

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA  
ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL**



**“Analgesia tradicional de OVH en campañas del HVPE,  
comparada con tres modelos experimentales.”**

**POR:**

**NORA SAMANTHA ANAYA BOBADILLA**

**TESIS**

**PRESENTADA COMO REQUISITO PARCIAL PARA**

**OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**TORREÓN, COAHUILA.**

**MAYO DE 2016**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

"Analgésia tradicional de OVH en campañas del HVPE, comparada con tres  
modelos experimentales."

POR

NORA SAMANTHA ANAYA BOBADILLA

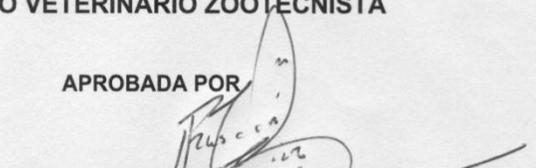
TESIS

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL H. JURADO EXAMINADOR  
COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

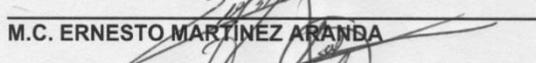
PRESIDENTE:

  
M.V.Z. CARLOS RAÚL RASÓN DÍAZ

VOCAL:

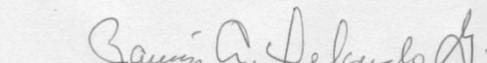
  
M.C. ERNESTO MARTÍNEZ ARANDA

VOCAL:

  
M.C. ESEQUIEL CASTILLO ROMERO

VOCAL SUPLENTE:

  
M.V.Z. DIANA ELIZABETH SALAZAR NEVAREZ

  
M.C. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL



Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA.

MAYO DE 2016

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA AGRARIA ANTONIO NARRO  
UNIDAD LAGUNA  
DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

“Analgesia tradicional de OVH en campañas del HVPE, comparada con tres  
modelos experimentales.”

POR

NORA SAMANTHA ANAYA BOBADILLA

TESIS

QUE SE SOMETE A LA CONSIDERACIÓN DEL COMITÉ DE ASESORÍA COMO  
REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

APROBADA POR

ASESOR PRINCIPAL:

M.V.Z. CARLOS RAÚL RASCÓN DÍAZ

ASESOR:

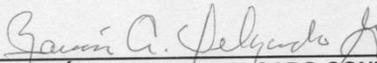
M.V.Z. SILVESTRE MORENO AVALOS

ASESOR:

M.V.Z. ESEQUIEL CASTILLO ROMERO

ASESOR:

M.V.Z. DIANA ELIZABETH SALAZAR NEVÁREZ

  
MC. RAMÓN ALFREDO DELGADO GONZÁLEZ  
COORDINADOR DE LA DIVISIÓN REGIONAL DE CIENCIA ANIMAL

  
Coordinación de la División  
Regional de Ciencia Animal

TORREÓN, COAHUILA.

MAYO DE 2016

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mis padres**, José Rodolfo Anaya Bobadilla y Nora Leticia Bobadilla Álvarez por haberme dado la vida y apoyarme incondicionalmente para obtener un logro tan grande como es el convertirme en una profesionista.

**A mi esposo**, Juan Antonio Velázquez Ramírez por todo el apoyo incondicional durante mi carrera profesional y estar presente siempre en mis triunfos pero sobretodo en los momentos más difíciles.

**A mis hermanos**, Rodolfo y Alejandro por tanto apoyo que me brindaron durante toda mi formación.

**Al MVZ. Carlos Raúl Rascón Díaz**, por brindarme todo su apoyo por todos los conocimientos que me compartió, por los regaños, los consejos y las enseñanzas pero sobretodo por su amistad incondicional.

**A mi Alma Mater y maestros**, por darme la formación como profesionista y armas para poder desempeñarme satisfactoriamente en el campo profesional.

## DEDICATORIA

**A mis padres,** José Rodolfo Anaya Miranda y Nora Leticia Bobadilla Álvarez por todo el amor y apoyo incondicional que me han brindado toda la vida, por darme una formación profesional y personal, porque gracias a ellos soy la mujer que soy.

**A mi esposo,** Juan Antonio Velázquez Ramírez por tanto amor, por impulsarme día a día a ser mejor, por ser mi motor e inspiración y mi compañero incondicional en el largo camino que aún nos queda por recorrer juntos.

**A mis hermanos,** Rodolfo y Alejandro por su gran apoyo y amor incondicional.

**A mis suegros,** Juan Velázquez y Lucía Ramírez por ser mis segundos padres siempre presentes en los momentos más importantes de mi vida.

**A mis cuñados,** María, Anahí y Mauricio, que siempre me han apoyado y brindado tanto cariño.

# ÍNDICE

	Pág.
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>I</b>
<b>DEDICATORIAS</b>	<b>II</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>III</b>
<b>ÍNDICE DE CUADROS</b>	<b>IV</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>V</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>VI</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISIÓN DE LITERATURA</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Historia del dolor</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Descubrimiento de los analgésicos</b>	<b>4</b>
<b>2.2.1 Analgesia Multimodal</b>	<b>5</b>
<b>2.3 Fisiología del dolor</b>	<b>7</b>
<b>2.3.1 Transducción</b>	<b>9</b>
<b>2.3.2 Transmisión</b>	<b>10</b>
<b>2.3.3 Modulación</b>	<b>10</b>
<b>2.3.4 Percepción</b>	<b>11</b>
<b>2.4 La neurobiología del dolor y la perspectiva de nuevos         tratamientos farmacológicos</b>	<b>11</b>
<b>2.5 Antiinflamatorios no esteroidales (AINES)</b>	<b>13</b>
<b>2.5.1 Dipirona (metamizol sódico)</b>	<b>14</b>
<b>2.5.2 Carprofeno</b>	<b>15</b>
<b>2.5.3 Meloxicam</b>	<b>16</b>

<b>2.6 Opioides</b>	<b>17</b>
<b>2.6.1 Tramadol</b>	<b>18</b>
<b>2.6.2 Ketamina</b>	<b>19</b>
<b>2.7 Manifestaciones clínicas asociadas al dolor en los pequeños animales</b>	<b>21</b>
<b>2.8 Técnica quirúrgica de OVH</b>	<b>24</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Generales</b>	<b>27</b>
<b>3.2 Específicos</b>	<b>28</b>
<b>3.3 Hipótesis</b>	<b>28</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>28</b>
<b>4.1 Material biológico</b>	<b>28</b>
<b>4.2 Método de determinación de dolor</b>	<b>29</b>
<b>4.3 Preparación de los animales</b>	<b>30</b>
<b>4.4 Tratamiento farmacológico intraoperatorio</b>	<b>31</b>
<b>4.5 Determinación del grado de algesia post operatoria</b>	<b>32</b>
<b>4.6 Método de determinación del grado de algesia</b>	<b>32</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>34</b>
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>41</b>
<b>7. CONCLUSIÓN</b>	<b>44</b>
<b>8. LITERATURA CITADA</b>	<b>46</b>

## ÍNDICE DE CUADROS

	Pág.	
<b>Cuadro 1</b>	<b>Resultados de evaluación postoperatoria en los minutos 30, 60, 90.</b>	<b>34</b>
<b>Cuadro 2</b>	<b>Resultados de evaluación postoperatoria del grupo metamizol sódico (tradicional).</b>	<b>36</b>
<b>Cuadro 3</b>	<b>Resultados de evaluación postoperatoria del grupo carprofeno.</b>	<b>36</b>
<b>Cuadro 4</b>	<b>Resultados de evaluación postoperatoria del grupo meloxicam.</b>	<b>37</b>
<b>Cuadro 5</b>	<b>Resultados de evaluación postoperatoria del grupo tramadol.</b>	<b>37</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
<b>Figura 1</b>	<b>Técnica quirúrgica de la OVH.</b>	<b>27</b>
<b>Figura 2</b>	<b>Evaluación que indica la escala de dolor evaluada a 30 minutos.</b>	<b>38</b>
<b>Figura 3</b>	<b>Evaluación que indica la escala de dolor evaluada a 60 minutos.</b>	<b>39</b>
<b>Figura 4</b>	<b>Evaluación que indica la escala de dolor evaluada a 90 minutos.</b>	<b>39</b>
<b>Figura 5</b>	<b>Promedio de los cuatro grupos evaluados que indica la escala de dolor durante los 90 minutos.</b>	<b>40</b>

## **RESUMEN.**

En el presente trabajo se utilizó la llamada “analgesia balanceada o multimodal”, que resulta de la combinación de drogas analgésicas. El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la analgesia postoperatoria del modelo tradicional en ovariectomía, comparado con tres modelos experimentales. Previo a la cirugía a cada animal se le realizó un examen clínico y evaluación pre anestésica, utilizándose la clasificación ASA (Sociedad de Anestesiólogos Americanos), en la categoría de riesgo anestésico I y II. Para la premedicación anestésica se utilizó Acepromacina; Se emplearon 40 hembras caninas, con edades entre 1 y 10 años, sin distinción de raza, ni peso clínicamente sanas. El tratamiento farmacológico intraoperatorio se realizó aleatoriamente, conformándose 4 grupos de 10 animales cada uno: Ketamina de 2-4 mg/kg para cada grupo; Metamizol 25 mg/ Kg, Tramadol 1-3 mg/kg, Meloxicam .1 mg/kg, Carprofeno 4.4 mg/kg; todos los tratamientos fueron mediante infusión, 5 minutos antes del momento de realizar la incisión. Las cirugías se realizaron en forma rutinaria sin presentar anomalías bajo la anestesia con isoflurano. La evaluación se realizó a 30, 60, 90 minutos posteriores a la extubación. El observador; alumnos de prácticas profesionales, desconocía los protocolos analgésicos administrados a cada paciente, correspondiendo, por lo tanto a un estudio de tipo ciego. Del presente estudio se puede concluir que la administración preventiva de ketamina/tramadol y ketamina/carprofeno, otorgan buen efecto analgésico, en base a la respuesta algésica presentada en el periodo postoperatorio, ambos fármacos son eficaces y seguros para el control del dolor agudo postquirúrgico.

Palabras Clave: Ketamina, Tramadol, Meloxicam, Metamizol, ovariectomía; intraoperatorio.

## INTRODUCCIÓN.

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y/o emocional desagradable, asociada a un daño actual o potencial de los tejidos” (Sandoval *et al.*, 2010, Otero, 2005; Troncoso, 2010). El reconocimiento, la cuantificación y el manejo del dolor en medicina veterinaria avanzan día a día, permitiendo que cada vez se realicen protocolos analgésicos más adecuados y seguros en los pacientes (Fajardo *et al.*, 2012). Uno de los propósitos más importantes de la cirugía moderna es la pronta recuperación del enfermo y su integración a la sociedad (Jiménez *et al.*, 2005).

El concepto del balance adecuado entre efectividad y seguridad es primordial, y aunque la calidad del tratamiento aplicado se mide según el alivio conseguido, el confort se evalúa teniendo en cuenta la combinación entre eficacia analgésica y la ausencia o mínima presencia de efectos secundarios (González-Escalada *et al.*, 2009). La evaluación de la intensidad del dolor intra y postoperatorio es difícil porque no existe un método totalmente preciso para determinarlo. La escala analógica visual (EAV), desde su introducción ha sido empleada con éxito y es la más difundida en la actualidad (Labrada y Jiménez-García, 2004). Investigaciones recientes hacen pensar que en un futuro próximo podríamos obtener dentro del recetario habitual algún tipo de medicamento que permitiera generar el tratamiento del dolor postoperatorio de manera tan eficiente como no habríamos pensado con anterioridad (Gallardo, 2010).

La ovariectomía (OVH) es un procedimiento quirúrgico comúnmente realizado en la práctica general, y es el procedimiento quirúrgico más utilizado para esterilizar pequeños animales (Fossum, 1999). El objetivo de este trabajo fue la evaluación de la analgesia de la ketamina, metamizol sódico, método tradicionalmente empleado en el hospital veterinario de pequeñas especies (HVPE) en OVH, comparada con tres modelos diferentes.

## **2. REVISIÓN DE LITERATURA.**

### **2.1 Historia del dolor.**

Desde el origen de la humanidad, el dolor ha acompañado al ser humano y se ha combatido por medios empíricos, pero es en el siglo XVII cuando aparecen nuevos conceptos sobre la anatomía funcional del cerebro y los órganos sensoriales. Descartes, postuló los conceptos precursores de los canales iónicos. Thomas Willis situó las funciones sensitivas en la corteza cerebral y localizó la dimensión afectiva del dolor en el cuerpo estriado y el cuerpo calloso, lo que concuerda con los conocimientos actuales que lo sitúan en el sistema límbico (Gallardo, 2010).

Johanes Mueller, en 1826, realizó estudios que permitieron clasificar las características específicas de los diferentes tipos de nervios. La teoría que el dolor era una sensación diferente y separada de otras sensaciones la formuló Schiff en 1858, siendo luego seguida por la teoría de la intensidad, formulada por Erb en 1874, quien expresó que cualquier estímulo sensitivo más fuerte que lo habitual puede producir dolor. Posteriormente, Goldscheider en 1920, considero las sensaciones cutáneas incluyendo el dolor y formulando la “teoría de la sumación” que señala el aumento de la intensidad del estímulo mecánico en la piel la sensación percibida varía de tacto a dolor. Sus observaciones han tenido una gran influencia sobre las teorías posteriores de dolor incluyendo la teoría del control de las compuertas del dolor (Gallardo, 2010).

El dolor, ya bien sea considerado como síntoma o enfermedad, existe desde siempre; es ineludible, no podemos predecir ni luchar contra su aparición y tampoco podemos definirlo con precisión, a pesar de lo mucho que se ha dicho y escrito sobre él (Grande, 1999). Sin embargo, con el paso del tiempo se fue conociendo mejor este síntoma, tanto desde enfoques médico-científicas como de su tratamiento; pero a pesar de los logros conseguidos en las últimas décadas, el

dolor está ahí, sigue todavía entre nosotros como una amenaza constante e ineluctable(Grande, 1999).

El sufrimiento asociado al dolor, como proceso neuro-bioquímico de transmisión de un impulso doloroso hasta su percepción en los centros superiores cerebrales (sufrimiento físico), es una señal de alarma. Nos indica que algo amenaza la integridad y obliga a tomar una actitud rápida que evite mayor daño (Andrés, 2005).

No hay duda en la actualidad de que los animales son capaces de sentir dolor. Los mecanismos nerviosos que participan en las diferentes etapas de la respuesta a estímulos dolorosos son esencialmente similares en los animales y en el hombre(Otero, 2005).

El estudio del dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con daño tisular real o potencial. Debido a inconvenientes en la medición del dolor animal, las instituciones pautaron que si un procedimiento quirúrgico ocasiona dolor en pacientes humanos adultos, los animales de laboratorio sometidos al mismo deben ser tratados con terapia analgésica (López *et al.*, 2012).

El dolor en los animales domésticos también se ha definido como una sensación adversa y una experiencia emocional que representa para el animal una alerta de daño o un reflejo de protección que produce un cambio en las respuestas fisiológicas y conductuales con el fin de evitar el peligro (Sandoval *et al.*, 2010).

Los grupos de fármacos utilizados para controlar el dolor en forma preventiva, en medicina veterinaria, se incluyen los analgésicos no esteroideos (AINEs), los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), los anestésicos locales, los analgésicos misceláneos y los opioides(Sandoval *et al.*, 2010).

Los Antinflamatorios No Esteroideos (AINEs) carecen de muchos de los efectos secundarios de los opioides y por ello son cada vez mayormente utilizados en el manejo del dolor agudo y postquirúrgico a pesar de sus propios inconvenientes. El efecto terapéutico de los AINEs se relaciona fundamentalmente con la inhibición sobre la COX<sub>2</sub>, mientras que los efectos secundarios son estrechamente relacionados a la inhibición de la COX<sub>1</sub>. La toxicidad gastrointestinal y el sangrado de las vías digestivas son serios problemas asociados. Este riesgo se duplica a dosis submáximas y se cuadriplica a dosis máximas permitidas (Cruz, 2003).

Por años, el dolor post operatorio ha sido identificado como un problema médico importante y que obliga a algo más que la administración rutinaria de diversos analgésicos (Sánchez, 2007). El mayor factor que predomina la severidad de dolor postquirúrgico, es la naturaleza de la intervención. La severidad del daño tisular, grado de inflamación, de tensión y/o movimiento alrededor de los músculos, la fuerza de contracción de los músculos o la distensión de órganos huecos, si además existe un daño, o presión sobre nervios o isquemia de tejidos, la molestia postquirúrgica se verá intensa (Rivera, 2008).

## **2.2 Descubrimiento de los analgésicos.**

Friedrich Serturmer en 1806, indicó el descubrimiento y la extracción de la sustancia inductora del sueño contenida en el opio. Serturmer después de 10 años 1817 publicó todos sus estudios de la investigación sobre el opio (morfina), logrando capturar la atención de la comunidad médica y obteniendo el premio de la Academia de Ciencias de París en 1831 por este hallazgo. Posteriormente, el químico italiano Piria aisló el salicilato desde la corteza de sauce. El ácido salicílico se produjo como un derivado sintético 1896. La acetilación del ácido salicílico condujo al ácido acetilsalicílico, inventado en 1897 por Félix Hofman de la compañía Bayer. Otros compuestos sintéticos fueron descubiertos posteriormente,

como la antipirina en 1884; Aminopirina, 1896 (Piramidon®) y Metamizol (Dipirona®). Actualmente se continúan descubriendo, experimentando, perfeccionando y usando analgésicos que actúan solamente sobre los receptores opioides y las enzimas ciclo-oxigenasas (Gallardo, 2010).

La analgesia preventiva fue propuesta en 1988 por Patrick Wall e introducida por Woolf en 1991, se sugiere además que el analgésico administrado antes de la lesión quirúrgica puede mostrar mayor eficacia que cuando se le administra después de la cirugía. Wall y Woolf y Chong, plantearon la hipótesis de que un tratamiento preventivo con analgésicos prevendría la instauración del proceso de hipersensibilidad, disminuyendo la presentación de hiperalgesia y reduciendo la intensidad del dolor postoperatorio (Orizaga y Molina, 2007; Peciña y Álvarez, 2013; Sandoval *et al.*, 2010; Velásquez y Plancarte, 2010).

En condiciones normales existe un equilibrio entre dolor y lesión. Ante estímulos dolorosos muy intensos, prolongados o repetitivos, puede perderse este equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de la respuesta nociceptiva. Generalmente, estos cambios son temporales, pero en algunos pacientes estos cambios pueden hacerse persistentes, alterando la integración de la información dolorosa, perdiéndose toda relación entre lesión y dolor (Catalá, 2008).

### **2.2.1 Analgesia Multimodal.**

Anteriormente se sugería que una disminución significativa de las concentraciones de cortisol en plasma después de la realización de un procedimiento quirúrgico, podría estar asociada con la administración preventiva de un AINEs y un anestésico local. Sin embargo actualmente se ha logrado comprobar que la asociación de un anestésico local era la causante de dicha disminución en comparación a los efectos de los AINEs como única terapia, los cuales solo tendieron a reducir las concentraciones plasmáticas de cortisol en área bajo la curva; sugiriendo de esta manera que los regímenes terapéuticos de analgesia multimodal durante las fases intraoperatorias y postoperatorias serían

eficientes para la mitigación del dolor asociado a procedimientos quirúrgicos en comparación a los animales que solo reciben una terapia analgésica mono modal.

La prevalencia del dolor posquirúrgico exige conocer los principales factores que condicionan el grado de dolor: Intervención quirúrgica, paciente, preparación preoperatoria, posibles complicaciones postoperatorias, tratamiento anestésico, la calidad de los cuidados postoperatorios. La prevalencia del dolor postoperatorio puede encontrar complicaciones: endocrino metabólicas, respiratorias, cardiovasculares, gastrointestinales, psicológicas (Bravo *et al.*, 2008; Martínez-Vázquez y Torres, 2000). La medicina veterinaria ha incorporado estos conceptos como propios y los utiliza de igual manera. Siendo el dolor un fenómeno complejo, su manifestación dependerá no sólo de aspectos biológicos y respuestas fisiológicas, sino de variables tales como la especie animal afectada, la raza, el tamaño, la edad, la función zootécnica. Todo esto, sumado a la imposibilidad de nuestros pacientes de comunicarse, hace sumamente complejo un diagnóstico precoz y acertado del problema (Otero, 2005).

En la actualidad se considera la analgesia multimodal en medicina veterinaria como un método analgésico que busca controlar de manera efectiva el dolor asociado a estímulos nociceptivos, mediante la implementación de fármacos que actúen sobre los diferentes sitios de la transmisión del mismo (AINEs, Opioides, Anestésicos locales). De los anteriores fármacos, los anestésicos locales son los únicos considerados capaces de bloquear completa y efectivamente la transmisión del dolor disminuyendo el requerimiento de medicamentos opioides y con ello la presentación de los efectos adversos descritos al uso de opioides como: vómito, retención urinaria, prurito, entre otros (Ávila, 2015).

A pesar de los grandes avances en el conocimiento de la fisiología del dolor, los nuevos medicamentos y las recientes modalidades analgésicas que se poseen para enfrentarlo (Otero, 2005). La posibilidad de neutralizar el dolor postoperatorio, una pesadilla para los médicos desde el inicio de la medicina, ha mostrado

recientemente importantes adelantos para encontrar agentes que hacen exclusivamente blanco en las fibras nerviosas conductoras del dolor, sugiriendo que la cirugía verdaderamente indolora puede convertirse en una realidad (Gallardo, 2010).

### **2.3 Fisiología del dolor.**

El dolor se puede clasificar como dolor agudo, dolor crónico y dolor asociado al tratamiento canceroso. Se define al dolor agudo como el dolor asociado inmediatamente por el animal luego de haber recibido un trauma o procedimiento quirúrgico. Normalmente es de corta duración, puede durar hasta dos semanas, y responde a tratamiento farmacológico. El dolor crónico es el que persiste (mayor a 3 meses) y cuyo manejo requiere no solo la resolución temprana del mismo, sino también mejorar la función específica del tejido afectado. Es importante resaltar que el tratamiento y manejo del dolor agudo (dolor adaptativo), debe realizarse de una manera agresiva mediante el empleo de terapias analgésicas multimodales. Se ha comprobado que el dolor agudo y el dolor crónico no tratados debidamente conllevan en algunos casos a la presentación de procesos patológicos como la hipersensibilización central y periférica, específicamente sobre los sitios donde ocurrió la lesión (Ávila, 2015).

Los estímulos causantes del dolor se llaman “noxa” y son detectados por receptores sensoriales específicos llamados “nociceptores”, identificados como fibras C y fibras A $\alpha$ ; son terminaciones nerviosas libres con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales con terminación en el asta dorsal de la médula espinal. Los nociceptores se encuentran en todo el cuerpo, pero están más extensamente localizados en: periostio, pared arterial, dientes, superficie articular, y bóveda craneana (Zegarra, 2007).

El dolor nociceptivo ocurre como consecuencia de la activación de receptores específicos que no tienen protección miélica ni estructuras adicionales especializadas y están ubicados en los tejidos (piel, músculos, vísceras, articulaciones), incluyendo nervios (*nervo nervorum*). Cuando se produce una lesión en un tejido se liberan elementos intracelulares (ej.  $K^+$ ,  $H^+$ , ATP) que activan o sensibilizan a los nociceptores exagerando la respuesta dolorosa. En adición, en presencia de una respuesta inflamatoria se activan mastocitos, los cuales liberan sustancias vasoactivas como histamina y sustancia P, que sensibilizan aún más a los nociceptores. Al producirse un estímulo doloroso se liberan endorfinas en la sustancia gris periacueductal, las cuáles inhiben a las neuronas inhibitorias (liberadoras de GABA). El resultado de esta doble inhibición es la facilitación de las vías descendentes (Cruciani y Nieto, 2006; Lecaros, 2013; Velásquez y Plancarte, 2010).

El dolor neuropático es un tipo de dolor anormal o patológico, y es resultado de una enfermedad o lesión del sistema nervioso central o periférico. En este tipo de dolor, el sistema nociceptivo se comporta de forma anormal, derivando en una alteración del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociceptivas. El síntoma más característico del dolor neuropático es la pérdida de la relación entre lesión tisular y el propio dolor (García, 2004).

Los animales no tienen la posibilidad de comunicarse verbalmente para manifestar su dolor, la valoración del grado de dolor habitualmente se realiza estudiando las modificaciones de comportamiento, de esta manera, cuando se produce un cambio brusco de su conducta en un entorno sin variaciones puede tratarse de una indicación de la aparición del dolor. Para evaluar el dolor en los animales, tenemos que tener en consideración varios factores que pueden influir en la interpretación y valoración del grado de dolor. En primer lugar, la sensación de dolor es una experiencia individual, en la que un animal puede aparentar más dolor que otro que esté en las mismas condiciones; en segundo lugar, los cambios observados en el comportamiento de un animal con dolor pueden variar según la

especie, la línea genética, el sexo, el peso del animal, su estado general y las condiciones ambientales en que se encuentra; en tercer lugar, se ha de tener conocimiento del comportamiento normal de la especie en cuestión; y, por último, la incapacidad de los animales de expresar verbalmente su grado de dolor nos limita a observar los signos que se presenten en el periodo de evaluación (García, 2004).

El proceso neural de la transmisión del dolor comprende:

### **2.3.1 Transducción.**

Los receptores periféricos del dolor comprenden pequeñas fibras nerviosas tipo A (mielinizadas) y tipo C (amielinizadas) que convierten una variedad de estímulos nocivos de tipo mecánico, químico o térmico en señales eléctricas llamadas potenciales de acción (Nassar-Montoya, 2010; Reyes *et al.*, 2004). Las fibras tipo A son las responsables de la recepción y sentir los estímulos del dolor localizado, mientras que las fibras tipo C, al tener campos receptivos más amplios responden a estímulos dolorosos más neutros y prolongados que pueden ser sucesivos a la experiencia al dolor inicial (Jiménez, 2013). Ambos tipos de fibras se ubican periféricamente en la piel, tejido subcutáneo, periostio, articulaciones, músculos y vísceras (Reyes *et al.*, 2004). La liberación periférica de neurotransmisores permite el clásico “axón reflejo”, el cual origina cambios periféricos que son reconocidos como indicadores de dolor: enrojecimiento, hinchazón, transparencia (Zegarra, 2007).

La transducción es estímulo (mecánico, químico o térmico) en una energía eléctrica por medio de un nociceptor periférico (terminación nerviosa aferente libre). La activación de proteínas de membrana presentes en los nociceptores conduce a la apertura de los canales iónicos para el sodio y a la despolarización de la membrana neuronal, de esta manera se generan potenciales de acción. Este es el primer paso en el proceso del dolor y puede ser inhibido mediante el empleo

de los analgésicos no esteroides, los opioides y los anestésicos locales (Ávila, 2015).

### **2.3.2 Transmisión.**

En esta etapa los potenciales de acción resultantes de la percepción de estímulos nocivos por parte de las fibras tipo A (mielinizadas) y tipo C (polimodales). El estímulo es transmitido a la medula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral; a través de dos neuronas nociceptivas aferentes primarias. La percepción de un estímulo nocivo produce la liberación de numerosas sustancias a nivel nociceptivo que facilitan la transmisión del estímulo hacia el sistema nervioso central para producir la sensación dolorosa, la transmisión puede ser reducida o atenuada mediante el empleo de los anestésicos locales y los agonistas  $\alpha_2$ adrenérgicos(Ávila, 2015; Jiménez, 2013;Zegarra, 2007).

### **2.3.3 Modulación.**

El estímulo llega hasta el asta dorsal de la médula espinal (ADME), donde puede ser modificado por interneuronas estimulantes o inhibitorias antes que la información ingrese a los centros cerebrales superiores (tálamo y corteza cerebral) para producir sensación de dolor. La activación de interneuronas excitatorias producida por la liberación de neurotransmisores de tipo excitatorio, transmitirán el estímulo hacia el cerebro para que sea programado e interpretado como un estímulo de dolor. Actúan los opioides y los agonistas  $\alpha_2$  adrenérgicos cuando son administrados en forma sistémica o por vía epidural. Modulando los sistemas endógenos encargados de regular la nocicepción a través de la inhibición de los estímulos procesados ADME (Jiménez, 2013; Reyes *et al.*, 2004; Zegarra, 2007).

La modulación ocurre cuando las neuronas de primer orden realizan sinapsis con las neuronas de segundo orden en las células del cuerno dorsal de la médula espinal. Los neuropéptidos excitatorios (incluidos, pero no restringidos al

glutamato, aspartato y la sustancia P) pueden facilitar y amplificar las señales de dolor en las neuronas de proyección ascendente. Al mismo tiempo, el sistema analgésico descendente (opioides, serotoninérgico y noradrenérgico) pueden ayudar a atenuar la respuesta nociceptiva(Ávila, 2015).

#### **2.3.4 Percepción.**

Esta última etapa representa la integración a nivel encefálico (tálamo, corteza, áreas reticulares y límbicas) de los procesos mencionados, produciendo así la conciencia subjetiva y emocional del dolor. Este proceso puede ser inhibido empleando anestésico general, opioides y agonistas  $\alpha_2$ adrenérgicos. Es considerada como la integración, procesamiento y reconocimiento del estímulo doloroso, ocurre en el tálamo, el cual funciona como centro de transmisión de la percepción de dolor hacia las vías periféricas descendentes (Ávila, 2015; Gallardo, 2010; Sandoval *et al.*, 2010).

La experiencia dolorosa varía desde el dolor relacionado con un daño del tejido y el dolor generado sin impulso periférico; al poner animales en situaciones de amenaza, algunos animales se endurecen y no responden a estímulos nocivos; esta respuesta es parte del “miedo”, que presumiblemente ayuda a la supervivencia al aumentar las posibilidades que animal escape a la detección, una respuesta similar puede ser también aprendida(Reyes *et al.*, 2004).

#### **2.4 La neurobiología del dolor y la perspectiva de nuevos tratamientos farmacológicos.**

Para mejorar el tratamiento y la prevención del dolor en los animales, los conocimientos recientes acerca de la neurobiología del dolor han permitido contar con información para definir nuevos objetivos para los fármacos y por lo tanto,

igualan el camino para el desarrollo de nuevos agentes analgésicos. Estos “fármacos dirigidos” (Jiménez, 2013; Otero, 2005).

Un procedimiento quirúrgico, traumatismo o enfermedad promueven la estimulación directa de nociceptores aferentes (A-delta y C-polimodales). Estas sustancias químicas liberadas desde células dañadas, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células cebadas(Engber, 2013; Otero, 2005).Algunos compuestos tienen acción antiinflamatoria: por ejemplo, la somatostatina, que reduce los componentes vasculares sobre las fibras no mielinizadas. Otros factores como las citosinas (interleucinas, interferón y factor de necrosis tumoral) son liberados desde células fagocitarias y del sistema inmunitario y cumplen un papel importante en el proceso inflamatorio (Whizar *et al.*, 2013).

Se ha demostrado que la estimulación nociceptiva provocada por una cirugía puede inducir respuestas del sistema nervioso autónomo aun durante la anestesia general, ya sea con agentes volátiles o inyectables, por lo que en estos casos se requiere analgesia adicional para lograr un adecuado control del dolor (Lemaitre *et al.*, 2011).

La activación de las fibras aferentes primarias da lugar mediante interacciones entre los diferentes químicos y diversos canales iónicos: canales de sodio y calcio. Existen múltiples subtipos de cada uno de estos canales; un canal de calcio es activado con rapidez por un pH bajo; la prostaglandina E<sub>2</sub>, la adenosina y la serotonina actúan a través de diversos canales iónicos. Existe un considerable interés en la producción de bloqueantes específicos de los canales de sodio y calcio que podrían prevenir la generación de potenciales de acción en la periferia, pero sin producir efectos adversos sistémicos (depresión cardíaca y del sistema nervioso central) (Martínez-Vázquez y Torres, 2000).

Los opioides actúan a todos los niveles de la vía del dolor (periférico y central: en la médula espinal y en centros superiores). Recientemente se han clonado cuatro

receptores opioides OP1 (delta), OP2 (kappa), OP3 (mu) y OP4 (ORL-1) (Otero, 2005).

Pocos adelantos en el desarrollo de opioides sintéticos que producen analgesia, exentos de los efectos adversos opioides clásicos como la sedación. Parece haber una interacción entre el receptor NMDA y el receptor opioide en el asta dorsal de la médula espinal y una interacción positiva entre el receptor  $\alpha_2$  y el receptor opioide. El aprovechamiento de estas interacciones usando un enfoque analgésico multimodal proveerá mayores efectos terapéuticos en el futuro (Cruz, 2003).

## **2.5 Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).**

Tradicionalmente los AINEs son los medicamentos más utilizados para el tratamiento del dolor agudo tanto de origen traumático como quirúrgico (Otero, 2005). La composición molecular es muy modificada, pero con un mecanismo de acción común, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas mediante el bloqueo de la acción de las ciclooxigenasas (COX). Se conocen solamente dos isoformas de COX: COX<sub>1</sub> y COX<sub>2</sub>. La primera es una isoforma constitutiva que se encuentra en diferentes tejidos, está normalmente asociada a funciones fisiológicas. El COX<sub>2</sub> es una enzima inducible que se expresa en procesos inflamatorios tisulares por acción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación (Otero, 2005).

El mecanismo de acción de los AINEs ligado a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas; estos fármacos se han considerado el ejemplo del analgésico periférico. Estudios recientes han demostrado que, además de su acción periférica, también ejercen su efecto antinociceptivo actuando sobre el sistema nervioso central (SNC) y, especialmente, en la médula espinal (Bravo *et al.*, 2008; González-Escalada *et al.*, 2009). No obstante lo anterior, sus potenciales efectos adversos han condicionado que su empleo sea cauteloso. En el argumento

perioperatorio, el ayuno prolongado y la hipovolemia, son factores que posiblemente favorezcan la ocurrencia de gastropatía y neuropatía asociada al empleo de AINEs. Esta serie de preocupaciones, son elementos que condicionan que estos fármacos sean recomendados. Sin embargo, se ha observado que con una adecuada prescripción, la prevalencia de sus efectos adversos es reducida (Covarrubias-Gómez, 2007).

### **2.5.1 Dipirona (metamizol sódico).**

Es un derivado pirazolónico, que posee propiedades antipiréticas, antitérmicas, analgésicas y antiinflamatorias relacionadas en parte con su capacidad para inhibir las prostaglandinas. La dipirona ejerce su efecto terapéutico en el SNC (encéfalo y médula espinal) y a nivel periférico (nervios, sitio de inflamación). En el SNC, activa las neuronas de la sustancia gris periacueductal, produce una señal que inhibe la transmisión del estímulo nociceptivo proveniente de la médula espinal. Interfiere con la participación del glutamato en la nocicepción a nivel central e inhibe la producción de prostaglandinas. Además de las acciones de la dipirona en la región supraespinal, sobre las neuronas que envían información a la médula para inhibir la transmisión del estímulo doloroso, también tiene acciones directas sobre las neuronas espinales (Sumano *et al.*, 2012).

La dipirona posee un efecto antiespasmódico mediante una inhibición directa sobre el músculo liso periférico, que disminuye su excitabilidad. Del mismo modo se ha observado una acción inhibitoria de la dipirona sobre las neuronas que inervan las estructuras con músculo liso, que inhibe la liberación de los mediadores. Su evidente efecto antipirético se basa en la inhibición de prostaglandinas a nivel central. Además, tiene una acción de inhibición de la síntesis y/o liberación de pirógeno endógeno (interleuquina-1). La dipirona tiene efecto antiinflamatorio que se deriva de su inhibición de prostaglandinas proinflamatorias a nivel periférico, de la inhibición de la quimiotaxis de los

neutrófilos en el sitio de inflamación e inhibición de los factores proinflamatorios de los macrófagos. En las dosis usadas terapéuticamente predominan sus efectos analgésico, antipirético y antiespasmódico sobre el efecto antiinflamatorio (Sumano *et al.*, 2012).

### **2.5.2 Carprofeno.**

Es altamente selectivo para COX<sub>2</sub> en líneas celulares caninas. También es inhibidor moderado de la fosfolipasa A<sub>2</sub>, la cual es responsable de la liberación del ácido araquidónico desde la membrana celular e inhibe la producción de prostaglandinas a partir de células inflamatorias (Salazar, 2006).

En perros los niveles terapéuticos de carprofeno son alcanzados rápidamente, alcanzando su máximo concentración plasmática entre 1 a 3 horas tras su administración oral. Al igual que la mayoría de los AINEs, carprofeno tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99% y su vida media es de aproximadamente 8 horas. Una explicación para la larga duración de su efecto es que el carprofeno penetra en mayor cantidad en tejido inflamado que el tejido sano, esto puede ser debido su alta unión a proteínas plasmáticas, las cuales son exudadas en el lugar de la inflamación transportando el fármaco, resultando en una alta concentración del medicamento en los tejidos afectados (Salazar, 2006).

El carprofeno está indicado para su uso perioperatorio en cirugías de tejidos blandos y cirugías ortopédicas. Además está recomendado para controlar el dolor asociado a la enfermedades degenerativas articulares. Diferentes estudios han reportado que carprofeno provee buena analgesia por más de 12 horas en perros sometidos a procedimientos quirúrgicos (Cruciani y Nieto, 2006; Moral *et al.*, 2011).

Al igual que otros AINEs, el carprofeno también puede causar anomalías

(eritrocitos, glóbulos blancos y plaquetas). Estas anomalías son raras y están reportadas en el 0.02% o menos de los animales tratados con carprofeno. Su actividad anti tromboxano es mínima, por lo tanto, la posibilidad de alguna coagulopatía inducida por la administración de este fármaco es mínima en pacientes con un mecanismo hemostático normal (Salazar, 2006).

### **2.5.3 Meloxicam.**

Pertenece al grupo de los oxicam, es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Este fármaco tiene una selectividad hacia la actividad de COX<sub>2</sub> pero también ejerce una inhibición leve de la actividad de COX<sub>1</sub> en plaquetas y riñones (Guimarães, 2010).

El meloxicam ha sido utilizado como analgésico pre y post operatorio y para el tratamiento de miositis aguda y crónica en perros. El uso de meloxicam pre operatorio en perros sometidos a cirugía ha demostrado tener similar potencia analgésica post operatoria que el ketoprofeno. Por otro lado, su uso postoperatorio provee analgesia similar a los efectos y duración del carprofeno (Laredo *et al.*, 2004).

El meloxicam no es capaz de inhibir la presentación de hiperalgesia en los bordes de la herida quirúrgica. La administración de meloxicam ha sido utilizada de buena manera para el tratamiento de panosteitis. A diferencia de muchos AINEs, meloxicam tiene un efecto mínimo en la función plaquetaria, por lo que el tiempo de sangrado en mucosas no se ve alterado después de la administración del fármaco. Existe evidencia que sugiere que los AINEs inhibidores de COX<sub>2</sub>, como meloxicam y carprofeno, comparten los mismos efectos adversos renales que los otros AINEs no selectivos, por lo que se debe tener las mismas precauciones con la administración de inhibidores selectivos de COX<sub>2</sub> como los

de COX<sub>1</sub>. Los efectos adversos son raros, se describe vómito y diarrea cuando su uso es crónico(Laredo *et al.*, 2004).

Dada la habilidad del meloxicam en inhibir la síntesis de prostaglandinas, este actúa en la fase temprana del proceso inflamatorio, reduciendo significativamente la reacción vascular: congestión, edema y exudados, permitiendo un excelente efecto analgésico. Otra característica del meloxicam es que posee un efecto mínimo en la inhibición de la agregación plaquetaria, a diferencia de otros AINEs como la aspirina (alta afinidad por la COX<sub>1</sub>)(García, 2004).

## **2.6 Opioides.**

Los opioides continúan siendo la piedra angular del tratamiento efectivo del dolor en Medicina Veterinaria. Son un grupo muy versátil de medicamentos con aplicaciones extensas en el manejo del dolor en pacientes con trauma agudo, intervenciones quirúrgicas, condiciones médicas dolorosas o en enfermedad en proceso y en pacientes sufriendo dolor crónico que requiere terapia a largo plazo (Hernández y Cruz, 2005).

Guerrero y col (2002) describen la existencia de cinco tipos de receptores para los fármacos opioides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ), sigma ( $\sigma$ ) y épsilon ( $\epsilon$ ). A su vez los receptores  $\mu$ , se dividen en tres subtipos,  $\mu$ ,  $\mu_1$  y  $\mu_2$  (Nolan, 2002). A pesar de esta subdivisión, se describe que el efecto analgésico de los opioides se efectúa solo por unión a los siguientes receptores: los  $\mu_1$  (analgesia supraespinal),  $\mu_2$  (analgesia espinal y sedación) y  $\kappa$  (analgesia espinal) (Reyes, 2010).

La mayoría de los opioides utilizados en clínica son sintetizados a partir de la morfina y son denominados semi sintéticos. Sin embargo existen péptidos opioides endógenos, los cuales corresponden a pequeñas moléculas que son

producidas naturalmente en el SNC y en diversas glándulas en el organismo, como la pituitaria y la adrenal. Se han identificado 3 familias de péptidos opioides endógenos: las encefalinas, dinorfinas y beta encefalinas, cada una de estas derivadas de un precursor polipeptídico distinto. Estas familias han demostrado afinidades diferentes hacia los receptores mu, delta y kappa, sin ser exclusivas para alguno de estos receptores y ninguna de estas tiene alguna afinidad específica con el receptor de la nociceptiva(Mugabur *et al.*, 2005).

Existen tres tipos de receptores opioides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) y delta ( $\delta$ ). Estos receptores difieren en sus funciones, uniones y distribución. En el SNC los receptores opioides se distribuyen en una concentración particularmente alta en la sustancia gris y en la sustancia gelatinosa de la medula espinal. También están presentes fuera del SNC, y eso puede tener relación con algunos de los efectos secundarios de la administración de opioides(Mugabur *et al.*, 2005).

Los agonistas parciales y los agonistas antagonistas producen analgesia en pacientes no tratados anteriormente con opioides. Además producen una menor depresión respiratoria, estreñimiento, efectos secundarios renales y adicción potencial. Los agonistas antagonistas están asociados con una menor incidencia de tranquilidad, pero la producción de efectos como, alucinaciones, limitan su uso clínico(Maddison *et al.*, 2004).

Los opioides poseen una gran cantidad de efectos secundarios, los cuales dependen de la edad del paciente, extensión de la enfermedad, presencia de alguna disfunción orgánica, con administración de ciertos fármacos, exposición anterior a opioides y la ruta de administración (Maddison *et al.*, 2004).

### **2.6.1 Tramadol.**

Relacionado estructuralmente con la codeína y la morfina. La analgesia eficaz es

el resultado de la interacción entre los receptores opiáceos adrenérgicos, y serotoninérgicos. Este mecanismo de acción, tal vez se atribuya a los dos enantiómeros del tramadol. Estos actúan sinérgicamente para proveer analgesia. El S (+) enantiómero del tramadol tiene una alta afinidad por el receptor  $\mu$ . Este enantiómero inhibe la recaptación celular de serotonina e incrementa su liberación extracelular. El R (-) enantiómero es más eficaz inhibiendo la recaptación de norepinefrina y aumentando su liberación extracelular a través de activación del autoreceptor. Tramadol provee analgesia por la vía de la serotonina y la norepinefrina, en consecuencia inhibe la transmisión del dolor a través de la médula espinal (Cruz *et al.*, 2012; Da Silva, 2013; Engber, 2013).

Se utiliza para manejar el dolor agudo perioperatorio y el dolor crónico en perros y gatos. Mastrocinque y Fantoni, compararon el uso de tramadol intravenoso y morfina preoperatoria en perras sometidos a ovario histerectomía, los resultados demostraron que los efectos analgésicos del tramadol son comparables a los de la morfina para ese tipo de dolor quirúrgico. Por otra parte, Monteiro y col.(2008)determinaron que el uso de tramadol en conjunto con acepromacina no es recomendado cuando se necesita una sedación moderada a intensa(Engber, 2013).

Uno de los aspectos positivos del uso de tramadol es que genera un efecto mínimo sobre la motilidad gastrointestinal y no tiene efectos significativos cardiovasculares ni respiratorios (Cruz, 2013; Da Silva, 2013;Engber, 2013).

La analgesia de los opioides esta generalmente asociada con depresión respiratoria la cual es mediada a través de una disminución de la sensibilidad del centro respiratorio al CO<sub>2</sub>, dando como resultado una disminución en la tasa respiratoria(Da Silva, 2013).

### **2.6.2 Ketamina.**

Es una mezcla de clorhidrato de 2-(o-clorofenil)- 2- (metilamino) ciclohexanona, y es clasificado como un anestésico disociativo de acción ultracorta derivado de la fenciclidina, único antagonista del receptor NMDA utilizado en la práctica clínica. La diferencia entre los dos isómeros en la molécula de la ketamina parece reflejarse más en sus efectos analgésicos que anestésicos. En 1980 White y colaboradores sugirieron que la D-ketamina (cuatro veces más potente que la forma L) podría ser más útil que el isómero L, ya que acusa menores efectos secundarios después de su aplicación. El término anestésico disociativo se utiliza para describir un estado anestésico inducido por fármacos como la ketamina y tiletamina, los cuales no producen un estado de depresión generalizada de los centros cerebrales, sino que interrumpen la transmisión de impulsos nerviosos desde zonas del subconsciente a zonas conscientes del cerebro. La anestesia disociativa se caracteriza por la inducción de un estado cataléptico, en el cual los ojos permanecen abiertos con un ligero movimiento de nistagmo. Independientemente al estímulo quirúrgico los animales presentarán diferentes grados de hipertonicidad muscular llegando incluso a presentar movimientos reflejos. Se ha logrado asociar a la ketamina como un fármaco que produce una intensa analgesia somática pero de corta duración, sin embargo con poco efecto analgésico visceral. La ketamina y la tiletamina se utilizan en medicina veterinaria para proporcionar calma, inmovilización y anestesia disociativa. Los efectos de la ketamina sobre el SNC se desarrollan rápidamente ya que el equilibrio del fármaco en el plasma se alcanza en apenas un minuto. Su metabolismo es hepático apareciendo metabolitos en sangre con actividad anestésica remanente. Su farmacocinética ha sido estudiada, presentando una vida media de 60 a 80 minutos, tras su administración endovenosa, con una velocidad de eliminación plasmática de 20 a 40 ml/Kg/min. La ketamina y sus metabolitos son excretados vía renal. Como efectos adversos este fármaco puede causar que los perros presenten cuadros de delirio, los cuales consisten en movimientos descoordinados del cuello y la cabeza con vocalizaciones, salivación y agitación. La ketamina presenta propiedades simpaticomiméticos, incrementa el gasto cardíaco, la

presión arterial y la frecuencia cardiaca en la mayoría de las especies logrando que se presenten frecuencias cardiacas superiores a los 170 latidos por minuto (LPM o BPM) durante los procedimientos quirúrgicos. Esto se debe principalmente a la respuesta noradrenérgica de la ketamina en el animal por inhibición de la recaptación de catecolaminas en el sistema nervioso central. Al parecer la premedicación con atropina ayuda a disminuir los efectos cronotrópicos positivos en los animales anestesiados con ketamina, siendo esta característica útil en pacientes que posean un compromiso cardiaco, debido a que la ketamina por si misma aumenta el consumo de oxígeno en el miocardio, lo que conllevaría a la presentación de sitios de hipoperfusión miocárdica (Ávila, 2015;Sumano *et al.*, 2010).

La infusión de ketamina es útil en dolor somático y en aquellos pacientes con dolor crónico o dolor refractario a otros analgésicos. La dosis de inicio es de 0,2-0,5 mg/kg IV, seguido de una infusión de 1-2 µg/kg/h. La ketamina aumenta la presión intracraneal y se ha de evitar en animales con traumatismo craneoencefálico (Santos *et. al.*, 2012).

## **2.7 Manifestaciones clínicas asociadas al dolor en los pequeños animales.**

La alta incidencia del dolor como componente asociado a una larga lista de afecciones exige que el médico actual contemple siempre la posibilidad de su existencia. Sabemos que la tendencia se inclina más por omitir que por implementar un tratamiento analgésico (Engber, 2013).

Existen situaciones en las que diagnosticar el dolor es sencillo. Los cambios de la conducta son los primeros en aparecer y el propietario, suele detectarlos. También suelen asociarse al dolor: la pérdida de apetito, los trastornos del sueño, la

restricción de movimientos, los cambios en el estado de ánimo (los animales pueden volverse irritables y agresivos), la disminución de la tolerancia al dolor provocado, la disminución del crecimiento (en animales jóvenes) y la depresión, entre otros. Es fundamental tener presente que existen marcadas diferencias en relación a las manifestaciones clínicas del dolor en las diferentes especies y es primordial reconocerlas para no incurrir en errores diagnósticos (Otero, 2005).

Los signos clínicos más frecuentes de dolor en los animales son los cambios de comportamiento reacciones al tacto, aumento de la tensión o rigidez corporal en respuesta a la manipulación suave de las zonas dolorosas, alteraciones de parámetros fisiológicos (el incremento de la de la frecuencia cardíaca, respiratoria, de la temperatura corporal y de la presión sanguínea), además de la dilatación pupilar (Campset *al.*, 2012; García, 2004).

Escala para la evaluación del dolor en los animales (Modificado de Mathews, 1996).

- a) Sin dolor: El paciente normalmente camina, salta, se sienta, come y bebe. Duerme cómodamente, la frecuencia cardíaca es normal y los cambios de comportamiento pueden estar producidos por ansiedad en los pacientes hospitalizados.
- b) Probablemente sin dolor: Los pacientes tienen una apariencia normal. La frecuencia cardíaca es normal o está ligeramente aumentada.
- c) Dolor leve: El paciente se sienta, duerme, puede cojear ligeramente o resistirse a la palpación de la herida quirúrgica pero no demuestra otros signos de incomodidad. Puede haber un ligero aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria. Los perros continúan moviendo la cola.

- d) Dolor medio: Los pacientes pueden cojear y protegen la zona de la herida quirúrgica; presentan una ligera depresión, temblores, están agitados, parecen estar interesados en la comida y querer comer algo. La frecuencia respiratoria y cardiaca suelen estar ligeramente aumentadas o normales dependiendo si se ha tratado al animal; los perros pueden seguir moviendo la cola.
  
- e) Dolor medio a moderado: Los animales se defienden a la palpación de la zona lesionada. Pueden estar con las extremidades estiradas, lamer o morder las áreas dolorosas, se sientan o tumban en posición anormal, no relajada. Mordisquean la comida; la frecuencia respiratoria está aumentada y es superficial; la frecuencia cardiaca puede estar aumentada; las pupilas suelen estar dilatadas. Ocasionalmente los perros pueden gemir, mantienen la cola baja.
  
- f) Dolor moderado: El animal está deprimido e inapetente, no quiere moverse, suele estar tumbado pero sin dormir, pueden morder o intentar morder al cuidador cuando se aproxima a la zona dolorosa. Se producen temblores, colocan la cabeza y las orejas hacia abajo, emiten sonidos cuando se mueven. Las frecuencias cardiaca y respiratoria están aumentadas y las pupilas dilatadas.
  
- g) Dolor moderado aumentado: Similar a la anterior, pero los pacientes emiten sonidos o gimen frecuentemente. Las frecuencias cardiaca y respiratoria están aumentadas, las pupilas dilatadas y están tumbados pero con el abdomen elevado (esto ocurre cuando el paciente intenta aullar, pero no hay emisión de sonidos asociada).
  
- h) Dolor moderado a grave: Los pacientes están deprimidos y no prestan atención a su entorno, aunque responden a la voz, defecan y miccionan sin intentar moverse, se quejan continuamente aunque pueden no emitir

sonidos. Las frecuencias cardíaca y respiratoria están aumentadas, pudiendo producirse hipertensión.

- i) Dolor grave: Además de los signos anteriores, la emisión de sonidos es la característica principal, aunque a veces no tienen fuerzas y están completamente quietos. Cuando el paciente ha sufrido un traumatismo grave puede ser incapaz de moverse, ya que esta actividad aumenta el dolor, permaneciendo inmóvil con depresión grave. En casos de dolor traumático o neuropático, y especialmente en los gatos, emiten sonidos cuando se les aproxima el cuidador.
- j) Dolor grave a insoportable: El paciente está hiperestésico y tiembla espontáneamente cuando se le toca alguna zona cercana al área de la lesión, como consecuencia del dolor inflamatorio o neuropático. Este grado de dolor puede producir la muerte, por la posible aparición de múltiples alteraciones en el organismo (García, 2004).

## **2.8 Técnica quirúrgica de OVH.**

Actualmente, las técnicas de esterilización quirúrgica como la orquiectomía y la ovariectomía son empleadas como métodos recomendados para el control sobre poblacional de perros callejeros a nivel mundial. La esterilización es una de las técnicas quirúrgicas mayormente utilizadas en la práctica general y es considerado como un procedimiento moderadamente doloroso. El manejo analgésico para la realización de este tipo de operaciones parece estar relacionado con una baja cobertura analgésica tal como lo demuestra una encuesta realizada en el Reino Unido, en la cual se reportó que sólo el 30% de los veterinarios administra analgesia intraoperatoria (Ávila, 2015).

El paciente debe colocarse sobre la mesa quirúrgica en posición decúbito dorsal con la cabeza más baja que la pelvis; tres miembros se dejan fijos en la mesa y una queda libre, a disposición del anestesiólogo(Alexander, 1982).

La vejiga urinaria debe oprimir en forma manual antes de iniciar la ovariectomía y posteriormente se procede a preparar al paciente (Alexander, 1982; Muñoz *et al.*, 2011).

Se hace una incisión en la línea media abdominal desde el ombligo hasta un punto a mitad de camino entre aquel y el borde púbico en la perra. Una incisión abdominal más prolongada se requiere si el útero esta agrandado. Se incide piel, tejido subcutáneo y la convergencia de los músculos abdominales (línea blanca). Una vez incidida la línea alba, con una tijera Metzembaun se amplía la incisión craneal y caudalmente cuidando la integridad de los órganos internos (Alexander, 1982; Muñoz *et al.*, 2011).

Se localiza y se exterioriza el cuerno uterino ayudándonos del gancho de ovariectomía y una vez hallado el ovario, se procede a seccionar el ligamento redondo, ayudándonos con una pinza y luego con las pinzas de Kocher o hemostática se exterioriza. Si no se puede localizar el cuerno uterino con el gancho, se reflexiona la vejiga a través de la incisión y se localice el cuerpo uterino y los cuernos entre el colon y la vejiga (Alexander, 1982; Muñoz *et al.*, 2011).

Se forma una ventana en el mesovario, se camplea el complejo arteriovenoso ovárico con dos pinzas hemostáticas. Las dos pinzas se colocan a través del pedículo ovárico, proximales (profundas) al ovario, y una a través del ligamento propio del ovario, las pinzas se colocan sobre el pedículo ovárico lo más cercano al ovario que sea posible para evitar la inclusión accidental del uréter(Alexander, 1982; Muñoz *et al.*, 2011).

Para todas las ligaduras se utiliza vicril de 0, 2-00 y se liga el complejo arteriovenoso con un punto simple y nudo de cirujano a una distancia de 1 a 2 cm por debajo de la pinza. Para mayor seguridad se realiza una segunda ligadura circular proximal a debajo de la primera(Alexander, 1982).

Se procede a incidir a la mitad entre la pinza y la sutura y se retire el ovario; se verifica que no haya hemorragia y se devuelve el tejido hacia cavidad abdominal. Se recomienda abrir la bolsa ovárica y examinar el ovario para asegurarse de que se ha extirpado completamente (Alexander, 1982).

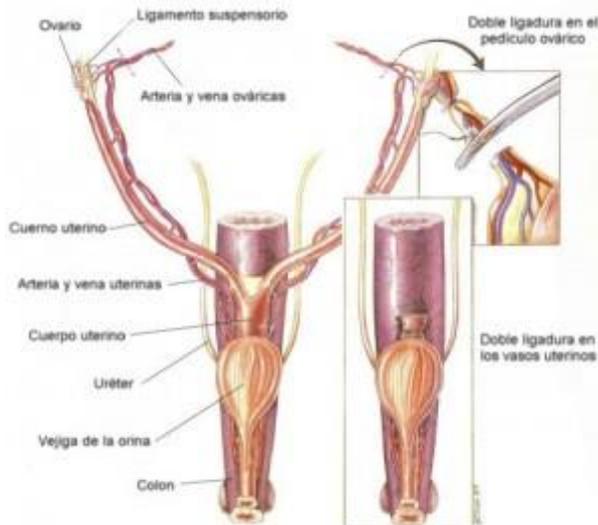
El cuerno uterino del otro lado se aísla siguiendo el cuerno seccionado distalmente hasta la bifurcación. El procedimiento de ligadura se repite sobre el otro pedículo ovárico(Alexander, 1982).

El cuerno uterino se exterioriza y se localiza el cérvix. Para ligar y dividir el cuerpo uterino, pueden emplearse diversas técnicas dependiendo del tamaño del útero y preferencia del cirujano. Se colocan dos pinzas hemostáticas, una cranealmente al cuello uterino y otra por encima en donde se va a realizar la ligadura. Las arterias y venas uterinas se ligan en forma individual entre la pinza distal y el cuello uterino, utilizando vicril -0 y posteriormente se coloca una sutura que envuelve tanto los vasos como el cuerpo uterino, anudándolo firmemente. La pinza se retira y el muñón uterino se inspecciona por hemorragia y se recoloca dentro del abdomen (Alexander, 1982; Muñoz *et al.*, 2011; Zúñiga, 2012).

Los pedículos ováricos y muñón uterino deben evaluarse por sangrado antes del cierre abdominal. Las suturas no deben tomarse cuando se evalúan los pedículos ováricos y muñón uterino porque la tracción excesiva puede aflojarlas (Alexander, 1982; Muñoz *et al.*, 2011).

Se realiza el cierre de la cavidad abdominal, utilizando vicril 1- 0 y se lo puede hacer con puntos simples o una sutura continua en súrgete simple o anclado que

abarque aponeurosis y peritoneo. Por último se sutura la piel con puntos separados o sutura subcuticular utilizando seda o nylon. Todo el procedimiento se debe realizar con suma asepsia(Alexander, 1982; Muñoz *et al.*, 2011).



**Figura 1.** Técnica quirúrgica de la OVH (Alexander, 1982).

### 3. OBJETIVOS.

#### 3.1 Generales.

Evaluación de la analgesia de la ketamina/metamizol sódico, método tradicionalmente empleado en el hospital veterinario de pequeñas especies (HVPE) en OVH, comparada con tres modelos diferentes.

#### 3.2 Específicos.

- Evaluar la analgesia del tramadol, meloxicam, carprofeno, comparados con el método tradicional, en escala del dolor Belmar (2004), Salazar (2006), Wittke (2007), Herzberg (2007), Sandoval (2007) y Rivera (2008) en perras ovariectomizadas.
- Evaluar la analgesia a 30, 60 y 90 minutos postquirúrgicos.
- Determinar cuál de los protocolos empleados es de mayor eficacia.

### 3.3 Hipótesis.

El método tradicional utilizado en las ovariectomías en perras en el Hospital Veterinario de Pequeñas Especies (HVPE), seguirá siendo la mejor opción analgésica postquirúrgica.

Los diferentes protocolos experimentales de analgesia serán mayormente aceptados en la actualidad.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS.

El estudio se llevó a cabo entre los meses de Agosto a Septiembre del año 2015, y fue supervisado por Médicos Veterinarios de guardia del HVPE, perteneciente a la Universidad Autónoma Agraria Antonio Narro UL.

### 4.1 Material biológico.

Se emplearon 40 hembras caninas (*canis lupus familiaris*), con edades entre 1 y 10 años, sin distinción de raza, ni peso, clínicamente sanas. Todos los animales fueron sometidos a ovariectomía electiva.

Fármacos:

- ✓ Acepromacina: Calmivet, Registros SAGARPA Q-7090-009 y Q-7090-010, 0.5 gr/ 100 ml.
- ✓ Ketamina: Anesket, Registro S.A.G.A.R.P.A. Q-7833-028, 1000 mg/10 ml.
- ✓ Meloxicam: Registro ICA 7111-MV, 5mg/ml.
- ✓ Carprofeno: Código ATCvet: QM 01 AE 91, 50 mg/ ml.
- ✓ Tramadol: Registro S.A.G.A.R.P.A. Q-7833-238, 100 mg/ ml.
- ✓ Metamizol sódico, Registro SAGARPA Q- 7300-019, 500 mg/ml.

Instrumental:

- Jeringas desechables
- Catéteres endovenosos
- Termómetro
- Estetoscopio
- Suero cloruro de sodio, Hartman
- Tubos endotraqueales
- Instrumental quirúrgico

#### **4.2 Método de determinación de dolor.**

Se interpretaron tanto comportamientos interactivos como no interactivos.

Los comportamientos evaluados fueron:

##### 1. Postura (dentro de la jaula):

- Normal y relajado
- Rígido
- Curvado

Se consideró una postura anormal:

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

##### 2. Actividad locomotriz:

- Tranquilo, durmiendo
- Inquieto (andar en círculos)
- Posición en decúbito o de pie intermitente
- Imposibilitado de sentarse, muy excitado

3. Vocalización:

- Ninguna
- Quejidos intermitentes
- Quejidos constantes
- Lloriqueo fuerte

4. Atención a la herida:

- Ignorándola
- Mirándola
- Lamiéndola
- Mordiéndola

5. Comportamiento:

- Contento
- Evitando moverse
- Agresivo
- Deprimido, o con poca respuesta al acercarse, sentado al final de la jaula, sin movimientos de la cola

6. Respuesta a la manipulación de la herida:

- Sin respuesta
- Cuidando el sitio de la herida al tratar de examinar
- Quejándose, arremete producto del severo dolor
- Gira, gruñe, tensa los músculos

#### **4.3 Preparación de los animales.**

Previo a la cirugía a cada animal se le realizó un examen clínico y evaluación pre anestésica, utilizándose sólo aquellas hembras caninas clasificadas por la

Sociedad de Anestesiólogos Americanos (ASA), en la categoría de riesgo anestésico I.

Para la premedicación anestésica se utilizó acepromacina, administrada en dosis de 0,2 mg/kg por vía intravenosa (IV) en perros menores de 10 kg, 0,1 mg/kg en perros entre 10 y 20 kg y 0,08 mg/kg en perros mayores de 20 kg. Posteriormente los animales fueron trasladados a la sala de inducción anestésica, donde se realizó tricotomía de la parte craneal del miembro anterior izquierdo, para ser canalizados con un catéter endovenoso de 21 G en la vena cefálica y administrar una infusión de Cloruro de Sodio en dosis de 10 ml/kg/hora. Para la inducción anestésica e intubación se utilizó una dosis de propofol 2-4 mg/kg de peso administrada por vía intravenosa (IV). Después se procedió a realizar tricotomía y lavado quirúrgico de la zona de la incisión (línea medio ventral) para posteriormente ser llevadas a la mesa quirúrgica donde fueron incorporadas a la máquina de anestesia inhalatoria con isofluorano en oxígeno.

#### **4.4 Tratamiento farmacológico intraoperatorio.**

El tratamiento farmacológico intraoperatorio se realizó aleatoriamente, conformándose 4 grupos de 10 animales cada uno:

- Grupo ketamina/metamizol sódico (tradicional): se administraron 2-4 mg/kg/min IV/metamizol sódico 25 mg/kg, 5 minutos antes del momento en que el cirujano realiza la incisión en la línea media ventral de la paciente.
- Grupo ketamina/tramadol: se administraron 2-4 mg/kg/min de ketamina IV y 1- 3 mg/kg de tramadol IV, 5 minutos antes del momento en que el cirujano realiza la incisión en la línea media ventral de la paciente.

- Grupo ketamina/meloxicam: se administraron 2-4 mg/kg/min de ketamina IV y .1 mg/kg de meloxicam IV, 5 minutos antes del momento en que el cirujano realiza la incisión en la línea media ventral de la paciente.
- Grupo ketamina/carprofeno: se administraron 2-4 mg/kg/min de ketamina IV y 4.4 mg/kg de carprofeno IV, 5 minutos antes del momento en que el cirujano realiza la incisión en la línea media ventral de la paciente.

#### **4.5 Determinación del grado de algesia post operatoria.**

Al término de la cirugía los animales fueron trasladados a la sala de recuperación, y 15 minutos después de la extubación del animal, se inició el registro de los puntajes para determinar el grado de algesia. La evaluación se realizó cada 30, 60, 90 minutos posteriores a la extubación. El observador, con formación Médico Veterinaria (alumnos de prácticas profesionales), desconocía los protocolos analgésicos administrados a cada paciente, correspondiendo, por lo tanto a un estudio de tipo ciego.

#### **4.6 Método de determinación del grado de algesia.**

En función de la conducta que presentaron los animales se les asignó puntos según una escala de evaluación de dolor, utilizada por Belmar (2004), Salazar (2006), Wittke (2007), Herzberg (2007), Sandoval (2007) y Rivera (2008), basada en las observaciones de la respuesta conductual, tipo Escala de Evaluación Numérica (EVN) multifactorial para registrar su nivel de algesia postquirúrgica. La escala incluye siete categorías, cada una contiene descripciones de comportamiento a los cuales se asigna un valor numérico que va desde 0 hasta 3. Los parámetros evaluados son: postura, actividad locomotriz, vocalización, atención a la herida, comportamiento al interactuar, respuesta a la palpación de la herida y alteraciones de la frecuencia cardíaca y respiratoria. El observador decide cuál de las cuatro descripciones ofrecidas se aproxima más al comportamiento del

paciente. El puntaje mínimo posible es 0 y el puntaje máximo posible es 3 puntos. La obtención de mayores puntajes se interpreta como mayores niveles de dolor.

## RESULTADOS.

Se estableció que en los minutos 30, 60, 90 de evaluación postoperatoria, que el grupo ketamina/tramadol y ketamina/carprofeno, presentaron una similitud en los puntajes de algesia, al compararlo con los otros grupos.

Durante la evaluación preanestésica (valor basal) se estableció que los cuatro grupos presentaron un puntaje de algesia de 0. El grupo ketamina/tramadol presentó desde el minuto 30 después de la extubación del animal, hasta el minuto 90, mayores puntajes de algesia con respecto a los diferentes grupos, con valores que se mantuvieron durante ese lapso de tiempo de observación en promedio de 1.13 puntos de algesia. Por último, el grupo ketamina/meloxicam y ketamina/carprofeno; presentaron similares resultados con respecto a los puntajes de algesia con un promedio de 1.6 y 1.23 respectivamente, el grupo de ketamina/metamizol sódico presentó un promedio de 2.4 puntos de grado de analgesia, quedando este último como el de menor grado de analgesia.

El siguiente cuadro refleja los resultados obtenidos de los parámetros evaluados: postura, actividad locomotriz, vocalización, atención a la herida, comportamiento al interactuar, respuesta a la palpación de la herida.

**Cuadro 1.** Resultados de evaluación postoperatoria en los minutos 30, 60, 90.

Comportamiento Evaluado	Tiempo (Minutos)	Metamizol sódico	Tramadol	Meloxicam	Carprofeno
Postura	30	Curvado	Normal o Relajado	Rígido	Normal o relajado
	60	Rígido	Normal o relajado	Normal o relajado	Normal o relajado
	90	Rígido	Normal o relajado	Normal o relajado	Normal o relajado

Actividad Locomotriz					
	30	Posición de Cúbito	Tranquilo y Durmiendo	Tranquilo y Durmiendo	Tranquilo y Durmiendo
	60	Posición de Cúbito	Tranquilo y Durmiendo	Inquieto	Tranquilo y Durmiendo
	90	Imposibilitado de sentarse, muy excitado	Tranquilo y Durmiendo	Inquieto	Tranquilo y Durmiendo
Vocalización					
	30	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
	60	Quejidos constantes	Ninguna	Quejidos intermitentes	Quejidos intermitentes
	90	Lloriqueo fuerte	Ninguna	Quejidos intermitentes	Quejidos intermitentes
Atención a la herida:					
	30	Mirándola	Ignorándola	Ignorándola	Ignorándola
	60	Lamiéndola	Ignorándola	Mirándola	Ignorándola
	90	Lamiéndola	Ignorándola	Mirándola	Mirándola
Comportamiento					
	30	Deprimido	Evitando moverse	Evitando moverse	Evitando moverse
	60	Deprimido	Contento	Evitando moverse	Contento
	90	Evitando moverse	Contento	Contento	Contento
Respuesta a la manipulación de la herida					
	30	Gira, gruñe, tensa los músculos	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta
	60	Gira, gruñe, tensa los músculos	Sin respuesta	Cuidando el sitio de la herida	Cuidando el sitio de la herida
	90	Quejándose	Sin respuesta	Sin respuesta	Sin respuesta

Nota: En función de la conducta que presentaron los animales en relación con la postura (Normal o Relajado; Rígido, Curvado), se les asignó puntos según nuestro criterio, con valores de 1-3.

**Cuadro 2.** Resultados de evaluación postoperatoria del grupo metamizol sódico (tradicional).

Grupo: Metamizol sódico (tradicional).

Comportamiento Evaluado	Numero de perro	30 <sup>a</sup>	60 <sup>b</sup>	90 <sup>c</sup>
Postura	1	3	3	2
	2	3	2	2
	3	3	2	2
	4	3	3	2
	5	3	3	3
	6	3	3	3
	7	2	2	2
	8	2	2	1
	9	3	3	2
	10	2	2	1

Nota: El valor máximo establecido para grado de dolor fue 3, y el valor mínimo fue de 1; La obtención de mayores puntajes se interpreta como mayores niveles del dolor.  
a,b,c: minutos

**Cuadro 3.** Resultados de evaluación postoperatoria del grupo carprofeno.

Grupo: Carprofeno.

Comportamiento Evaluado	Numero de perro	30 <sup>a</sup>	60 <sup>b</sup>	90 <sup>c</sup>
Postura	1	1	1	1
	2	1	1	1
	3	1	1	1
	4	2	2	2
	5	2	2	1
	6	1	1	1

	7	2	1	1
	8	1	1	1
	9	2	1	1
	10	1	1	1

Nota: El valor máximo establecido para grado de dolor fue 3, y el valor mínimo fue de 1; La obtención de mayores puntajes se interpreta como mayores niveles del dolor.

a,b,c: minutos

#### **Cuadro 4.** Resultados de evaluación postoperatoria del grupo meloxicam.

##### Grupo: Meloxicam.

Comportamiento Evaluado	Numero de perro	30 <sup>a</sup>	60 <sup>b</sup>	90 <sup>c</sup>
Postura	1	3	2	2
	2	3	2	2
	3	2	1	1
	4	2	1	1
	5	2	1	1
	6	1	1	1
	7	2	1	1
	8	1	1	1
	9	2	1	1
	10	3	3	2

Nota: El valor máximo establecido para grado de dolor fue 3, y el valor mínimo fue de 1; La obtención de mayores puntajes se interpreta como mayores niveles del dolor.

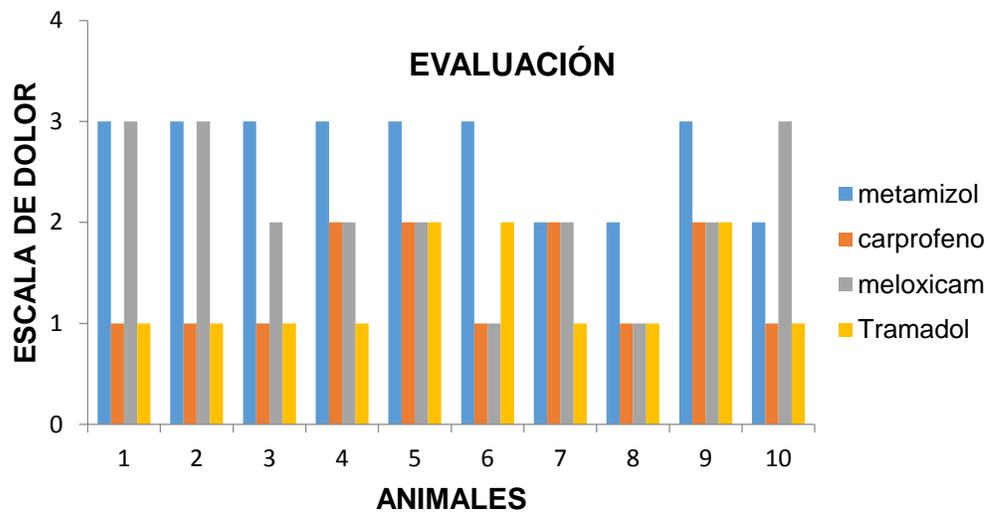
a,b,c: minutos

#### **Cuadro 5.** Resultados de evaluación postoperatoria del grupo tramadol.

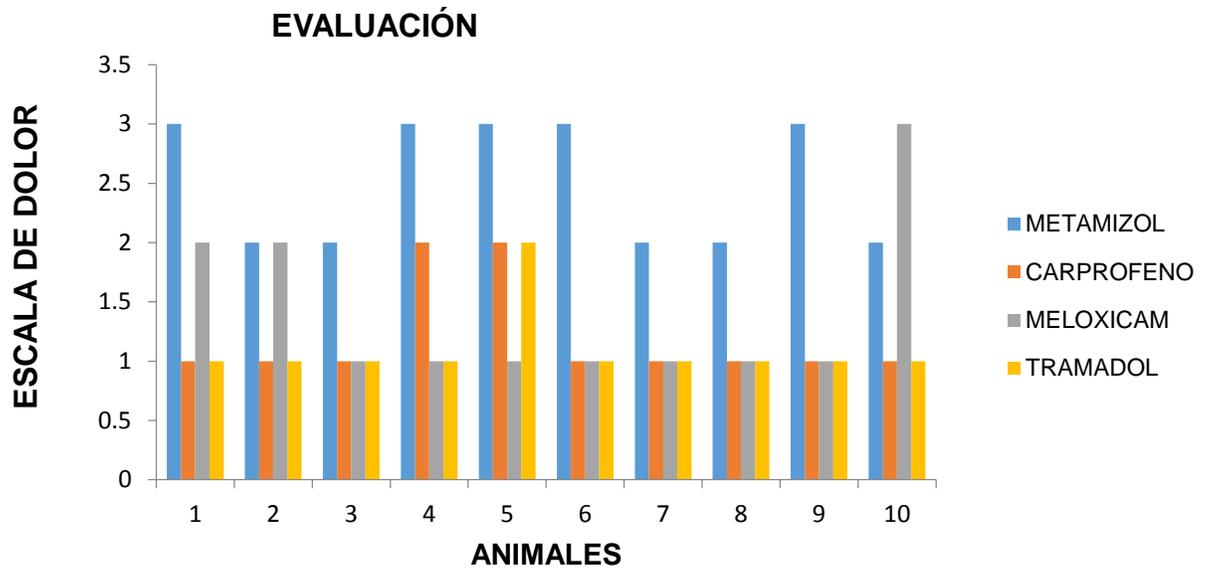
##### Grupo: Tramadol.

Comportamiento Evaluado	Numero de perro	30 <sup>a</sup>	60 <sup>b</sup>	90 <sup>c</sup>
Postura	1	1	1	1
	2	1	1	1
	3	1	1	1
	4	1	1	1
	5	2	2	1
	6	2	1	1
	7	1	1	1
	8	1	1	1
	9	2	1	1
	10	1	1	1

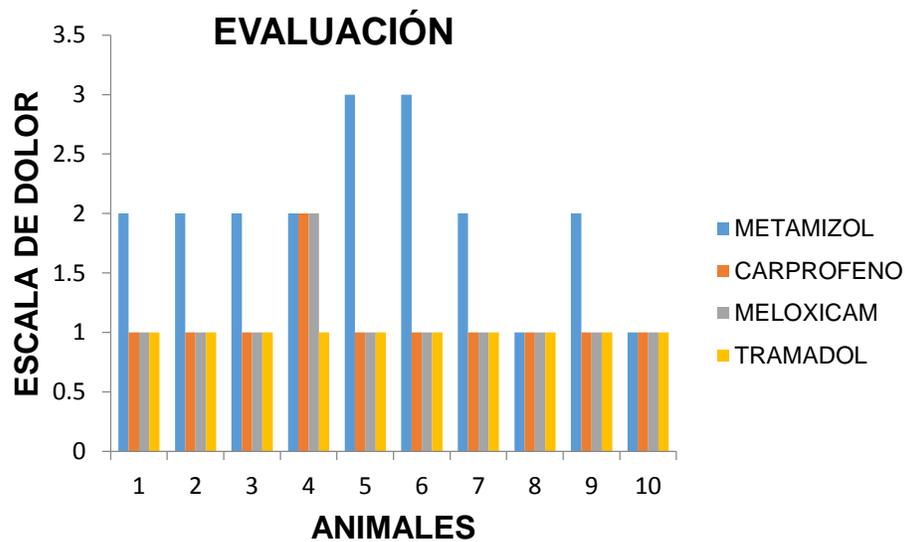
Nota: El valor máximo establecido para grado de dolor fue 3, y el valor mínimo fue de 1; La obtención de mayores puntajes se interpreta como mayores niveles del dolor.  
a,b,c: minutos.



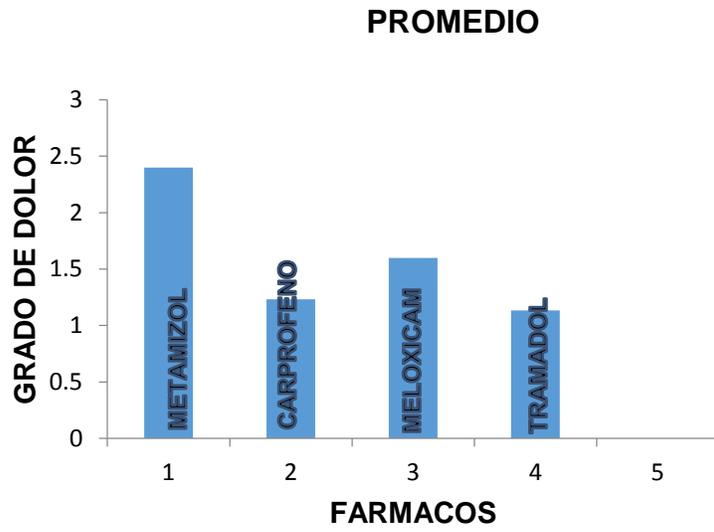
**Figura 2.** Evaluación que indica la escala de dolor evaluada a 30 minutos.



**Figura 3.** Evaluación que indica la escala de dolor evaluada a 60 minutos.



**Figura 4.** Evaluación que indica la escala de dolor evaluada a 90 minutos.



**Figura 5:** Promedio de los cuatro grupos evaluados que indica la escala de dolor durante los 90 minutos.

## DISCUSIÓN.

La comprensión del dolor agudo y del dolor crónico ha sido motivo de miles de investigaciones que han dejado establecido cuales son las diferencias entre uno y otro, y con ello los diferentes abordajes de diagnóstico y tratamiento del dolor. El manejo de estas dos entidades tan diferentes, que en un momento de su evolución tienen un breve espacio común en que la primera puede dar lugar al desarrollo de la segunda, y transformarse hasta llegar a ser dolor crónico intratable, tiene múltiples formas de abordaje terapéutico que requiere de varios tratados para agotar el tema para mejorar la analgesia y disminuir los efectos secundarios de las dosis normales o elevadas de los analgésicos y fármacos coadyuvantes. La analgesia multimodal es un concepto utilizado en anestesiología y más específicamente en el área dedicada al control del dolor agudo postoperatorio, administrando medicamentos antes de que se produzca el estímulo nociceptivo (Mejía *et al.*, 2009).

La teoría que el dolor era una sensación diferente y separada de otras sensaciones la formuló Schiff en 1858, siendo luego seguida por la teoría de la intensidad, formulada por Erb en 1874, quien expresó que cualquier estímulo sensitivo más fuerte que lo habitual puede producir dolor. Posteriormente, Goldscheider en 1920, analiza las sensaciones cutáneas incluyendo el dolor y formula la “teoría de la sumación” que dice que aumentando la intensidad del estímulo mecánico en la piel la sensación percibida varía de tacto a dolor. Sus observaciones han tenido una gran influencia sobre las teorías posteriores de dolor incluyendo la teoría del control de las compuertas del dolor (Gallardo, 2010; Wall, 1978).

Los puntajes de algesia obtenidos en el presente estudio, pueden apreciarse al analizar los resultados del grado de algesia. Se puede observar que los grupos ketamina/tramadol, ketamina/carprofeno y ketamina/meloxicam, otorgan un nivel analgésico adecuado, ya que al analizar la mediana de los puntajes de algesia, estos se mantuvieron en 1 punto en una escala de uno a tres puntos. Sin embargo

el grupo ketamina/metamizol método tradicional presentó puntajes de algesia más bajos con respecto a los grupos anteriormente señalados, con un máximo de 3 puntos. Estos resultados reflejan que el grupo ketamina/tramadol, presentó un mayor alivio del dolor, en comparación a los grupos ketamina/carprofeno y ketamina/meloxicam. Lo que no concuerda con lo descrito por Aveline y col (2006) quienes obtuvieron menores niveles de algesia en aquellos individuos tratados con una combinación de ketamina/tramadol. Así mismo Wagner y col (2002) reportan niveles analgésicos significativamente superiores en perros tratados con una combinación de ketamina y tramadol en infusión durante los periodos pre, intra y postoperatorio, en comparación con aquellos que sólo recibieron tramadol mediante infusión intraoperatoria. Mather y Smith (2001), señalan que los analgésicos opioides son la primera elección para el tratamiento del dolor nociceptivo moderado o leve, siendo su efectividad clínica conocida e indiscutible. Por lo tanto los grupos de este estudio, en los cuales se utilizaron opioides dentro del protocolo analgésico, debieron haber presentado puntajes de algesia mayores con respecto al grupo tradicional (ketamina/metamizol). Los bajos puntajes de algesia del grupo tradicional se pueden deber al efecto analgésico que posee este fármaco. Si bien es cierto, la potencia otorgada por ketamina por sí sola no es equivalente a la entregada por los opioides (Subramaniam y col 2004), también posee este efecto. Según Slingsby y Waterman-Pearson (2000), quienes evaluaron y compararon el efecto analgésico de ketamina administrada en dosis de 2,5 mg/kg en el periodo pre operatorio, concluyeron que ketamina provee una corta analgesia postoperatoria y retrasa la aparición de hipersensibilidad. Con respecto a este tema aún faltan estudios en medicina veterinaria que corroboren esta propiedad de la ketamina. Así mismo no existen estudios concluyentes en cuanto a las dosis y concentraciones plasmáticas, que logran un poder analgésico eficaz.

Los altos puntajes de algesia obtenidos por el grupo ketamina/tramadol se pueden deber a la manifestación de excitación en algunos animales, debido a la utilización

de tramadol en el protocolo analgésico, lo cual incrementa los puntajes de algesia, al ser asignados dentro de la escala de evaluación como agitados, obteniendo uno de los puntajes más altos para el parámetro evaluado. Según Muir (2002), altas dosis de opiáceos pueden producir nerviosismo, agitación, aumento de la actividad y euforia dentro de las principales alteraciones a nivel del SNC. Así mismo el grado de sedación que provoca tramadol a nivel del SNC, influye en el comportamiento de los animales, incrementando los puntajes de algesia al ser asignados dentro de la escala de evaluación como deprimidos, obteniendo el puntaje más alto para el parámetro evaluado.

Con respecto a lo señalado anteriormente, la recuperación anestésica también influencia los puntajes de algesia dentro de la escala de evaluación, al igual que la sedación. Es por ello que en los cuatro grupos en estudio, los máximos puntajes observados se registraron durante los primeros 30 minutos post extubación. El valor más alto de no algesia para el grupo tradicional fue de 3 puntos, para el grupo ketamina/tramadol fue de 2 puntos, ketamina/carprofeno fue de 2 puntos y para el grupo de ketamina/meloxicam 3. Posteriormente los puntajes comienzan a disminuir durante el transcurso del estudio, a medida que desaparecen los efectos de la anestesia inhalatoria.

Cabe destacar que el tiempo de manipulación quirúrgica también influencia los puntajes de algesia durante el periodo postoperatorio. Según Rivera (2008), mayores tiempos de manipulación quirúrgica están altamente correlacionados ( $r=0,59$ ) con mayores puntuaciones de dolor, en perras sometidas a ovariectomía. Debido a esto no se puede excluir la posibilidad de que un menor tiempo de manipulación quirúrgica haya disminuido los puntajes de dolor en el grupo ketamina/tramadol. La falta de registros en este estudio, en cuanto a los tiempos quirúrgicos hace imposible confirmar éste enunciado.

## **CONCLUSIÓN.**

Uno de los conceptos novedosos en el alivio del dolor consiste en administrar un régimen analgésico antes que el estímulo nocivo, para prevenir la sensibilización del sistema nervioso a estímulos subsiguientes que podrían amplificar el dolor. Las respuestas al dolor varían entre especies, razas y animales individuales. El modelo quirúrgico es en teoría el que más se presta para el desarrollo de la llamada analgesia preventiva o denominada por otros como analgesia anticipada. En la analgesia preventiva se emplean fármacos de distintas clases como opioides, agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs), anestésicos locales, antagonistas NMDA o una combinación de ellos, analgesia multimodal. Estos agentes actúan en los diferentes estadios del proceso de nocicepción: en la periferia, inhibiendo la “transducción”, debido a la inhibición o disminución de la estimulación de nociceptores a través del bloqueo de la liberación de sustancias inflamatorias.

Pacientes en estado de indiferencia severos pueden no ser capaces de manifestar síntomas asociados con dolor, puede limitar la habilidad para vocalizar (el más común de los síntomas de dolor en perros y gatos) y un trauma grave o inmovilidad pueden limitar las respuestas de movimiento.

El futuro reserva numerosas posibilidades para mejorar el tratamiento y la prevención del dolor en los animales. Los conocimientos recientes acerca de la neurobiología del dolor han permitido a los investigadores contar con información para definir nuevos objetivos para los fármacos y por lo tanto, igualan el camino para el desarrollo de nuevos agentes analgésicos.

En base a la respuesta algésica presentada en el periodo postoperatorio, los tres protocolos analgésicos son eficaces para el control del dolor agudo postquirúrgico en hembras caninas sometidas a ovariectomía, comparados con el método tradicional ketamina/metamizol sódico.

En este estudio se concluye que la administración de ketamina/tramadol otorga un mayor efecto analgésico, que la administración de ketamina/carprofeno, ketamina/meloxicam o ketamina/metamizol (tradicional), en hembras caninas sometidas a ovariectomía electiva.

Nos encontramos en una era de adelantos fascinantes en neurobiología, neurofarmacología y genética y por ello, ante una mejor comprensión de los mecanismos del dolor y los métodos para tratarlo. La aplicación de progresos interesantes en este campo a la medicina clínica veterinaria será impulsada por los progresos en la comprensión de las consecuencias externas del dolor en los pacientes y en la capacidad para reconocer y evaluar el dolor en la amplia variedad de situaciones y especies que debemos tratar.

**LITERATURA CITADA.**

1. Alexander, A. (1982). Técnica quirúrgica en animales. 4ª ed. Interamericana. México, D.F. 192 p.
2. Andrés J. de. (2005). Tratamiento del dolor. Evolución histórica hacia la intervención multidisciplinar. *Boletín de Psicología*. (84):11-21 p.
3. Ávila R., A.R. (2015). Evaluación del efecto analgésico de la lidocaína vía intratesticular e intrafunicular en perros sometidos a orquiectomía electiva bajo un protocolo de anestesia disociativa. Tesis. Médico Veterinario y Zootecnista. Universidad del Tolima. Ibagué, Tolima. 102 p.
4. Bravo, M.J., Bravo, H. y Daló, N.L. (2008). La flunixin meglumina disminuye los signos de dolor peri-operatorio en perras sometidas a ovariectomía. *Revista científica, FCV-LUZ*. 18(2):142-147.
5. Camps, T., Amat, M., Le Brech, S., Temple, D. y Manteca, X. (2012). Problemas de conducta asociados al dolor en perro. XI Congreso de Especialidades Veterinarias. Facultat de Veterinària de la Universitat Autònoma de Barcelona. 3 p.
6. Catalá E. (2008). Manual de tratamiento del dolor. 2ª ed. Publicaciones Permanyer. Mallorca, Barcelona, España. 310-08037.
7. Covarrubias-Gómez, A. (2007). Manejo farmacológico del dolor perioperatorio. *Rev. Mex. de Anest.* 30(1): S240-S245.
8. Cruciani R. A. y Nieto, M.J. (2006) Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 5: 312-327.
9. Cruz C., A., Moreno F., G., Núñez, S., Jaramillo, L. F. (2012). Efecto del tramadol en la motilidad del ciego en dos equinos sanos (estudio preliminar). *Ciencia y Agricultura*. 9 (2): 47-55.

10. Cruz C., M.A. (2003). Aines vs coxibs en dolor perioperatorio. *Rev. Col. Anest.* 31:189-192.
11. Da Silva M., L.C. (2013). Usos del tramadol. Tesis. Médico Veterinario. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay. 31 p.
12. Engber del V., A.N. (2013). Tratamiento farmacológico de rutina de dolor agudo en caninos: revisión bibliográfica. Tesis. Médico Veterinario. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. 27 p.
13. Fossum, T.W. (1999) Cirugía de sistema reproductivo y genital. Cirugía en pequeños animales. Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina. 565-568.
14. Gallardo N., J. (2010). El dolor postoperatorio: Pasado, presente y futuro. *Rev. Chil. Anest.* 39:69-75.
15. García I., M. de la P. (2004). Actividad peri-operatoria del meloxicam durante la analgesia preventiva equilibrada en el perro. Tesis. Doctorado. Universidad Complutense de Madrid. 91 p.
16. González-Escalada, J.R., Rodríguez, M.J., Camba, M.A., Portolés, A. y López, R. (2009). Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 16(8):445-467.
17. Grande F., A. (1999). El dolor en la historia. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 6:261-262.
18. Guimarães, F.L. (2011). Potencial antinocipetivo mecânico e efeitos sobre a hiperalgesia pós-incisional do tramadol em equinos. Tesis. Doctorado en Ciencias Agrarias. Universidad Federal de Goiás, Goiania. 121 p.
19. Hernández D., G.P. y Cruz, S.L. (2005). Mecanismos de tolerancia analgésica a los opioides. *Sal.Ment.* 28 (3): 22-31.
20. Jiménez R., F.I. (2013). Comparación del efecto analgésico preventivo de ketoprofeno y ketoprofeno asociado a tramadol en hembras caninas (*canis*)

*lupus familiaris*) sometidas a ovariectomía. Tesis. Médico Veterinario. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. 20 p.

21. Jiménez V., H.; Dávila C. de V., E.; Sarmiento S., E. y Hernández D., C. M. (2005) Analgesia local preventiva en la cirugía traumatológica y ortopédica. *Rev. Cient. Elect. de las Cien. Méd. en Cienfuegos Medisur.* 3 (3): 7-12.
22. Labrada, A. y Jiménez-García, Y. (2004). Analgesia multimodal preventiva: estudio comparativo. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 11(3):122-128.
23. Laredo, F. G., Belda, E., Murciano, J., Escobar, M., Navarro, A., Robinson, K. J. and Jones, R. S. (2004). Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *J. Br. Vet. Assoc.* 155(21): 667.
24. Lecaros C., C. P. (2013). Diagnóstico de dolor neuropático en caninos con amputación de extremidades. Un estudio preliminar. Tesis. Médico Veterinario. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. 27 p.
25. Lemaitre M., D., Bosco V., E. y Bau M., P. (2011). Infusión continua y bolos a intervalos regulares de fentanilo, en perros anestesiados con isoflurano sometidos a cirugía descompresiva de columna. *Rev. Arg. de Neurol. Vet.* 2 (1): 119-126.
26. López, J. E., Guaimás M., L.E., Báez, A. D., Lockett, M.B., y Repetto, C.J.(2012). Eficacia de una combinación analgésica en perras sometidas a ovariectomía. *Rev. Vet.* 23 (1): 59-63.
27. Fajardo, M.A., Lesmes, M.A. y Cardona, L.A. (2012). Evaluación del efecto analgésico postoperatorio de infusiones intraoperatorias de tramadol y tramadol/lidocaína/ketamina en comparación con morfina/lidocaína/ketamina en hembras caninas sometidas a ovariectomía. *Arch. Med. Vet.* 44: 145-153.
28. Maddison, J.E., Stephen W.P y Church D. (2004). Farmacología clínica en pequeños animales. 9ª ed. Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina. 494 p.

29. Martínez-Vázquez de C., J. y Torres, L.M. (2000). Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 7: 465-476.
30. Mejía O., M. A., Olvera M., G., Martínez S., R. T. y Silva J., A. (2009). Medicación multimodal, para disminuir el dolor postoperatorio en plastía inguinal, manejada con anestesia regional. *Rev. Mex. de Anest.* 32(1): 34-40.
31. Moral, J., Fonseca, J. M., Suarez, I., de Prado, A. I., Jimeno, V. y Castro, T. (2011). Eficacia del Rimadyl® en el control del dolor y la recuperación postquirúrgica después de una cirugía por dislocación abomasal. XVI Congreso Internacional Anembe de Medicina Bovina Ávila. 312-314.
32. Mugabur B., Echaniz E. y Marín M. (2005). Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 12: 33-45.
33. Muñoz R., M.A., Vargas R., I.M. y Soler-Tovar D. (2011). Métodos para el control de poblaciones caninas: una introducción. *Una Salud. Rev. Sapuvel de Salud Pú. b.* 2(1):63-79.
34. Nassar- Montoya, F. (2010). Hacia el entendimiento de la analgesia y anestesia en animales silvestres. *Mem. Conf. Interna Med. Aprovech. Fauna Silv. Exót. Conv.* 6(1): 78-82.
35. Orizaga F., T.E. y Molina C., H. (2007). Seguridad y Eficacia de los Fármacos Inhibidores Selectivos de la COX<sub>2</sub> en dos Modelos de Analgesia. *Anest. en Méx.* 19(1): 9-13.
36. Otero, P. (2005). Terapéutica del dolor aplicadas a la analgesia en los animales. [http://veterinariosenweb.com/campus/cdvl/memorias/material/44\\_dolor\\_OTERO.pdf](http://veterinariosenweb.com/campus/cdvl/memorias/material/44_dolor_OTERO.pdf). 1-17.
37. Peciña R., S. y Álvarez G. de S., I. (2013). Eficacia de la terapia analgésica en perros intervenidos quirúrgicamente en el HCVC. *Reduca. Serie Cong. Alumnos.* 5 (3): 211-216.

38. Reyes C., G. M. (2010). Comparación del efecto analgésico de fenilbutazona o de la asociación tramadol-fenilbutazona en potros sometidos a orquiectomía. Tesis. Médico Veterinario. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. 29 p.
39. Reyes F., A., de la Gala G., F. y Carutti I. (2004). Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. *Patología del Aparato Locomotor*. 2 (3): 176-188.
40. Rivera M., M.P. (2008). Comparación del grado de algia postquirúrgica en hembras caninas (*canis familiaris*) sometidas a ovariectomía con distintos tiempos de manipulación quirúrgica. Tesis. Médico Veterinario. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. 35 p.
41. Salazar P., V.A. (2006). Comparación del efecto analgésico preventivo de ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam en perras sometidas a ovariectomía. Tesis. Médico Veterinario. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. 41 p.
42. Sánchez L., C.E. (2007). Control del dolor en pacientes postoperadas de histerectomía total abdominal con tramadol comparado con tramadol mas ketamina. Tesis. Anestesiólogo. Universidad Veracruzana. Xalapa, Veracruz, México. 40 p.
43. Sandoval, O., Herzberg, D., Galecio, S., Cardona L. y Bustamante H. (2010). Analgesia preventiva en hembras caninas sometidas a ovariectomía: comparación del efecto analgésico de morfina y tramadol asociados a xilazina. *Rev. Cient.* 20(2): 138-143.
44. Santos, L., García, F., Fresno, L., Moll, X. y Andaluz, A. (2012). Analgesia posquirúrgica. *Argos Portal Vet.* 4(1): 5 p.
45. Sumano, L.H., Ocampo, C.L. y Gutiérrez, O.L. (2012). Manual de farmacología clínica para pequeñas especies. 4ª ed. Halvet. México. 280 p.
46. Troncoso C., P. (2010). Evaluación de dolor a través de indicadores conductuales en potros sometidos a orquiectomía utilizando tramadol o fenilbutazona previo a la cirugía. Tesis. Médico veterinario. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile. 52 p.

47. Velásquez S., R. y Plancarte S., R. (2010). Manejo Anestésico del Paciente Oncológico. Analgesia preventiva. <http://www.fmca.org.mx/pacii/onco.php>. 49-57.
48. Wall, P.D. (1978). The gate control theory of pain. *Br. Med. J.* 2(1137):586-587.
49. Whizar L., V.M., Granados, M., De Lille F., R., Gómez-Gutiérrez, C. y Zepeda-Mendoza, A. D. (2013). Alternativas de analgesia: interacciones entre fármacos y receptores. *Actas Perú Anesthesiol.* 21(1):27-42.
50. Zegarra P., J.W. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Med Per.* 24(2):105-108.
51. Zúñiga C., D. E. (2012) Técnicas de ovariectomía en la especie canina (*canis lupus familiaris*). Tesis. Médico Veterinario y Zootecnista. Universidad de Cuenca. Cuenca, Ecuador. 119 p.