

Universidad Católica de Temuco
Facultad de Recursos Naturales
Escuela de Medicina Veterinaria



“Comparación de los efectos analgésicos y cardiorrespiratorios de la infusión
intraoperatoria de fentanilo versus tramadol, en perras (*canis familiaris*)
sometidas a ovariectomía anestesiadas con isofluorano”

Tesis de grado presentada como parte
de los requisitos para optar al título de
MEDICO VETERINARIO.

JORGE ALEX SANHUEZA SILVA

TEMUCO-CHILE
2005

“Comparación de los efectos analgésicos y cardiorrespiratorios de la infusión
intraoperatoria de fentanilo versus tramadol, en perras (*canis familiaris*)
sometidas a ovariectomía anestesiadas con isoflurano”

PROFESOR GUIA: **MARCELO FLORES T., M.V.**

INFORMANTE INTERNO: **GABRIEL PEÑA C., M.V., E.M.A.P.**

INFORMANTE EXTERNO: **HEDIE BUSTAMANTE D., M.V., Msc**

PROFESOR INVITADO: **CARLOS LUDERS P., M.V., Msc.**

Con todo el amor, al único súper héroe de
mi vida la señora **Emilia Silva**, mi madre.

INDICE

1. RESUMEN	-----	4
2. SUMMARY	-----	6
3. INTRODUCCION	-----	8
4. ANTECEDENTES	-----	10
5. MATERIAL Y METODO	-----	32
6. RESULTADOS	-----	43
7. DISCUSION	-----	62
8. CONCLUSIONES	-----	71
9. BIBLIOGRAFIA	-----	72
10. ANEXOS	-----	81
11. AGRADECIMIENTOS	-----	87

“Comparación de los efectos analgésicos y cardiorrespiratorios de la infusión intraoperatoria de fentanilo versus tramadol, en perras (*canis familiaris*) sometidas a ovariectomía anestesiadas con isoflurano”

1. RESUMEN

En el presente estudio se compararon los efectos analgésicos y cardiorrespiratorios de la infusión intraoperatoria de fentanilo versus tramadol en perras sometidas a ovariectomía, anestesiadas con isoflurano.

Se utilizaron 21 perras ASA I y II, de raza, edad y pesos diversos. Se dividieron en tres grupos de 7 animales cada uno. Todos se premedicaron con acepromacina (0.2 mg / kg i.m.). Para la inducción anestésica se utilizó tiopental sódico (7 mg / kg i.v.) y la mantención se realizó con isoflurano. Al grupo control se le administró una infusión de solución fisiológica. Al segundo grupo se le adicionó una infusión de tramadol (0.5 mg / kg / hr) y al grupo restante una infusión de fentanilo (0.03 mg / kg / hr). Los efectos analgésicos fueron evaluados mediante la disminución del aporte de isoflurano. Además se observaron los efectos sobre las variables fisiológicas cuantitativas: frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura corporal, saturación de oxígeno en la hemoglobina y presión de CO₂ exhalado. Y variables cualitativas como: ritmo cardíaco y reacciones adversas. También se evaluó la recuperación anestésica del paciente considerando el tiempo de extubación y tiempo de recuperación anestésica total.

Para el grupo control se obtuvo un valor promedio del aporte de isoflurano de $3.33\% \pm 0.57$, para el grupo tramadol un valor promedio de $2.15\% \pm 0.36$ y para el grupo fentanilo el valor promedio fue de $1.51\% \pm 0.34$. La mayoría de las variables fisiológicas se mantuvieron estables y sólo se manifestó una disminución de la frecuencia respiratoria en el grupo fentanilo. Los tres grupos presentaron hipotermia ($<37,9^{\circ}\text{C}$), pero ésta fue más marcada en los grupos tramadol y fentanilo. No se presentaron reacciones adversas atribuibles a los fármacos utilizados tanto en el intraquirúrgico como en el periodo de recuperación anestésica.

Los tiempos de extubación y recuperación fueron significativamente menores para el grupo fentanilo.

Palabras clave: Anestesia, analgesia, tramadol, fentanilo, perras.

“Comparison of analgesic and cardiorespiratory effects in intraoperative infusion of fentanyl versus tramadol in isoflurane anesthetized bitches (*canis familiaris*) undergone ovariectomy”

2. SUMMARY

In the present study there were compared the analgesic and cardiorespiratory effects of the intraoperative infusion of fentanyl versus tramadol in bitches undergone ovariectomy, anesthetics with isoflurane.

For the study were used twenty one ASA I and II bitches of diverse breed, age and weight. They were divided in three groups; each one conformed by seven animals. All of the bitches were premedicated with acepromazine (0.2 mg/kg). For the anesthetics inducing Thiopental sodium was used (7 mg/kg) and isoflurane was used for maintenance. A physiologic solution infusion was administered to the control group. A tramadol infusion (0.5 mg / kg / hr) was administered to the second group, and a fentanyl infusion (0.03 mg / kg / hr) was administered to the last group. The analgesic effects were evaluated in relation to decreased isoflurane contribution. Furthermore, there were observed the effects over the quantitative physiological variates: heart and respiratory rate, body temperature, oxygen saturation hemoglobin and CO₂ exhaled pressure; on qualitative variates: cardiac rhythm and adverse reactions. It was also evaluated the anesthesia recovering period considering extubation period and total anesthesia recovering period.

An isofluorane contribution average value of $3.33 \% \pm 0.57$ was obtained for the control group, an average value of $2.16 \% \pm 0.37$ was obtained for the tramadol group and an average value of $1.51 \% \pm 0.34$ was obtained for the fentanyl group. Most of the physiological variates kept constant and only the fentanyl group showed a decreased in respiratory rate. All three groups had hypothermia ($<37.9^{\circ}\text{C}$) but this was more marked in tramadol and fentanyl groups. There were no adverse reactions because of the drugs used on the study in the intraoperative period or in the anesthesia recovering period.

The extubation and recovering period was significant minor for the fentanyl group.

Key words: Anesthesia, analgesia, tramadol, fentanyl, bitches.

3. INTRODUCCION

La importancia del manejo del dolor en la anestesiología veterinaria, además de disminuir la probabilidad de las alteraciones fisiológicas, es la de lograr un “protocolo anestésico equilibrado” en el que la analgesia actúa de forma sinérgica con los fármacos utilizados para la anestesia general. El manejo del dolor en la anestesiología nos permite disminuir las dosis de anestésicos, ya sea inyectables o inhalatorios, lo que disminuye el riesgo vital de los animales al ser menos expuestos a potentes depresores centrales como lo son los fármacos utilizados hoy día en la anestesiología (Scott y Kehlet, 1988).

Los últimos estudios en anestesiología veterinaria nos demuestran que el manejo del dolor debe ser considerado por dos razones fundamentales, la primera debido a que no existe ninguna duda de que las vías que conducen el dolor en los animales son similares a los humanos y la segunda, es que la mayoría de los agentes anestésicos tienen poco o nulo efecto analgésico (Otero, 2004).

La percepción del dolor se lleva a cabo mediante receptores especializados denominados nociceptores, éstos tienen la capacidad de transformar un estímulo mecánico, térmico o químico en una señal nerviosa que inicia el potencial de acción encargado de percibir y responder al dolor. Además este sistema es capaz mediante inter neuronas de enviar la sensación dolorosa al sistema nervioso central (Shafford y col., 2001).

La estimulación de estos nociceptores desencadena una serie de acontecimientos que van en desmedro de la reparación de los tejidos y el equilibrio del medio interno (Otero, 2004).

En el presente estudio se pretende comparar los efectos analgésicos y cardiorrespiratorios de la infusión intraoperatoria de fentanilo versus tramadol, en perras sometidas a ovariectomía, anestesiadas con isoflurano. Además se pretende observar sus efectos durante la recuperación anestésica del paciente.

4. ANTECEDENTES

La asociación internacional para el estudio del dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y/o emocional desagradable, asociada o no a daño potencial de los tejidos” (Otero, 2004).

El alivio del dolor ha estado presente desde la prehistoria, limitándose al empleo de terapias físicas tales como el uso de masajes, compresiones y la aplicación de calor o frío. En los pueblos primitivos de Mesopotamia y Babilonia (3000-2500 A.C.) existían sacerdotes médicos que empleaban semillas de beleño con fines analgésicos. El papiro de Ebers (1550 A.C.) incluía diversas formas de aplicar el opio con fines analgésicos (Cruz, 2001).

En la práctica de la clínica veterinaria se realizan procedimientos que involucran estímulos dolorosos para nuestros pacientes, estos pueden ir desde simples procedimientos clínicos (canulación, punciones, etc.) hasta procedimientos quirúrgicos complejos (cirugías ortopédicas, dentales, etc.) (Peña, 1999).

Durante la cirugía el animal está sometido a una depresión central provocada por los agentes anestésicos, con nulas o escasa propiedades analgésicas con lo que solo condicionan un impedimento físico para responder a el (Shafford y col., 2001).

Para controlar el dolor perioperatorio (analgesia preventiva) debemos tener en cuenta que el dolor posquirúrgico resulta de los efectos acumulativos de: el manejo prequirúrgico, el daño tisular que involucra la cirugía y de la inflamación resultante por el daño de los tejidos durante la cirugía. Lo que finalmente provoca el fenómeno denominado "sensibilización central al dolor". La sensibilización central se refiere al resultado de continuos estímulos del cuerno dorsal, provocando un aumento de la excitabilidad neuronal, logrando así superar las vías espinales supresoras, llegando entonces las señales hasta la corteza cerebral, lo que finalmente provoca un incremento en la magnitud y el tiempo de la sensación del estímulo doloroso en el posquirúrgico (Shafford y col., 2001).

Considerando lo anterior se hace necesario el estudio de la anestesiología apuntando primariamente al uso de un correcto protocolo anestésico y en segundo lugar a un adecuado manejo del dolor, siendo necesario incluir en nuestros protocolos anestésicos agentes analgésicos en la premedicación, la mantención y la recuperación anestésica (Shafford y col., 2001). Así consideraremos la anestesia quirúrgica como la pérdida de la conciencia y sensibilidad acompañada de relajación muscular y analgesia, suficientes como para permitir la realización de intervenciones quirúrgicas, sin presencia de dolor y manteniendo la integridad del paciente (Muir y Hubbell, 2001).

Si manejamos el dolor en el prequirúrgico, en el intraquirúrgico y en el posquirúrgico estaríamos realizando un correcto manejo del dolor en que el estímulo doloroso del postoperatorio sería mínimo y respondería fácilmente a cualquier agente analgésico. Si por el contrario no manejamos el dolor en ninguna de estas etapas el estímulo doloroso en el posquirúrgico (dependiendo de la intensidad del daño y de los tejidos comprometidos) se puede hacer muy difícil de manejar debido a que se activaría la sensibilización central. Este tipo de dolor no responde a los analgésicos disponibles en el mercado, teniendo que recurrir a fármacos como los derivados opiáceos para tratar de controlar el dolor, lo cual no nos garantiza un buen resultado. Sin embargo si consideramos agregar agentes analgésicos en una de las tres etapas del periodo anestésico (premedicación, mantención y recuperación) mejoramos el manejo del dolor en el posquirúrgico al disminuir la posibilidad de sensibilización central (Shafford y col., 2001).

El principio en el cual se basa la “analgesia preventiva” consiste en bloquear las vías nociceptivas antes de que ocurra una estimulación nociva de manera de que se evite la sensibilización central, logrando con esto disminuir la intensidad del dolor así como también las dosis de analgésicos empleadas (Rodríguez, 2003). Se sabe que los individuos que no reciben un tratamiento analgésico adecuado después de sufrir una intervención quirúrgica retrasan su recuperación de manera significativa cuando se los compara con aquellos que si reciben tratamiento. Las heridas tardan en cicatrizar, el perfil inmunológico se encuentra deprimido (predisponiendo al animal a padecer complicaciones

infecciosas), el patrón ventilatorio promueve un intercambio inadecuado alterando la homeostasis del organismo, el alto nivel de catecolaminas que circulan en los individuos con dolor son responsables de algunas de las alteraciones hemodinámicas que coexisten en estos pacientes así como también de desequilibrios hormonales típicos como por ejemplo la hiperglucemia. Estos animales también son propensos a la automutilación. Además un manejo inadecuado del dolor promoverá cambios en el sistema de conducción nerviosa provocando fenómenos de sensibilización que pueden derivar en procesos de dolor crónico rebeldes al tratamiento y con un impacto negativo sobre el animal de dimensiones tal vez superiores a las que originaron la decisión de una intervención quirúrgica (Otero, 2004).

Como se dijo anteriormente el dolor es percibido por nociceptores. La característica principal de un nociceptor es su capacidad discriminativa entre un estímulo inocuo y uno nocivo. Esto debido a que son capaces de codificar la intensidad del estímulo. Es conveniente aclarar que no todas las sensaciones dolorosas son debidas a la activación de este grupo de receptores y además por otro lado no toda la estimulación de éstos conlleva a la percepción del dolor (Berry *et al*, 2001).

En función a su localización y de sus distintas características se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares y articulares y viscerales (Berry *et al*, 2001).

Los nociceptores cutáneos presentan tres propiedades fundamentales: alto umbral a la estimulación cutánea, capacidad para codificar la intensidad de los estímulos en el rango nocivo y falta de actividad espontánea. Existen dos tipos de nociceptores cutáneos y estos son: nociceptores A-δ y nociceptores C (Berry *et al*, 2001).

Los A-δ son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro de conducción rápida, responden casi exclusivamente a estímulos mecánicos. Se ubican en las capas superficiales de la dermis extendiéndose hasta la epidermis (Berry *et al*, 2001).

Los nociceptores C son las terminaciones nerviosas de las fibras aferentes amielínicas con velocidad de conducción menor a la fibras A-δ, son simples terminaciones en la piel y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos, pero además responden a sustancias liberadas por la inflamación de tejidos que sufren daño (Berry *et al*, 2001).

Los nociceptores musculares y articulares son denominados fibras del grupo III (homólogas a los nociceptores A-δ) y fibras del grupo IV (homólogas a los nociceptores C). Las del grupo III responden a iones de potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos como presión, calor e isquemia muscular. En las articulaciones existen terminaciones nerviosas de fibras amielínicas que

responden a movimientos articulares inadecuados y a constituyentes de la inflamación tisular (Berry *et al*, 2001).

Los nociceptores viscerales son los menos estudiados debido a la dificultad de observar sus propiedades. Se documenta su presencia en el corazón, pulmones, tracto respiratorio, testículos, sistema biliar, uréter y útero. Otras vísceras, especialmente las del tracto gastrointestinal, poseen receptores viscerales no específicos. Estos receptores no específicos responden tanto a estímulos nocivos como a intensidades de estímulos inocuas. La mayoría de los receptores viscerales son terminaciones libres de fibras nerviosas amielínicas (Berry *et al*, 2001).

Como se mencionó anteriormente, cualquier procedimiento quirúrgico por más superficial o poco cruento que sea, requiere un adecuado protocolo anestésico que promueva analgesia durante el período perioperatorio. Actualmente, no es suficiente tratar el dolor, sino que se pretende eliminarlo con los mínimos efectos secundarios, consiguiendo una mayor eficiencia del protocolo anestésico (Neira, 2002).

El uso de anestésias balanceadas que prioricen la analgesia, permite disminuir el aporte de anestésicos generales, principal fuente de accidentes intraoperatorios. El término anestesia balanceada fue acuñado por J.S. Lundy en 1926 el utilizaba diversas combinaciones de fármacos y técnicas que involucraban anestésicos locales. Luego en 1942 Cecil Gray al incorporar

relajantes musculares en sus protocolos define la triada anestésica: hipnosis, analgesia y relajación muscular. Todo esto contribuye a mejorar la estabilidad del paciente durante el acto operatorio, así como también el acceso al campo quirúrgico. (Otero, 2004).

La utilización intraquirúrgica de opioides en dosis adecuadas, previene las respuestas autonómicas de estímulos dolorosos, resultando en mejor estabilidad hemodinámica, reducción de las exigencias de anestésicos intravenosos o inhalatorios, como también en un mejor manejo del dolor postoperatorio (Dib Ferreira, 2002).

El opio extraído de la amapola (*Papaver somniferum*) es el sustrato que contiene a la morfina y constituye la sustancia prototipo del grupo de los analgésicos narcóticos. Serturmer aisló la morfina del opio en 1803. Debido a sus efectos eufóricos y de adicción, ya conocidos por los egipcios hace más de 4.000 años y trágicamente experimentados en la China del siglo XIX. La morfina y sus derivados son sustancias controladas estrictamente por las autoridades sanitarias de todos los países (Sumano, 1997).

Los fármacos opioides tienen un lugar más que destacado en la terapéutica del dolor así como en el protocolo anestésico. Si bien la analgesia es el punto más buscado, estos fármacos poseen además efectos indeseables sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y digestivo entre otros. (Otero, 2004).

Una forma de clasificar los fármacos opioides es con respecto a su potencia analgésica y su capacidad para unirse a receptores denominados mu (μ), kappa (κ) y delta (δ) y que en la actualidad han sido rebautizados con las siglas: OP1 (δ), OP2 (κ) y OP3 (μ). Así la respuesta farmacológica de cada compuesto está determinada por la actividad intrínseca que cada uno posee sobre los distintos receptores. Los receptores opiáceos se ubican principalmente en el sistema nervioso central, tanto a nivel espinal como supraespinal. Reconociéndose además la presencia de estos a nivel periférico en menor cantidad. (Otero, 2004). En otras estructuras, como la piel y las articulaciones solo se expresan los receptores opioides después de una lesión tisular y en presencia de inflamación. No se conoce con certeza si los receptores opioides en la periferia se expresan “de novo” o aumenta su expresión desde un estado basal (sensibilización). En fases tardías de la inflamación se ha demostrado un transporte axonal de receptores opioides hacia las terminales sensoriales (Berry *et al*, 2001).

Recientemente, se han encontrado receptores periféricos específicos para opioides en las terminaciones nerviosas periféricas. El mejor conocido y tipificado es el Epsilon (ϵ), aunque existen datos experimentales que sugieren de otros como; el Zeta y el Lambda, además de los ya conocidos (Mu, Kappa, Delta) (Zamora *y col* 2004).

La magnitud de la respuesta analgésica de los opiáceos dependerá del grado de relación que tengan con el receptor μ . Según sus propiedades

farmacodinámicas podemos clasificar estos fármacos como agonistas puros (morfina, meperidina, codeína, metadona, oximorfona, fentanilo, etc.), agonistas-antagonistas (buprenorfina, butorfanol) y antagonistas puros (nalbufina, pentazocina) (Otero, 2004).

Al parecer la activación de los receptores μ provoca un efecto sobre la sustancia gris periacueductal, de la misma forma que lo hacen las encefalinas endógenas. También activan la liberación de serotonina en el sistema nervioso central lo que induce analgesia (Sumano, 1997). Otros autores dividen estos receptores, como μ_1 de ubicación supraespinal y μ_2 de ubicación espinal los que provocan al ser activados depresión respiratoria, reducción de la motilidad gastrointestinal, náuseas, emesis y prurito. Lo que se traduciría en los efectos adversos de los fármacos que activan estos receptores (Garrod, 1999).

Los receptores κ están relacionados con la analgesia a nivel espinal, disminución de la actividad motora y con el comportamiento, son los que causan sedación. Sobre estos receptores actúan los agonistas antagonistas y algunos antagonistas puros pero parcialmente (Sumano, 1997).

Los analgésicos opioides tienden a suprimir el componente emocional del dolor muchas veces conservando el componente sensorial, situación que no debe ser subestimada (Sumano, 1997).

En la práctica clínica los opioides son utilizados con diversos fines. Pueden ser usados para proveer sedación, analgesia para casos agudos o crónicos y para inducir o mantener la anestesia. Estos pueden ser utilizados con otros fármacos por diversas rutas (Mama, Steffey, 2004). Por la vía epidural pueden actuar como anestésicos locales al inhibir la transmisión de impulsos (Sumano, 1997).

El fentanilo es un opioide semisintético derivado de la 4-fenil-piperidina y se define primordialmente como agonista μ selectivo. Este fármaco se relaciona con la serie de la meperidina y se denomina N-(1-fenetil-4-peperidil) propionanilida (Collins, 1996). Es altamente hidrosoluble por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica y se distribuye hacia músculo y tejido graso donde se inactiva. Su forma citrato de fentanilo está indicado como premedicación anestésica, anestésico primario, en combinación con droperidol como parte de la neuroleptoanalgesia o como adyuvante en anestesia inhalatoria para controlar el dolor transoperatorio y las respuestas autonómicas al estímulo doloroso (Dib Ferreira, 2003).

El fentanilo posee un corto período de acción (2-5 minutos) y una rápida redistribución los compartimentos líquidos del cuerpo (Collins, 1996). La liposolubilidad del citrato de fentanilo lo distribuye rápidamente en el sistema nervioso central, teniendo una redistribución similar a la de los tiobarbitúricos. Este fármaco pasa rápidamente desde la sangre al compartimiento graso por lo que repetidas dosis de fentanilo llevan a saturación del compartimiento graso

(Dossin, 1991). Numerosos estudios recientes evidencian que la infusión continua de fentanilo por períodos de 3 horas en perros provoca el desarrollo de la tolerancia a los opioides, siempre dependiendo de la dosis o la cantidad de repeticiones cuando es inyectado en bolos (Bailey y *col.*, 1987);(Dib Ferreira, 2003).

Debido a su agonismo a los receptores μ , se describe la aparición de efectos no deseables como depresión respiratoria, bradicardia, hipotensión y disminución de la temperatura corporal (Reisine y Pasternak, 1996). Tanto solo como combinado con neurolépticos, el fentanilo produce jadeo en la mayoría de los caninos. Sin embargo a dosis analgésicas este compuesto carece de efectos adversos importantes (Otero, 2004).

Las propiedades analgésicas del fentanilo, 150 veces más potentes que las de la morfina, justifican plenamente su uso como analgésico. Sus cortos periodos de latencia y de acción sumados a su potencial lo convierten en una droga de elección para aportar analgesia intraoperatoria. La incorporación de fentanilo o cualquiera de sus análogos a las dosis apropiadas, llega a reducir el MAC (minium alveolar concentration) de los anestésicos inhalatorios hasta un 90%. La solidez de su efecto analgésico evita la sensibilización central mejorando el despertar y favoreciendo el manejo del dolor en el periodo de recuperación. Como la duración de sus efectos es relativamente corta, entre 5 y 30 minutos, la infusión continua se presenta como una excelente alternativa (Otero, 2004).

Las dosis de fentanilo en perros varían de 0.04 a 0.08 mg / kg por las vías i.m. s.c. o i.v. Ilkiw (1993) recomienda un bolo de 10 µg / kg seguido de una infusión continua de 0.7 µg / kg / min para obtener una concentración plasmática de 28 ng / ml mejorando la calidad de la analgesia de la infusión.

El tramadol es un analgésico de acción central que pertenece a la “nueva clase de analgésicos”. Es un compuesto sintético análogo de la codeína (Dayer y col., 1997). El tramadol fue usado por primera vez en Alemania 1977. El nombre del compuesto es, cis-2-[(dimethylamino) methyl]-1-(3-methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride. Su fórmula química es C₁₆H₂₅NO₂HCl; es soluble en agua y alcohol (Smith, 2003).

El tramadol posee actividad monoaminérgica, actuando como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Además el tramadol posee poca afinidad por los receptores opioides actuando como agonista µ. La propiedad monoaminérgica se sinergiza con el agonismo opioide µ para contribuir de forma efectiva a la acción analgésica del tramadol a través del bloqueo de impulsos nerviosos nociceptivos a la médula espinal (Smith, 2003).

El tramadol puede ser utilizado como premedicación anestésica con el fin de mejorar la analgesia intraoperatoria de los anestésicos inhalados y proporcionar al paciente una recuperación confortable. Su duración de acción es de 6 y 8 horas, aporta un efecto analgésico residual durante las primeras horas del período de recuperación. (Otero, 2004). Se metaboliza en el hígado por la vía

CYP2D6 de la familia de la citocromo p450, siendo metabolizado en reacción de fase I y II en una serie de metabolitos. Su excreción es principalmente renal (90%) y el remanente por las fecas. (Smith, 2003).

El tramadol puede ser útil como complemento analgésico perioperatorio (Wilder-Smith y Col., 1998). Ha sido utilizado para el control del dolor por trauma obstétrico y como un componente de la anestesia balanceada en humanos. (Lehmann, 1997).

El tramadol en humanos ha demostrado tener mínimos efectos cardiorrespiratorios, causando mínima depresión respiratoria en el intraoperatorio atribuida a su efecto sobre los receptores opioides μ . En ratas la administración de 2 mg / kg de tramadol por infusión continua durante 10 minutos no produce depresión respiratoria y promueve la analgesia en el 100% de los animales (Valle y Col., 2000).

De Wolff y Col. (1999) estudiaron los efectos de la administración endovenosa de 10 mg / kg de tramadol sobre el MAC de isoflurano en ratas y llegaron a la conclusión de que éstas presentaban una pequeña pero estadísticamente significativa reducción de esa variable, atribuida a la acción del tramadol sobre los receptores opioides.

Es importante destacar que el tramadol aumenta la actividad del sistema nervioso central, posibilitando la superficialización de la anestesia con

anestésicos volátiles cuando es utilizado por la vía intravenosa en humanos (Lehmann y *col.*, 1985).

Se puede utilizar fentanilo o tramadol como parte de los protocolos anestésicos. Un protocolo anestésico adecuado involucra la premedicación con un tranquilizante ansiolítico, la inducción con un anestésico inyectable y la mantención con un anestésico inhalatorio. Además considerando el manejo del dolor en estas tres etapas (Neira, 2002).

Para la premedicación se puede utilizar un tranquilizante como la acepromacina. La acepromacina pertenece a los derivados fenotiacínicos. El maleato de acepromacina (acetilpromacina) se emplea en los animales domésticos. Químicamente su fórmula es 10-3 (dimetilamino) propil-fenotiacín-2-ilmaleato de metil cetona. Es más potente que la clorpromacina o la promacina y es eficaz parenteralmente en dosis reducidas (Sumano, 1997).

La acepromacina, es un sedante relativamente seguro y eficaz en perros y gatos. En perros sanos la dosificación parenteral recomendada oscila entre 0.05 y 0.1 mg / kg i.m. o s.c. sin exceder una dosis total de 3 mg (Thurmon y *col.* 2003).

La acepromacina actúa a nivel central, teniendo acción antidopaminérgica y suprime el movimiento de catecolaminas. Es un antiemético eficaz inhibiendo la interacción de la dopamina a nivel de la zona

desencadenante quimiorreceptora en el bulbo raquídeo (Muir y Hubbell; 2001). Puede causar hipotensión e hipotermia y reducir el umbral de convulsión en pacientes epilépticos y en animales con convulsiones provocadas por fármacos. Tienen efectos mínimos a dosis terapéuticas sobre la ventilación que aumentan según la dosis (Thurmon y *col.* 2003).

La combinación de una fenotiazina como la acepromacina y un fármaco opioide potencia el efecto tranquilizante/sedante de la fenotiazina sola y asegura que el animal permanecerá tranquilo (Botana y *col.*, 2002)

Para la inducción se utilizan anestésicos inyectables, potentes depresores centrales de acción ultra corta como el tiopental o el propofol. El tiopental es un fármaco perteneciente a la familia de los barbitúricos. Los barbitúricos se clasifican según la duración de su efecto en los de acción prolongada (fenobarbital), corta (pentobarbital) y ultracorta (tiopental) y además según su estructura química en oxibarbitúricos (pentobarbital), oxibarbitúricos metilados (metoxihexital) y tiobarbitúricos (tiopental) (Botana y *col.*, 2002).

De los anteriores el más utilizado es el tiopental sódico debido a su eficacia y economía. Se presenta en forma de polvo liofilizado que se disuelve en solución fisiológica o agua destilada hasta alcanzar la concentración deseada. La estabilidad de esta solución es corta (3-7 días) y debe conservarse refrigerada para prolongar su vida efectiva. Su administración es estrictamente por vía

endovenosa y debe utilizarse en concentración lo más baja posible. La dilución practica recomendada para perros es de 2,5 % (Botana y col., 2002).

En perros y gatos la premedicación con acepromacina y opiáceos disminuye las dosis de inducción a 6-8 mg / kg e incrementa la duración de su efecto. La premedicación con estos productos hacen que la inducción y la recuperación sean más suaves (Botana y col., 2002).

El tiopental es un fármaco que por su alta liposolubilidad atravieza rápidamente la barrera hematoencefálica, provocando depresión respiratoria central, llevando el animal a una paro respiratorio en dosis muy elevadas o en administraciones muy rápidas por tanto se recomienda administrarlo lentamente y a dosis efecto (Flores y Cataneo, 2001).

El tiopental por su alta liposolubilidad no es tolerado bien por razas leptosómicas (ej. Galgos) o pacientes caquéticos, debido a que prolongan el tiempo de permanencia del fármaco en el intravascular, por presentar una menor cantidad de proteínas plasmáticas. En pacientes obesos existe riesgo de sobredosis porque no existe una distribución primaria al tejido graso por estar escasamente vascularizado, por esto a los pacientes obesos se debe calcular la dosis según el peso ideal (Ibancovich, 2003).

El tiopental está contraindicado en neonatos, en casos de insuficiencia hepática, cesárea, hipovolemia, deshidratación y porfiria (Botana y col., 2002).

Para la mantención de la anestesia se utilizan los anestésicos inhalatorios. Los anestésicos inhalatorios son utilizados para producir anestesia general en perros y gatos. Estos fármacos producen inconsciencia, relajación muscular y analgesia (Boothe, 2001).

Los anestésicos generales inhalatorios son únicos porque se administran y se eliminan por vía pulmonar. Su extenso empleo en el manejo anestésico de los animales es debido a sus características farmacocinéticas, lo que permite controlar y modificar de forma rápida la profundidad anestésica (Botana y *col.*, 2002).

La forma o mecanismo preciso de acción de los anestésicos generales inhalatorios no es totalmente conocida, pero se cree que interfieren con el funcionamiento de las células nerviosas en el cerebro, por la activación de la matriz lipídica de las membranas (Bau, 2002).

Para su administración se requiere de una fuente de oxígeno y de la intubación endotraqueal lo que hace del uso de la anestesia inhalatoria el anestésico más seguro de utilizar ante cualquier imprevisto (Bau, 2002).

La potencia de los agentes anestésicos inhalatorios es expresada por su valor de concentración alveolar mínima (MAC: minimum alveolar concentration) (Boothe, 2001) El término potencia se refiere a la cantidad de anestésico inhalado que debe ser administrado para causar el efecto deseado. MAC es

definido como la concentración alveolar mínima expresada en porcentaje de un anestésico inhalatorio que a una atmósfera produzca la inmovilidad en el 50 % de los sujetos expuestos a estímulos nocivos supramaximales (procedimientos quirúrgicos, dolor). Así el MAC corresponde a la dosis efectiva con que la mitad de los sujetos pueden ser anestesiados (la otra mitad no puede alcanzar ese nivel) (Ibancovich, 2003).

El MAC es influenciado por diversos factores. Así va a ser aumentado por la hipertermia, hipernatremia y fármacos estimulantes del sistema nervioso central. A su vez es disminuido por la hipotermia, hiponatremia, la preñez, PaO₂ menor a 40 mmHg, PaCO₂ mayor a 95 mmHg, en pacientes geriátricos y con fármacos depresores del sistema nervioso central como el tiopental y la acepromacina (Ibancovich, 2003).

Numerosos estudios en especies animales documentan que los opioides reducen el MAC de un anestésico inhalatorio necesario para prevenir las respuestas a un estímulo doloroso. Sabiéndose que los opioides producen una reducción dosis dependiente del MAC de los anestésicos inhalatorios. (Neira y *col.*, 2002).

Los agentes anestésicos deprimen la función respiratoria, este efecto posee una estrecha relación con la concentración de anestésico aportado, disminuyendo la frecuencia respiratoria con altas concentraciones de anestésico. Por otra parte la respuesta respiratoria al aumento de la PaCO₂ es deprimida

durante la anestesia inhalatoria, presumiblemente debido a la acción directa de estos agentes en los quimiorreceptores centrales y periféricos (cuerpo carotídeo y aórtico) (Ibancovich, 2003).

Los agentes anestésicos inhalados más utilizados en la actualidad son el Halotano, el Isoflurano y el sevoflurano (Ibancovich, 2003).

El isoflurano es un agente anestésico general inhalatorio y corresponde químicamente a un isómero del enflurano. Líquido incoloro, con olor semejante al éter, muy potente, no irritante y de rápido efecto (Bau, 2002)

El isoflurano tiene un valor de MAC de 1.28% en el perro y de 1.63% en el gato y esto se asocia con una rápida inducción y tiempo de recuperación menor (Boothe, 2001).

En perros con su sistema neurovegetativo intacto los agentes anestésicos inhalatorios como el isoflurano, enflurano y halotano producen una disminución de la frecuencia cardiaca atribuida a una depresión directa del nodo sinusal (Bosnjak y Kampine, 1983).

El isoflurano tiene menores efectos cardiovasculares que el halotano, causando una disminución de la presión sanguínea al disminuir la resistencia vascular periférica (Boothe, 2001).

El isofluorano no tiene actividad epileptógena y tiene efectos antiepilepticos. Causa menor vasodilatación cerebral que el halotano por lo que se recomienda en neurocirugía. Mantiene la frecuencia cardiaca a un MAC clínicamente útil, disminuye la sensibilidad del miocardio frente a las catecolaminas endógenas por lo que está indicado en cardiopatas, pero se debe tener en cuenta que disminuye la presión arterial con altas concentraciones (Botana y *col.*, 2002; Thurmon, Tranquilli y Benson, 2003).

En el sistema respiratorio el isofluorano incrementa la PaCO₂ y disminuye la eficiencia en la oxigenación de la sangre arterial (Botana y *col.*, 2002). Es un depresor de la función respiratoria disminuyendo la misma a medida que se aumenta la dosis (Boothe, 2001).

La anestesia con isofluorano genera merma del flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular y la excreción de orina de forma similar al halotano. Además es capaz de provocar el síndrome de hipertermia maligna (Botana y *col.*, 2002).

El isofluorano fue introducido para uso clínico en 1981 y desde entonces se transformó en uno de los anestésicos inhalatorios más ampliamente utilizados por presentar ventajas significativas sobre los otros agentes inhalatorios. La potencia del isofluorano es intermedia entre el halotano y el enflorano (Botana y *col.*, 2002).

Las hipótesis planteadas para este estudio son:

“Al mantener una infusión continua con fentanilo o tramadol se reduce la concentración de gas isoflurano aportado por el vaporizador, necesaria para mantener el plano anestésico quirúrgico en perras sometidas a ovariectomía”.

“Existen modificaciones de las variables cardiorrespiratorias al infundir fentanilo o tramadol durante la anestesia con isoflurano en perras sometidas a ovariectomía”.

“Existen diferencias en el periodo de recuperación anestésica en perros infundidos con fentanilo o tramadol durante la anestesia con isoflurano en perras sometidas a ovariectomía”.

El siguiente estudio tiene como objetivos:

1. Comparar el efecto analgésico intraoperatorio de la infusión de fentanilo versus tramadol, durante el periodo anestésico con isoflurano en perras sometidas a ovariectomía.
2. Comparar y determinar los efectos cardiorrespiratorios de la infusión de fentanilo versus tramadol, durante el periodo anestésico con isoflurano, en perras sometidas a ovariectomía.

3. Comparar la calidad y el tiempo de recuperación anestésico en perras anestesiadas con isoflurano infundidas con fentanilo y tramadol.

5. Material y Método

5.1 Material

5.1.2 Material Biológico

Se utilizaron 21 perras mestizas, de diferentes edades y pesos, clínicamente sanas (ASA I y II) destinadas a ovariectomía en el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Católica de Temuco.

5.1.3 Material Farmacológico

- Acepromacina maleato
- Tiopental Sódico
- Isoflurano
- Fentanilo citrato
- Tramadol
- Solución Ringer Lactato
- Solución Fisiológica

5.1.4 Material quirúrgico y otros

- Material quirúrgico para ovariectomía

- Tubos endotraqueales
- Infusor macrogoteo y microgoteo
- Catéteres endovenosos
- Monitor cardiaco Fukuda M-E BIO-SCOPE M200
- Pulsioxímetro BCI Mini-Torr + PLUS IEC 601-1
- Capnógrafo BCI Magnateck 1500
- Fonendoscopio
- Fonendoscopio esofágico

5.2 Método

5.2.1 Condiciones experimentales

Se realizó un completo examen físico previo a la anestesia registrando en una ficha anestésica todas las observaciones y hallazgos encontrados durante la realización de éste. Se anotaron frecuencia respiratoria, cardiaca, temperatura rectal y tiempo de llene capilar en cada animal, en un lugar tranquilo evitando el estrés de éste para no alterar los valores de medición. Estas mediciones fueron realizadas en un tiempo cero o tiempo basal 5 minutos antes de iniciar la premedicación anestésica.

Luego de pesar al animal se procedió a calcular las dosis necesarias de todos los fármacos utilizados en este estudio.

Se premedicaron los animales con acepromacina maleato vía i.m. a dosis de 0,2 mg / kg de peso, después de esto se esperó 10 minutos y durante este periodo se realizó todo el manejo prequirúrgico del animal incluido en este la depilación, canulación y lavado prequirúrgico.

Luego de este periodo se procedió a inducir anestésicamente a los animales y para este fin se utilizó tiopental sódico al 2,5 % dosis calculada 7 mg / kg de peso. Se trabajó a dosis respuesta esperando la abolición de la resistencia mandibular y la del reflejo deglutor.

Posterior a esto todos los animales fueron intubados, transportados a la mesa quirúrgica para tomar la posición decúbito dorsal y fueron conectados a la máquina de anestesia inhalatoria, con vaporizador de isoflurano el cual fue aportado en una concentración inicial de 3% la cual se modificó según los requerimientos del animal (3 - 5 %). Además se aportó oxígeno a dosis de 10 ml / kg minuto.

A los 5 minutos de ser conectados a la máquina de anestesia inhalatoria los animales fueron infundidos con fentanilo o tramadol, según el grupo al que fueron asignados. Luego de 5 minutos de iniciada la infusión se inició la cirugía.

Las variables fisiológicas fueron evaluadas cada cinco minutos desde la inducción, teniendo un tiempo cero, cinco minutos después de ésta (ya estando el animal recibiendo el aporte de isoflurano) momento en el cual se inició el registro de los datos analizados.

En todo momento se tuvo presente el guardar las medidas necesarias para mantener el bienestar de los pacientes sujetos a este estudio.

Al finalizar la cirugía junto con terminar el aporte de isoflurano se terminó de infundir a los animales con el fármaco según su respectivo grupo.

Terminada la intervención quirúrgica los animales fueron trasladados a una sala de recuperación en la que permanecieron con aporte de calor hasta que fueron capaces de caminar sin ataxia, luego de esto se dio por finalizado el periodo anestésico posquirúrgico y se trasladaron al área de no infecciosos del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad Católica de Temuco.

5.2.2 Grupos experimentales

Los animales fueron divididos, en tres grupos de siete animales cada uno, la división se realizó al azar y según el fármaco a infundir durante la anestesia y fueron denominados: Grupo 1 (control), Grupo 2 (tramadol) y Grupo 3 (fentanilo).

- **Grupo control:**

- ✓ Acepromacina maleato 0,2 Mg / Kg
- ✓ Tiopental sódico al 2,5 % 7 Mg / Kg
- ✓ Isoflurano inicial 3-5% modificación según requerimientos
- ✓ Solución ringer lactato 10 ml / kg / hr.
- ✓ Infusión de solución fisiológica para mantener condiciones experimentales.

- **Grupo Tramadol**

- ✓ Acepromacina maleato 0,2 mg / kg
- ✓ Tiopental sódico al 2,5 % 7 mg / kg
- ✓ Isoflurano inicial 3-5% modificación según requerimientos
- ✓ Infusión tramadol 0,5 mg / kg. ampollas de 100 mg diluidas en 500 ml de solución fisiológica
- ✓ Solución ringer lactato 10 ml / kg / hr.

- **Grupo Fentanilo**

- ✓ Acepromacina maleato 0,2 mg / kg
- ✓ Tiopental sódico al 2,5 % 7 mg / kg

- ✓ Isoflurano inicial 3-5% modificación según requerimientos
- ✓ Infusión de fentanilo 30 μ g / kg / hr. Ampollas de 0.5 mg diluidas en 500 ml de solución fisiológica.
- ✓ Solución ringer lactato 10 ml / kg / hr.

En las tres series se respetó las condiciones experimentales descritas anteriormente.

5.2.3 Obtención de las variables analgésicas intraoperatorias.

Luego de la infusión el vaporizador de isoflurano fue modificado según las necesidades de los animales para mantener el plano anestésico, esto fue determinado según los siguientes parámetros:

- Reflejo palpebral ausente. Al estar presente se aumentó el aporte del vaporizador en 0.5% y así hasta la abolición de este reflejo.
- Reflejo retractor ocular presente débil y dilatación pupilar, estas dos variables fueron subjetivamente definidas por el evaluador para controlar la profundidad anestésica.

- Dolor profundo periostial falángico ausente, al estar presente en el inicio del periodo de mantención anestésica se aumentó en 0.5% esperando la desaparición de la respuesta al estímulo.
- Baja frecuencia respiratoria (bajo 5 c.p.m.); cuando disminuyó esta variable se disminuyó también el porcentaje en el vaporizador de isofluorano. Considerando para esta modificación una disminución de 0.5% esperando respuesta, en caso de no responder se disminuyó nuevamente en 0.5% y así sucesivamente. Lo contrario se realizó cuando la frecuencia respiratoria aumentó por sobre los 20 ciclos por minuto.
- Elevación de frecuencia cardiaca sobre 160 l.p.m; se consideró la elevación de ésta como respuesta al dolor por lo cual cuando la frecuencia cardiaca superaba este valor el vaporizador de isofluorano era incrementado en 0.5% esperando respuesta, que se consideraba positiva al disminuir la frecuencia.

5.2.4 Obtención de las variables fisiológicas cuantitativas y cualitativas en estudio.

5.2.4.1 Obtención de las variables fisiológicas cuantitativas.

Frecuencia cardiaca: se obtuvo en el periodo preanestésico y posquirúrgico mediante la auscultación cardiaca con un fonendoscopio. Luego en el periodo anestésico o quirúrgico, se obtuvo con la ayuda de un fonendoscopio esofágico, cuyo valor fue promediado con el valor aportado por el monitor cardiaco Fukuda M-E BIO-SCOPE M200. La medición se realizó cada 5 minutos desde un tiempo basal 5 minutos antes de iniciada la infusión y se expresó en latidos por minuto.

Frecuencia respiratoria: en el periodo preanestésico y posquirúrgico fue medida por observación de los movimientos costoabdominales, en el periodo anestésico esto fue determinado por el fonendoscopio esofágico y el valor expresado por el capnógrafo. La medición se realizó cada 5 minutos desde un tiempo basal 5 minutos antes de iniciada la infusión y se expresó en ciclos por minuto.

Temperatura corporal: se realizó con la ayuda de un termómetro por vía rectal u oral en forma previa y cada cinco minutos durante la intervención quirúrgica, registrándose en grados Celsius.

Presión de CO2 espirado: se obtuvo mediante el uso de un capnógrafo BCI Magnatek 1500, su valor fue registrado cada cinco minutos y expresado en milímetros de mercurio.

Pulsioximetría: estimación no invasiva de la saturación de O2 en la hemoglobina. Fue evaluado mediante la aplicación de un dispositivo espectrofotométrico en la lengua del animal posterior a la inducción. Este fue expresado en porcentaje de saturación de la hemoglobina.

Tiempo de extubación: fue medido como el tiempo transcurrido entre el fin de la anestesia e infusión y la recuperación del reflejo deglutor. Fue expresado en minutos.

Tiempo de recuperación: fue medido como el tiempo transcurrido entre el final de la anestesia e infusión y el momento en el cual el animal camina sin signos visibles de ataxia. Fue expresado en minutos.

5.2.4.2 Obtención de variables anestesiológicas cualitativas.

Ritmo cardiaco: se obtuvo mediante la ayuda de un monitor cardiaco Fukuda M-E BIO-SCOPE M200. Para lo cual se usó la derivada bipolar II. Se realizó mediante la observación visual del monitor y se anotaron las observaciones en la ficha anestésica.

Patrones respiratorios: se obtuvo mediante la auscultación y observación de los movimientos respiratorios costo-abdominales. Las observaciones fueron anotadas en la ficha anestésica.

Reacciones adversas: fueron identificadas y anotadas como observaciones en la ficha anestésica. Dentro de éstas se consideró:

- Apnea postinducción
- Paro cardiorrespiratorio
- Alteraciones del ritmo cardíaco
- Reacciones adversas de los fármacos utilizados en el estudio (descritos en los antecedentes)

Calidad del periodo de recuperación anestésica: se observó la presencia de reacciones adversas en esta etapa.

5.2.5 Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron procesados mediante el paquete estadístico “GraphPad Prism™” versión 3.0, 1999. Los datos cuantitativos obtenidos fueron procesados obteniendo las medias aritméticas y desviaciones estándar de todas las variables medidas en el estudio por animal con el fin de obtener un valor único para cada uno de los 7 integrantes de los tres grupos. Se consideró estadísticamente significativo $P < 0.05$.

Los datos fueron sometidos a una prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov, para determinar la normalidad de la distribución de los datos. Además de la prueba de Barlett para medir la homocedasticidad de las varianzas. Luego se recurrió a la estadística paramétrica

Se realizó un análisis de varianza a una vía (ANDEVA) y un post test cuando el primer análisis fue estadísticamente significativo ($P < 0.05$) para lo cual se eligió el Test de análisis múltiple intergrupo de Tukey.

Las variables fisiológicas cualitativas y reacciones adversas se presentaron como porcentajes de presencia o ausencia, o acorde a una escala, según fue el caso. Estas variables fueron sometidas a un análisis estadístico descriptivo.

6. Resultados

6.1 Disminución del aporte de anestésico inhalatorio (Isoflurano).

Los datos promedios obtenidos para cada animal del estudio se encuentran en el anexo N° 1.

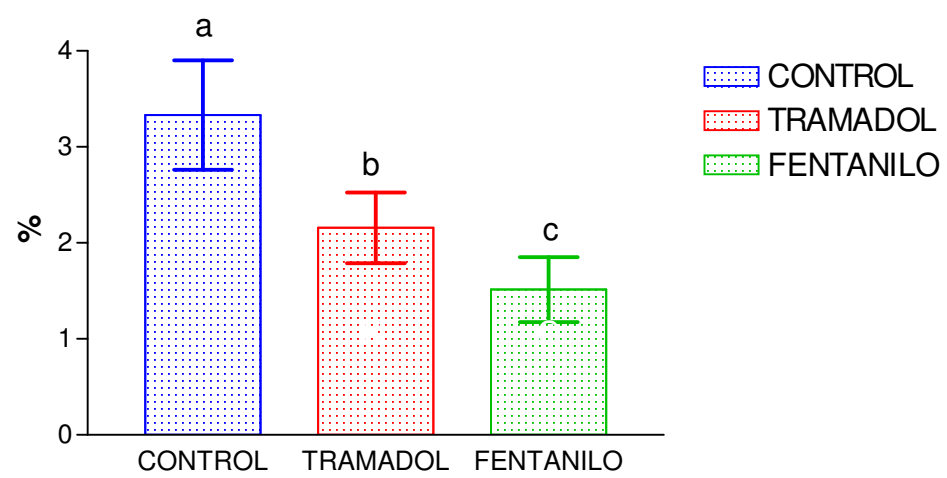
Los resultados para el Aporte de anestésico inhalatorio isofluorano, señalan una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) en el análisis ANDEVA.

Las diferencias de esta variable radican en una disminución del aporte de anestésico inhalatorio isofluorano luego de la infusión intraoperatoria de fentanilo, esta disminución se hace estadísticamente significativa ($P < 0.001$) al comparar entre sí el grupo fentanilo versus el grupo control. Luego de la infusión intraoperatoria de fentanilo se logra un porcentaje promedio del aporte de isofluorano de $1.51 \% \pm 0.34$. Lo cual se traduce en una disminución del 54.65% del aporte de isofluorano con respecto al grupo control ($3.33\% \pm 0.57$).

Ahora si comparamos el grupo tramadol con el grupo control encontramos una clara y estadísticamente significativa ($P < 0.001$) disminución del aporte de isofluorano al infundir tramadol en el intraquirúrgico. Esta disminución representa en promedio un 35.14% menos de aporte de isofluorano en el grupo tramadol, al ser comparado con el grupo control.

Como se dijo anteriormente, al infundir tramadol en el intraoperatorio en perras sometidas a ovariectomía los resultados muestran una disminución del aporte de anestésico inhalatorio isoflurano. Sin embargo esta disminución es menor a la observada con el grupo fentanilo, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$) entre estos dos grupos. El porcentaje promedio del aporte de isoflurano durante la infusión intraoperatoria de tramadol es de $2.16\% \pm 0.37$ lo que representa un 19,51% más si lo comparamos con el grupo fentanilo.

A continuación se grafican los resultados obtenidos para el aporte de isoflurano (Gráfico N°1).



Nota: Letras distintas (a,b,c) indican diferencias estadísticamente significativas.

Gráfico N°1: Porcentajes promedios y d.s. del aporte de isoflurano durante la cirugía, tras la infusión de tramadol y fentanilo en perras sometidas a ovariectomía (n=7).

6.2 Variables fisiológicas cuantitativas

6.2.1 Frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca promedio durante la cirugía para los animales utilizados en los diferentes grupos se encuentra en el anexo N°2.

El análisis intergrupo, demostró que no existen diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$) para los registros obtenidos de la frecuencia cardiaca tras la infusión intraoperatoria de tramadol y fentanilo. A continuación se grafican los resultados para frecuencia cardiaca (Gráfico N°2).

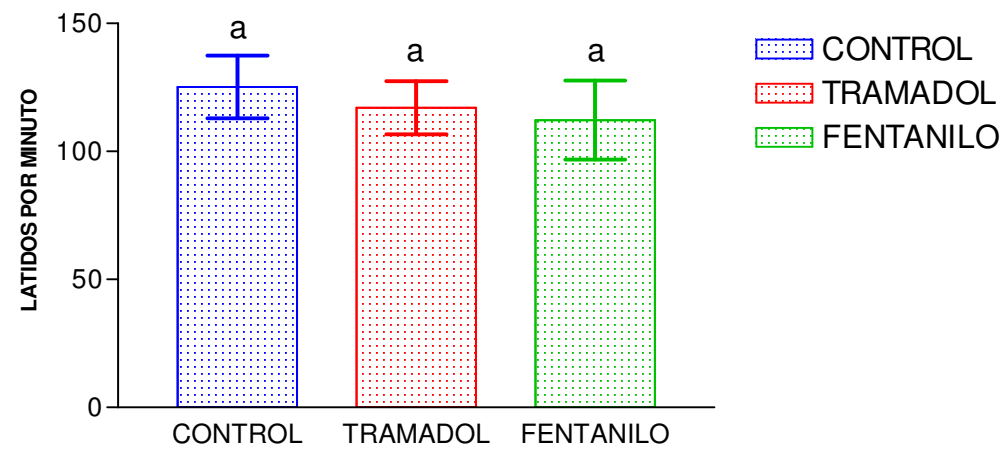


Gráfico N°2: Frecuencias cardiacas promedio y d.s. obtenidas tras la infusión intraoperatoria de tramadol y fentanilo (n=7).

6.2.2 Frecuencia respiratoria

La frecuencia respiratoria promedio obtenidas para cada animal de los tres grupos se encuentra en el anexo N°3.

El análisis de los resultados obtenidos resultó ser estadísticamente significativo ($P < 0.05$).

Luego de la infusión intraoperatoria de fentanilo se manifiesta una notable disminución de la frecuencia respiratoria en los animales pertenecientes a este grupo si se comparan con el grupo control y el grupo tramadol. Esta diferencia se hace estadísticamente significativa ($P < 0.05$) al comparar el grupo control versus el grupo fentanilo y además al comparar el grupo tramadol versus el grupo fentanilo ($P < 0.05$).

Por el contrario el análisis de los grupos control versus tramadol no demostró ser estadísticamente significativo ($P > 0.05$). A continuación se grafican los resultados obtenidos para esta variable (Gráfico N°3)

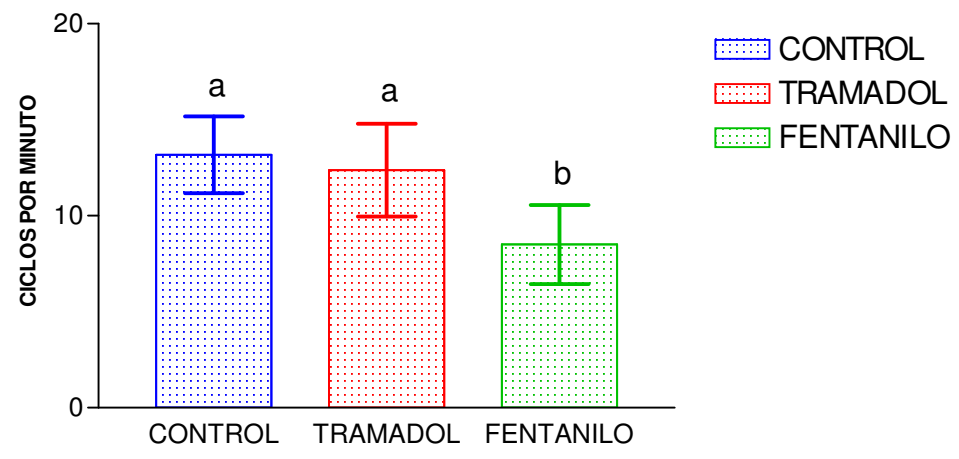


Gráfico N°3: Frecuencias respiratorias promedio y d.s. obtenidas durante la infusión intraoperatoria de tramadol y fentanilo (n=7).

6.2.3 Pulsioximetría

El análisis de los diferentes datos obtenidos no demostró diferencias estadísticamente significativas ($P > 0.05$). A continuación se grafican los resultados para esta variable (Gráfico N° 4).

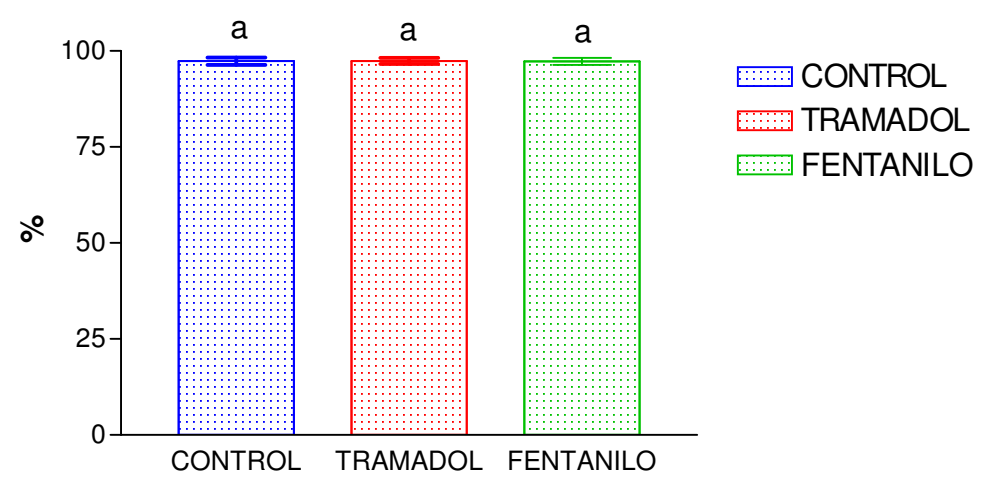


Gráfico N°4: Porcentajes promedio y d.s. de la saturación de oxígeno en la hemoglobina, en perras sometidas a ovariectomía infundidas con tramadol y fentanilo durante la anestesia con isoflurano (n=7).

6.2.3 Presión de CO2

Los datos de esta variable obtenidos durante la cirugía no demostraron ser estadísticamente significativos ($P > 0.05$). Los resultados para esta variable se presentan en el siguiente gráfico (Gráfico N°5).

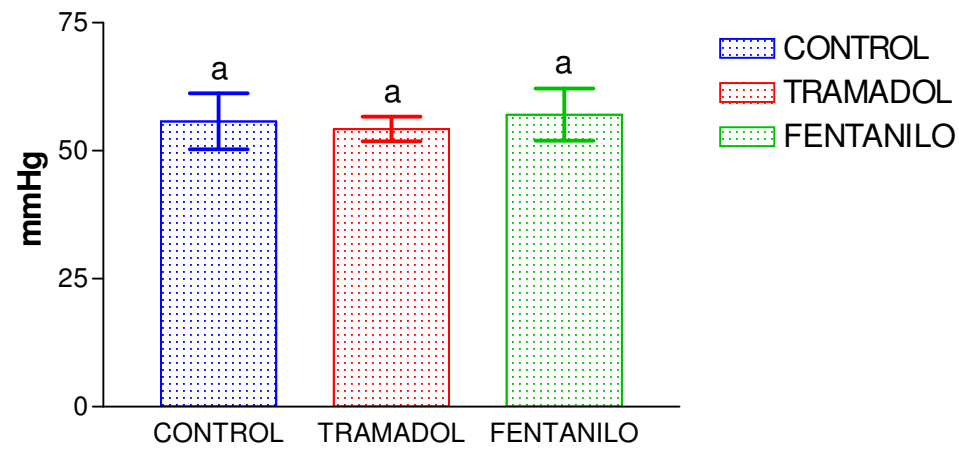


Gráfico N°5: Promedio y d.s. de la presión de CO2 exhalado, en perras sometidas a ovariectomía anestesiadas con isoflurano, después de la infusión de tramadol y fentanilo en el intraquirúrgico (n=7).

6.2.4 Temperatura corporal

Los resultados obtenidos de la temperatura corporal para los 21 animales en estudio se encuentran en el anexo N°4.

La temperatura corporal en los tres grupos demostró tener diferencias estadísticamente significativas ($P < 0.05$).

Al realizar la infusión intraoperatoria de tramadol y fentanilo en perras anestesiadas con isoflurano se presenta una disminución estadísticamente significativa de la temperatura corporal ($P < 0.01$), si se compara estos dos grupos con los resultados obtenidos en el grupo control.

Los resultados para la temperatura corporal durante el periodo quirúrgico se representan en el siguiente gráfico (Gráfico N° 6).

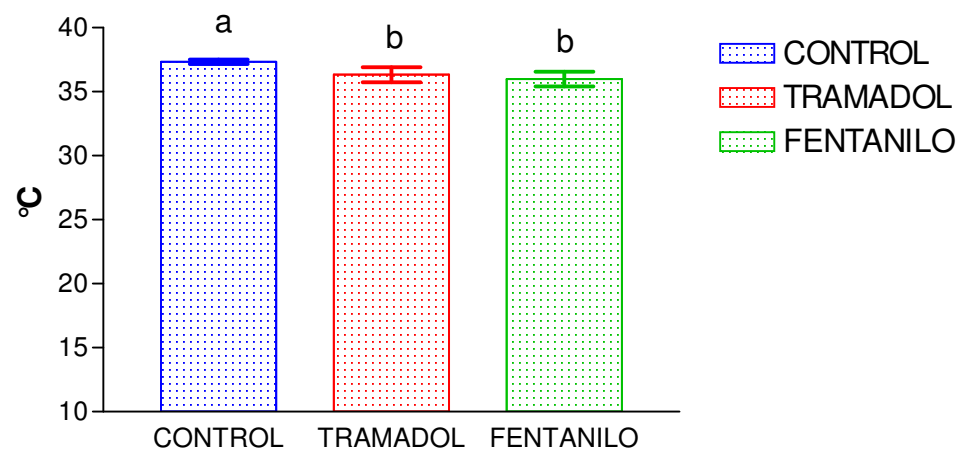


Gráfico N°6: Temperatura corporal promedio y d.s. obtenidas en el periodo intraquirúrgico en perras anestesiadas con isoflurano sometidas a ovariectomía, luego de la infusión de tramadol y fentanilo (n=7).

6.2.5 Tiempo de extubación

Los tiempos de extubación para todos los animales incluidos en el estudio se encuentran en el anexo N°5.

El análisis del tiempo de extubación demostró ser estadísticamente significativo ($P < 0.05$).

El tiempo de extubación fue significativamente menor en el grupo fentanilo si lo comparamos con los resultados obtenidos tanto para el grupo control como en el grupo tramadol. Los resultados se demuestran en el siguiente gráfico (Gráfico N°7).

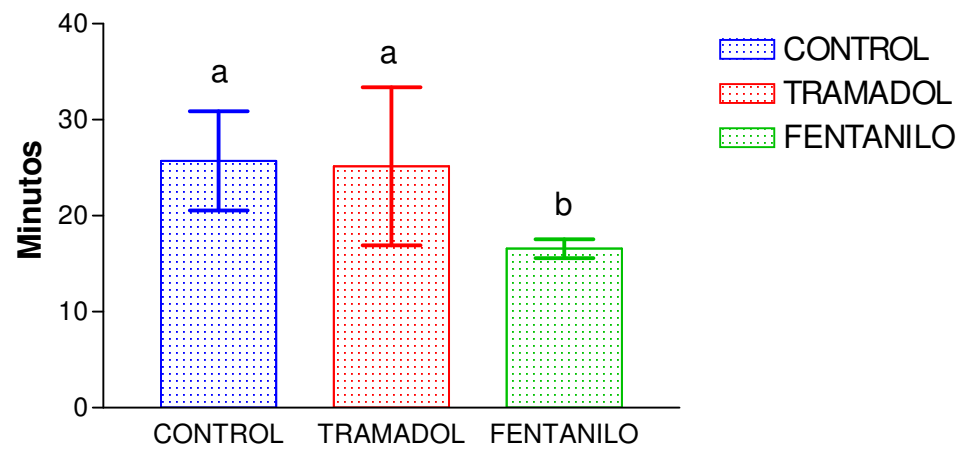


Gráfico N°7: Tiempos de extubación promedio y d.s. obtenidos en el postoperatorio de perras sometidas a ovariectomía, luego de la infusión intraoperatoria de tramadol y fentanilo, durante la anestesia con isoflurano (n=7).

6.2.6 Tiempo de recuperación

El tiempo de recuperación logró ser estadísticamente significativo al realizar el análisis entre grupos ($P < 0.05$).

Los animales que fueron infundidos durante la cirugía con fentanilo demostraron tener un tiempo de recuperación significativamente menor al ser comparados con el grupo control ($P < 0.01$).

No existieron diferencias significativas ($P > 0.05$), al comparar entre si los grupos tramadol y control.

Los tiempos de extubación en perras anestesiadas con isoflurano e infundidas con tramadol y fentanilo, se representan en el siguiente gráfico (Gráfico N°8).

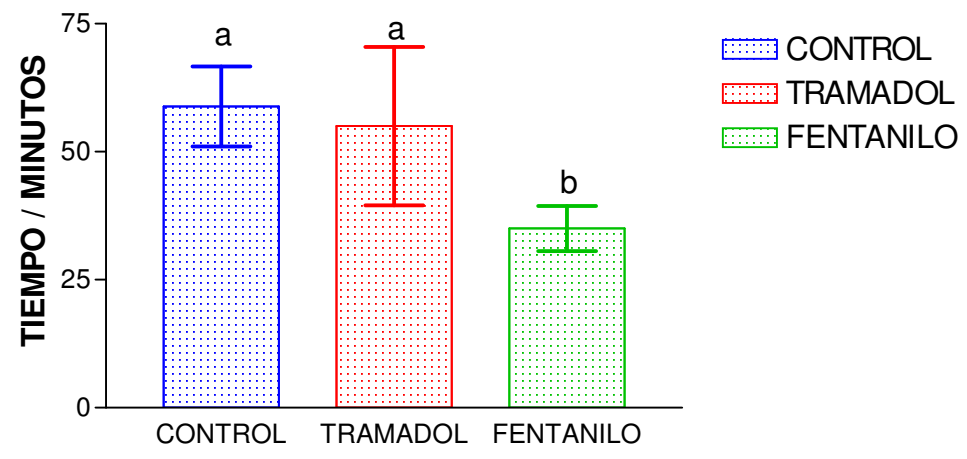


Gráfico N°8: Tiempos de recuperación promedio y d.s. medidos en el postoperatorio en perras sometidas a ovariectomía anestesiadas con isoflurano, a quienes se les infundió tramadol y fentanilo (n=7).

6.3 Variables cualitativas

6.3.1 Reacciones adversas

6.3.1.1 Apnea post-inducción

Esta variable se consideró como presente o ausente para los diferentes grupos, no teniendo ninguna relación con la infusión, debido a que la presencia de apneas post-inducción consideraba el periodo anterior a la infusión de uno de los dos fármacos en estudio. Esta reacción se observó en los minutos posteriores a la inducción y todos los animales recuperaron la respiración espontánea por compresión torácica o con la ayuda del ventilador manual (bolsa de reserva). A continuación se grafican estas observaciones (Gráfico N° 9)

	Control	Tramadol	Fentanilo
Presente	1	2	2
Ausente	6	5	5

Tabla 1: Apnea postinducción en perras sometidas a ovariectomía, inducidas con tiopental (n=7).

6.3.1.2 Vocalización

Esta variable fue considerada en el periodo de recuperación post-extubación, en el grupo control la presencia de esta reacción adversa fue de 0%, para el grupo tramadol de un 14.2% y para el grupo fentanilo de un 28.5%. En el siguiente gráfico se muestran los resultados obtenidos (Gráfico N° 10).

	Control	Tramadol	Fentanilo
Presente	0	1	2
Ausente	7	6	5

Tabla N° 2: Vocalización, en perras infundidas con tramadol y fentanilo durante el periodo de recuperación anestésica (n=7).

6.3.1.3 Ritmo cardiaco

No se reportó la presencia de arritmias en el periodo anestésico, sólo en algunos pacientes se observó la presencia de extrasistolías ventriculares las cuales fueron anotadas en la ficha anestésica arrojando los siguientes resultados. Grupo control 28.8%, grupo tramadol 14.2%, grupo fentanilo 0%.

	Control	Tramadol	Fentanilo
Presente	2	1	0
Ausente	5	6	7

Tabla N°3: Extrasistolias ventriculares durante el periodo anestésico, en perras infundidas con tramadol y fentanilo, durante la anestesia con isoflurano (n=7).

6.3.1.5 Otras reacciones adversas

En un solo paciente perteneciente al grupo fentanilo se observó una marcada bradicardia (bajo 60 latidos por minuto), lo cual fue revertido al adicionar Sulfato de atropina 0.04 mg / kg por vía endovenosa durante el periodo anestésico.

En ninguno de los tres grupos se observaron reacciones atribuibles al dolor como son taquicardia, taquipnea y movimientos del animal durante el periodo quirúrgico. Además no se reportaron animales muertos durante el periodo quirúrgico ni en los diez días siguientes a la cirugía.

7. Discusión

7.1 Disminución del aporte de anestésico inhalatorio (Isoflurano).

Durante el periodo anestésico se observó una significativa disminución del aporte anestésico al infundir intraquirúrgicamente cualquiera de los dos agentes analgésicos del estudio, lo cual coincide con lo postulado por Scott y Kehlet (1988), quienes señalaron que al aportar una apropiada dosis de analgésico, se permite disminuir el aporte de depresores no selectivos del sistema nervioso central como son los agentes anestésicos inhalatorios e inyectables, los cuales son la principal fuente de accidentes en el intraoperatorio.

La disminución del aporte de isoflurano al infundir tramadol y al compararlo con el grupo control es de un 35,14% menos, coincidiendo con los resultados obtenidos por De Wolf en ratas en 1999, quien atribuye estos resultados al efecto analgésico del tramadol debido a la afinidad de este fármaco por los receptores opioides μ . Esta afinidad según De Wolf estaría dada por el compuesto activo O-desmetil tramadol (resultado del metabolismo hepático del fármaco), el cual posee una gran afinidad por el receptor opioide μ . El estudio de De Wolf compara el tramadol versus la morfina y según sus resultados el tramadol logra una disminución del aporte de anestésico inhalatorio en ratas menor a la lograda con la morfina y mayor a la obtenida por el grupo control. Esta diferencia en los resultados llevó a De Wolf a la conclusión de que el

tramadol posee una afinidad 6000 veces menor por los receptores μ opioides, al ser comparado con la morfina. En nuestro estudio se compara el tramadol con el fentanilo logrando similares resultados a los obtenidos por De Wolf, debido a que el tramadol disminuye las necesidades de isoflurano en el intraquirúrgico, pero su disminución es significativamente menor a la lograda con el fentanilo, el cual es un agonista de los receptores opioides μ varias veces más potente que la morfina (Otero y *col*, 2004).

Dib Ferreira (2003) reportó la disminución de las necesidades de agentes anestésicos inhalatorios en el periodo transanestésico, al realizar infusión continua de fentanilo en perras sometidas a ovariectomía. La dosis utilizada por Dib Ferreira fue de 30 $\mu\text{g} / \text{kg}$ vía i.v. seguida de una infusión de 0,2 $\mu\text{g} / \text{kg} / \text{min}$ con lo que logró una reducción del 42% en el MAC de isoflurano. Este estudio no pretende realizar una medición efectiva del MAC de isoflurano, sólo pretende observar las diferencias en las necesidades de este agente anestésico para mantener un plano anestésico adecuado. Sin embargo los resultados obtenidos en este estudio se relacionan con los obtenidos por Dib Ferreira y se traducen en una reducción de las necesidades del aporte de isoflurano con respecto al grupo control de un 54.65% menos y con respecto al grupo tramadol de un 19,51% menos.

Además este estudio coincide con los resultados obtenidos por Hellyer y *col.* (2001), quienes observaron una reducción de 52,8% del MAC de isoflurano después de la administración del fentanilo en bolos (10 µg / kg durante 60 segundos) seguido de la infusión continua de (0,3 µg / kg / min). Sin embargo la reducción mayor (54,65%) en este estudio, comparada con los resultados de Hellyer y *col.* (52,8%), se podría deber a la diferente técnica de infusión utilizada, además de que este estudio no representa la disminución del MAC.

Las diferencias observadas al comparar la infusión de tramadol versus fentanilo, se pueden relacionar con la menor afinidad del tramadol con los receptores µ (Dayer y *col.*, 1997; Lehmann, 1997) esta condición puede ser la razón por la cual se reportó un mayor aporte de anestésico promedio en el grupo tramadol en comparación con el grupo fentanilo. Si bien la afinidad por los receptores opioides µ del fentanilo es varias veces superior a la del tramadol (Bamigbade y *col.*, 1998) los resultados en este estudio no muestran una diferencia tan marcada entre estos dos grupos. Esta diferencia menor a la esperada podría relacionarse a que el tramadol es capaz de producir analgesia modulando los mecanismos inhibitorios espinales, al inhibir la recaptación de 5-hydroxitriptamina (5-HT) y norepinefrina en las terminales nerviosas (Budd y Langford, 1999), haciendo del tramadol un fármaco único que produce analgesia a dos niveles (Thurmonn y *col.*, 2003). Esta actividad monoaminérgica del tramadol sinérgica con el agonismo opioide (Folle y *col.* 2001) lo que podría explicar la diferencia entre el grupo fentanilo y el grupo tramadol.

7.2 Variables fisiológicas

No se observaron alteraciones de las variables fisiológicas que comprometieran la vida de los pacientes utilizados en ninguno de los tres grupos en estudio, coincidiendo por lo observado por De Wolff (1999) con tramadol en ratas y por Dib Ferreira (2003) y Bianchi (2003) con fentanilo en similares estudios realizados en perros.

En este estudio a diferencia de lo reportado por Otero y *col.* (2004), no se observó una disminución de la frecuencia cardiaca dosis dependiente. La estabilidad de la frecuencia cardiaca se puede atribuir a la dosis (0.03 mg / kg) y a la técnica utilizada para administrar el fentanilo (infusión), ésto teniendo en cuenta que Otero y *col.* utilizaron el bolo endovenoso intraquirúrgico y la dosis utilizada fue de 0.025 mg / kg. Si tenemos en cuenta que el fentanilo tiene una distribución similar a los tiobarbitúricos (Dossin, 1991) y que en bolos endovenosos se presenta una depresión central de la frecuencia cardiaca atribuida a una estimulación del núcleo central del vago (Reitan y *col.*, 1978; Bianchi, 2003).

La disminución de la frecuencia respiratoria atribuida al grupo fentanilo en comparación con el grupo control y el grupo tramadol no coincide con lo reportado por Dib Ferreira (2003), quien reportó algunos casos de taquipnea, relacionando sus resultados a la sensación dolorosa durante la cirugía ortopédica debido a una baja dosis (0.01 mg / kg / hr) de fentanilo. En este

estudio no se reportó taquipnea, por el contrario se reportó una disminución de la frecuencia respiratoria.

La depresión respiratoria provocada por el fentanilo se debe a su gran afinidad por los receptores opioides μ y a su liposolubilidad provocando una depresión por acción directa con los receptores μ del tallo cerebral (Reisine y Pasternak, 1996).

En los grupos control y tramadol la frecuencia respiratoria se mantuvo constante y sin alteraciones. Coincidiendo con lo reportado por Chew y *col.* 2003 quienes en similar estudio en humanos llegaron a la conclusión que el tramadol no provoca una depresión respiratoria clínicamente relevante. Además estos resultados coinciden con lo descrito por Pereira y *col.* (2001) en perros sometidos a cirugía ortopédica premedicados con tramadol. Pereira y *col.* atribuyen al tramadol, y específicamente a su metabolito O-desmetiltramadol, mínimos efectos sobre la frecuencia respiratoria.

Los tres grupos presentaron hipotermia (menos de 37,9° C). Siendo esta disminución de la temperatura corporal más notoria en los grupos tramadol y fentanilo. La disminución de la temperatura corporal observada en el grupo fentanilo coincide con resultados obtenidos por Otero y *col.* el 2004 quienes al comparar los efectos cardiorrespiratorios del fentanilo en caninos anestesiados

con halotano observaron una disminución de la temperatura corporal, tanto para el grupo control como al grupo que se le adicionó fentanilo.

No se observaron modificaciones de la pulsioximetría ni de la presión de CO₂. A diferencia de lo señalado por Vickers y *col.* 1992 quienes atribuyen a fármacos con agonismo opioide μ un aumento de la presión del CO₂ exhalado.

7.3 Tiempo de extubación

El tiempo de extubación promedio menor observado en el grupo fentanilo, puede ser atribuido al rápido metabolismo que tiene este fármaco, resultado de la rápida redistribución a los compartimentos periféricos y a la captación rápida y extensa por el tejido muscular y graso (Collins, 1997).

Higgins y *col.* (1994) reportaron un tiempo de extubación de 3.5 horas en humanos anestesiados con propofol y que fueron suplementados con dosis en bolos de morfina. Otros estudios afirman que este tiempo puede ser reducido considerablemente al utilizar opioides de rápido metabolismo y por ende corto periodo de acción, como el sulfentanilo y el remifentanilo (Soltész y *col.*, 2003). Los resultados obtenidos en este estudio coinciden con los reportados por Muellejans y *col.* (2003) en un estudio comparativo entre fentanilo y remifentanilo en pacientes humanos anestesiados con propofol. Estos autores reportan un tiempo de extubación menor en los dos grupos, no encontrando diferencias

significativas entre los dos grupos pero si con un grupo control. Si consideramos que el propofol es utilizado en la anestesiología veterinaria por su rápido metabolismo (Thurmon y *col*, 2003), podemos relacionar estos resultados con los obtenidos en este estudio ya que aquí se utilizó anestesia inhalatoria, la cual es eliminada rápidamente por la vía pulmonar (Bau, 2002). Con esto podemos relacionar el rápido metabolismo del fentanilo y del isofluorano con el menor tiempo de extubación obtenido para el grupo al cual se le infundió fentanilo.

Pereira y *col*. 2001 reportaron un tiempo de extubación menor para el tramadol al ser comparado con la morfina, utilizados como premedicación. Los resultados de este estudio muestran diferencias con lo reportado por Pereira y *col*. y éstas pueden ser debidas al periodo en el que fueron utilizados los fármacos (intraquirúrgico) y al elevado periodo de acción de la morfina (6 horas aprox.) (Pereira y *col*., 2001).

7.4 Tiempo de Recuperación

El tiempo de recuperación significativamente menor observado en el grupo fentanilo coincide con la literatura, que señala que el fentanilo en humanos produce una rápida y tranquila recuperación anestésica (Collins, 1997).

Los resultados se pueden deber a que el tiempo de la cirugías promedio fue menor a los 50 minutos, si relacionamos esto con lo señalado por Otero 2004

quien afirma que infusiones prolongadas (más de dos horas) podrían saturar los tejidos “aceptores” del fármaco, como por ejemplo el tejido adiposo, prolongando el periodo de recuperación del paciente. Pero que sin embargo este efecto no es observado en cirugías de 40-90 minutos. (Otero, 2004). Podríamos señalar que en este estudio no se logró la saturación de los tejidos aceptores por lo cual los tiempos de recuperación fueron disminuidos.

Finalmente, si se considera que el fentanilo posee un rápido metabolismo y por ende un corto periodo de acción al igual que el isoflurano que, como se detalla en los antecedentes permite una rápida modificación del plano anestésico y un corto periodo de recuperación anestésico, se puede entonces atribuir a la sumatoria de estos dos efectos el menor tiempo de extubación y de recuperación obtenido en perras que recibieron infusión de fentanilo.

7.5 Reacciones adversas

En el grupo tramadol no se reportó emesis o constipación en ninguno de los 7 pacientes, en comparación con los efectos adversos observados en humanos por Castro y Barreto (2000). Tampoco se reportaron náuseas y emesis durante el periodo de recuperación como los señalados por Chew y col (2003) en un estudio en humanos. Sin embargo los resultados obtenidos coinciden con los resultados de Dib Ferreira y col. en el 2003, quienes no observaron reacciones

adversas durante el periodo anestésico ni durante la recuperación. Además coinciden con los resultados obtenidos por Pereira y *col.* (2001), quienes atribuyen al tramadol efectos analgésicos en caninos durante el intraoperatorio, con mínimos efectos cardiorrespiratorios y sin efectos adversos como los descritos en humanos.

Este estudio coincide con lo observado por Bailey y *col.* en 1987 quienes demuestran algunas de las diferencias significativas en la fisiología y farmacología del fentanilo entre humanos y perros, afirman que dosis que en humanos producen profundas depresiones respiratorias, apnea y anestias de larga duración, en perros no tienen el mismo efecto. En este estudio el grupo fentanilo obtuvo una disminución significativa de la temperatura corporal y de la frecuencia respiratoria, pero no se apreciaron apneas prolongadas y por el contrario la recuperación del paciente fue en un tiempo significativamente menor para el grupo fentanilo comparado con los otros grupos.

Nuestros resultados coinciden con los reportados por Bamigbade y *col.* (1998), quienes al comparar la administración de tramadol en el intra y posquirúrgico con el fentanilo intraquirúrgico y el co-codamol posquirúrgico, demostraron que el tramadol posee similares efectos analgésicos pero menos efectos adversos que la combinación fentanilo-co-codamol.

8. Conclusiones

Con base en los resultados obtenidos se puede concluir que, al realizar la infusión intraoperatoria de tramadol y fentanilo, se logra una disminución de la concentración de anestésico inhalatorio isoflurano necesaria para mantener un adecuado plano anestésico en perras ovariectomizadas. Esta disminución es significativamente mayor para el grupo que recibió fentanilo al ser comparado con el grupo tramadol y el grupo control. Sin embargo el grupo tramadol presenta una disminución también significativa al ser comparado con el grupo control.

Al realizar la infusión intraoperatoria de tramadol y fentanilo durante la anestesia con isoflurano se observan diferencias significativas de las variables cardiorrespiratorias. Todos los grupos presentan hipotermia, siendo ésta más marcada en los grupos tramadol y fentanilo. Además los animales que reciben fentanilo presentan una marcada disminución de la frecuencia respiratoria. Por su parte la infusión intraoperatoria de tramadol no provoca alteraciones considerables de los parámetros cardiorrespiratorios en perras sometidas a ovariectomía.

Existen diferencias en el periodo de recuperación anestésica en perros que reciben la infusión de tramadol y fentanilo durante la anestesia con isoflurano. Esta diferencia se presenta en el grupo que recibe la infusión de fentanilo traducida en una disminución de los tiempos de extubación y recuperación.

9. Bibliografía

1. BAILEY, P. L., PORT, D., McJAMES, S., REINERSMAN, L., STANLEY, T .
1987. Is fentanyl an anesthetic in the dog ?. *Anesth. Analg.* 66 :542-8.
2. BAU MARQUEZ PAMELA. 2002. Monografía. Farmacología del Isoflurano.
Revista MEVEPA. Volumen 15 N° 2 (66) – Abril.
3. BAMIGBADE, T.A., PAES, M., GAYLES, R., FOSTER, M., LANGFORD, R.M.
1996. Does tramadol lighten anaesthetic depth during isoflurane anaesthesia?.
8th World Congress on Pain, IASP Press, Seattle. Abstract 261.
4. BERRY, H. P., COVINGTON, C. E., KATZ A. J., MIASKOWSKI, C. 2001. Pain:
Current Understanding of Assessment, management, and Treatments. *the Joint
Commission on Accreditation of Healthcare Organizations www.jcrinc.com*
December.
5. BIANCHI, E., MELANIE, P., LEONARDI, L., BREGHI, G. 2003. Gestione dell'
analgesia intra-operatoria con fentanyl nel cane. *Atti IX Congres. Naz. S.I.C.V.*
Agripolis-Legnaro.
6. BOTANA, L. M.; LANDONI F.; T. MARTÍN-JIMÉNEZ (eds.) 2002.
Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 1 ed. En español. Mc Graw – Hill
Interamericana de España. Madrid. España.

7. BOOTHE, M. DAWN. 2001. Small Animal Clinical Farmacology and Therapeutics. W. B. Saunders Company. U.S.A.
8. BOSNJAK, Z.L., J.F. KAMPINE. 1983. Effects of halothane, enflurane and isoflurane on the SA node. *Anesthesiology* 58: 314-321.
9. BUDD, L., LANGFORD, R. 1999. Tramadol revisited. *British Journal of Anaesthesia*. 82 (4): 493-5.
10. CASTRO, F., BARRETO, P., GIL, R., VARELA M. 2000. Ensayo clínico controlado, aleatorio, comparativo y a doble ciego para valorar el efecto del tramadol versus placebo, en el tratamiento del dolor posquirúrgico ginecológico. *Rev Soc Esp Dolor*, 7:214-219.
11. CHEW, S.T.H., IP-YAM, P.C., KONG, C.F. 2003. Recovery following tonsillectomy a comparison between tramadol and morphine for analgesia. *Singapore Med J*. Vol 44(6): 296-298.
12. COOLINS, J. VINCENT. 1996. Anestesiología, Anestesia general y regional. Mc Graw – Hill Interamericana de España. Madrid. España.
13. CRUZ, J. IGNACIO. 2001. Recuerdo histórico de la anestesiología veterinaria. *Consulta Difus. Vet.* 9 (78):79-86.

14. DAYER, P., DESMEULES, J., COLLART, L. 1997 Pharmacology of tramadol. *Drugs*, v.53, n.2, p.18-24.
15. DE WOLFF, M. H., LEATHER, H.A., WOUTERS, P. F. 1999. Effects of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of isoflurane in rats. *Br J Anaesth*, London, v.83, n.5, p.780-783.
16. DIB FERREIRA, ISABELLA; NASCIMENTO, JR. AMARY; NEVES SOARE, H. JOÃO; OTERO A. FABIO; FILHO M. FIRMINO. 2003. Redução da concentração alveolar mínima (CAM) em cães anestesiados com isoflurano associado a fentanila. *Acta Scientiae Veterinariae*. 31(1): 13- 19.
17. DOSSIN, O. 1991. The Veterinarian's Responsibility: Assessing and Managing Acute Pain in Dogs and Cats. Part II. Vol. 13 N° 6, June 1991.
18. ENGELHARDT T, STEEL E, JOHNSTON G. 2002. Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy. A comparison with morphine. *Paediatr Anaesth*. 12:834-5.
19. FLORES, E.; CATTANEO, G. 2001. Técnicas anestésicas inyectables de uso actual II: Anestésicos inyectables. *Monografías Med. Vet.* 21 (1) 40-54.
20. GARROD, L.; WETMORE L. 1999. Anesthetic Agent in Trauma Patients. Vol. 21. N°9 September.

21. HELLYER, W. PETER; GAYNOR S. JAMES. 1998. Acute Postquirurgical Pain in Dogs and Cats. Vol. 20, N° 2 February.
22. HELLYER P. W., MAMA K. R., SHAFFORD H. L., WAGNER A. E. & KOLLIAS-BAKER C. 2001. Effects of Diazepam and Flumazenil on Minimum Alveolar Concentrations for Dogs Anesthetized With Isoflurane or a Combination of Isoflurane and Fentanil. *American Journal of Veterinary Research*. 62: 555-560.
23. HIGGINS TL, VARED J-P, ESTAFANOUS FG, COYLE JP, KO HK, GOODALL DB. 1994. Propofol versus midazolam for intensive care unit sedation after coronary artery by pass grafting. *Crit Care Med*, 22:1415–1423.
24. IBANCOVICH, C. JOSE ANTONIO. 2003. VIII curso internacional MEVEPA. Tome. Chile.
25. ILKIW J. E., PASCOE P. J., HASKINS S. C., PATZ J. D. & JAFFE R. 1993. The Cardiovascular Sparing Effect of fentanyl and Atropine, Administered to Enflurane Anesthetized Dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 58: 248-253.
26. LEHMANN, K.A. 1997. Tramadol in acute pain. *Drugs*, v.53, n.2, p.25-33, 1997.

27. LEHMANN, K. A., HORRICH, G. HOECKLE, W. 1985. The significance of tramadol as an intraoperative analgesic. A randomized double-blind study in comparison with placebo. *Anaesthetist*, v. 34, n.1, p. 11-19.
28. MAMA, R. K., STEFFEY P. E. 2004. Use of opioids in anesthesia practice. *Anesth. Analg.* 64 :541-7.
29. MUELLEJANS, B., LÓPEZ, A., CROSS, M., BONOME, C., MORRISON, L. KIRKHAM, A. 2003. Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial (ISRCTN43755713). *Critical care*. 8: R1-R11.
30. MUIR, W.; HUBBELL J. 2001. Manual de anestesia veterinaria. 3° ed. Ediciones Harcourt S.A. Madrid. España.
31. NEIRA, F., ORTEGA-GARCIA, J. L. 2002. ¿Nuevos opioides en el tratamiento del dolor crónico. *Rev. Soc. esp. Dolor*. Vol. 9, N° 7: 421-422.
32. OTERO, E. PABLO. 2004. Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales. 1 ed., Inter-Medica. Buenos Aires, Argentina.
33. OTERO, PABLO; JACOMET, L.; PISERA, D.; REBUELTO, M.; HALLU, R. 2004. Estudio preliminar de los efectos cardiorrespiratorios del fentanilo en caninos anestesiados con halotano. *Arch. Med. Vet.*

34. PARAVICINI, D.; ZANDER, J.; HANSEN, J. 1982. The effects of tramadol on haemodynamics and blood gases in early postoperative phase. *Anesthesist*. 31:611-614.
35. PEÑA G. 1999. evaluación clínica de la acción anestésica de la asociación tiletamina-zolazepam, en dosis única o readministrada, en perros premedicados con acepromacina y atropina. Tesis de pregrado. Universidad Austral de Chile.
36. PEREIRA, A., CORRÊA, C., FARIA, R., DIAS DE LIMA, S. 2001. Morfina ou tramadol como medicacao pré-anestésica em caes submetidos a cirurgia ortopédica. *Ciência Anim Bras*, v.1, supl, p.192.
37. REISINE, T. M., G. PASTERNAK. 1996. Analgésicos Opioides y sus antagonistas. En Goodman y Gilman (eds.). Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9 ed. McGraw-Hill, Interamericana.
38. REITAN, J.A., K.B. STANGERT, M.L. WYMORE, R.W. MARTUCCI. 1978. Central vagal control of fentanyl induced bradycardia during halothane anesthesia. *Anesth. Analg.* 57: 31-36.
39. RODRIGUEZ, M.; YERA, JORGE LUIS; AMORES, TANIA; SQUIRES EGTBERT; GULLEN, MADELEN. 2003. Empleo de tramadol como analgesia preventiva. *Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación*. 2 (2): 26-30.

40. SCOTT, N.B., Y.H. KEHLET. 1988. Anestesia regional y morbilidad quirúrgica. *British Journal of Surgery* 75: 299-304.
41. SHAFFORD, L. HEIDI; LASCELLES, B. DUNCAN; HELLYER, W. HELLYER. 2001. Preemptive analgesia: managing pain before it begins. *Veterinary Medicine*
42. SMITH, S. HOWARD. 2003. Miscellaneous analgesic agents: tramadol. *Drugs for pain*. By Hanley & Belfus, inc. U.S.A.
43. SOLTÉSZ S., BIEDLER A., SILOMON M., SCHOPFLIN I., MOLTER G.P. 2001. Recovery after remifentanyl and sufentanyl for analgesia and sedation of mechanically ventilated patients after trauma or major surgery. *Br J Anaesth*, 86:763-768.
44. THURMON, J. C.; W. J. TRANQUILLI; G. J. BENSON. 2003. Fundamentos de Anestesia y Analgesia en Pequeños Animales. Lippincott Williams & Wilkins Inc. Philadelphia. U.S.A.
45. VALLE, M., GARRIDO, M.J., PAVON, J.M., et al. 2000. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-desmethyltramadol and (-)-O-desmethyltramadol, in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* v.293, n.2, p.646-653.

46. VICKERS, M.D., O'FLARERTY, D., SZEKELY, S.M. 1992. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia*, v.47, n.4, p.291-296.

47. WILDER-SMITH, C.H., WILDER-SMITH, O.H., FARSCHTSCHIAN, M., et al. 1998. Preoperative adjuvant epidural tramadol: the effect of different doses on postoperative analgesia and pain processing. *Acta Anaesthesiol Scand*, v.42, n.3, p.299-305.

48. ZAMORA, AIDA; LOPEZ, MARTA SOFIA; GONZÁLEZ, JORGE; INFANTE, ROSA; VALEDON, MAYDELE. 2004. Analgesia intraarticular postoperatoria con bupivacaina, fentanilo y la combinación de ambos en cirugía artroscópica ambulatoria de rodilla. *Revista cubana de anestesiología y reanimación*. 3 (2):26-32.

10. Anexos

Anexo N°1

Porcentajes promedios del aporte de isofluorano para los tres grupos en estudio (n=7).

Animal	Control	Tramadol	Fentanilo
1	2.5	2	1.8
2	3.46	1.9	1.6
3	3.5	2.8	1.8
4	4	1.8	1.1
5	2.6	2.2	1.2
6	3.46	1.9	1.9
7	3.8	2.5	1.2

Anexo N°2:

Frecuencias cardiacas promedio para los tres grupos en estudio(n=7)

Animal	Control	Tramadol	Fentanilo
1	139.30	124.80	112.30
2	126.8	113.8	124.7
3	125.8	127.3	85.2
4	107.8	109.4	134.0
5	111.3	100.9	109.1
6	139.3	114.1	115.25
7	126.0	129.1	105.1

Anexo N° 3:

Frecuencias respiratorias promedio para los tres grupos en estudio (n=7).

Animal	Control	Tramadol	Fentanilo
1	15.30	9.180	11.50
2	12.00	10.400	8.40
3	11.00	12.200	7.50
4	15.20	14.500	7.60
5	12.50	16.070	5.10
6	11.00	11.000	9.80
7	15.20	13.300	9.60

Anexo N°4:

Temperatura corporal promedio para los tres grupos en estudio (n=7).

Animal	Control	Tramadol	Fentanilo
1	37.60	36.30	35.80
2	37.40	36.80	35.80
3	37.40	35.80	35.50
4	37.10	35.80	36.20
5	37.40	36.10	36.80
6	37.40	36.10	36.60
7	37.10	37.40	35.20

Anexo N°5:

Tiempo de extubación para los tres grupos en estudio (n=7).

Animal	Control	Tramadol	Fentanilo
1	32.0	15.0	17.0
2	15.0	22.0	18.0
3	27.0	30.0	16.0
4	27.0	15.0	17.0
5	26.0	37.0	15.0
6	26.0	30.0	16.0
7	27.0	27.0	17.0

Anexo N°6:

Tiempo de recuperación para los tres grupo en estudio (n= 7).

Animal	Control	Tramadol	Fentanilo
1	65.0	55.0	30.0
2	60.0	25.0	35.0
3	55.0	45.0	40.0
4	65.0	60.0	42.0
5	67.0	65.0	32.0
6	45.0	67.0	34.0
7	55.0	68.0	32.0

11. Agradecimientos

- Al señor, Oscar Fuentes, por ser mi mentor durante todos estos años y por ser un gran padre.
- A mis hermanas y sobrinos por tener la paciencia de tener un hermano y tío ausente, durante todos estos años de estudio.
- Al la señorita Jenny Ruedlinger, por el apoyo prestado para la realización de este trabajo y además por ser mi gran compañía durante todos estos años.
- A mis compañeros y amigos: Paulo Salinas, Mario Mendoza, Roberto Mosquera y Alejandro Rojas, por su incondicional apoyo en la realización de este trabajo y por aquellos detalles que fortalecen la amistad.
- Al doctor Jorge Meyer, por ser un muy buen amigo y por su enorme apoyo durante todos mis años de estudio y durante la realización de este trabajo.
- Al doctores Marcelo Flores, Gabriel Peña y Ángela Olavarria, por su enorme apoyo y consejos ya sea en la realización de este trabajo, como para hacer de mi una mejor persona y un gran profesional.

- Al doctor Roberto Matamoros, por su valiosa y desinteresada ayuda para la realización de este trabajo y además por sus valiosos consejos.

- A la señora Dina Standen, por su enorme apoyo y sus sabios y valiosos consejos.