

Control del dolor pos operatorio con analgesia polimodal preventiva a base de opiáceo y AINE en anestesiología equina

(REVISIÓN DE LITERATURA CON REPORTE DE CASO)

Autor: Rafael Argueta López. M.V.Z., M. en C. Cert. En Anest. Vet., Dipl. en Anest. Vet. Cert., Cert. Anestesia, Med. Del Dol. Y Dist. Hum., Dipl. En Cardiol. de Peq. Esp, Dipl. En Odontol. De Peq. Esp., Dipl. En Acup., Dipl. Cert. En Clín. Del Dol., Dipl. Y Cert. En Med., Anest. Y Cir. De Peq. Esp. Est. CMsc. Anesth. Pharmacol and Vet. Pain. Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), 18 años adjunto del Dr. Rafael Argueta García en el de servicio de Anestesiología y Urgencias Pediátricas, en el Hospital para el Niño del DIFEM. 12 años de Profesor adjunto del Dr. Rafael Argueta García en las materias de Ciencias Biomédicas, de nivel Licenciatura en Facultad de la UAEM. Toluca, Estado de México. Práctica privada. Anestesiología. Académico Investigador. E-mail: ravetmx13@hotmail.com, facebook: [facebook.com/rafael.argueta1](https://www.facebook.com/rafael.argueta1), Twitter: twitter.com/ArguetaAnest.

Coautor: M.C. Esp. En Anest. Subesp. Anest. Ped. Rafael Argueta García. 2012 Se Jubilo del Departamento de Ciencias Biomédicas, con 36 años de trabajo en la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Fue Académico con exclusividad de tiempo completo definitivo, Jefatura de la sección de Ciencias Biomédicas. Se Jubilo de la Jefatura y Adscripción de el servicio de Anestesiología Pediátrica con 38 años de servicio en el Hospital para el Niño del DIFEM. Toluca, Estado de México. Correspondencia del autor: Toluca, Estado de México

Colaboradores: Arturo Camacho M.V.Z, Internista y Cirujano Veterinario, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Práctica privada.

Gabriela Lugo, M.V.Z, Internista, Imagenología y Cirujano Veterinario, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Práctica privada.

Leticia Moreno. M.V.Z, Internista y Cirujano Veterinario Certificada por Sagarpa en Clínicas y Hospitales Médico Veterinarios, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Práctica privada.

Ana Gómez. E. Cirujano Dentista, Diplomada en Odontología Veterinaria Cert. Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Práctica privada, Est. De tiempo completo..

Leonardo Colíndres. M.V.Z, Internista y Cirujano Veterinario de Equinos y Pequeñas Especies, Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Práctica privada.

Resumen

El tramadol es un agente analgésico opiáceo de acción central, que se ha usado clínicamente en Alemania desde hace más de 30 años, efectivo en el tratamiento del dolor moderado a severo con bajo potencial adictivo y con un mecanismo triple, aunque los autores consideramos con justificación fisiológica que tiene más de cinco formas de actuar para abolir el dolor.

Es una mezcla racémica de los isómeros, observándose importantes diferencias desde el punto de vista bioquímico, farmacológico y metabólico entre ambos enantiómeros. El tramadol es un análogo sintético de la codeína, del grupo AMINOCICLO-HEXANOL, con una menor afinidad que ésta hacia los receptores opiáceos. Tiene un potencial mucho menor que otros opiáceos para inducir depresión respiratoria, tolerancia y dependencia, pero estos efectos adversos pueden tener lugar. El tramadol es eficaz como coadyuvante para aliviar el dolor en osteoartritis en combinación con AINEs. La ausencia de efectos gastrointestinales y de efectos cardiovasculares significativos permite que el tramadol pueda ser una buena alternativa para pacientes con artritis que no toleran los AINEs. El tramadol es muy eficaz en el tratamiento del dolor postoperatorio y se recomienda premedicar con paracetamol como coadyuvante de la anestesia debido a sus propiedades sinérgicas que se estudiaron ya en dolor crónico y dolor agudo resistentes a otros fármacos y la OMS lo sitúa para uso en la escala dos y tres de manejo del dolor. (Argueta, 2010)

Históricamente el hecho de asociar fármacos que poseen distintos mecanismos de acción en el manejo del dolor, ha sido un motivo de controversia. Las explicaciones técnicas que justifiquen esta práctica clínica son fáciles de plantear. Los antiinflamatorios son fármacos que basan su poder analgésico en su capacidad de inhibir las prostaglandinas y por tanto reducir la inflamación; mientras que los analgésicos centrales al interaccionar con sus receptores específicos, producen una alteración de la permeabilidad de la membrana neuronal de forma que inhiben selectivamente el impulso nociceptivo, o sea inhiben la nocicepción siendo por tanto analgésicos puros. Paracetamol: Analgésico no opioide y antipirético, derivado del p-aminofenol. Bloquea periféricamente los impulsos del dolor a través de la inhibición reversiblemente de la ciclooxigenasa, enzima que interviene en la síntesis de prostaglandinas. La acción antipirética se debe a la inhibición de prostaglandinas a nivel de centro termorregulador situado en el hipotálamo. Ha demostrado propiedades antiinflamatorias débiles en algunas alteraciones no reumáticas. En otras circunstancias no es de esperar acción antiinflamatoria. A igualdad de dosis, la potencia analgésica y antipirética del paracetamol es similar a la del ácido acetilsalicílico. (Argueta G., 2010, Argueta L., 2015)

INTRODUCCIÓN

La asociación de Paracetamol/tramadol, es un analgésico indicado para el tratamiento a corto plazo del dolor moderado a severo de origen agudo (dorsalgias, fracturas, luxaciones, esguinces, cáncer), en el tratamiento del dolor postoperatorio, en el tratamiento del dolor dental y en el tratamiento del dolor neuropático en equinos, las indicaciones no difieren mucho a las de humanos en donde se recomienda también para cefaleas intensas y cuadros migrañosos de grado 4 en adelante en E.V.A modificada en anestesia veterinaria.

El Paracetamol y tramadol se absorben de forma rápida y completa después de su administración por vía oral. El Paracetamol alcanza concentraciones plasmáticas máximas de (0.7-1.1 µg/ml) después de una administración de 10 mg. El tramadol tiene alta afinidad al tejido, la unión a proteínas es de 20%, después de una administración de 25 mg. El Paracetamol se une a proteínas en 99% con un volumen medio de distribución de 0.15 l/kg después de una dosis única de 10 mg.

Dado que el Paracetamol es un fármaco potente, alcanza concentraciones plasmáticas bajas, no desplaza a otros fármacos unidos a las proteínas plasmáticas.

Tramadol se administra en forma racémica y las formas [-] y [+] de tramadol y su metabolito M1 se detectan en la sangre. Aunque se absorbe rápidamente después de su administración, la absorción es más lenta (y la vida media más larga) que la de paracetamol.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS

Después de la administración oral única de una tableta de tramadol/paracetamol (37.5 mg/325 mg), se alcanzan concentraciones máximas plasmáticas de 64.3/55.5 ng/ml [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 4.2 µg/ml (paracetamol) al cabo de 1.8 h [(+)-tramadol/(-)-tramadol] y 0.9 h (paracetamol) respectivamente. Las vidas medias de eliminación $t_{1/2}$ son de 5.1/4.7 h [(+) tramadol/ (-) tramadol] y 2.5 h (paracetamol). Durante estudios farmacocinéticos realizados en voluntarios sanos después de la administración única y repetida de la asociación farmacológica, no se observaron cambios significativos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos en comparación con los parámetros de los principios activos cuando éstos se usan solos.

Absorción: El tramadol racémico es absorbido con rapidez y casi completamente después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta media de una dosis única de 100 mg es de aproximadamente el 75%. Después de la administración repetida, la biodisponibilidad aumenta y alcanza aproximadamente el 90%.

Después de la administración de la asociación farmacológica, la absorción oral de paracetamol es rápida y casi completa, y tiene lugar fundamentalmente en el intestino delgado. Las concentraciones plasmáticas máximas de paracetamol se

alcanzan en una hora y no se ven modificadas por la administración concomitante de tramadol.

La administración oral de la asociación farmacológica con alimentos tan sólo modifica ligeramente la tasa y la velocidad de su absorción; consecuentemente, puede administrarse con independencia de las comidas.

Metabolismo: Tramadol se metaboliza extensamente después de la administración oral. Alrededor del 30% de la dosis se excreta intacto en la orina, mientras que el 60% se excreta en forma de metabolitos.

Paracetamol se metaboliza fundamentalmente en el hígado a través de dos vías hepáticas fundamentales: la glucuronización y la sulfatación. La última ruta se puede ver saturada rápidamente a dosis superiores a las terapéuticas. Una pequeña fracción (inferior al 4%) es metabolizada por citocromo P₄₅₀ a un producto intermedio activo (la imina N acetilbenzoquinona), que, en condiciones normales de uso, es detoxificado rápidamente por el glutatión reducido y se excreta en la orina después de la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. En cambio, en caso de sobredosis masiva, aumenta la cantidad de este metabolito tóxico.

Eliminación: Tramadol y sus metabolitos son eliminados principalmente por los riñones. La vida media del paracetamol es de aproximadamente 2 a 3 horas en adultos. Es más corta en los niños y ligeramente más prolongada en el recién nacido y en pacientes cirróticos. Paracetamol se elimina principalmente mediante formación proporcional a la dosis de derivados glucurónidos y sulfoconjugados. Menos del 9% del paracetamol se excreta sin cambios en la orina. En caso de insuficiencia renal, se prolonga la vida media de ambos compuestos.

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central. Es un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , δ , κ con una mayor afinidad por los receptores μ . Además, in vitro inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Estos mecanismos pueden contribuir al efecto analgésico de tramadol. Tramadol produce un efecto antitusígeno. A diferencia de la morfina, un amplio rango de dosis analgésicas de tramadol no produce un efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, la motilidad gastrointestinal no se modifica. Los efectos cardiovasculares son en general leves. Se considera que la potencia de tramadol es de 1/10 a 1/6 la de la morfina. El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas del paracetamol puede implicar efectos centrales y periféricos, debido a las propiedades que tiene cada fármaco por separado actuando en diferentes partes de la nocicepción tanto a nivel local o periférico como a nivel central o superior. (Argueta, 2011)

En cuanto a las contraindicaciones que se menciona son las mismas que en humanos con sus diferencias en cuanto la signología y sintomatología de presentación entre especies. Hipersensibilidad conocida a tramadol, a paracetamol o a cualquier otro componente del producto. Intoxicación aguda con alcohol, fármacos hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o fármacos psicotrópicos. Tratamiento previo o concomitante en los últimos 15 días para los Inhibidores de la MAO no selectivos; en las últimas 24 horas para los inhibidores

selectivos MAO A y MAO B. Insuficiencia respiratoria grave. Insuficiencia hepatocelular. Epilepsia no controlada por el tratamiento. Uso concomitante de nalbufina, buprenorfina, pentazocina, por el posible antagonismo entre opiáceos esto sólo por el lado del tramadol. Lactancia en caso de tratamiento a largo plazo que en dolor posoperatorio no es problema ya que en equinos como en otras especies incluyendo al humano basta con administrarlo de tres a cinco días como máximo.

PRECAUCIONES GENERALES:

La asociación farmacológica se debe usar con precaución en pacientes dependientes de opioides o en pacientes con traumatismo craneal, en estado de shock, en estado de alteración de la conciencia por razones desconocidas, con problemas que afecten al centro respiratorio o la función respiratoria, o con una presión intracraneal elevada.

El producto se debe usar con precaución en pacientes con hipersensibilidad a los opioides.

Tramadol tiene un potencial de dependencia bajo. Con el uso a largo plazo, puede desarrollarse tolerancia y dependencia psíquica y física. En pacientes con tendencia al abuso o dependencia de sustancias, el tratamiento con la asociación en cuestión. Solamente debe efectuarse durante cortos periodos bajo supervisión médica estricta.

USO EN GESTACIÓN

Datos relativos a paracetamol: Los resultados de los estudios epidemiológicos en humanos y caballos y otras especies veterinarias no han demostrado que paracetamol tenga efectos teratogénicos ni fetotóxicos.

Datos relativos a tramadol: Los estudios en animales de experimentación, equinos, pequeñas especies y en grandes especies no han demostrado datos de que exista un efecto teratogénico, pero en dosis altas se ha observado embriotoxicidad y fetotoxicidad asociada a toxicidad materna. En humanos, actualmente no existen datos suficientes para evaluar el efecto teratogénico potencial de tramadol cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo.

Debido a las propiedades opioides de tramadol, se debe tener en cuenta lo siguiente: Durante los últimos 3 meses del embarazo, la ingesta a largo plazo de tramadol por la madre, independientemente de la dosis, puede inducir un síndrome de abstinencia en el recién nacido. Esto se ha identificado que en el Equino (yegua) también se han presentado estos efectos, además de los datos ya encontrados en los animales de experimentación. Al final de la gestación en yeguas, las dosis altas, incluso con un tratamiento de corta duración, pueden inducir depresión respiratoria en el potro. Por lo tanto, no es aconsejable usar la asociación farmacológica durante el primer trimestre de la gestación en yeguas al igual que en humanos. Pero a partir del 2o trimestre de gestación en la yegua, se

puede considerar su uso, incluso es excelente a dosis terapéuticas en los protocolos anestésicos para cesáreas, sin exceder los 5 días máximos en el dolor posoperatorio. (Argueta 2010).

Lactancia: Aproximadamente el 0.1% de la concentración sérica de tramadol se excreta en la leche materna: Una dosis única parece no tener riesgo para el potro. En casos de administración repetida durante unos pocos días, se debería interrumpir la lactancia temporalmente. En casos de iniciación o continuación de un tratamiento a largo plazo después del nacimiento, la lactancia está contraindicada.

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS EN EQUINOS:

Las reacciones adversas comunicadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos realizados con la combinación de paracetamol/tramadol son náuseas, mareo y somnolencia, úlceras gastroduodenales, que pueden ser evitadas en equinos con la administración previa de protectores gástricos ya que esta es la contraindicación que más se reporta en equinos con el uso del acetaminofén o paracetamol, pero actualmente y en nuestra experiencia vemos este efecto en menos 10% de los equinos con gastroprotección; datos que también se reportan en humanos con gastritis o úlcera péptica activa en donde también se les da esta medida preventiva sobre todo y actualmente en el tratamiento del dolor oncológico. (Argueta, 2010)

PROTOCOLOS ANALGÉSICOS PREVENTIVOS EN ANESTESIA EQUINA

Se sabe que el alivio del dolor antes, durante y después de un acto quirúrgico o una patología que curse con procesos nociceptivos, mejora la calidad de vida del animal y ayuda a restaurar las funciones fisiológicas con mayor rapidez en la unidad de recuperación anestésica. La administración de analgésicos en el espacio epidural minimiza el trayecto de las barreras fisiológicas que debieran ser recorridos por esas sustancias cuando son administradas por vía parenteral para alcanzar los receptores. Por eso las dosis usadas para la administración en equinos son significativamente más precisas que en otras especies por los posibles efectos a nivel gastrointestinal que cualquier droga puede ocasionar en ellos, sin embargo esta asociación es usada con éxito en el tratamiento del cólico asociada con otros fármacos como la xilacina y así al usar varios fármacos (analgesia polimodal) por vía parenteral, se reducen el riesgo de complicaciones para el paciente equino.

La anestesia y analgesia con esta asociación es ahora rutinariamente utilizada en el equino debido a que es una técnica simple, barata y no requiere de una receta médica de estupefacientes. E incluso se está usando por vía epidural el tramadol y vía endovenosa u oral el paracetamol, la técnica en caballos fue descrita por primera vez en el año 1925 por Pape y Pitzschk. Subsecuentemente muchos han reportado su uso para el alivio del dolor y el control de tenesmos asociado con irritación del periné, ano, recto y vagina durante el parto distócico, corrección de

torsión uterina, fetotomía y variadas manipulaciones obstétricas y procedimientos quirúrgicos como amputación de la cola, reparación de fístula recto-vaginal, cierre de Caslick, prolapso rectal, ureterostomía o distintos procedimientos en la zona anal, perineal, vulvar y vesical.

Los efectos farmacológicos de los opioides en equinos son analgesia, sedación, excitación, depresión respiratoria, depresión cardiovascular, disminución de la motilidad gastrointestinal, aumento en la actividad locomotora, leve incremento en la temperatura corporal y en dosis crecientes sueño profundo y coma (Muir 1991). Estos efectos son atribuidos a la activación de receptores de tipo μ localizados en la superficie (sustancia gelatinosa) del cuerno dorsal de la médula espinal los cuales a su vez se subdividen en dos subtipos, los receptores μ -1 y los μ -2, distribuyéndose a lo largo de toda la médula espinal tanto sobre el sistema aferente que vehicula la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que la controla (Valadão y col 2002). La depresión respiratoria está ampliamente descrita como un efecto farmacológico adverso observándose una disminución en la frecuencia respiratoria de manera dosis dependiente, debido a su acción sobre los receptores μ y δ . En la especie humana el uso de estos compuestos deprimen el volumen-minuto respiratorio, ya que se afecta con mayor intensidad la frecuencia que la amplitud, produciendo a dosis altas ritmos anormales y apnea. Morfina específicamente provoca una reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono (CO_2) y a la hipoxia.

Su fórmula estructural es una fenilpiperidina ciclohexano la que presenta cierta similitud con codeína, y como ésta tiene una débil-moderada afinidad por los receptores opioides, más por los μ que por los δ o κ . En consecuencia, su acción analgésica es moderada (entre codeína y buprenorfina). Sin embargo sólo el 30% de su efecto analgésico puede ser revertido por la administración de naloxona (Natalini y Robinson 2000), el cual es un antagonista con la habilidad de revertir muchos de los efectos de los analgésicos narcóticos los que incluyen depresión respiratoria, analgesia, convulsiones y coma (Combie y col 1981) por lo que se acepta que en la acción participa algún otro mecanismo como puede ser el incremento de actividad de los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos troncoespinales, ya que el fármaco inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina (Flórez 1997; Smith 2003). Cuando se combinan éstas dos acciones, provocan una acción complementaria y sinérgica en relación con el efecto antiálgico; en cambio, los enantiómeros ejercen efectos contrapuestos en lo que concierne a la depresión respiratoria o a la actividad anticinética gastrointestinal, por lo que la combinación produce, en conjunto, menor depresión respiratoria y anticinética que otros fármacos opioides. Al igual que la codeína, pareciera que tiene una baja potencialidad adictógena, aunque también produce tolerancia (Flórez 1997). Tramadol difiere de los típicos opioides μ -agonistas en que no causa efectos adversos como depresión respiratoria, constipación o sedación. Sin embargo cuando es administrado por vía epidural en humanos es un tercio menos potente que morfina (Natalini y Robinson 2000). En cuanto a su uso, se menciona que tramadol es útil en casos de dolor moderado a severo, teniendo un potencial analgésico similar a meperidina por lo que en humanos se ha indicado para aliviar

el dolor asociado con osteoartritis, fibromialgia, neuropatía diabética, dolor neuropático, dolor posoperatorio solo o en asociación y también ahora se ha utilizado en oncología. Además, tramadol parece inducir una menor tolerancia en animales y humanos comparado con morfina; esto debido a su mecanismo de acción y su poca afinidad a receptores que inducen la dependencia física como los kappa, sigma y epsilon (Gaynor, 2002; Argueta, 2010).

Por vía epidural el tramadol y la morfina poseen una estructura química, volumen de distribución y fracción de unión a proteínas similar. Sin embargo tramadol posee un efecto más rápido y una mayor actividad analgesia al ser administrado vía epidural en equinos, y además una mayor afinidad sobre tejidos blandos; lo que le permitiría cruzar la duramadre más rápido en comparación con morfina. El mayor efecto analgésico observado luego de aplicar tramadol vía epidural en dosis de 1,0 mg/kg fue observado en la zona perineal y sacral, no así en la región torácica y lumbar, debido quizás a sus características de unión a receptores opioides atribuible a su alta afinidad tisular (Natalini y Robinson 2000, Argueta, 2010).

Tramadol se absorbe bien por vía oral con una biodisponibilidad del 68%. Se distribuye con rapidez, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 20%, traspasando incluso la barrera placentaria (Flórez 1997). Además posee una fuerte afinidad tisular y un gran volumen de distribución; encontrándose un pick de concentración plasmática luego de 2 horas de la administración oral de una dosis de 100 mg (Dayer y col 1994; Smith 2003). Tramadol es metabolizado por el hígado donde aproximadamente un 80% es por desmetilación y posteriormente por conjugación (Flórez 1997; Lintz y col 1981). En cuanto a su eliminación, tramadol y sus metabolitos son primariamente excretados por la vía renal aproximadamente en un 90% y el remanente eliminado en las heces, siendo menos del 1% del fármaco y sus metabolitos eliminados por la vía de excreción biliar (Smith 2003). En cuanto a sus efectos, se describen diversos efectos secundarios en humanos luego de la administración de tramadol por cortos períodos pudiendo causar náusea y vómitos dicho efecto no se ha presentado en nuestra experiencia y por fisiología gastrointestinal en caballos), dolor de cabeza y vértigo. Sin embargo estos efectos secundarios parecen ser dosis dependientes y de tipo transitorios, además la vía de administración también influye más si es por vía intravenosa ya que debe ser administrada en forma lenta o en infusión continua no solo en equinos si no también en pequeñas especies (Smith 2003; Argueta 2010). Además otros autores señalan que tramadol puede provocar sedación (efecto que en equinos es benéfico), sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión asociada a taquicardia y molestias gastrointestinales, siendo rara la depresión respiratoria, la retención urinaria, desórdenes pancreáticos o biliares y estreñimiento; esto último debido a que este medicamento, a diferencia de morfina parece no afectar la musculatura esfintérica (Budd 1994; Flórez 1997, Argueta, 2010).

Dentro de los efectos sobre el sistema respiratorio, Lee y col (1993), hacen referencia a un estudio realizado por Vickers y col (1992) en el cual se utilizó tramadol en humanos en dosis de entre 0,5 a 2 mg/kg mostrando una significativa

reducción en la frecuencia respiratoria de tipo dosis dependiente y a la velocidad de la administración que esta es muy importante para nosotros ya que en nuestra experiencia no hemos encontrado cambios significativos en la frecuencia respiratoria en protocolos anestésicos en equinos con ventilación espontánea. Sin embargo la depresión respiratoria asociada con morfina por vía endovenosa, en dosis de 0,143 mg/kg fue mayor que la producida por tramadol 2 mg/kg en el estudio antes mencionado y en nuestra práctica también lo hemos visto. Por lo que respecta a la temperatura el tramadol no produce aumento de esta como la que se ha reportado con morfina por actividad serotoninérgica extrema, que incluso puede presentarse hipertermia maligna; pero con tramadol ningún cambio de temperatura ha sido significativo en 5 años de experiencia con este opiáceo en anestesiología equina (Argueta, 2012)

De forma similar Müller y col (1982) observaron que tramadol genera ciertos cambios sobre la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea siendo éstos de tipo transitorios y no estadísticamente significativos, ocurriendo en los primeros 5 a 10 minutos luego de la inyección. Estos autores pudieron establecer que el incremento transitorio en la presión sanguínea sistémica fue de 6 a 9 mm de Hg luego de administrar tramadol por vía endovenosa en dosis de 1,5 mg/kg durante el período post-operatorio siendo menos pronunciado que el causado por la misma dosis de tramadol durante la anestesia donde alcanzó un incremento de 16 mm de Hg. Ninguno de los cambios fue considerado estadísticamente significativo, en nuestra experiencia hemos constatado estos resultados e incluso con cifras mucho menores dando al tramadol una óptima respuesta a nivel cardiovascular, esto bajo monitoreo no invasivo e invasivo para la medición de la presión arterial media La presión arterial más alta registrada con tramadol se observó durante el minuto 90, siendo de $104 \pm 27,6$ mm/Hg; sin presentar este punto diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$).; observando también en nuestra práctica pocas o nulas variaciones con oximetría de pulso en la PaO₂ que se mantiene en 90 a 95%; y por último mínimas variaciones en la frecuencia cardiaca a las 5, 10, 20, 30, 40 y 50 min en donde se mantiene en cifras de 60 a 70l/min. (Argueta, 2010)

En equinos, el dolor posoperatorio se puede tratar en nuestra experiencia y en los datos encontrados en la revisión de literatura con paracetamol o acetaminofén a dosis de 0.2 mg/kg, en otras fuentes se reporta una dosis de 10 mg/kg; sin embargo consideramos demasiado alta la dosis y peligrosa tanto por la especie, como por que en asociaciones farmacológicas (analgesia polimodal) se disminuyen estas en los fármacos para evitar o disminuir los efectos colaterales de cada uno de ellos y producir sinergismo o potenciación de la analgesia por los diferentes mecanismos de acción. (Argueta, 2012) Y aún con lo expuesto anteriormente tanto los autores revisados como los autores usamos estas asociación con protectores de mucosa gástrica como mencionaremos más adelante, ya que es muy conocido que en caballos los efectos que se reportan con mayor frecuencia con el uso de AINES es el posible sangrado gastrointestinal y en algunos casos nefrotoxicidad como los reportados con la fenilbutazona pero no con el paracetamol y es necesario hacer notar que estos efectos adversos son a

dosis dependientes, por lo que cuando son utilizados en dosis terapéuticas o mínimas no se presentan estos aunado a la gastroprotección farmacológica. El paracetamol, AINE que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediadores celulares responsables de la aparición del dolor y procesos febriles, inhibiendo la ciclooxigenasa (COX). De esta forma, el paracetamol bloquea indirectamente la COX1, este bloqueo es inútil en presencia de peróxidos. Esto podría explicar por qué el paracetamol es eficaz en el sistema nervioso central y en células endoteliales, pero no en plaquetas y células del sistema inmunológico, las cuales tienen niveles altos de peróxidos. Pero al inhibir selectivamente la ciclooxigenasa 1, inhibe como resultado la producción de sustancias algógenas principalmente y de gran importancia en equinos son las prostaglandinas, la sustancia P, los leucotrienos, las interleucina de la IL-1 a IL-6 y por último el gen relacionado con el gen de calcitonina (GRPC), a nivel periférico; por lo que se evitan las respuestas de nociceptores que son estimulados por estas sustancias algógenas mencionadas, esto cuando se utilizan los AINES como el paracetamol antes de la injuria tisular (analgesia preventiva) de la cual daremos algunos aspectos importantes. (Argueta, 2010; Argueta, 2011)

ANALGESIA ACTUAL EN ANESTESIOLOGÍA VETERINARIA

Analgesia polimodal: El tratamiento del dolor multimodal no es más que la combinación de dos o más fármacos y/o métodos analgésicos, con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales. El concepto de analgesia multimodal a pesar de no ser nuevo, cada día cobra más vigencia. La analgesia postoperatoria multimodal es la más empleada actualmente y comprende la combinación de varias técnicas y analgésicos, como por ejemplo:

- Utilización de AINE y técnicas de analgesia regional (bloqueos nerviosos periféricos y de plexos).
- Opioides vía endovenosa con sistemas de PCA (analgesia controlada por el paciente), la cual puede ser empleada en previo entrenamiento del paciente más AINE y/o bloqueos esto sólo es posible en humanos
- Epidurales continuas con bombas de infusión o en bolos más AINE.
- AINE y opioides endovenosos.
- Infiltración de campo con anestésicos locales más AINE y/o opioides.

Con la analgesia postoperatoria multimodal se emplean dosis menores debido a que la combinación de técnicas y medicamentos potencia el efecto analgésico, brindando una mejor analgesia postoperatoria con menos efectos colaterales.

ANALGESIA PREVENTIVA

El dolor es una complicación en el proceso de recuperación postoperatoria. Asociado a la lesión quirúrgica se produce hiperalgesia, por sensibilización periférica y central. La analgesia preventiva, se obtiene por antagonistas de receptores de aspartato y glutamato, neurotransmisores liberados por lesión tisular. Se han usado antagonistas α_2 adrenérgicos en anestesiología equina la detomidina, xilacina y romidifina por la alta selectividad en producir sedación, analgesia, ansiólisis y relajación muscular que son aditivos y sinérgicos en el control de los procesos nociceptivos; reduciendo así los requerimientos de analgésicos y anestésicos generales que se utilizaran tanto para la inducción, como para el mantenimiento de la anestesia en caballos. La administración de analgésicos previo a la incisión quirúrgica, baja la percepción e intensidad del dolor postoperatorio, debido a cambios en la función neural central, se presume son efectos inducidos por la incisión quirúrgica y otras entradas nocivas durante la operación quirúrgica.¹⁷

El óptimo tratamiento del dolor es imprescindible para conseguir una pronta movilización y rehabilitación, una completa recuperación y una reducción de la morbilidad. La búsqueda continua por parte de los anestesiólogos de un mejor tratamiento del dolor ha llevado a la asociación de diversos fármacos y/o técnicas, con mejores resultados que la monoterapia. Los estudios experimentales han demostrado el aumento de las descargas eléctricas aferentes hacia la médula y la sensibilización de los nociceptores periféricos y centrales luego de un trauma como el quirúrgico.⁷

Siendo el dolor un fenómeno tan complejo, es difícil imaginar que un sólo analgésico pueda eliminar completamente el dolor postoperatorio. Incluso, en la analgesia peridural con anestésicos locales pueden aparecer fenómenos como la taquifilaxia, todos los que pueden minimizarse agregando opiáceos. La combinación de diferentes analgésicos que afectan el proceso nociceptivo a diferentes niveles podría disminuir o abolir los cambios descritos, mejorar la calidad de la analgesia, permitiendo disminuir las dosis y eventualmente sus efectos adversos. En la analgesia balanceada se asocian AINES, que alteran la transducción, anestésicos locales que afectan la transmisión y opiáceos que afectan la modulación del dolor.¹⁸

El concepto de analgesia preventiva fue introducido por Wall⁷ a finales de 1988, y se basa en la hipótesis de que la analgesia administrada antes de que se produzca la agresión quirúrgica podría bloquear el desarrollo de la hiperexcitabilidad neuronal en el sistema nervioso central, es decir, que la sensibilización periférica y central se podría prevenir mediante analgésicos que sobrevengan antes de la lesión tisular.

Fig. 1. Circuito cerrado de la máquina de anestesia en ventilación espontánea



CONCLUSIONES

En la actualidad mucho se ha investigado sobre el tramadol solo y en asociación con otros fármacos analgésicos no opiáceos, sin embargo médicos veterinarios de México no han adoptado esta estrategia farmacológica para el manejo del dolor, y algunos tienen comentarios no positivos en cuanto a esta herramienta farmacológica; sin embargo los estudios y el autor destacan la excelente respuesta de estos fármacos en los protocolos anestésicos en intervenciones quirúrgicas en equinos donde el dolor posoperatorio es un factor importante dentro de ellas no solo en cirugía abdominal y de tejidos blandos; si no también en cirugía ortopédica, torácica y oftalmológica. El tramadol en asociación con paracetamol, es eficaz tanto para el manejo del dolor intraoperatorio en esquema analgésico preventivo asociado a otros fármacos (medicación preoperatoria), como en el manejo del dolor posoperatorio por sus efectos sinérgicos en cuanto a potenciación de la analgesia y la duración de la misma que se prolonga en el posoperatorio inmediato y tardío es decir para el tratamiento completo de éste que va desde tres hasta cinco días como máximo. Las dosis que recomiendan las fuentes bibliográficas y los autores son de 0.2 mg/kg/24 hrs de paracetamol, esto en equinos de 400 a 475 kg (adulto) y en potros la dosis se reduce a la mitad, y 1.0 a 1.5 mg/kg de tramadol/P.O/12 hrs, pero los mejores resultados se obtienen por vía endovenosa en bolos lentos o en infusión y como se menciona los óptimos efectos analgésicos se logran cuando este esquema se utiliza en el periodo preoperatorio (analgesia preventiva). Es importante mencionar dos aspectos fundamentales en anestesia de equinos para garantizar los mejores resultados de esta asociación farmacológica, 1. En la premedicación anestésica es importante asociar en primer lugar con protectores y de mucosa gástrica y procinéticos, las fuentes consultadas y los autores recomiendan la administración de omeprazol por vía endovenosa a dosis de 4 mg/kg solo o en asociación con metoclopramida endovenosa en infusión continua a dosis de 0.02 a 0.04 mg/kg/hr; esto para abolir los posibles efectos adversos más significativos reportados como náuseas y

vómito (efecto que no se ve en caballos) ahora se está utilizando en humanos una asociación de ondansetrón + metoclopramida para inhibir el vómito posoperatorio con excelentes resultados, los autores lo administramos en caballos por vía endovenosa a dosis de 0.057 mg/kg + 0.1 mg/kg respectivamente, observando resultados favorables gastroprotectores en caballos de 400 kg en adelante y potros, en donde la dosis se disminuye en un 40 a 50 % de la dosis utilizada en los caballos adultos, otra alternativa es el misoprostol a dosis de 1.5 Mcg/kg/ P.O. Los antagonistas H₂ (cimetidina y ranitidina), la dosis recomendada de ranitidina es de 6 a 7 mg / kg cada 6 horas vía oral y de 1 a 2 mg / kg cada 6 horas vía endovenosa. 2. Para lograr una óptima analgesia intraoperatoria con esta asociación farmacológica las fuentes consultadas y los autores recomiendan integrar al protocolo analgésico otros fármacos analgésicos como xilacina a dosis de 0.3 a 1.0 mg/kg por vía intramuscular o endovenosa lenta, otra opción el fentanyl a dosis de 1 mcg a 2 mcg/kg por vía endovenosa lenta, o en parches de 100 Mcg para caballos de más de 450 kg de peso colocados en la región costochondral 24 hrs antes de la intervención o inducción de la anestesia. 2. El otro aspecto fundamental en anestesia de equinos es el recordar que la premedicación anestésica y la medicación analgésica preventiva perioperatoria nos permiten reducir la dosis hasta en un 60% del fármaco halogenado utilizado para el mantenimiento de la anestesia como el isoflurano y saturado en oxígeno al 100% en circuito cerrado y semicerrado de la máquina de anestesia con flujo de gases bajo (10ml/kg/hr), con bolsa reservorio de 15 a 30 litros. Fig 1. Logrando el óptimo grado de hipnosis quirúrgica con el primer halogenado citado en concentraciones de 1.3% a 2.5% (dosis de mantenimiento), en donde la primera 1.3 % con la asociación paracetamol + tramadol y la farmacología perioperatoria mencionada es la que los autores han utilizado con un óptimo nivel de hipnosis quirúrgica comprobada por BIS (valores de 40 a 60 %); por lo tanto así como la hipnosis como la analgesia intraoperatoria es visible y comprobable por el monitoreo no invasivo transoperatorio como electrocardiograma, tensión arterial (invasivo para la media), saturación de oxígeno arterial, pulso, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria (en ventilación espontánea) y por el análisis bispectral del nivel de conciencia (BIS). Anexo 1. Y por último los autores recomendamos para la fluidoterapia anestésica con solución hipertónica salina al 7,2% a dosis de 10 ml/kg/hr.

ANEXO 1. PARÁMETROS OBSERVADOS CON ESTA ASOCIACIÓN (PARACETAMOL 375 MG + TRAMADOL 37.5 MG) EN LAS TÉCNICAS ANESTÉSICAS REALIZADAS POR LOS AUTORES

Frecuencia cardiaca	40 a 50
Presión arterial diastólica	80-55 mmHg
Tiempo de llenado capilar	<2 s
Frecuencia respiratoria	11-20
<u>Capnometría</u>	
PaO2	>100
Temperatura	37-38
BIS	40 A 60
Pulso	36 a 40

BIBLIOGRAFÍA Y REFERENCIAS

- 1.- Ruiz Cruz, MA. Algología. Rev. Consultorios Médicos. 2011. Localizable en: <http://www.consultoriomedico.info/am.aspx?secc=trafico&id=3>. Fecha de consulta octubre 2011.
2. - Guyton, Arthur C. Hall, Jhon E. Manual de Fisiología Médica. 10ª Ed. México. McGraw - Hill. 2002.
- 3.- Pozos G, AJ. Aguirre B, P. Pérez U, J. Manejo clínico-farmacológico del dolor Dental. ADM. 2008. Vol. 65. Pag. 36 – 43. Localizable en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2008/od081e.pdf>. Fecha de consulta noviembre 2011.
- 4.- Poder sobre su dolor. 2011. Localizable en: <http://www.podersobresudolor.com/docs/Spanish/Dolor/nociceptivo.html>. Fecha de consulta enero 2012.
- 5.- Ferrandiz M, M. Fisiopatología del dolor. 2010. Localizable en: <http://www.scartd.org/arxius/fisiodolor06.pdf>. Fecha de consulta Noviembre 2011.
- 6.- Dolor. 2011. Localizable en: <http://es.wikipedia.org/wiki/Dolor>. Fecha de consulta enero 2012.
- 7.- Reyes F, A. de la Cala C, F. Carutti, I. Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. 2004. Localizable en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/dolor_hosp._gregorio_maranon.pdf. Fecha de consulta diciembre 2011.
- 8.- Caviedes B, J. Estévez, MC. Rojas P, PA. Analgésicos usados en el manejo del dolor dental: acetaminofen, inhibidores de la cox-2, ketorolaco y nimesulida. Pontifica Universidad Javeriana. 2011. vol 24. Localizable en: http://www.javeriana.edu.co/academiapgendodondocia/i_a_revision34.html. Fecha de consulta octubre 2011.

9.- Braunwald, Eugene. Fauci, Anthony. Kasper, Deniss L. Hauser, Stephen L. Longo, Dan L. Jameson, J. Larry. Harrison. Principios de Medicina Interna. 14a edición. Madrid. Mcgraw - Hills. 1998.

10.- Neuroanatomia. bases bioquimicas y fisiologia del dolor. 2007. Localizable en: <http://fundacionannavazquez.wordpress.com/2007/08/30/neuroanatomia-bases-bioquimicas-y-fisiologia-del-dolor-2/> fecha de consulta diciembre 2011.

11.- Pozos G, AJ. Aguirre B, P. Pérez U, J. Manejo clínico-farmacológico del dolor Dental. ADM. 2008. Vol. 65. Pag. 36 – 43. Localizable en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2008/od081e.pdf>. Fecha de consulta noviembre 2011.

12.- Muriel V. C, Madrid A. JL. Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. Teorías. Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico. 2011. Localizable en: <http://tratado.uninet.edu/c120202.html>. Fecha de consulta Octubre 2011.

13.- Rivas M, R. embriología, histología y fisiología pulpar. Apoyo académico por antologías. 2011. localizable en: <http://www.iztacala.unam.mx/~rrivas/histologia4.html>. Fecha de consulta noviembre 2011.

14.- Gilsanz R, F. Despertar intraoperatorio. Sociedad Madrid Centro de Anestesiología y Reanimación. Madrid, 2006.

15.- Chiodetti. G. Analgesia preventiva. Primer simposio virtual de dolor, medicina paliativa y avances en farmacología del dolor. 2001. Localizable en: <http://www.simposio-dolor.com.ar/>. Fecha de consulta noviembre 2011.

16.- Argueta L, R. Argueta G, R. Tapentadol en el control del dolor perioperatorio en exodoncia de tercer molar inferior retenido. anestesiólogos mexicanos en internet. a. c. 2011 VOL. 11. Pag. 5-7. Localizable en: <http://www.slideshare.net/ravetmx13/tapentadol-nueva-opcinanalgsicaopiceaenelmanejodeldolorposoperatorio1>. Fecha de consulta noviembre 2011.

17.- Del Angel G, R.Castellanos O, A. Munguia M, C. Analgesia preventiva postoperatoria con dexmedetomidina en hernioplastia inguinal. 2005. Localizable en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S001638132006000100002&script=sci_arttext. Fecha de consulta diciembre 2011.

18.- Torregrosa Z. Samuel. Mecanismos y vías del dolor. Pontifica universidad católica de chile. 1994. Vol. 24. Localizable en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/dolor/mecanismosvias.html>. Fecha de consulta diciembre 2011.

19.- Hernández, M. Algología, ciencia que alivia el dolor. Rev. Salud y Medicina. 2011. Localizable en: <http://www.saludymedicinas.com.mx/vivir-saludable/salud->

general/servicios-medicos-y-tratamientos/algolog%C3%ADa,-ciencia-que-alivia-el-dolor.html. Fecha de consulta octubre 2011.

20.- Fields H, Martin JB. 2011. Localizable en: <http://www.arthritis.org/espanol/dolor-entendiendo-definicion.php6>. Fecha de consulta octubre de 2011.

21.- Katzung, B. Farmacología Básica y clínica. 10ª Ed. México. Manual Moderno. 2007.

22.- Velasco, ML. Manual de urgencias medicas. 5ª Ed. México. Quebecor World. 2008.

23.- Guyton, Arthur C. Hall, Jhon E. Compendio de Fisiología Médica. 11ª Ed. México. McGraw - Hill. 2007.

24.- Ketorolaco 10mg tableta. 2009. Localizable en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/informes%20de%20evaluacion/09-09%20Ketorolaco.pdf>. Fecha de consulta diciembre 2011.

25.- *Ketorolaco*. 2005. Localizable en: <http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/KETOROLACO/articulo.htm>. Fecha de consulta diciembre 2011.

26.- Ketorolaco 60 mg inyectable. Dirección ejecutiva de acceso y uso de medicamentos. Área de Uso Racional de Medicamentos. 2005. Localizable en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/informes%20de%20evaluacion/39%20ketorolaco%20DISA%20LIMA%20CIUDAD.pdf>. Fecha de consulta diciembre 2011.

27.- PLM Diccionario de especialidades farmacéuticas tomo I. Ed 56. Mexico. Litografía Magnograf. 2010.

28.- Isirdia E, M. Pozos G, A. Aguirre B, P. Pérez U, J. Análisis isobolográfico de la combinación analgésica ketorolaco sistémico y tramadol local en el modelo de la formalina en ratones. Revista Mexicana de ciencias farmacéuticas. 2010. Volumen

Número 2. Localizable en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/579/57914151007.pdf>. Fecha de consulta diciembre 2011.

29.- Tramadol. 2005. Localizable en: <http://www.galeno21.com/INDICE%20FARMACOLOGICO/TRAMADOL/articulo.htm>. Fecha de consulta diciembre 2011.

30.- Argueta L, R. Argueta G, R. Tramadol 25 mg/ketorolaco 10 mg en el control del dolor posoperatorio en el perro y en el gato. 2010. Localizable en: <http://www.slideshare.net/ravetmx13/tramadol-25mg-ketorolaco-10-mg-para-el-control-del-dolor-posoperatorio-en-pequeas-especies> Fecha de consulta diciembre 2011.

31.- Representaciones e investigaciones médicas s.a. de c.v. Sinergix. 2003. Localizable en: <http://www.libreriamedica8a.com/prods/36243.htm>. Fecha de consulta diciembre 2011.

“ANALGESIA PERIOPERATORIA PREVENTIVA EN EL PACIENTE ODONTOLÓGICO VETERINARIO”. ARGUETA, L. JOSE RAFAEL. DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS. FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO. 2010.

“ACTIONS OF TRAMADOL, IT’S ENANTIOMERS AND PRINCIPAL METABOLITE, O-DESMETHULTRAMADOL, ON SEROTONIN (5 – HT) EFFLUX AN UPTAKE IN THE RAT DORSAL RAPHE NUCLEUS” TA. Bamigbade, C. Davidson, RM. Langford, JA. Stamford, British journal of Anaesthesia, 1997; 79 : 352 – 356.

TRAMADOL REVISITED” British Journal of Anaesthesia 82 (4) : 493 – 495 (1999) Editorial. “THE EXPERIMENTAL TOXICOLOGY OF TRAMADOL: AN OVERVIEW” T. Matthiesn, T. Wöhrmann, TP. Coogan, H. Uragg. Toxicology Letters, volumen 95, Issue 1, 16th March 1998 : 63 – 71

“THERAPY OF CHRONIC NON-MALIGNANT PAIN WITH OPIOIDS” Alexander Clark, MD FRCPC, Mary Lynch MD, FRCPC, Canadian Journal of Anaesthesia 50 : 92 (2003).

“TRAMADOL IN ACUTE PAIN” Lehmann KA, Service de Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale, Université de Cologne, Allemagne Drugs 1997 ; 53 Suppl. 2 : 25 – 33.

“ THE OPIOID TRAMADOL DEMONSTRATES EXCITATORY PROPERTIES OF NON-OPIOID CHARACTER – A PRECLINICAL STUDY USING ALFENTANIL AS A COMPARISON” Freye E., Latash L., Von Bredow G., Neruda B., Abteilung für Gefäßchirurgie und Nierentransplantation, Operatives Zentrum, Heinrich – Heine – Universität Dusseldorf, Schmerz, 1998 Feb 28; 12 (1) : 19 – 24.

“TRAMADOL: A NEW CENTRALLY ACTING ANALGESIC” Lewis KS., NjHans NH., Departmento of Pharmacy Practice, Chicago College of Pharmacy, Midwestern University, Downers Grove, IL. 60515, USA, American Journal of Health Systemic Pharmacology, 1997, march 15; 54 (6) : 643 – 652

“PHARMACOLOGY OF TRAMADOL” Dayer P., Desmeules J., Collart L., Service de Pharmacologie Clinique et Consultation de la Douleur, Hospital Cantonal Universitaire, Geneve, Suisse, Drugs 1997; 53 Suppl 2 : 18 – 24.

TRAMADOL : A REVIEW OF ITS USE IN PERIOPERATIVE PAIN » Scott LJ., Perrycon Adis International Limited, Auckland, New Zeland, Drugs 2000 July; 60 (1) : 139 – 176.

“PHARMACOLOGY AND CLINICAL EXPERIENCE WITH TRAMADOL IN OSTEOARTHRITIS” Kat WA., university of Pennsylvania Health System, Presbyterian Medical Center, Philadelphia, USA. *Drugs* 1996; 52 Suppl 3 : 39 – 47.

“TRAMADOL VÍA EPIDURAL EM CAES SUBMETIDOS á SUBSTITUÇAO DO LIGAMENTO CRUZADO CRANEAL” Alonso Gabriel, Pereira Guedes, Claudio Correa Natalinim, Simona Dias de Lima Alves, Simona Tostes Oliveira. *Ciencia Rural* Vol. 32 N° 2 Santa María marzo / Abril 2001.

“VETERINARY ANAESTHESIA AND ALALGESIA SUPPORT GROUP, EL DOLOR CRÓNICO”. Dave Thompson. 2008;30: 203-210.

“GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDIES ON TRAMADOL, A POTENT ANALGETIC AGENT” Osterlock G, Friederichs E., Felgenhauer F., Gunzler WA., Henmi Z, Kitano T., Nakamura M., Hayashi H., Ishii I. *Arzneimittelforschung* 1978; 28 (1a) : 135 – 151.

“A COMPARISON OF PREOPERATIVE TRAMADOL AND MORPHINE FOR THE CONTROL OF EARLY POSTOPERATIVE PAIN IN CANINE OVARIOHYSTERECTOMY” Mastrocinque S., Fantoni DT., *Veterinary Anaesthetics Anal.* 2003, Oct; 30 (4) : 220 – 228. (1)

“TRATAMIENTO ANALGÉSICO DE LAS NEOPLASIAS DEL HEMIABDOMEN SUPERIOR” Dr. Salvador Vicente de la Torre Jiménez. *Real Academia de Ciencias Veterinarias de España.* 20 de octubre de 1999.
 “TRAMADOL” KA Egeers, I. Power. *British Journal of Anaesthesia.* March 1995, vol 74 N° 3.

“EFFECTS OF TRAMADOL ON MINIMUM ALVEOLAR CONCETRATION (MAC) OF ISOFLUORANE IN RATS” MH de Wolff, HA Leather and PF Wouters. Centre for Experimental Surgery and Anaesthesiology, Katholieke Universiteit Leuven, Provisorium I, Minderbroedersstraat 17, B – 3000 Leuven, Belgium. *British Journal of Anaesthesia* 83 (5) : 780 – 783 (1999).

“ENDOGENOUS OPIOIDS: THE BODY’S NATURAL PAIN KILLERS” Stephanie Miller, University of Oregon, International Institute for Sport and Human Performance.

“MANEJO DEL DOLOR AGUDO Y CRÓNICO EN PEQUEÑOS ANIMALES”, Prof. Pablo E. Otero, Médico Veterinario, Profesor Regular Adjunto del Área de Anestesiología de la FCV, UBA. 2006.

“INFLUENCE OF PRE – OR INTRA – OPERATIONAL USE OF TRAMADOL (PREEMPTIVE OR PREVENTIVE ANALGESIA) ON TRAMADOL REQUIREMENT IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD”. Yerzy Wordliezek, Mardin Banach, Jaroslaw Garlicki, Joanna Hakowicka. Wordliczele, JanDobrogowski, *Polish journal of Pharmacology*, 2002, 54, 693 – 697, ISSN 1230 – 6002.

“CUIDADOS PALIATIVOS. TRATAMIENTO DEL DOLOR ONCOLÓGICO CRÓNICO III EL USO DE OPIÁCEOS” MA. Benítez del Rosario, MC. Pérez

Suárez, R. Fernández Díaz, A. Cabrejas Sánchez. Atención primaria 2002, 29 : 513 – 516.

“COMPARISON OF LOCAL ANAESTHETIC EFFECTS OF TRAMADOL WITH PRILOCAÍNE FOR MINOR SURGICAL PROCEDURES” H. Altunkaya, Y Ozer, E Kargi, O. Babuccu. British Journal of Anaesthetics 2003; 90 : 320 – 322.

SHORT C. E.; VAN POZNAK A. (1992): ANIMAL PAIN. CHURCHILL LIVINGSTONE. NEW YORK, N.Y.

SIEMERING, B. (1997): POSTSURGICAL PAIN CONTROL. A PRIORITY AT SOUTHPAWS. SPRING NEWS LETTER. U.S.A.

SILVERMAN, SUCKOW, MURTHI. (2000): THE I.A.S.U.C. HANDBOOK. C.R.S., PRESS.

SKARDA, M.H., BEDNARSKI. (1997): MANUAL DE ANESTESIA VETERINARIA. 2º ED. MOSBY. MADRID. ESPAÑA.

SLATTER D. (1997): MANUAL DE CIRUGÍA EN PEQUEÑAS ESPECIES. 1º ED. MCGRAW-HILL INTERAMERICANA. MÉXICO, D.F.

SMITH, A.C., SWINDLE, M.M., GREENBELT M.D. (1994): RESEARCH ANIMALS ANESTHESIA, ANALGESIA AND SURGERY. SCIENTISTS CENTER FOR ANIMAL WELFARE.

SOKOLOFF L. (1984): METABOLIC PROBES OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM ACTIVITY IN EXPERIMENTAL ANIMALS AND MAN. SINAVER ASSOCIATES.

SOULAIRAC A. (1968): PAIN. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON PAIN. LAB. OF PHYSIOLOGY, FACULTY OF SCIENCES. PARIS.

TENDILLO, F.J., CAPACES, J.F. (2001): MANEJO DEL DOLOR EN EL PERRO Y EL GATO. 1º ED. TEMIS NETWORK. MADRID, ESPAÑA.

TISTA, O.C. (1993): FUNDAMENTOS DE CIRUGÍA EN ANIMALES. 1º ED. TRILLAS. MÉXICO. D.F.

TOLLISON C. D. (1993): HEADACHE. DIAGNOSIS AND TREATMENT. WILLIAMS AND WILKINS. BALTIMORE.

TRANQUILLI, THURMON, BENSON. (1996): VETERINARY ANESTHESIA. 3º ED. WILLIAMS WILLKINS. BALTIMORE. U.S.A.

VILLAIRE, M.C. (1998): N.I.H. CONSENSUS CONFERENCE CONFIRMS ACUPUNCTURE'S EFFICACY. ALTERN. THER. HEALTH MED. 4: 21:22.

VIRTANEN, R. (2000): ACTA VET. SCAND: USE OF ALFA2 AGONIST IN DOGS, 29:37.

WARFIELD C. A. (1993): PRINCIPIES AND PRACTICE OF PAIN MANAGEMENT. HINGHTSTOW. MCGRAWW-HILL. NEW YORK.

Adams HR. 1987. Drogas adrenérgicas y annti adrenérgicas. En: Booth NH, Mc.Donald LE (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Pp 103-130. Ed. Acribia S.A., Zaragoza, España.

Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G. 1993. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. *Can J Anesth* 40, 308-313. Citado por Lehmann K. 1994. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 47 (suppl. 1): 19-32.

Barth H, Durra S, Giertz H, Goroll D, Folhe L. 1987. Long term administration of the centrally acting analgesic tramadol did not induce dependence or tolerance. *Pain* 4 (suppl.): S231.

Behar M, Magora F, Olshwang D, Davidson JT. 1979. Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 10:1, 527-529.

Bidwai AV, Stanley TH, Bloomer HL. 1975. Effects of anesthetic doses of morphine on renal function in the dog. *Anesth and Analg* 54:3, 357-360.

Booth NH. 1987. Neuroleptoanalérgicos, narcóaticos-analérgicos y antagonistas analérgicos. En: Booth NH, Mc.Donald LE (eds). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Pp 303-335. Ed. Acribia S.A., Zaragoza, España.

Budd K. 1994. Chronic pain-challenge and response. *Drugs* 47 (suppl.1):33-38.

Combie J, Shults T, Nuigent E, Dougherty J, Tobin T. 1981. Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity. *Am J Vet Res* 42, 716-721.

Cousins M, Mather L. 1984. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 61, 276-310.

Crhubasik J, Crhubasik S, Martin E. 1993. The ideal epidural opioid. Fact or fantasy?. *European J Anesthes.* 10:79-100. Citado por Valadão C, Duque JC, Farias A. 2002. Epidural opioids administration in dogs: a review. *Cienc Rural* 32, 347-355.

Dayer P, Collart L, Desmeules J. 1994. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 47 (suppl. 1): 3-7.35

De León-Casasola OA, Lema MJ. 1966. Postoperative epidural opioid analgesia: what are the choices?. *Anesth Analg* 83, 867-75.

Dickenson AH. 1991. Mechanisms of analgesic actions of opiates and opiates. *Br Med Bul* 47, 690-702.

England GCW, Clarke KW, Goossens L. 1992. A comparison of sedative effects of three α -2-adrenoceptor agonists (romifidine, detomidine and xilazine) in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 15, 194-201.

Etches RC, Sandler AN, Daley MD. 1989. Respiratory depression and spinal opioids. *Can J Anesthesiol* 36:2, 165-185.

Flórez J. 1997. Fármacos analérgicos opioides. En: Flórez J (ed). *Farmacología Humana*. Pp 435-452. 3rd Ed., Masson, Barcelona. España.

Franson RD, Spurgeon TL. 1995. Anatomía del sistema nervioso. En: *Anatomía y fisiología de los animales domésticos*. Pp 143-144. 5ª Ed. Interamericana-Mc Graw-Hill. Ciudad de México, México.

- Gaynor J. 2002. Other drugs used to treated pain. En: Gaynor JS, Muir WW (eds). *Handbook of veterinary pain management*. Pp 254-255. Ed. Mosby Inc. U.S.A.
- Grosenbaugh D, Skarda R, Muir M. 1999. Caudal regional anaesthesia in horses. *Equine Vet Educ* 11, 98-105.
- Guedes A, Natalini C, Lima S, Tostes S. 2002. The use of epidural tramadol in dogs submitted to cranial cruciate ligament replacement. *Cienc Rural* 32, 345-346.
- Haitjema H, Gibson KT. 2001. Severe pruritus associated with epidural morphine and detomidine in a horse. *Aust Vet J* 79:4, 248-250.
- Hall L, Clarke K, Trim C. 2000. Anaesthesia of the horse. En: Hall L, Clarke K, Trim C (eds). *Veterinary anaesthesia*. Pp 247-313. W.B. 10th Ed. Saunders, London.
- Hurlé M.A. 1997. Anestésicos locales. En: Flórez J (ed). *Farmacología Humana*. Pp 295-301. 3rd Ed., Masson, Barcelona. España
- LeBars D, Gozariu M, Cadden SW. 2001. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 53:4, 597-652.
- LeBlanc P, Caron J, Patterson J, Brown M, Matta .M. 1988. Epidural injection of xilazine for perineal analgesia in horses. *J Am Vet Med Assoc* 193, 1405-1408. 36
- Lee CR, McTravish D, Sorkin EM. 1993. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute pain and chronic pain states. *Drugs* 46:2, 313-340.
- Lehmann K. 1994. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 47 (suppl. 1): 19-32.
- Lintz W, Erlacin S, Frankus E, Uragg H. 1981. Biotransformation of tramadol in man and animal. *Drug Research* 31, 1932-1943.
- Martin WR. 1983. Pharmacology of opioids. *Pharmacol Rev* 35, 283-323.
- Muir W, Skarda R, Sheehan W. 1978. Cardiopulmonary effects of narcotic agonists and a partial agonist in horses. *Am J Vet Res* 39, 1632-1635.
- Muir W. 1991. Equine anesthesia monitoring and emergency therapy. En: Muir WW, Hubbell JAE (eds). *Standing chemical restraint in horses*. Pp 247-280. St. Louis: Mosby Year Book Inc.
- Muir W, Skarda R. 2002. Pain management in the horse. En Gaynor JS, Muir WW (eds). *Hand book of veterinary pain management*. Pp 420-444. Mosby Inc. U.S.A.
- Müller H, Stoyanov M, Brahler G, Hempelmann G. 1982. Effects of tramadol on haemodynamics and respiration during N2O2-O2 ventilation and in the postoperative period. *Anesthesist* 31, 604-610.
- Natalini C, Robinson E. 2000. Evaluation of analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol and U50488H in horses. *Am J Vet Res* 61, 1579-1586.
- Pape J, Pitzschk C. 1925. Versuche ueber extradurale anaesthesie beim pferde. *arch wiss prakt tierheilkd* 52, 558-571.
- Reisine TM, Pasternak G. 1991. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Goodman & Gilman. (eds). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Pp 552-593. 9th Ed. Mc Graw Hill Interamericana.

- Rettig G, Kropp J. 1980. Efecto analgésico de tramadol en el infarto agudo del miocardio. *Therapiewoche* 30, 5561-5566.
- Robinson E, Moncada-Suarez J, Felice L. 1993. Epidural morphine analgesia in horses. *Proceedings of the Annual Meeting of American College of Veterinary Anesthesiology*. Washington D.C.
- Sabbe MB, Grafe MR, Mjanger E. 1994. Spinal delivery of sulfentanil, alfentanil and morphine in dogs. Physiologic and toxicologic investigations. *Anesthesiol* 81:4, 889-920. 37
- Schäffer J, Piepenbrock S, Kretz F, Schönfeld C. 1986. Nalbuphine and tramadol for the control of operative pain in children. In german. *Anesthesist* 35: 408-413. Citado por Lee CR,
- McTravish D, Sorkin EM. 1994. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potencial in acute pain and chronic pain states. *Drugs* 47 (suppl. 1): 313-340.
- Skarda R. 1996. Local and regional anesthetic and analgesic techniques: horses. En: Thurmon JC, Tranquilli WJ, Benson GJ (eds). *Lumb & Jones's veterinary anesthesia*. Pp 458-478. 3rd Ed. MD: Williams & Wilkins. Baltimore. U.S.A.
- Skarda R, Muir W. 1983a. Segmental epidural and subarachnoid analgesia in conscious horses: A comparative study. *Am J Vet. Res* 44, 1870-1876.
- Skarda R, Muir W. 1983b. Continuous caudal epidural and subarachnoid anesthesia in mares: a comparative study. *Am J Vet. Res* 44, 2290-2298.
- Skarda R, Muir W. 1996. Comparison of antinociceptive, cardiovascular, and respiratory effects, head ptosis, and position of pelvic limbs in mares after caudal epidural administration of xilazine and detomidine hydrochloride solution. *Am J Vet Res* 57, 1338-1345.
- Smith H. 2003. Miscellaneous analgesic agents. En Smith HS (ed). *Drugs for pain*. Pp 271- 288. Hanley & Belfus, inc. Philadelphia, U.S.A.
- Stenberg D. 1989. Physiological role of alfa-2 adrenoreceptors in the regulation of vigilance and pain: Effects of medetomidine. *Acta Vet Scand* 85, 21-28.
- Sysel A, Pleasant RS, Jacobson J, Moll HD, Warnick L, Phillip D, Eyre P. 1997. Systemic and local effects associated with long-term epidural catheterization and morfine-detomidine administration in horses. *Vet Surg* 26, 141-149.
- Tobin T, Blake JW, Sturman L, Arnett S, Truelove J. 1977. Pharmacology of procaine in the horse: Pharmacokinetics and behavioural effects. *Am J Vet Res* 38, 635-647.
- Torregrosa S. 1994. Mecanismos y vías del dolor. *Bol. Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile* 23, 202-206.
- Valadão C, Duque JC, Farias A. 2002. Epidural opioids administration in dogs: A review. *Cienc Rural* 32, 347-355.
- Valenzuela FT. 2005. Efecto analgésico de romifidina administrada por vía epidural en yeguas. *Memoria de Título*. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile.
- Valverde A, Dyson DH, McDonnell WM. 1989. Epidural morphine reduces halothane M.A.C. in the dog. *Can J Anesth* 36, 629-632. 38
- Valverde A, Little C, Dyson DH. 1990. Use of epidural morphine to relieve pain in a horse. *Can Vet J* 31, 211-212.

Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. 1992. Tramadol: Pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anesthesia* 47, 291-296. Citado por Lee C.R, McTravish D, Sorkin E.M. 1993. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute pain and chronic pain States. *Drugs* 46:2, 313-340.