



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

**COMPARACIÓN DE VARIACIONES DE CORTISOL PLASMÁTICO  
CON 3 PROTOCOLOS DE ANALGESIA PREVENTIVA A BASE DE  
TRAMADOL Y CARPROFENO Y EN SU CO-ADMINISTRACIÓN EN  
HEMBRAS CANINAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA  
FACULTATIVA**

Trabajo de titulación presentado en  
conformidad a los requisitos para obtener  
el título de Medicina Veterinaria

Profesor guía: Natalia Ciudad Gatica.

ALIGIHERI ANDRÉ CONTRERAS CÁCERES

SANTIAGO – CHILE

2019

## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera agradecer a todo el cuerpo docente de la Universidad de las Américas que forma parte de la carrera Medicina Veterinaria, puesto que ellos fueron quienes me brindaron las valiosas herramientas y a su vez el incentivo para avanzar y completar la hermosa carrera de Medicina Veterinaria.

Debo destacar sin duda y con especial cariño a los siguientes docentes los cuales me dieron un apoyo más allá de lo que debían hacer o estaba a su alcance, Dr. Patricio García Lillo, Dr.

Engilberto Vásquez Infante, Dra. Daniela Valdés, Dr. Claudio Galleguillos, Dr. Hernán Aguilar y a mi profesora guía, Dra. Natalia Ciudad quien fue parte fundamental preparando el camino y compartiendo sus conocimientos, tiempo y dedicación para el desarrollo del presente trabajo.

A mis compañeros de carrera quienes fueron parte importante para seguir adelante siendo su apoyo valioso en las diferentes etapas que logramos avanzar, entre ellos quisiera destacar a Tihare Contreras por su gran amistad, cariño y apoyo lo que sin duda fue fundamental en el camino recorrido y a Denisse Bustos por compartir su empuje, optimismo y alegría para enfrentar cada proceso recorrido.

A la Dra. Paola López Bravo, por su apoyo incondicional, amistad y cariño para poder realizar el presente trabajo y por darme la oportunidad de aprender y enfrentar alegrías y tristezas que sin duda están presentes durante el ejercicio que día a día realiza con cada uno de sus pacientes.

Y finalmente a mi familia y esposa Yurizan Sandoval a quienes les doy las gracias totales por creer en mí y estar en todo momento apoyando este sueño que hoy se vuelve realidad.

*Dedicado a*

*Mi Padre Arturo Contreras Fuentes*

*quien debe estar orgulloso de mí en*

*donde quiera que esté y a mi Madre por*

*su fuerza y empuje en la vida.*

## RESUMEN.

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

El objetivo del presente estudio fue evaluar y comparar la variación cortisol sérico al aplicar tres protocolos de analgesia Carprofeno, Tramadol y co-administración, administrados previo a la cirugía, por vía subcutánea, en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

Se utilizaron 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 evaluaron a los individuos como pacientes ASA I. Las variaciones de cortisol sérico se recolectaron en dos muestras una previa a la cirugía y la segunda 45 minutos realizada la primera incisión. Se realizó 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).

En el presente estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa de variación de cortisol en los grupos de estudio y se encontró en forma marcada en el grupo carprofeno y estos resultados están asociados a la posibilidad de que en el grupo en cuestión el nivel de analgesia fue diferente.

Se puede concluir que las variaciones asociadas a los protocolos utilizados pudo demostrar que en la práctica el protocolo tramadol y la co-administración de tramadol y carprofeno fueron más eficientes que el protocolo carprofeno por si solo según las variaciones obtenidas de las muestras de cortisol sérico en caninos hembras sometidas a ovariectomía facultativa

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

## ABSTRACT

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 aim of the present study was to evaluate and compare the cortisol variation by applying three analgesic protocols: Carprofen, Tramadol and Coadministration Carprofen + Tramadol, administered prior to surgery, succutaneously, in canine females subjected to ovariohysterectomy.

Thirty females were used, without distinction of race, from 1 to 6 years of age, with weights between 5 and 15 kg, which were randomly divided into groups of 10 individuals each, according to the analgesic protocol to be used in the 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 variations of seric cortisol were collected in two samples, one prior to the surgery and the second 45 minutes after the first incision. We performed a nonparametric variance analysis of Kruskal 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.

In the present study we found a statistically significant difference of cortisol variation in the study groups and it was found markedly in the carprofen group and these results are associated with the possibility that in the group in question the level of analgesia was different .

It can be concluded that the variations associated with the protocols used could demonstrate that in practice the tramadol protocol and the co-administration of tramadol and carprofen were more efficient than the carprofen protocol alone, according to the variations obtained from serum cortisol samples in canines. females undergoing facultative ovariohysterotomy

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

## TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN.....	4
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	6
2. Dolor.....	7
2.2. Clasificación del dolor.....	8
2.3. Fisiopatología del dolor.....	10
2.4. Neurotransmisores y neuromoduladores de la nocicepción.....	11
2.5. Modulación de la percepción dolorosa.....	12
2.6. Tratamiento farmacológico del dolor.....	13
2.7. <i>Interacciones Farmacológicas</i> .....	21
2.8. <i>Marcadores bioquímicos del estrés neurológico</i> .....	22
III. OBJETIVOS.....	24
3.1. <i>Objetivo General</i> .....	24
3.2. <i>Objetivos Específicos</i> .....	24
IV. MATERIALES Y MÉTODOS.....	25
V. RESULTADOS.....	28
Pruebas de normalidad.....	28
ANOVA.....	28
COMPARACIONES MÚLTIPLES.....	29
VI. DISCUSIÓN.....	31
VII. CONCLUSIÓN.....	34
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	35
IX. ANEXOS.....	41

## I. 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.



## II. 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, P., 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, B., 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, B., 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, A., 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, P., Rodan, L., Brut, J., 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, R., O'Connor, 6 A. 2010 y Pachman, D., 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, P., Johnson, A., Budsberg, S., 1995).

En el presente estudio se evaluará la calidad de analgesia existente entre la asociación de tramadol y carprofeno utilizando las variaciones de valores séricos de cortisol, como indicador de inflamación y dolor agudo.

## **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, J.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, D., Gozariu, M., Cadden, S., 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, C., Saavedra, H. 1997 y Gómez, R., González, O., 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, J., 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, C., Saavedra, H. 1997 y Gómez, R., González, O. 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, J., 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, J., 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, C., Saavedra, H., 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 (Gómez, R., González O. 2001 y Bonica, J., 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, J., 1977 y Ito, S., Okuda-ashitaka, E., Minami T., 2001).

- e) Dolor Psicógeno: Es un dolor que puede ser atribuido a factores psicológicos, pues no tiene causal somática claramente identificable (Turk, D., Okifuji, A., 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 (Ministerio de Salud de Chile, 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, diencéfalo y corteza.
- d) Vías descendentes desde los centros superiores como tálamo y núcleos reticulares, a la médula (Paeile, C., Saavedra, H., 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, L., Tranquilli, W., Grimm, K. 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, F., 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 PGE<sub>2</sub>, de los leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>. 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, C., Saavedra, H., 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, C., Saavedra, H., 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  $\beta$ ). 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, J., 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, M., Rodrigo-Royo M., Romera, E., 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, M., Rodrigo-Royo M., Romera, E., 2000).

Estas vías ejercen su efecto antinociceptivo por mecanismos  $\alpha_2$ -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 ( $\mu$ ), DOR ( $\delta$ ), KOR ( $\kappa$ ) y NOR, encefalinas,  $\beta$ -endorfinas y dinorfinas (Waldhoer, M., Bartlett, S., Whistler, J., 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, T., Mitchell, J., 2004).

La familia de los prostanoides se compone de prostaglandinas, tromboxanosleucotrienos, 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 (PLA<sub>2</sub>) 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 G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) y luego en PGH<sub>2</sub>, las que después se transforman, mediante la prostaglandina-sintasa, en variados productos como prostaciclina, tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y prostaglandinas D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> y F<sub>2</sub>, las que tienen una importante participación en la homeostasis celular, así como en la mediación de la respuesta inflamatoria (Warner, T., Mitchell, J., 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, T., Mitchell, J., 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, G., 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, T., Mitchell, J., 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, C., Brater, D., 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, G., 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, G., 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, S., Johnston, S., 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 B. D.; Butterworth S.J. 1994, McKellar, Q., Delatour, P., 1994 y Vasseur P. B., Johnson A. L., 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 P. B., Johnson A. L., 1995). Además a diferencia de otros AINEs, no incrementa el tiempo de sangrado (Grisneaux, E., Pibarot, P., 1999) ni afecta de manera significativa en funcionamiento renal durante o después de la anestesia (Lizarraga, I., 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, A., Reid, J., 1993).

Al parecer el metabolismo hepático que sufren ambos enantiómeros en el perro (conjugación con ácido glucorónico) es muy similar (Ko, J. e Iyabiyashi, T.), 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, J., Besson, J., 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, A., Reid, J., 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, C., Hosgood, G., Morgan, T., 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 ( $\mu$ ), no obstante también presenta afinidad con los receptores KOR ( $\kappa$ ) y DOR ( $\delta$ ). 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, M., y Oliva, P., 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  $\mu$  y débilmente a receptores  $\delta$  y  $\kappa$ . 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, M., y Oliva, P., 2002).

El tramadol se distribuye con rapidez, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 20%, traspasando incluso la barrera placentaria (Flórez, J., 1997). Además posee una fuerte afinidad tisular y un gran volumen de distribución (Smith, H., 2003). Es metabolizado por el hígado donde aproximadamente un 80% es por desmetilación y posteriormente por conjugación (Flórez, J. 1997 y Lintz, W., Erlacin, S., Frankus, E., 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 W., McKown L., Gauthier, A., Jones, W. 2001 y Kukanich, B., 2004) , siendo este el metabolito con mayor actividad analgésica proveniente de la desmetilación del tramadol (Grond, S., Sablotzki, A., 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, H., 2003).

Las reacciones adversas más frecuentes son náuseas y emesis, también se describe somnolencia, cefalea, mareos y boca seca (Guerrero, M., Oliva, P., 2002). Produce mínimos efectos adversos en la función cardiorrespiratoria, los efectos en la motilidad gastrointestinal son menores que los de la morfina y la toxicidad en órganos es mínima (Doherty, T. y Valverde, A., 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, R., y Desmeules J., 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, R., y Desmeules J., 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 considerar 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.
- **Sub aditivo o antagónico:** corresponde a un efecto menor que la suma de la actividad de cada fármaco por separado.



- **Sinérgico o Supra aditivo:** 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, R., 2001).

## ***2.8. Marcadores bioquímicos del estrés neurológico***

Los neurotransmisores como la noradrenalina, la serotonina, la dopamina y la acetilcolina, así como neuropéptidos y el cortisol, pueden servir como marcadores de estrés asociado a dolor inflamatorio, aunque hay que tener en cuenta que su liberación a nivel del sistema nervioso no siempre va paralela a sus niveles plasmáticos, que es dónde desde un punto de vista práctico en clínica, los puede detectar el laboratorio (Reiche, E., Nunes, S., Morimoto, K., 2004).

### ***2.8.1. Cortisol***

Las hormonas adrenocorticales principales son sintetizadas en diferentes áreas de la corteza suprarrenal, La cual comprende cerca del 75% de la glándula y se divide en tres regiones morfológicamente diferentes: la zona reticular del interior, la fasciculada y la glomerulosa exterior. Las células de la zona reticular y del fascículo es donde se produce cortisol, que es el principal glucocorticoide endógeno, y tiene una variedad de funciones que ayudan a mantener la homeostasis general del cuerpo. El cortisol es capaz de alterar la regulación de muchos procesos, incluidos la síntesis y actividad enzimática, la permeabilidad de la membrana lisosómica y celular, más numerosos procesos asociados a la movilización intra y transcelular. El cortisol también desempeña un papel fundamental dado su actividad mineralocorticoide. (Mooney, C. y Peterson, M. 2012).

Un estímulo nocivo que produzca stress, genera en el hipotálamo, secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el sistema portal hipofisario, el cual ejerce control sobre la secreción de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) por la hipófisis anterior (pars distalis), y a su vez la (ACTH) estimula la secreción adrenocortical de cortisol. (Mooney, C. y Peterson, M. 2012).

El cortisol es necesario para la supervivencia del organismo sometido a estrés. En presencia de infección severa, traumas, quemaduras, procedimientos quirúrgicos, hay un aumento en la producción de cortisol de hasta 6 veces el nivel normal. El dolor intenso y el ejercicio prolongado también inducen liberación de cortisol, mientras que la analgesia inducida por las endorfinas bloquea la respuesta del cortisol y los efectos supresores de la retroalimentación negativa. (Deckel, D., 1996).

El cortisol tarda unos 30 a 60 minutos en aumentar. Los signos son: piloerección, aumento de la termogénesis, aumento del ritmo cardíaco, vaso constricción en el sistema digestivo, hipoglucemia a través de glucogenólisis, sudoración, aumento de la presión arterial, aumento del calibre de los bronquios, hipertriglicidemia por lipólisis. Y se describe que a los 30/60 minutos del estímulo, se activa el eje HHA, lo que se traduce en un aumento de la secreción de cortisol, que prepara el organismo para mantener una respuesta más sostenida al estrés si el estímulo aún persiste (Deckel, D., 1996).

El rango para perros normales en la concentración de cortisol post ACTH es de 8 a 20  $\mu\text{g} / \text{dL}$  [220 a 560  $\text{nmol} / \text{L}$ ] (Feldman, E. Et al, 2015)., además es importante destacar que el manejo de las muestras de cortisol tiene una ligera degradación a las 72 horas de tomada la muestra y a temperaturas mayores a 20° C (Mooney, C. y Peterson, M. 2012).

### **III. OBJETIVOS.**

#### ***3.1. Objetivo General.***

- Evaluar las variaciones de cortisol sérico en 3 protocolos de analgesia preventiva a base de tramadol, carprofeno y en su co-administración en hembras sometidas a ovariectomía facultativa.

#### **3.2. Objetivos Específicos**

- Determinar los valores de cortisol sérico con el protocolo tramadol
- Determinar los valores de cortisol sérico con el protocolo carprofeno
- Determinar los valores de cortisol sérico con el protocolo tramadol asociado a carprofeno.
- Comparar los resultados obtenidos de los distintos protocolos evaluados.

#### IV. MATERIALES Y MÉTODOS.

Los pacientes fueron procedentes de la Clínica Veterinaria Santa Mónica, ubicada en José Miguel Infante 4868, comuna de Renca. El presente trabajo fue un estudio prospectivo aleatorio y doble ciego, para el cual, la muestra seleccionada de 30 pacientes caninas hembras y se basa en estudios realizados en materias de similares características (Nunamaker, E et al., 2014.; Quarterone, C, et al., 2017.; Hamilton, S. et all., 2005.; Nenadović, K., 2017.) y no en base a un estudio de N poblacional (Gezan, A., 2014; Bruce, P. & Bruce, A., 2016.) a priori, en donde el cálculo considera una población promedio de atención por ovariohisterectomía facultativa en un periodo de 12 meses de atención registrando 258 pacientes, con variables de confianza de (95%), poder estadístico de (90%), Precisión de (6) y una varianza (S2) calculada de (75.20), resultando en un total de muestra de 36 pacientes, por razones financieras las cuales son limitadas para la selección de pacientes asociadas al presente estudio, además dentro de la selección los parámetros de inclusión se consideraron los pacientes sin distinción de raza, entre 1 y 6 años, entre 5 y 15 kg de peso, a las cuales se les retiraron los alimentos sólidos 8 horas antes del estudio y líquidos 4 horas antes. Previo a ser sometidos al protocolo anestesiológico, se les realizó un examen clínico general y evaluación preanestésica, seleccionándose sólo a los animales clasificados por la Sociedad de Anestesiólogos Americanos (ASA), en la categoría de riesgo anestésico clase I (anexo 1), siendo excluidos del presente estudio todos los pacientes que no estaban en una clasificación de condición corporal entre 4 y 5 (Freeman et al, 2011), (anexo 2) y aquellos que presentaron alteración de conducta, reacciones adversas a alguno de los fármacos utilizados y animales que reaccionaron antes de terminar el procedimiento quirúrgico una vez seleccionados los pacientes se extrajo la muestra inicial de sangre para medir los niveles de cortisol.

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

Una vez que fueron seleccionados, los pacientes se trabajó formando grupos de 10 integrantes para cada protocolo a utilizar en donde fueron categorizados 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 una 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 xifoideas 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.

Luego se realizó la intubación endotraqueal y los animales fueron trasladados a la mesa quirúrgica donde fueron posicionados en decúbito ventral y conectados al monitor multiparámetros (electrocardiograma, pulsoximetría) y la mantención anestésica se realizó mediante bolos adicionales de propofol (dosis-efecto), logrando un plano de anestesia quirúrgica.

Todas las hembras fueron sometidas a ovariectomía facultativa cuyo abordaje quirúrgico fue por línea media. Al minuto 45 posterior a la incisión en piel se procedió a tomar una segunda muestra sanguínea para determinar el valor de cortisol sérico. Una vez realizada la fase experimental 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  $p < 0,05$ .

## V. RESULTADOS

Para poder comparar las medias entre los 3 grupos analizados, se utilizaron pruebas de normalidad Shapiro Wilk de la muestra en análisis, con la finalidad de seleccionar el análisis estadístico adecuado.

### Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
MUESTRA 1	,177	24	,050	,969	24	,641
MUESTRA 2	,153	24	,150	,949	24	,253
VARIACION	,124	24	,200*	,954	24	,327

\*. Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

a. Corrección de significación de Lilliefors

Las muestras seleccionadas para evaluar normalidad estadísticamente significativa indican que los resultados analizados están por sobre  $p > 0,05$ . por lo tanto el protocolo de análisis de la muestra será ANOVA - Bonferroni.

## ANOVA

### VARIACION

	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	20,170	2	10,085	1,923	,171
Dentro de grupos	110,122	21	5,244		
Total	130,291	23			

## COMPARACIONES MÚLTIPLES

Variable dependiente: VARIACION

### Bonferroni

(I) PROTOC	(J) PROTOC	Diferencia de medias (I-J)	Error estándar	Sig.	95% de intervalo de confianza	
					Límite inferior	Límite superior
C	T	1,40250	1,14498	,703	-1,5760	4,3810
	CT	2,22000	1,14498	,198	-,7585	5,1985
T	C	-1,40250	1,14498	,703	-4,3810	1,5760
	CT	,81750	1,14498	1,000	-2,1610	3,7960
CT	C	-2,22000	1,14498	,198	-5,1985	,7585
	T	-,81750	1,14498	1,000	-3,7960	2,1610

El análisis estadístico realizado para evaluar la existencia de diferencias significativas entre los grupos de estudio, determinó finalmente que no fueron observadas diferencias significativas según los grados de significancia los cuales fueron  $p > 0.05$ .

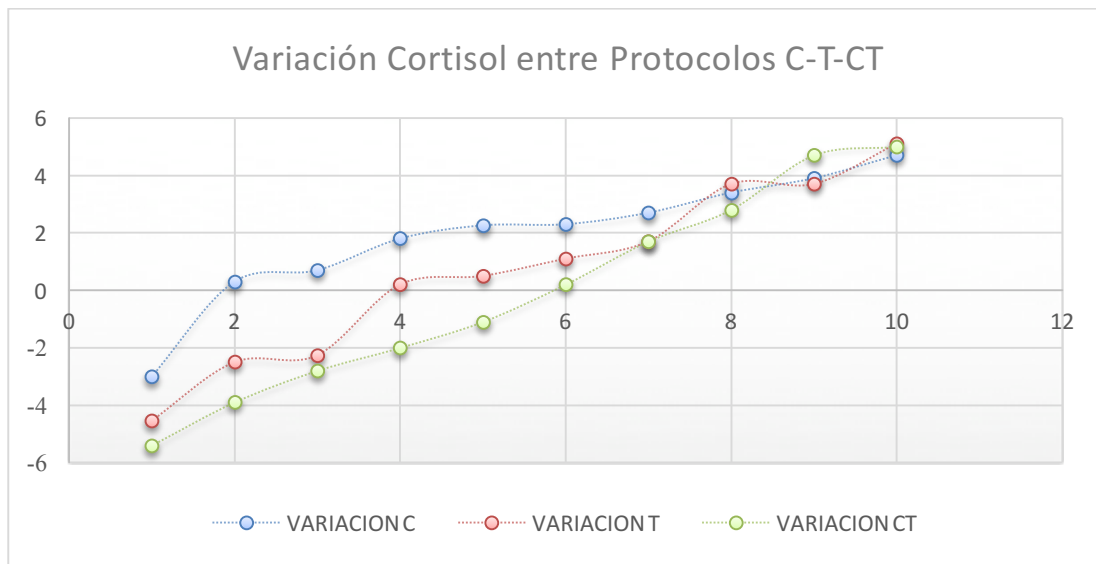


Grafico I: Diferencia entre los niveles de los niveles de cortisol en perras sometidas a ovariectomía facultativa según protocolo de carprofeno, tramadol y co-administración de carprofeno y tramadol.



Promedio y Desviación Estándar de Cortisol según tratamiento.

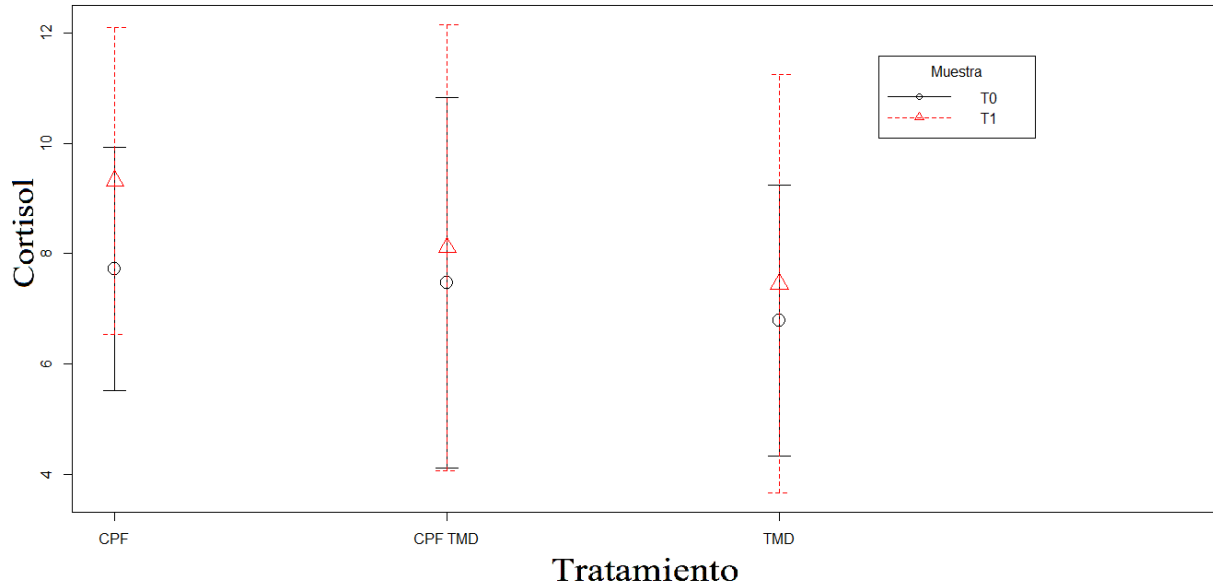


Grafico II: Promedio y desviación estándar de los niveles de cortisol entre el tiempo 0 y tiempo 1 de la toma de muestra en perras sometidas a ovariectomía facultativa según protocolo de carprofeno, tramadol y co-administración de carprofeno y tramadol.

## VI. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de cortisol, siendo los valores de referencia 5,4 y 16,5 ug/dl. Los grupos, según el protocolo utilizado, arrojaron una media para el protocolo carprofeno de 8,8 % contra los protocolos tramadol y su coadministración que obtuvieron una media de 6,9 %. Al ser asociados estos resultados a los grupos de estudio, la diferencia que se encontró en forma marcada fue en el grupo carprofeno y estos resultados están asociados a la posibilidad de que, en el grupo en cuestión, el nivel de analgesia fue menor.

Según el autor Colussi, A. et al 2018, las razones para que aumente el cortisol son por alteraciones de estrés y dolor, lo que indica que el grado de activación del eje hipotálamo-pituitaria-suprarrenal varía entre las actividades cortas de alta intensidad.

Aunque estudios en animales de asistencia indicaron que la concentración de cortisol y el comportamiento asociado con el estrés no fueron estadísticamente diferentes en comparación con cuando los perros pasaron la misma cantidad de tiempo en su hogar que en un entorno nuevo, lo que sugiere que no estaban angustiados, por tanto la previsibilidad del entorno puede ser una consideración importante al evaluar el efecto de la concentración de cortisol (Zenithson Y. Et al 2014)

Por lo mismo cabe destacar que, aún bajo las mismas condiciones y circunstancias ambientales, ciertos animales se estresarán con mayor facilidad que otros por las diferencias específicas que son determinadas por el comportamiento propio y por las experiencias previas asociadas a eventos estresantes (Koscinczuk, P. 2014).

Por otra parte un estudio relacionado con la variación de cortisol plasmático durante una cirugía de ovariectomía, resultó en un aumento en la extirpación del primer ovario, pero no cambió en la extirpación del segundo ovario, aunque siguió aumentando en comparación con la muestra inicial (Viking, O. Et al 2015)

Un estudio que midió las variaciones de cortisol en plasma demostró que la anestesia por sí sola no logró alterar significativamente los niveles de cortisol en plasma, sin embargo, todas las formas de cirugía produjeron un aumento significativo en la concentración de cortisol en plasma que volvió a la normalidad 24 horas después de la finalización de la cirugía (Fox, S. 1994), mientras que otros estudios más actuales han demostrado que la variación de cortisol en perras sometidas a ovariectomía facultativa no tuvieron diferencias significativas durante el acto quirúrgico (Texeira, L.G. et al 2018).

El valor de cortisol en tiempo 0, considerado en el presente estudio, se puede respaldar según los estudios asociados que evalúan las concentraciones de cortisol por el estrés producido a la manipulación o cambios ambientales asociados a los pacientes (Colussi, A. et al 2018, Zenithson Y. Et al 2014 y Koscinczuk, P. 2014).

En cuanto a las variaciones registradas de cortisol al tiempo 1, se puede señalar que estas son asociadas a la injuria sometida y no a los protocolos de analgesia, puesto que estudios asociados a intervenciones quirúrgicas de perras sometidas a ovariectomía han demostrado, de igual forma, un aumento de cortisol constante durante el periodo quirúrgico en forma independiente (Viking, O. Et al 2015, Fox, S. 1994, Texeira, L.G. et al 2018).

En el presente estudio el grupo carprofeno tuvo variación significativa de cortisol, lo que podría ser explicado según un estudio realizado (Nenadovic, K et al 2017) en donde se miden los niveles de cortisol a hembras caninas que fueron sometidas a ovariectomía facultativa, el cual evaluó dos grupos, uno de control y otro donde se administró carprofeno en dosis 4 mg/kg SC de manera pre quirúrgica, que demostró que, como analgesia, el carprofeno fue capaz de producir plano de relajación bueno y una rápida recuperación en el estado fisiológico y de conducta en el paciente en comparación al grupo de control, sin demostrar diferencias significativas en la variación de cortisol.

Por el contrario, los resultados asociados al grupo tramadol, en donde las variaciones de cortisol fueron menores a los otros protocolos analizados, tiene concordancia según un estudio realizado por (Sandoval, O. et al 2010) el cual concluye que la administración preventiva de tramadol

otorga un efecto analgésico apropiado como respuesta al dolor presentado durante el lapso postoperatorio. Aún cuando dicho estudio midió los niveles de cortisol, éstos no tuvieron variaciones significativas, pero sí demostró que el fármaco es eficaz y seguro para controlar el dolor agudo producido postquirúrgico en hembras caninas sometidas a ovariectomía

Ya viendo analizada la utilización de los fármacos tramadol y carprofeno en estudios anteriores, los cuales avalan la utilización de ellos en procedimientos asociados a cirugías como la ovariectomía, cabe destacar que el protocolo asociado al grupo tramadol fue el que obtuvo una mejor respuesta (niveles de cortisol más bajos) según los análisis estadísticos plasmados en el presente estudio.

## VII. CONCLUSIÓN

Si bien el presente estudio no arrojó diferencias estadísticamente significativas entre las variaciones asociadas a los protocolos utilizados, se pudo demostrar que en la práctica los protocolos tramadol y la co-administración de tramadol y carprofeno fueron más eficientes que el protocolo carprofeno por sí solo según las variaciones obtenidas de las muestras de cortisol sérico en hembras caninas sometidas a ovariectomía facultativa.

Se sugiere para la evaluación de futuros estudios relacionados con las variaciones de cortisol sérico en pacientes sometidos a procesos quirúrgicos, que sean realizados considerando una muestra mayor de análisis a la utilizada en el presente estudio, a fin de evaluar de mejor manera las diferencias estadísticas que se pudieran presentar.

Además, se recomienda considerar una muestra adicional de cortisol para lograr un análisis estadístico más acotado a su variación dentro de las mediciones a utilizar en el procedimiento quirúrgico.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA.

- Bertram, G. (2001). "Farmacología básica y clínica". 8ª Edición, Editorial El Manual Moderno. México; cap. 21-26 pp. 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.
- 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.
- Bruce, P. & Bruce, A.. (2016). Practical Statistics for Data Scientists. United States of America: O'Reilly Media, Inc.
- 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.
- Colussi, A., Stefanon, B., Adorini, C. y Sandri, M. (2018). Variations of salivary cortisol in dogs exposed to different cognitive and physical activities. Italian Journal of Animal Science, Italia.
- Dayer, R., Desmeules J. (1994). "The pharmacology of tramadol". Drug. 47 (suppl 1): 3-7.
- 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 literatura update". Mayo ClinProc; 85: S3 - S14.

- Feldman, E., Nelson, R., Reusch, C., Scott-Moncrieff, C., (2015) “Canine and Feline Endocrinology. 4ed” . Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 430.
- 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.
- Gómez, R., González, O. (2001). “Dolor; una mirada introductoria”. *Medunab*, vol 4, nº10.
- Guerrero, M., Oliva, P. (2002). “Fármacos Analgésicos”. En: Guerrero, M. 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.
- Grisneaux, E., Pibarot, P. (1999). “Comparasion of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs”. *J Am VetMedAssoc*; 215: 1105-1110.
- Grond S, Sablotzki A. (2004). “Clinical pharmacology of tramadol”. *ClinPharmacokinet* 43, 879-923.
- 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.
- Ko, J., Iyabiyashi, T. "Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane". *J Am Vet. Med. Assoc*; 217: 346-349.
- Koscinczuk, P. (2014), "Ambiente, adaptación y estrés". Universidad Nacional del Nordeste, Argentina.
- Kukanich, B (2004). "Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite Odesmethyltramadol in dogs". *J Vet Pharmacol Therap.* 27, 239-246.
- Lamont, L., Tranquilli, W., Grimm, K. (2000). "Physiology of Pain". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice.* 30: 703-723.
- Lascelles, B., 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". *Pharmacol Rev* 53: 59. 7-652.
- 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., Sumano, H., Castillo, F. (2001). "Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa2. Usos potenciales en perros". Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, México, D.F.



- McKellar, Q., Delatour, P. (1994) “Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog”. *J Vet PharmacolTher* ;17:447-454.1994.
- Mc Murray, C., Brater, D. (2001) “Renal effects of COX-2 inhibitors: Today and tomorrow”. *Am. J. Med. Sc.i.21*, 1-15.
- Ministerio de Salud de Chile. (2005) “Guía Clínica Alivio del dolor por cáncer avanzado y cuidados paliativos”. 1st. Ed. Santiago de Chile, 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). “Comparision 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.
- 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 cáncer.

Lancet Oncol 5: 617-25.

Rollin., B. (2002) “The use and abuse of aesculapian authority in veterinary medicine”. JAVMA

220, 1144 – 1149.

Sandoval. O, Herzberg. D, Galecio. S, Cardona. L, Bustamante. H,(2010).”analgesia preventiva

en hembras caninas sometidas a ovariectomía: comparación del efecto analgésico de

morfina y tramadol asociados a xilazina”. Revista científica [en línea] 2010, (marzo-abril) :

disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=95912322004>

Smith, H. (2003). “Miscellaneous analgesic agents”. In: Smith HS (ed). Drugs for pain. Hanley &

BelfusInc, Philadelphia, USA, pp. 271-288.

Tallarida, R. (2001). “DrugSynergism: Itsdetection and application”. J. Pharmacol. Exp. Ther.;

298, 865, 872.

Teixeria, L., Martins, L., Schimites, P., Oliveira,R., Bonella, J., Campos, R., Mangini, L.,

Gasparotto, J. Y Soares, A. (2018) “Peripheral perfusion index does not accurately

reflect hypoperfusion in healthy dogs undergoing elective ovariohysterectomy”,

Brazil; ELSEVIER.

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., Johnson, A., Budsberg, S. (1995). "Randomized, 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.
- Viking, O., Hagman, R., Stridsberg, M. (2014), Chromogranin A and cortisol at intraoperative repeated noxious stimuli: Surgical stress in a dog model, United States; SAGE.
- 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.
- Zenithson, Y., Pierce, B., Otto, C., Buechner, V., Siracusa, C. y Werre, S. (2014), The effect of dog human interaction on cortisol and behavior in registered animal assisted activity dogs, United States; ELSEVIER.

## **IX. ANEXOS.**









## ANEXO I

### 1. Clasificación ASA (*American Society of Anesthesiologist*)

<b>Categoría</b>	<b>Estado físico</b>
<b>I</b>	Paciente totalmente sano
<b>II</b>	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.
<b>III</b>	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.
<b>IV</b>	Enfermedad sistémica grave que pone en peligro la vida del animal y afecta a la seguridad y realización de la técnica anestésica.
<b>V</b>	Paciente moribundo que no va a sobrevivir más de 24 horas con o sin cirugía.
<b>E</b>	En casos en que se realice una anestesia de emergencia. No es un grado más, sino que se añade a cualquiera de las anteriores.

## ANEXO 2

### 2. Condición corporal

<b>DEMASIADO DELGADO</b>	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.	
	2 Costillas, vértebras lumbares y huesos pélvicos fácilmente visibles. No existe grasa palpable. Alguna evidencia de otra prominencia ósea. Pérdida mínima de masa muscular.	
	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.	
<b>IDEAL</b>	4 Costillas fácilmente palpables con mínimo recubrimiento de grasa. Cintura fácilmente observable, si se observa desde arriba. Pliegue abdominal evidente.	
	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.	
<b>DEMASIADO PESADO</b>	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.	
	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.	
	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.	
	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.	