3,00	1,00	-1,5000	1,2356	,706	-4,654
		2,00	-,9000	1,8469	1,000	-3,814			2,00	,1000	1,2356	1,000	-3,054
T2	1,00	2,00	1,2000	1,7870	1,000	-3,361	T9	1,00	2,00	4,0000*	1,2496	,010	,810
		3,00	1,6000	1,7870	1,000	-2,961			3,00	1,6000	1,2496	,634	-1,590
	2,00	1,00	-1,2000	1,7870	1,000	-5,761		2,00	1,00	-4,0000*	1,2496	,010	-7,190
		3,00	-,4000	1,7870	1,000	-4,161			3,00	-2,4000	1,2496	,196	-5,590
	3,00	1,00	-1,6000	1,7870	1,000	-6,161		3,00	1,00	-1,6000	1,2496	,634	-4,790
		2,00	-,4000	1,7870	1,000	-4,961			2,00	2,4000	1,2496	,196	-7,790
T3	1,00	2,00	2,2000	1,7457	,655	-2,256	T10	1,00	2,00	4,1000*	1,2910	,011	,805
		3,00	1,5000	1,7457	1,000	-2,956			3,00	1,8000	1,2910	,524	-1,495
	2,00	1,00	-2,2000	1,7457	,655	-6,656		2,00	1,00	-4,1000*	1,2910	,011	-7,395
		3,00	-,7000	1,7457	1,000	-5,156			3,00	-2,3000	1,2910	,258	-5,595
	3,00	1,00	-1,5000	1,7457	1,000	-5,956		3,00	1,00	-1,8000	1,2910	,524	-5,095
		2,00	-,7000	1,7457	1,000	-3,756			2,00	2,3000	1,2910	,258	-9,995
T4	1,00	2,00	2,2000	1,3989	,382	-1,371	T11	1,00	2,00	2,7778	1,1776	,080	-,253
		3,00	-,7000	1,3989	1,000	-2,871			3,00	1,5556	1,1776	,597	-1,475
	2,00	1,00	-2,2000	1,3989	,382	-5,771		2,00	1,00	-2,7778	1,1776	,080	-5,809
		3,00	-,15000	1,3989	,879	-5,071			3,00	-1,2222	1,1776	,929	-4,253
	3,00	1,00	-,7000	1,3989	1,000	-4,271		3,00	1,00	-1,5556	1,1776	,597	-4,586
		2,00	1,5000	1,3989	,879	-2,071			2,00	1,2222	1,1776	,929	-1,809
T5	1,00	2,00	2,6000	1,3730	,207	-,905	T12	1,00	2,00	2,5000	1,4258	,285	-1,225
		3,00	-,3000	1,3730	1,000	-3,205			3,00	1,8750	1,3145	,508	-1,559
	2,00	1,00	-2,6000	1,3730	,207	-6,105		2,00	1,00	-2,5000	1,4258	,285	-6,225
		3,00	-2,3000	1,3730	,316	-5,805			3,00	-,6250	1,4610	1,000	-4,442
	3,00	1,00	-,3000	1,3730	1,000	-3,805		3,00	1,00	-1,8750	1,3145	,508	-5,309
		2,00	2,3000	1,3730	,316	-1,205			2,00	,6250	1,4610	1,000	-3,192
T6	1,00	2,00	2,9000	1,3690	,130	-,594	T13	1,00	2,00	-,7500	1,6282	1,000	-5,660
		3,00	2,1000	1,3690	,410	-1,394			3,00	1,1667	1,7587	1,000	-4,137
	2,00	1,00	-2,9000	1,3690	,130	-6,394		2,00	1,00	-,7500	1,6282	1,000	-4,160
		3,00	-,8000	1,3690	1,000	-4,294			3,00	1,9167	1,7587	,923	-3,387
	3,00	1,00	-2,1000	1,3690	,410	-5,594		3,00	1,00	-1,1667	1,7587	1,000	-6,470
		2,00	-,8000	1,3690	1,000	-2,694			2,00	-1,9167	1,7587	,923	-7,220

5.1.2. Temperatura:

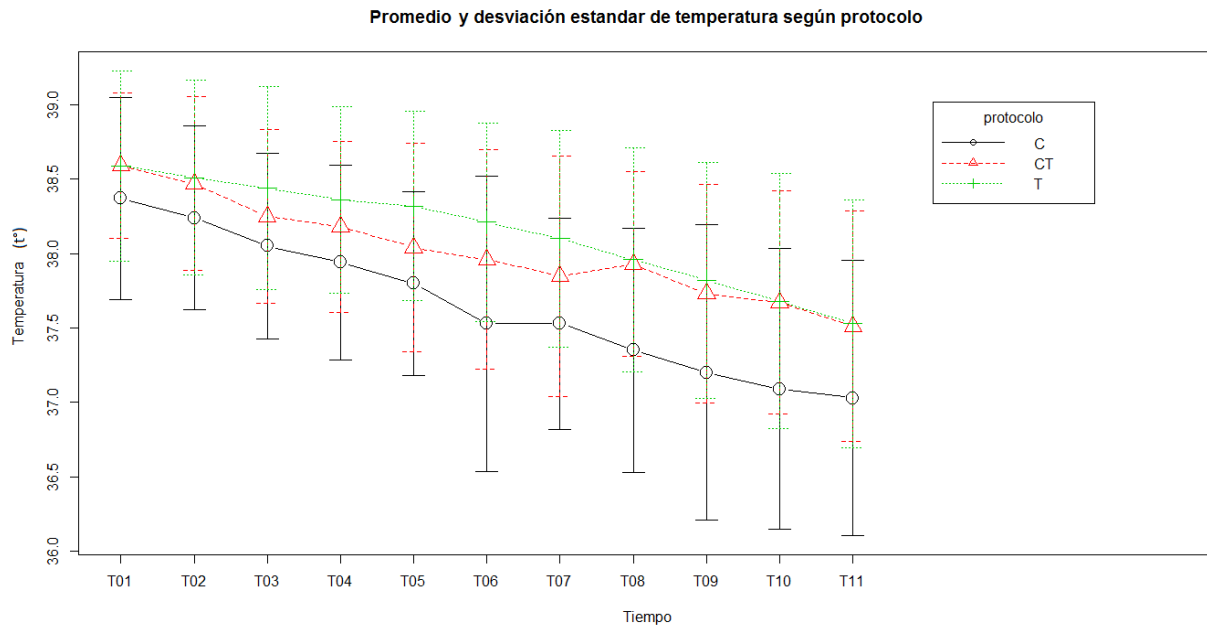


Gráfico 4. Evolución en el tiempo de las medias de la temperatura corporal en perras sometidas a ovariectomía facultativa con protocolos analgésicos con carprofeno (C), tramadol (T) y su co-administración (C+T). Se observa una tendencia a la disminución en los tres protocolos.

Se realizó un análisis estadístico para ver normalidad de la muestra según Shapiro-Wilk, lo cual se obtuvo en todo el tiempo evaluado, los resultados obtenidos se analizaron con estadística paramétrica para comparar variables cuantitativas (Análisis estadístico de Bonferroni – ANOVA), se consideró significativo el valor $p < 0,05$.

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
T0	,155	11	,200*	,958	11	,746
T1	,164	11	,200*	,939	11	,507
T2	,150	11	,200*	,959	11	,757
T3	,126	11	,200*	,968	11	,861
T4	,155	11	,200*	,973	11	,915
T5	,124	11	,200*	,974	11	,926
T6	,148	11	,200*	,953	11	,681
T7	,197	11	,200*	,931	11	,416
T8	,194	11	,200*	,934	11	,457
T9	,122	11	,200*	,969	11	,872
T10	,120	11	,200*	,955	11	,708
T11	,130	11	,200*	,935	11	,468
T12	,151	11	,200*	,909	11	,235
T13	,169	11	,200*	,914	11	,272

ANOVA, prueba post hoc (Bonferroni): No presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) para cada uno de los protocolos evaluados.

Comparaciones múltiples

Bonferroni						Bonferroni					
Variable dependiente	(I) PROTOC	(J) PROTOC	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	Variable dependiente	(I) PROTOC	(J) PROTOC	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.
T0	1,00	2,00	-.2200	,2716	1,000	T7	1,00	2,00	-.6100	,3294	,225
		3,00	-.2200	,2716	1,000			3,00	-.5800	,3294	,269
	2,00	1,00	,2200	,2716	1,000		2,00	1,00	,6100	,3294	,225
		3,00	,0000	,2716	1,000		3,00	3,00	,0300	,3294	1,000
	3,00	1,00	,2200	,2716	1,000		3,00	1,00	,5800	,3294	,269
		2,00	,0000	,2716	1,000		2,00	2,00	-.0300	,3294	1,000
T1	1,00	2,00	-.2700	,2769	1,000	T8	1,00	2,00	-.6200	,3785	,339
		3,00	-.2300	,2769	1,000			3,00	-.5300	,3785	,518
	2,00	1,00	,2700	,2769	1,000		2,00	1,00	,6200	,3785	,339
		3,00	,0400	,2769	1,000		3,00	3,00	,0900	,3785	1,000
	3,00	1,00	,2300	,2769	1,000		3,00	1,00	,5300	,3785	,518
		2,00	-.0400	,2769	1,000		2,00	2,00	-.0900	,3785	1,000
T2	1,00	2,00	-.3900	,2828	,537	T9	1,00	2,00	-.5900	,3817	,401
		3,00	-.2000	,2828	1,000			3,00	-.5800	,3817	,421
	2,00	1,00	,3900	,2828	,537		2,00	1,00	,5900	,3817	,401
		3,00	,1900	,2828	1,000		3,00	3,00	,0100	,3817	1,000
	3,00	1,00	,2000	,2828	1,000		3,00	1,00	,5800	,3817	,421
		2,00	-.1900	,2828	1,000		2,00	2,00	-.0100	,3817	1,000
T3	1,00	2,00	-.4200	,2776	,426	T10	1,00	2,00	-.5000	,3782	,592
		3,00	-.2400	,2776	1,000			3,00	-.4800	,3782	,646
	2,00	1,00	,4200	,2776	,426		2,00	1,00	,5000	,3782	,592
		3,00	,1800	,2776	1,000		3,00	3,00	,0200	,3782	1,000
	3,00	1,00	,2400	,2776	1,000		3,00	1,00	,4800	,3782	,646
		2,00	-.1800	,2776	1,000		2,00	2,00	-.0200	,3782	1,000
T4	1,00	2,00	-.5200	,2916	,257	T11	1,00	2,00	-.3778	,3677	,943
		3,00	-.2400	,2916	1,000			3,00	-.4333	,3677	,750
	2,00	1,00	,5200	,2916	,257		2,00	1,00	,3778	,3677	,943
		3,00	,2800	,2916	1,000		3,00	3,00	-.0556	,3677	1,000
	3,00	1,00	,2400	,2916	1,000		3,00	1,00	,4333	,3677	,750
		2,00	-.2800	,2916	1,000		2,00	2,00	,0556	,3677	1,000
T5	1,00	2,00	-.6800	,3626	,215	T12	1,00	2,00	-.4333	,4049	,892
		3,00	-.4300	,3626	,738			3,00	-.3792	,3733	,966
	2,00	1,00	,6800	,3626	,215		2,00	1,00	,4333	,4049	,892
		3,00	,2500	,3626	1,000		3,00	3,00	,0542	,4149	1,000
	3,00	1,00	,4300	,3626	,738		3,00	1,00	,3792	,3733	,966
		2,00	-.2500	,3626	1,000		2,00	2,00	-.0542	,4149	1,000
T6	1,00	2,00	-.5700	,3352	,302	T13	1,00	2,00	-.3750	,4558	1,000
		3,00	-.3200	,3352	1,000			3,00	-.7167	,4923	,551
	2,00	1,00	,5700	,3352	,302		2,00	1,00	,3750	,4558	1,000
		3,00	,2500	,3352	1,000		3,00	3,00	-.3417	,4923	1,000
	3,00	1,00	,3200	,3352	1,000		3,00	1,00	,7167	,4923	,551
		2,00	-.2500	,3352	1,000		2,00	2,00	,3417	,4923	1,000

DISCUSIÓN

La frecuencia cardíaca mostró un marcado aumento en un inicio, lo que puede atribuirse a la intubación endotraqueal que producen un incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Morales, 2017). Los valores del grupo carprofeno y tramadol fueron variables en el tiempo, pero siempre dentro de los rangos normales, a diferencia de grupo carprofeno-tramadol donde tendieron a la disminución a medida que pasó el tiempo, y mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en los tiempos 9 al 13, esto podría atribuirse a que la co-administración de carprofeno y tramadol producen un efecto analgésico sinérgico postoperatorio, que es concordante con la teoría de la analgesia multimodal, al poseer cada fármaco distintos mecanismos de acción (Guerrero & Oliva, 2002).

La frecuencia respiratoria presentó valores que se mantuvieron estables para los tres protocolos, todos dentro de los rangos normales para la especie, sin presentarse bradipnea o taquipnea en ningún caso, y sin descensos bruscos o depresión respiratoria, esto puede explicarse debido a que tramadol es un opioide débil y los AINES producen de por sí una nula variación en la frecuencia respiratoria (Boström et al 2006) En el grupo carprofeno-tramadol se observó que las medias fueron las más estables, sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) tal como se presentó en el estudio de Peña et al en 2007 donde se evaluaron cuatro protocolos anestésicos para ovariectomía en hembras caninas, se midieron las variables anestesiológicas y las constantes fisiológicas, y la frecuencia respiratoria no presentó variación.

Respecto a la SPO₂, Steagall *et al* en 2006 describen que esta variable se mantiene constante dentro de los minutos que se evaluó para un grupo de perras anestesiadas, presentando una media del 95% similar a los resultados obtenidos en este estudio, donde tampoco existieron diferencias entre grupos, estando estos valores dentro de los rangos de referencia establecidos para la especie. Durante los tiempos intraquirúrgicos se observó una disminución en la saturación de oxígeno lo que se atribuye al uso de propofol, sin embargo, en los tiempos postquirúrgicos comienzan a subir rápidamente, esto se debe a la rápida velocidad de metabolización de este mismo (Rioja *et al.*, 2013).

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las curvas de temperaturas en los tres protocolos y se observó un descenso paulatino de esta misma, esto puede deberse a que los anestésicos generales inducen una disminución de la temperatura corporal debido a que los animales se encuentran con una actividad muscular reducida y generalmente con vasodilatación periférica, lo que determina que exista pérdida de calor corporal; en este caso se usó propofol donde este descenso tiende a ser lineal (Álvarez *et al*, 2011) (Aarnes *et al*, 2017). Thurmon *et al* (1994) señalan que perros anestesiados con propofol sufren una disminución de la temperatura corporal pero siempre dentro de los límites normales.

CONCLUSIÓN

El grupo carprofeno-tramadol tuvo una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia cardíaca en los tiempos 9 al 13, lo cual puede deberse al efecto analgésico que se logró en su co-administración, ya que en ese momento los pacientes estaban recuperándose de la anestesia y comienzan a sentir dolor (Tabacchi & Mastrocinque, 2004).

No hay diferencia estadística significativa entre los grupos carprofeno, tramadol y su co-administración en las variables de frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y temperatura corporal, por lo tanto, los tres protocolos son efectivos usados de forma preventiva, poseen una misma respuesta analgésica postquirúrgica en la etapa de recuperación.

La aplicación de analgesia preventiva, previo al procedimiento quirúrgico, es una buena alternativa para obtener una buena recuperación y un menor grado de dolor postquirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

- Antonio Castellanos, Dulce Rascón, Héctor Genis, Petra Vásquez (2014). Profundidad anestésica y morbimortalidad postoperatoria. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37, 108-112.
- Bertram, G. (2001). *Farmacología básica y clínica*. 8ª Edición, Editorial El Manual Moderno. México.; cap 21-26 pag 547-584, 671-685.
- Bonica, J. (1977). Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain. *Arch. Surg* 112: 750-61.
- Bonica, J. (1990). Anatomic and physiologic basis of nociception and pain. En: *The management of Pain*. Segunda Edición NY. Lea and Febiger, 28-94.
- Boström I, G Nyman, A Hoppe, P Lord. (2006). Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Vet Anaesth and Analg* 33, 62-69.
- Briere, C., Hosgood, G., Morgan, T. (2001). Effects of carprofen on the integrity and barrier function of canine colonic mucosa. *Am J Vet Res*, 69(2): 174-181.
- Buritova, J., Besson, J. (1998). Peripheral and/or central effects of racemic, S (+)- and R (-) - flurbiprofen on inflammatory nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat spinal cord. *Br J Pharmacol*; 125:87-101.
- Dayer, R., Desmeules J. (1994). The pharmacology of tramadol. *Drug*.47 (suppl 1): 3-7.
- Deckel, D. (1996). Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell-mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 119,316-326.
- Doherty, T., Valverde, A. (2006). Pharmacology of drugs used in equine Anesthesia. In: Doherty T, Valverde A (eds). *Manual of equine anesthesia and analgesia*. Blackwell, Oxford, England, Pp 128-205.
- Dworkin, R., O'Connor, A. (2010). Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo ClinProc*; 85: S3 - S14.
- Flecknell, P. (2008). Analgesia from a veterinary perspective. *Br J Anaesth*, 101(1):121-124.
- Flórez, J. (1997). Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J (ed). *Farmacología Humana*. 3aed. Masson, Barcelona, España, 435-452.
- Fox, S., Johnston, S. (1994). Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 210, 1493-1498.1997.

- Gezan, A. (2014). *Statistical Methods in Biology: Design and Analysis of Experiments and Regression*. United States of America: Chapman & Hall/CRC.
- Gomez, R., González, O. (2001). Dolor; una mirada introductoria. *Medunab*, vol 4, n°10.
- Grisneaux, E., Pibarot, P. (1999). Comparasion of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 215: 1105-1110.
- Grond S, Sablotzki A. (2004). Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 43, 879-923.
- Guerrero, M., Oliva, P. (2002). Fármacos Analgésicos. En: Guerrero M, J González, H Lacassie (Eds). *Dolor; Aspectos básicos y clínicos*. Ediciones Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, Pp 127-155.
- Guirimand, F. (2003). Recent data on the physiology of pain. *Nephrologie.*; 7: 401-40.
- Hamilton, S. & Johnston, S. & Broadstone, R. (2005). Evaluation of analgesia provided by the administration of epidural ketamine in dogs with a chemically induced synovitis. diciembre 06, 2018, de Association of Veterinary Anaesthetists Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15663737>
- Hellyer, P., Rodan, L., Brut, J. (2007). *Journal of American Animal Hospital Association*, Vol 43 - 235-248
- Ito, S., Okuda-ashitaka, E., Minami T. (2001). Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 41 (4): 299-332.
- Jairo A Peña, Raúl A Sánchez, Luis F Restrepo, John D Ruiz. (2007). Comparación de cuatro protocolos anestésicos para ovariohisterectomía canina en jornadas de esterilización masiva. *Revista Colombiana de ciencias pecuarias*, 20, 260-268.
- Jairo A Peña, Raúl A Sánchez, Luis F Restrepo, John D Ruiz. (2007). Comparación de cuatro protocolos anestésicos para ovariohisterectomía canina en jornadas de esterilización masiva. *Revista Colombiana de ciencias pecuarias*, 20, 260-268.
- Ko, J., Iyabiyashi, T. (2000). Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isofluorane. *J Am Vet Med Assoc*; 217: 346-349.
- Kukanich, B., (2004). Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyl tramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Therap* 27, 239-246.

- L. Freeman, I. Becvarova, N. Cave, C. MacKay, P. Nguyen, B. Rama, G. Takashima, R. Tiffin, P. van Beukelen, S. Yathiraj. (2011). Guía para la evaluación Nutricional. AVEPA, 31, 94. 7-12-18, De <https://ddd.uab.cat>.
- Lamont, L., Tranquilli, W., Grimm, K. (2000). Physiology of Pain. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.*; 30: 703-723.
- Lascelles B. D.; Butterworth S.J. (1994). Post-operative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec*; 134:187-191.
- Le Bars, D., Gozariu, M., Cadden, S. (2001). Animal models of Nociception. *PharmacolRev* 53: 59. 7-652.
- Lesley J. Scott and Caroline M. Perry. (2000). Tramadol, A Review of its Use in Perioperative Pain. *Adis*, 60, 139-176.
- Lintz, W., Erlacin, S., Frankus, E. (1981). Biotransformation of tramadol in man and animal. *Drug Res* 31, 1932-1943.
- Livingston, A. (2010). Pain and analgesia in domestic animals. *Hand Exp Pharmacol*, 199:159-189.
- Lizarraga, I. (2001). Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2. Usos potenciales en perros. Departamento de fisiología y farmacología, facultad de medicina veterinaria y zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.
- M. Sanjuán Álvarez, E. M. Abad Fau de Casa Juana, M. de la Flor Robledo. (2011). Termorregulación y manejo perioperatorio. *Cirugía Mayor Ambulatoria*, 16, 173-190. De ARÁN EDICIONES.
- Mariana Morales. (2017). Cambios en la presión arterial media y de la frecuencia cardiaca posterior a la administración de lidocaína vs sulfato de magnesio en la intubación orotraqueal, Centro Médico Issemym Ecatepec, México.
- Mark G. Papich. (2008). Table of Common Drugs: Approximate Dosages. En *Kirk's Current Veterinary Theraphy* (1310). Missouri: Elsevier.
- Mc Murray, C., Brater, D. (2001). Renal effects of COX-2 inhibitors: Today and tomorrow. *Am. J. Med. Sc.i.*21, 1-15
- McKellar, Q., Delatour, P. (1994). Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 1994; 17:447-454.1994.

- Ministerio de Salud de Chile. (2005) Guía Clínica Alivio del dolor por cáncer avanzado y cuidados paliativos. 1st. Ed. Santiago: MINSAL, pág. 8-9, 14.
- Nenadović, K. & Vučinić, M. & Radenković-Damnjanović, B. & Janković, L. & Teodorović, R. & Voslarova, E. & Becskei, Z. (2017). Cortisol concentration, pain and sedation scale in free roaming dogs treated with carprofen after ovariohysterectomy. diciembre 06, 2018, de Veterinary World Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5591474/>
- Nolan, A., Reid, J. (1993). Comparison of postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. *Vet Rec*; 133:240-242.
- Nunamaker, E. & Stolarik, D. & Ma, J. & Wilsey, A. & Jenkins, G. & Medina, C. (2014). Clinical Efficacy of Sustained-Release Buprenorphine with Meloxicam for Postoperative Analgesia in Beagle Dogs Undergoing Ovariohysterectomy. diciembre 06, 2018, de J Am Assoc Lab Anim Sci Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181691>
- Pachman, D., Barton, D., Watson, J., Loprinzi C. (2011). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *ClinPharmacolTher*; 90: 377 – 387.
- Paeile, C., Saavedra, H. (1997). El dolor, aspectos básicos y clínicos. Editorial Mediterráneo, Santiago de Chile; 28-40.
- Perena, M., Perena, M., Rodrigo-Royo M., Romera, E. (2000). Neuroanatomía del dolor, *Rev. Soc. Esp. Dolor.*; 7:5-10.
- Pharmacopeial. 2007. CARPROFEN (Veterinary—Systemic). En The United States Pharmacopeial Convention (1-7)
- Quarterone, C. & Luna, S. & Crosignani, N. & de Oliveira, F. & Lopes, C. & Lima, A. & de Araújo, A. (2017). Ovariohysterectomy requires more post-operative analgesia than orchiectomy in dogs and cats. diciembre 06, 2018, de The Canadian Veterinary Journal Sitio web: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640292>
- Reiche, E., Nunes, S., Morimoto, K. (2004) Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 5: 617-25.
- Rollin., B. (2002). The use and abuse of aesculapian authority in veterinary medicine. *JAVMA* 220, 1144 – 1149.
- Salisu Buhari, Kalthum Hashim, Goh Yong Meng, Noordin Mohamed Mustapha, Siew Hua Gan. (2012). Subcutaneous Administration of Tramadol after Elective Surgery Is as Effective as

- Intravenous Administration in Relieving Acute Pain and Inflammation in Dogs. *The Scientific World Journal*, 20, 1100-2012.
- Smith, H. (2003). Miscellaneous analgesic agents. In: Smith HS (ed). *Drugs for pain*. Hanley & Belfus Inc, Philadelphia, USA, Pp 271-288.
- Steagall P, J Texeira, B Minto, D Campagnol, M Correa. (2006). Evaluation of the isofluoranesparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *JAVMA* 229, 522-527.
- Tabacchi D, S Mastrocinque. 2004. Analgesia preventiva. En: Otero P (eds). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Pp 73-80. Ed. Inter-médica. Buenos Aires. Argentina.
- Tallarida, R. (2001). Drug Synergism: Its detection and application. *J. Pharmacol. Exp Ther.*; 298,865,872.
- Thurmon J, Ko J, Benson W, Olson TW. (1994) Hemodynamic and analgesic effects of propofol infusion in medetomidinepremedicate dogs *Am J Vet Res*; 55: 363-367.
- Turi K. Aarnes, Richard M. Bednarski, Phillip Lerche, and John A.E. Hubbell. (2017). Effect of pre-warming on perioperative hypothermia and anesthetic recovery in small breed dogs undergoing ovariohysterectomy. *The Canadian Veterinary Journal*, 58, 175–179. De <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/> Base de datos.
- Turk, D., Okifuji, A. (2001). Pain terms and taxonomies of Pain. En: Loeser, JD., Butler, SH., Chapman, CD. *Bonica's Management of Pain*. 3 Ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins.
- Vasseur P. B., Johnson A. L. (1995). Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen a nonsteroidalantiinflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J am Vet Med Assoc*; 206:80781.
- Vasseur, P., Johnson, A., Budsberg, S. (1995). Rabdomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 206, 807-811.
- Vilallonga, J. (2002). Neuroanatomía del dolor: bases anatómicas de la percepción dolorosa, Unidades del dolor. *Realidad hoy, reto para el futuro, ACMCB.*; 217-250.
- Waldhoer, M., Bartlett, S., Whistler, J. (2004). Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*; 73: 953–90.
- Warner, T., Mitchell, J. (2004). Cyclooxygenases: new inhibitors and lessons from the clinic. *Faseb J.*; 18: 790-804.

Wu W., McKown L., Gauthier, A., Jones, W. (2001). Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. *Xenobiótica* 31, 423-441.

ANEXOS

1. Clasificación ASA (American Society of Anesthesiologist)

Categoría	Estado físico
I	Paciente totalmente sano
II	Paciente con enfermedad sistémica leve que no limita la funcionalidad de ningún órgano, y va a ser sometido a una cirugía rutinaria que no añade riesgos a la anestesia.
III	Enfermedad sistémica moderada que incrementa el riesgo anestésico y complica el protocolo anestésico y los cuidados postoperatorios a seguir. También incluye a los pacientes geriátricos (>7 años) a pesar de que su estado de salud sea bueno.
IV	Enfermedad sistémica grave que pone en peligro la vida del animal y afecta a la seguridad y realización de la técnica anestésica.
V	Paciente moribundo que no va a sobrevivir más de 24 horas con o sin cirugía.
E	En casos en que se realice una anestesia de emergencia. No es un grado más, sino que se añade a cualquiera de las anteriores.

2. Condición corporal

DEMASIADO DELGADO	<p>1 Costillas, vértebras lumbares, huesos pélvicos y todas las prominencias óseas que sean evidentes desde una cierta distancia. Ninguna grasa corporal perceptible. Pérdida obvia de masa muscular.</p> <p>2 Costillas, vértebras lumbares y huesos pélvicos fácilmente visibles. No existe grasa palpable. Alguna evidencia de otra prominencia ósea. Pérdida mínima de masa muscular.</p> <p>3 Costillas fácilmente palpables y que pueden ser visibles sin grasa palpable. Las partes superiores de las vértebras lumbares son visibles. Los huesos pélvicos se hacen prominentes. Cintura obvia y pliegues abdominales.</p>	 
	<p>4 Costillas fácilmente palpables con mínimo recubrimiento de grasa. Cintura fácilmente observable, si se observa desde arriba. Pliegue abdominal evidente.</p> <p>5 Costillas palpables sin exceso de recubrimiento de grasa. Se observa la cintura detrás de las costillas cuando se observa desde arriba. Se observa pliegue del abdomen cuando se observa desde un lado.</p>	
	<p>6 Costillas palpables con un ligero exceso de cubierta de grasa. La cintura es perceptible cuando se observa desde la parte superior, pero no es prominente. Pliegue abdominal aparente.</p> <p>7 Costillas palpables con dificultad; pesada cubierta de grasa. Depósitos de grasa observables sobre el área lumbar y la base de la cola. Cintura ausente o apenas visible. Puede haber pliegue abdominal.</p> <p>8 Costillas no palpables debajo de una cubierta de grasa muy pesada, o palpable sólo aplicando una presión importante. Depósitos pesados de grasa sobre el área lumbar y la base de la cola. Cintura ausente. Ningún pliegue abdominal. Puede existir una distensión abdominal obvia.</p> <p>9 Depósitos masivos de grasa sobre el tórax, columna y base de la cola. Cintura y pliegues abdominales ausentes. Depósitos de grasa en el cuello y extremidades. Distensión abdominal obvia.</p>	 

3. Etapas de profundidad anestésica

Cuadro I. Etapas de profundidad anestésica.

I Etapa de inducción o analgesia	Esta etapa comienza con la administración del anestésico general, termina cuando el paciente pierde la conciencia.
II Etapa de excitación o delirio	Comienza con la pérdida de la conciencia y termina cuando comienza la respiración regular.
III Etapa de anestesia quirúrgica	Comienza con la regularización de la respiración y termina con parálisis bulbar.
IV Etapa de parálisis bulbar	La intensa depresión del centro respiratorio y vasomotor del bulbo ocasionan el cese completo de la respiración espontánea y colapso cardiovascular.

Cuadro II. Planos de la cuarta etapa anestésica de Guedel.

Plano 1	Relajación ligera somática, la respiración es regular, periódica y los músculos oculares están activos.
Plano 2	Los cambios de la respiración: la inhalación se vuelve más breve que la exhalación y una ligera pausa separa la inhalación y la exhalación. Los ojos están inmóviles.
Plano 3	Músculos abdominales completamente relajados y la respiración diafragmática es muy prominente. El reflejo palpebral está ausente.
Plano 4	Músculos intercostales completamente paralizados, se produce un movimiento paradójico de la caja torácica. La respiración es irregular y las pupilas están dilatadas.