



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA INTRA Y
POSTQUIRÚRGICA DE METADONA, MORFINA Y TRAMADOL EN GATAS
SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA**

Alejandra Belén Bascuñán Cuevas

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESORA GUÍA: DRA. MARIELA LORENA GOICH VIVAR
HOSPITAL CLÍNICO VETERINARIO UNIVERSIDAD DE CHILE, SEDE BILBAO

SANTIAGO, CHILE

2017



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE CIENCIAS VETERINARIAS

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA ANALGÉSICA INTRA Y
POSTQUIRÚRGICA DE METADONA, MORFINA Y TRAMADOL EN GATAS
SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA**

Alejandra Belén Bascuñán Cuevas

Memoria para optar al Título
Profesional de Médico Veterinario
Departamento de Ciencias Clínicas

Nota final

FIRMA

PROFESOR GUÍA: Mariela Goich Vivar

PROFESOR CORRECTOR: Loreto Muñoz Arenas

PROFESOR CORRECTOR: Cristian Torres Mendoza

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera agradecer desde lo más profundo de mi alma a mi profesora guía, Dra. Mariela Goich, por toda su ayuda, apoyo y orientación en el desarrollo de esta tesis y por haberme mostrado el hermoso camino del manejo del dolor y anestesia en los animales.

A la Dra. Alessandra Gasparini por su buena disposición en la realización de cada cirugía.

Al Dr. Patricio Faúndez por permitirnos y apoyarnos en el desarrollo del estudio en el hospital y por ayudarnos en la evaluación de las pacientes participantes.

A todo el personal veterinario del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Bilbao, por su valiosa ayuda sobre todo en el manejo de las pacientes en cada toma de muestra, toma de presión y temperatura. También al personal administrativo que ayudó en la coordinación de las evaluaciones y cirugías de cada felina.

A la Dra. Carolina Escobar y todo el personal del Laboratorio HQ Diagnostic, por su colaboración permitiendo el uso de sus dependencias para el procesamiento de las muestras para la medición de cortisol.

Al Dr. Joaquín Araos por su ayuda con las estadísticas.

A todas las personas que confiaron en nosotros participando con sus gatitas.

Y a mi familia (incluyendo a mi gato Kazu), por su apoyo incondicional a lo largo de toda la carrera.

RESUMEN

Los objetivos de este estudio fueron comparar la eficacia analgésica intra y postquirúrgica, de la metadona, morfina y tramadol, y describir los efectos adversos observados al utilizarlos como premedicación en gatas sanas sometidas ovariohisterectomía electiva. Éste fue un estudio prospectivo, aleatorio y ciego, donde participaron 30 gatas, que fueron asignadas a uno de los grupos en estudio (n=10): metadona (0,2 mg/kg IM), morfina (0,2 mg/kg IM) o tramadol (3 mg/kg IM). La analgesia intraquirúrgica se evaluó según variaciones en la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y a través de los requerimientos de isoflurano. La analgesia postquirúrgica se evaluó mediante la escala multidimensional de la UNESP-Botucatu, glicemia y cortisol pre/postquirúrgicos.

En el intraquirúrgico, la mayoría de los animales requirió rescate, sin diferencias entre grupos en la necesidad de rescate analgésico. En la evaluación postquirúrgica, un 27% de los animales requirió rescate, no encontrándose diferencias en los puntajes de la escala de dolor, requerimientos de isoflurano ni en la glicemia entre grupos. El cortisol postquirúrgico fue mayor en el grupo metadona que en el grupo tramadol ($p < 0,05$). Respecto a los efectos adversos, destacan la bradicardia y los vómitos en el grupo morfina, disforia/euforia en los grupos metadona y morfina, e hipertermia en los 3 grupos en estudio.

Los tres fármacos estudiados generaron una analgesia intraquirúrgica insuficiente en un gran porcentaje de las pacientes y una analgesia postquirúrgica adecuada en la mayoría de las pacientes, sin producir efectos adversos significativos cardiovasculares y respiratorios.

ABSTRACT

The aims of this study were to compare the intraoperative and postoperative analgesic efficacy of methadone, morphine and tramadol administered as premedication in healthy cats undergoing elective ovariohysterectomy and to describe any adverse effect that could have been observed. This was a prospective, randomized and blind study. 30 client-owned female cats were assigned into three groups (n=10): methadone (0,2 mg/kg IM), morphine (0,2 mg/kg IM) or tramadol (3 mg/kg IM). Intraoperative analgesia was assessed through the measurement of heart rate, blood pressure, respiratory rate and isoflurane requirement. Postoperative analgesia was assessed using the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale and comparing preoperative and postoperative blood glucose and cortisol levels.

During the intraoperative period, most cats needed rescue analgesia. There were no differences between groups in the frequency of rescues. Regarding postoperative analgesia, 27% of cats needed rescue analgesia, without difference between groups in pain scores, isoflurane requirements nor glycemia. Postoperative cortisol was higher in methadone than in tramadol group ($p < 0,05$). The outstanding adverse effects observed during the study were bradycardia and vomiting in morphine group, euphoria/dysphoria in methadone and morphine groups, and post-anesthetic hyperthermia in all three groups.

The three opioids produced inadequate intraoperative analgesia in a high percentage of cats, and produced a similar and adequate postoperative analgesia in most of the cats without producing significant cardiovascular and respiratory adverse effects.

INTRODUCCIÓN

Los gatos muchas veces no reciben la analgesia adecuada y dentro de las causas para que esto ocurra está la dificultad para reconocer el dolor en esta especie, ya que las conductas que manifiestan asociadas a dolor pueden ser confundidas con miedo o estrés (Rodan y Heath, 2015). Existen maneras objetivas de evaluar el dolor en gatos, como son la medición de glicemia y cortisol, valores que pueden aumentar en presencia de dolor, al ser considerado como un factor estresante (Martins *et al.*, 2010). Sin embargo, ya que el cortisol puede aumentar por cualquier evento estresante, su medición no debe utilizarse como único método para medir dolor en gatos, sino que debe utilizarse en combinación con otros métodos, como son los que evalúan cambios en el comportamiento del animal, dentro de los cuales están las escalas de dolor (Robertson, 2015).

Se han descrito una serie de efectos negativos del dolor como una reducción en el consumo de alimento, alteración en la función respiratoria y retardo en la recuperación anestésica, retardo en la cicatrización de heridas, hipersensibilización central/periférica y estados crónicos de hiperalgesia, aumento en el desarrollo de metástasis luego de la remoción de un tumor (Hammond *et al.*, 2008), disminución de la motilidad gastrointestinal, estrés, agresión, entre otros (Berry, 2015). Esto enfatiza la necesidad de poder reconocer y tratar el dolor en esta especie, sumado a razones éticas y de bienestar animal.

Los opioides son fármacos comúnmente utilizados para el manejo del dolor, dentro de los cuales la morfina, la metadona y el tramadol, son parte de los protocolos utilizados en felinos. La morfina es el principal alcaloide derivado del opio y el agonista opioide con el cual se comparan todos los demás opioides (Epstein, 2015). El metabolito activo que colabora en la analgesia es la morfina-6-glucurónido, producido por conjugación con ácido glucurónico. Los gatos son deficientes de la enzima UDP-glucuroniltransferasa, enzima encargada de este proceso, por lo que la morfina puede ser menos efectiva en esta especie (Hammond *et al.*, 2008). Stanway *et al.* (2002), compararon la analgesia postoperatoria de la morfina con la de la buprenorfina usada vía intramuscular en gatos, obteniendo una mejor analgesia con buprenorfina por sobre la analgesia inducida por morfina, hasta por 180 minutos después de la cirugía. En relación a la metadona, ésta tiene una potencia y eficacia similar a la morfina (Hammond *et al.*, 2008) y además de generar analgesia

actuando sobre el receptor opioide μ , actúa como antagonista en el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Slingsby *et al.*, 2015). Diversos estudios han demostrado que es un analgésico efectivo para utilizar en el protocolo de premedicación tanto en ovariectomía, como en la orquiectomía en gatos (Bortolami *et al.*, 2012; Slingsby *et al.*, 2015). Respecto al tramadol, éste ejerce su acción analgésica como agonista en el receptor μ , principalmente a través de su metabolito activo O-desmetiltramadol y además genera analgesia inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina (Kukanich y Wiese, 2015). Se ha descrito que el tramadol puede generar analgesia adecuada para ovariectomía en gatas (Evangelista *et al.*, 2014). Sin embargo, en otro estudio, 5 de 10 gatas sometidas al mismo procedimiento, necesitaron analgesia de rescate (Brondani *et al.*, 2009).

Existen distintos efectos adversos atribuidos al uso de opioides en gatos, dentro de los cuales están bradicardia, depresión respiratoria, náuseas, vómitos, constipación, retención urinaria, excitación (con dosis más altas que la dosis clínica) (Hammond *et al.*, 2008) e hipertermia post-anestésica (Bortolami y Love, 2015).

Es importante evaluar alternativas analgésicas, considerando la restricción para la prescripción de opioides por Médicos Veterinarios que existe en nuestro país, según lo determinado por el Reglamento de Estupefacientes del Ministerio de Salud (DS N° 404/1983).

La hipótesis propuesta en este estudio fue que la eficacia analgésica intra y postquirúrgica de la metadona es superior a la de morfina y a la de tramadol.

Este trabajo comparó la eficacia analgésica intra y postquirúrgica de metadona, morfina y tramadol, en gatas sanas sometidas a ovariectomía, debido a que no se han llevado a cabo estudios que comparen el efecto de estos tres opioides, que tienen particularidades farmacológicas en la especie felina. Además se describieron los efectos adversos observados con el uso de estos fármacos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales

El estudio se realizó en gatas sanas y con dueño, sometidas a ovariectomía electiva, de edades entre 6 meses a 7 años, que se encontraban en un estado saludable según el examen físico y exámenes prequirúrgicos sanguíneos (hemograma, tiempos de coagulación, glucosa, creatinina, albúmina, ALT y GGT). Se excluyeron gatas preñadas, agresivas, o con un historial de reacciones adversas a los fármacos que se utilizaron en este estudio. Los propietarios firmaron un consentimiento informado dando la autorización para el procedimiento y la utilización del protocolo (Anexo 3). Los animales no debían haber recibido medicamentos en los últimos siete días antes del estudio.

Las gatas ingresaron al hospital la noche anterior al estudio para aclimatarse y permanecieron en ayuno sólido por 8 horas y de agua por cuatro horas previo a la cirugía.

Diseño experimental

Este estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile (N° 10-2016) (Anexo 4).

Este estudio fue prospectivo, aleatorio y ciego. El número de gatas participantes fue de 30, siendo 10 gatas por grupo experimental. Las gatas fueron asignadas en forma aleatoria para recibir uno de los tres tratamientos en estudio:

- Grupo metadona (MET): Dosis 0,2 mg/kg/IM
- Grupo morfina (MOR): Dosis 0,2 mg/kg/IM
- Grupo tramadol (TRA): Dosis 3 mg/kg/IM

Se consideró como grupo control el grupo morfina, ya que es considerado el opioide “*gold standard*” con el que se comparan los demás opioides (Hammond *et al.*, 2008). Por razones éticas y humanitarias, no se incluyó un grupo sin analgesia.

Protocolo

Previo al procedimiento las gatas fueron sometidas a una evaluación basal con la escala de la UNESP-Botucatu (Brondani *et al.*, 2014) (Anexo 1), para evaluación de dolor. Este valor corresponde al tiempo 0 (Pain T0). Posteriormente se midieron las siguientes variables

fisiológicas basales: frecuencia cardíaca (por fonendoscopio), frecuencia respiratoria (por observación), presión arterial (a través de *doppler*) y temperatura (con termómetro digital), valores que corresponden al tiempo de medición 0 de las variables fisiológicas (T0). Posterior a esto se tomó una muestra de sangre (2 ml) a través de una punción en la vena safena interna, la que fue centrifugada por 10 minutos a 3000xg y congelada a -20° C, para la medición de cortisol basal (Cor T0) a través del método de ELISA (FELINE Cortisol ELISA Test Kit. Endocrine Technologies, Inc.). Con la muestra también se midió glicemia mediante un glucómetro (OneTouch® UltraMini®), valor correspondiente al tiempo Glu T0.

En la premedicación se administraron los fármacos en estudio, los cuales fueron cargados en jeringas con una etiqueta para que el observador no conociera el volumen que se administró ni el fármaco administrado, el que se inyectó por vía intramuscular. Luego se evaluó el grado de sedación mediante la escala de Biermann *et al.* (2012) (Anexo 2), a los 20 minutos postinyección. Posterior a la evaluación de sedación se posicionó un catéter (22G) en la vena cefálica y se comenzó una fluidoterapia con Ringer lactato a una velocidad de 10 ml/kg/hr.

Se realizó la inducción anestésica con propofol, con la dosis a efecto necesaria para realizar la intubación endotraqueal. La anestesia se mantuvo con isoflurano, con 100% de oxígeno (con un flujo de 400 ml/kg/min) en un circuito de no reinhalación, con una fracción espirada entre 1,0-2,0% según signos de profundidad anestésica.

El monitoreo intraquirúrgico fue llevado a cabo a través de un monitor multiparámetro (General Electric B40), con el cual se obtuvo frecuencia cardíaca (FC), ritmo cardiaco, saturación de oxígeno (SpO₂), frecuencia respiratoria (FR) y *end-tidal* CO₂ (EtCO₂). La presión arterial sistólica (PAS) se midió a través del método *doppler* (LifeDop® 150 Series). El *end-tidal* Iso (Et-Iso) fue monitoreado mediante un capnógrafo con monitor de concentración de gases anestésicos (Dräger Vamos plus). Los registros se hicieron desde la inducción cada cinco minutos, hasta la extubación. Se registraron para análisis estadístico y para evaluar la necesidad de analgesia de rescate, las variables fisiológicas descritas previamente, obtenidas en cinco momentos quirúrgicos: T1, postinducción y previo a la cirugía; T2, momento de la incisión en piel; T3, momento de la ligadura del primer ovario;

T4, momento de la ligadura del segundo ovario; T5, momento de la ligadura del cérvix. En los animales que presentaron un incremento en dos de sus variables (FC-FR-PAS) de más de un 20% en alguno de estos momentos quirúrgicos, se incrementó la fracción vaporizada de isofluorano en 0,5% (Bellini *et al.*, 2015). Si las constantes permanecieron incrementadas por más de cinco minutos, a pesar del aumento del isofluorano, se administró fentanilo a 2,5-5 µg/kg por vía endovenosa como analgesia de rescate. Cabe señalar que en los casos donde hubiese aumentado la FC y la FR, pero la PAS se mantuviese cercana al rango inferior, 90 mmHg o menos (Brodbelt *et al.*, 2015), no se utilizó fentanilo como analgesia de rescate por el riesgo de generar hipotensión.

Las cirugías fueron realizadas por la línea media y ejecutadas por el mismo cirujano. Posterior a la última evaluación, cada paciente recibió una dosis de meloxicam a 0,2 mg/kg, por vía subcutánea (SC).

La información que se obtuvo de cada paciente fue registrada en una ficha diseñada para este propósito (Anexo 5).

Efectos adversos

Se describió la aparición de efectos adversos desde la premedicación hasta la finalización de las observaciones, en términos de frecuencia de presentación en el pre y postquirúrgico, como náuseas, vómitos, convulsiones, disforia, excitación, hipertermia post-anestésica, etc. Se registraron las variables (FC, FR, PAS, EtCO₂) en los tiempos descritos anteriormente, para su posterior análisis descriptivo y se compararon estas variables entre los tiempos T0 y T1 para su análisis estadístico. Para el caso específico de una posible hipertermia post-anestésica, se registró la temperatura rectal en el periodo postquirúrgico, después de cada evaluación de dolor.

Evaluación del dolor postquirúrgico

La evaluación del dolor fue realizada por la alumna encargada de la memoria, la cual pasó por un periodo de entrenamiento de un mes, previo al estudio. Los momentos de la evaluación con la escala multidimensional de Brondani *et al.* (2014) fueron 1 hora luego de finalizada la cirugía (desde la extubación), dos, cuatro y seis horas postquirúrgicas (Post 1-2-4-6). Cuando las gatas tuvieron un puntaje superior a siete (rango de 0-30), se les

administró el mismo fármaco que recibió en la premedicación, a la misma dosis y vía, como analgesia de rescate.

A las tres horas postquirúrgicas, se extrajo otra muestra de 2 ml de sangre para realizar una segunda medición de cortisol (Cor T1), muestra que también fue centrifugada por 10 minutos a 3000xg y congelada a -20°C, para su posterior análisis y se midió también glicemia (Glu T1) con la misma muestra de sangre.

Análisis de resultados

La analgesia intraoperatoria se evaluó a través de la necesidad de rescate analgésico (por variación de las variables fisiológicas) en términos de frecuencia y también a través de los requerimiento de isoflurano intraquirúrgico, medido a través de la Et-Iso, entre grupos en los distintos tiempos (T1, T2, T3, T4, T5).

Para el caso de la analgesia postoperatoria, se compararon los puntajes obtenidos con la escala de evaluación de dolor de Brondani *et al.* (2014) dentro de grupos en los distintos tiempos comparándolos con el puntaje basal (Pain T0) y entre grupos dentro de un mismo tiempo. Los puntajes posteriores a la analgesia de rescate en las gatas que lo requirieron no fueron utilizados para las comparaciones. La frecuencia de analgesia de rescate fue comparada entre los distintos grupos.

Los niveles de glicemia y cortisol se compararon dentro de cada grupo y entre grupos en los tiempos Glu T0 y Glu T1, y Cor T0 y Cor T1. No se utilizaron los valores de las gatas a las que se les administró analgesia de rescate de forma previa a la toma de muestra de sangre (3 horas postquirúrgicas).

Los efectos adversos (vómitos, salivación, convulsiones, disforia, excitación, hipertermia post-anestésica, etc.) se describieron en términos de frecuencia de presentación.

Para evaluar los efectos adversos cardiovasculares y respiratorios, se compararon los valores obtenidos de las variables FC, FR y PAS de cada grupo entre los tiempos T0 y T1, y se compararon también entre grupos en los mismos tiempos descritos y además se comparó el EtCO₂ entre grupos en los cinco tiempos intraquirúrgicos.

En análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa computacional Prism 7 (GraphPad Software). La distribución de los datos fue evaluada mediante la prueba

D'Agostino-Pearson. Los datos con una distribución normal fueron comparados con ANOVA y análisis *post hoc*, mientras que los datos que no presentaron una distribución normal fueron comparados a través de Kruskal-Wallis con análisis *post hoc*. Las excepciones fueron las comparaciones de glicemia y cortisol dentro de grupos, análisis que fue realizado mediante el test de Wilcoxon, y las comparaciones de las frecuencias de analgesia de rescate, las que se analizaron mediante la prueba de Chi cuadrado. Las diferencias estadísticamente significativas, se establecieron con $p < 0,05$. Los resultados se expresaron como mediana [rango intercuartil] o como media \pm desviación estándar.

RESULTADOS

Caracterización de la población

Participaron en el estudio un total de 30 gatas sanas: 29 domésticas de pelo corto y una gata de raza Persa, con una mediana de peso de 2,8 [2,6-3,2] kg y una edad de 6,5 [6-13] meses. Las medianas y rangos intercuartiles de los pesos en los grupos MET, MOR y TRA fueron 2,95 [2,58-3,38]; 2,65 [2,5-3]; 2,9 [2,6-3,55] kg, respectivamente. Respecto a las medianas de las edades por grupo fueron de 6 [6-10,75] meses; 6,5 [6-17,25] meses y 8,5 [6-25,5] meses para los grupos MET, MOR Y TRA, respectivamente.

Luego de la administración de los fármacos en la premedicación, se evaluó la presentación de sedación. En el grupo MET se observó sedación manifiesta (puntaje 3 en escala del 0 al 5) en 1/10 pacientes, no observándose sedación en el resto. Se observó sedación leve (puntaje 1 en escala del 0 al 5) en 2/10 y 5/10 pacientes del grupo MOR y TRA, respectivamente, no evidenciándose sedación en el resto de las pacientes. Para la inducción anestésica, las dosis usadas de propofol expresadas como media \pm desviación estándar para los grupos MET, MOR y TRA fueron de $7,4 \pm 2,17$ mg/kg; $8,98 \pm 2,31$ mg/kg y $7,72 \pm 3,07$ mg/kg; respectivamente, diferencias que no fueron significativas.

Analgesia intraquirúrgica

En el periodo intraquirúrgico, 23/30 gatas requirieron analgesia de rescate, en alguno de los tiempos evaluados. La frecuencia de analgesia de rescate fue de 8/10, 6/10 y 9/10 para los grupos MET, MOR y TRA, respectivamente, no encontrándose diferencias significativas entre grupos (Figura 1). En la figura 2 se observa la distribución de los rescates en los

distintos tiempos, siendo T2 el momento de la incisión en piel, donde se observan los primeros rescates, que se mantienen hasta T5 (ligadura de cérvix). Cabe destacar, que hubo 5/30 gatas que necesitaron más de un rescate intraquirúrgico. De estas 5 gatas, 4 corresponden al grupo MET y 1 al grupo TRA. Al comparar las dosis de fentanilo utilizadas por grupo para analgesia de rescate, no se encontraron diferencias significativas siendo las medianas 3,1 [2,5-5] $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el grupo MET; 2,5 [2,18-2,5] $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el grupo MOR y 2,5 [2,5-2,5] $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el grupo TRA.

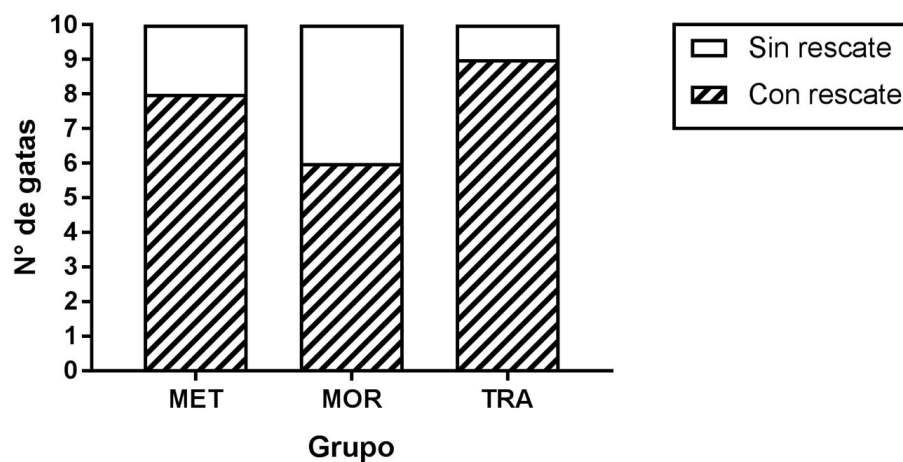


Figura 1. Frecuencia de analgesia de rescate intraquirúrgica por grupo de fármaco.

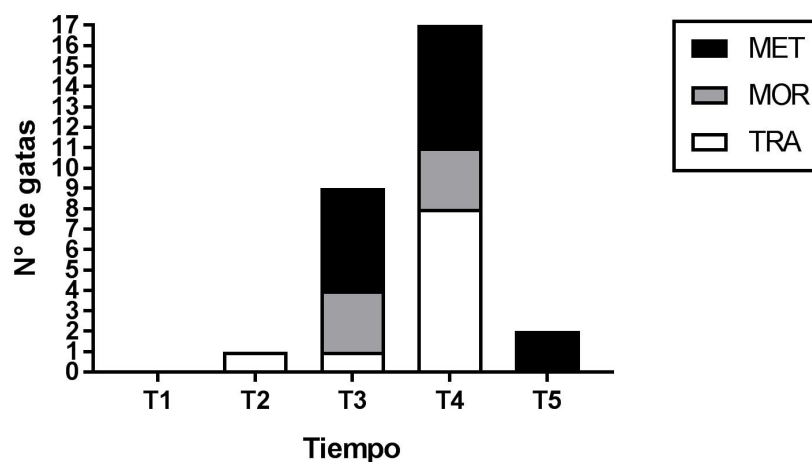


Figura 2. Frecuencia de analgesia de rescate intraquirúrgica por tiempo en los distintos grupos.

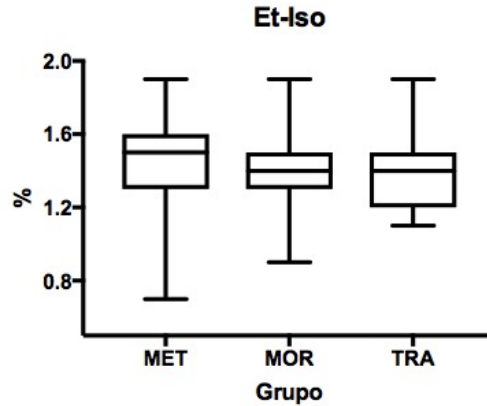


Figura 3. Requerimientos de isoflurano por grupo durante la cirugía, expresados como medianas y rangos intercuartiles del *end-tidal* Iso.

Respecto a los requerimientos de isoflurano, evaluados a través del Et-Iso, no se observaron diferencias significativas entre grupos en los distintos tiempos (Figura 3), siendo la mediana del grupo MET 1,5 [1,3-1,6]%, la del grupo MOR 1,4 [1,3-1,9]% y la del grupo TRA 1,4 [1,2-1,5]%.

Analgesia postquirúrgica

Al comparar los puntajes de la escala de dolor de Brondani *et al.* (2014) no se encontraron diferencias entre grupos en los distintos tiempos (Pain T0, Post 1, Post 2, Post 4 y Post 6) (Figura 4). Dentro de grupos, se observó un aumento en los puntajes de dolor en el grupo MET entre el tiempo Pain T0 (0 [0-0]) y Post 1 (2 [0,25-7]) ($p=0,0167$).

En el periodo postquirúrgico, un total de 7/26 gatas requirieron analgesia de rescate. De estas 7 gatas, 3/9 corresponden al grupo MET, 3/8 al grupo MOR y 1/9 al grupo TRA (Figura 5). Al comparar las frecuencias de rescate analgésico entre grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas. En la figura 6 se puede observar que los primeros rescates ocurrieron en el tiempo Post 1 en el grupo MOR y MET, necesitando rescate analgésico 1 gata de cada grupo mencionado. Los siguientes rescates ocurrieron en el tiempo Post 2, correspondiendo 2 al grupo MET, 2 al grupo MOR y 1 al grupo TRA.

Puntajes escala de dolor Brondani *et al.*, 2014

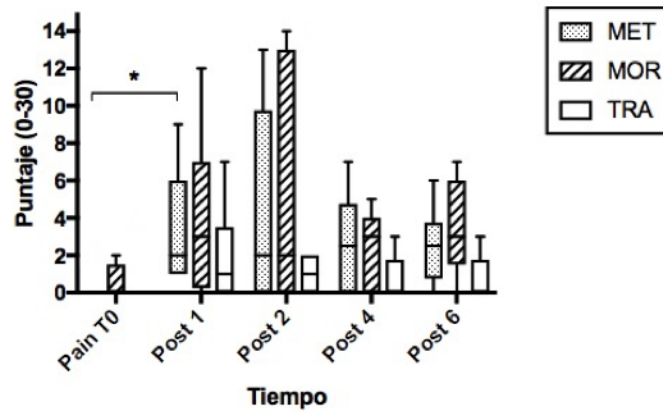


Figura 4. Puntajes de escala de dolor de Brondani *et al.*, (2014) en los distintos tiempos evaluados. *Diferencia estadísticamente significativa en MET entre Pain T0 y Post 1 ($p < 0,05$).

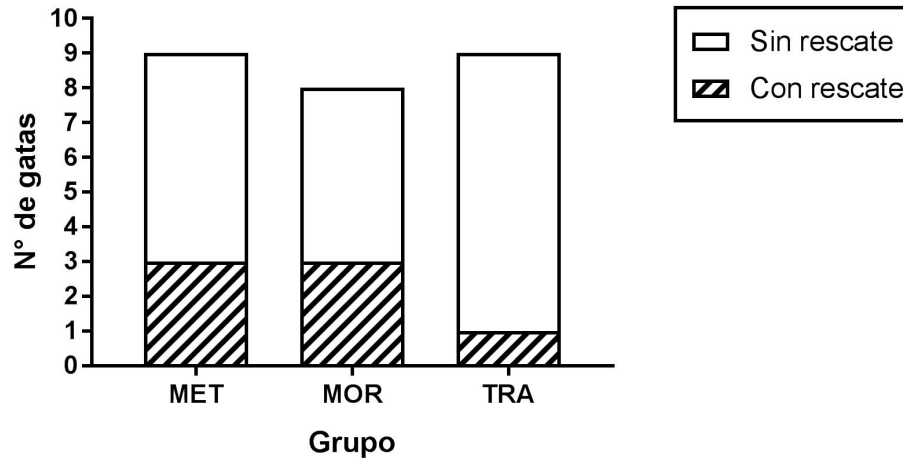


Figura 5. Frecuencia de analgesia de rescate postquirúrgica por grupo de fármaco.

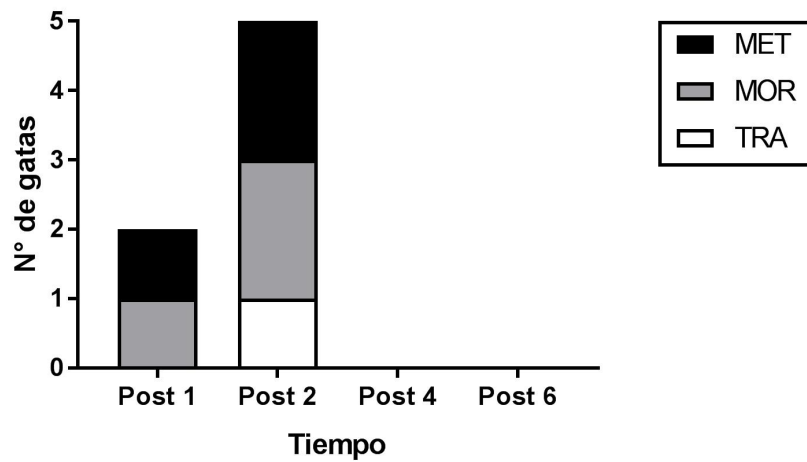


Figura 6. Frecuencia de analgesia postquirúrgica por tiempo en los distintos grupos.

Con respecto a los niveles de glucosa sanguínea, en el grupo MET se observó un incremento en la glicemia en Glu T1 (102,5 [88,25-115,5] mg/dl) en relación a Glu T0 (69,5 [64-72] mg/dl) ($p=0,0312$). En el grupo TRA también se observó un aumento de la glicemia en Glu T1 (105 [92,25-118,5] mg/dl) en comparación con Glu T0 (73 [70,25-100] mg/dl) ($p=0,0156$), mientras que en el grupo MOR no se observaron diferencias en la glicemia en el postquirúrgico, respecto al valor prequirúrgico (Figura 7, A). Al hacer comparaciones entre grupos en los distintos tiempos, no se encontraron diferencias significativas.

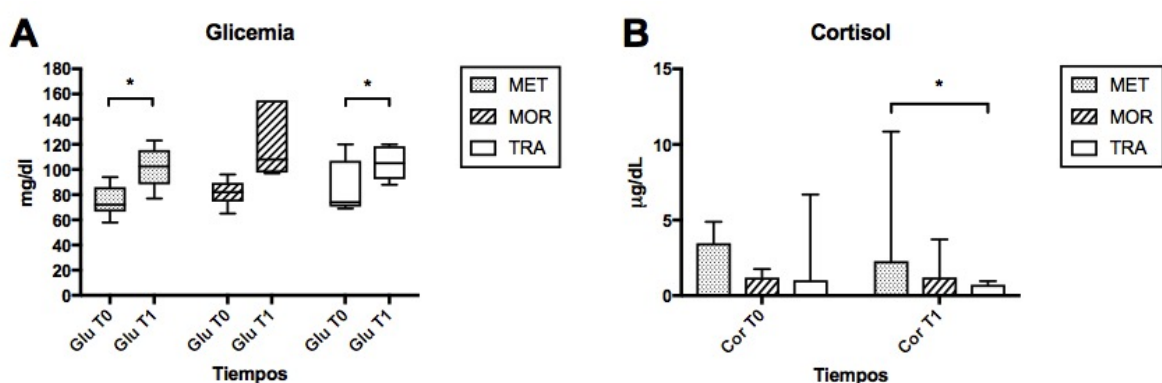


Figura 7. A: Niveles de glicemia (mg/dl) por tiempo en los distintos grupos evaluados. B: Niveles de cortisol ($\mu\text{g/dL}$) por tiempo evaluado en los distintos grupos. *Diferencia significativa ($p<0,05$) entre tiempos en A y diferencia significativa entre grupos MET y TRA en B.

No se observó diferencias en los niveles de cortisol entre los distintos tiempos, dentro de cada grupo. Al comparar los niveles de cortisol entre grupos, MET tuvo valores más altos en relación con el grupo TRA en Cor T1 (2,28 [1,84-10,86] $\mu\text{g/dl}$ vs 0,72 [0,58-0,95] $\mu\text{g/dl}$) ($p=0,0191$) (Figura 7, B), mientras que no se encontraron diferencias en Cor T0.

Efectos adversos

Se evaluaron algunas variables fisiológicas para observar el impacto de la administración de los fármacos en el sistema cardiovascular y respiratorio principalmente, y también registramos efectos misceláneos (náuseas, vómitos, euforia, etc.). Las variables fisiológicas evaluadas fueron frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y frecuencia respiratoria.

Cuando se evaluó la FC, se observó una disminución en todos los grupos en T1 en comparación con T0 ($p<0,05$) (Tabla 1). Al comparar entre grupos, en T1 se observó una

menor FC en el grupo MOR (111,5 [101,5-145,5] lpm), en relación al grupo MET (143,5 [136,3-161,5] lpm) ($p=0,028$). Evaluando si la disminución en la FC tuvo una relevancia clínica, pudimos observar que en el grupo MOR se observó bradicardia en el 50% de las pacientes, tomando como referencia de rango inferior 120 latidos por minuto (lpm) (Brodbelt *et al.*, 2015). Tanto en el grupo MET como el grupo TRA, sólo 1 gata de cada grupo presentó bradicardia en T1.

Tabla 1. Variables fisiológicas registradas en los distintos tiempos (mediana [rango intercuartil]).

	Grupo	T0	T1	T2	T3	T4	T5
<i>FC</i> (lpm)	MET	196 [186-212]	143,5 [136,3-161,5]a*	134,5 [123-157,5]	194,5 [181,8-199]	194 [173,8-212,8]	182,5 [161,3-195,3]
	MOR	202 [181-216]	115,5 [101,5-145,5]b*	124,5 [108,3-172]	180,5 [151-200,5]	180 [167,8-203,5]	171,5 [158,3-187,5]
	TRA	188 [152-198]	133,5 [126,3-147]*	132 [123,3-144,5]	190,5 [182,3-194]	195 [176-211,3]	172,5 [158,5-186]
<i>FR</i> (rpm)	MET	44 [20-58]	26 [20-38]	28 [23-37]	32 [23-40]	30 [20-35]	28 [16-31]
	MOR	44 [37-63]	20 [16-36]*	28 [20-34]	32 [23-34]	28 [20-32]	28 [22-39]
	TRA	56 [42-60]	24 [15-25]*	18 [15-25]	30 [21-34]	22 [15-30]	14 [12-22]
<i>PAS</i> (mmHg)	MET	130 [119-142,5]	70 [68,75-80]a*	75 [68,75-100]	130 [116,3-146,3]	127,5 [98,75-140]	120 [108,8-130]
	MOR	132,5 [125-150]	67,5 [50-76,25]*	80 [67,5-91,25]	122,5 [105-155]	127,5 [110-138,5]	112,5 [103,8-120]
	TRA	120 [107,5-152,5]	61 [55-66,25]b*	75 [72,5-93,75]	155 [137,5-170]	142,5 [125-172,5]	117,5 [110-128,8]
<i>EtCO₂</i> (mmHg)	MET	-	27,5 [25,25-30,25]	30,5 [27,25-32]	25,5 [22,25-30,25]	27,5 [22,5-31,25]	26 [23,5-35]
	MOR	-	30 [25,25-31,25]	30,5 [29,75-32]	29 [24,75-32,25]	28,5 [24,75-30,75]	29 [23,5-36,25]
	TRA	-	30 [25,5-33]	33,5 [30,75-34,5]	31,5 [26,75-35,5]	31 [25,75-35,25]	31,5 [27,5-37,75]

Las diferencias significativas entre grupos se indican con letras, donde “a” representa un valor más alto que “b”. *Diferencia significativa ($p<0,05$) entre T0 y T1 dentro del grupo.

La PAS se redujo de forma significativa en T1 en todos los grupos, en comparación con T0 ($p < 0,05$) (Tabla 1). El 97% de las pacientes presentaron hipotensión en T1, considerando como límite de rango inferior una PAS de 90 mmHg (Brodgelt *et al.*, 2015). En T1 el grupo TRA (61 [55-66,25] mmHg) presentó valores más bajos que el grupo MET (70 [68,75-80] mmHg) ($p = 0,04927$).

La FR disminuyó significativamente en T1 en el grupo MOR y TRA, en comparación con T0 ($p < 0,05$) (Tabla 1). Respecto al EtCO₂, no varió significativamente entre ni dentro de grupos en los distintos tiempos.

Aparte de los efectos en el sistema cardiovascular y respiratorio, se observaron otro tipo de efectos adversos durante el estudio, los que se muestran en la figura 8, dentro de los cuales se encuentran efectos conductuales, como disforia y euforia. Dentro del grupo MET, 10 minutos después de la premedicación aproximadamente, se observó euforia en 1/10 gatas y disforia en 1/10 gatas. En cambio, en el grupo MOR 1/10 gatas presentó disforia, pero durante los primeros 30 minutos de recuperación anestésica; cabe destacar que estos cambios conductuales no se presentaron en los pacientes del grupo TRA. Además, en el grupo MOR 1/10 gatas manifestó náuseas y 4/10 gatas vomitaron, mientras que en el grupo TRA 1/10 tuvo náuseas y en el grupo MET no se presentó ni náuseas ni vómitos. Tanto las náuseas como los vómitos se presentaron dentro de 3 minutos aproximadamente, después de la inyección del fármaco. Al medir la temperatura de las pacientes en los distintos tiempos postquirúrgicos (Post 1, Post 2, Post 4 y Post 6), en el grupo MET se observó hipertermia post-anestésica en 4/9 gatas, en 4/8 gatas del grupo MOR y en 5/9 gatas del grupo TRA. Se consideró hipertermia una temperatura $> 39,2^{\circ}\text{C}$ (Posner *et al.*, 2007).

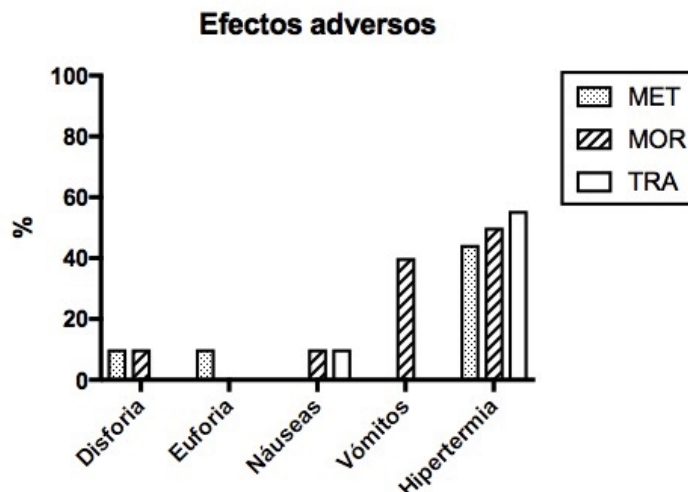


Figura 6. Proporción de gatas donde se observaron efectos adversos como disforia, euforia, náuseas, vómitos e hipertermia, según grupo de fármaco.

DISCUSIÓN

Lo primero que se evaluó fue la presentación de sedación, ya que la activación de receptores opioides μ en distintos centros del sistema nervioso central puede generar este efecto pese a ser más común en perros que en gatos (Epstein, 2015). En este estudio, en todos los grupos se pudo observar sedación, sin embargo, lo más frecuente fue sedación leve, mientras que sedación manifiesta se encontró sólo en 1 paciente del grupo metadona. Esto es esperable debido al efecto descrito previamente de los opioides en gatos. En los casos donde se evidenció sedación, ésta no perduró en el periodo postquirúrgico, permitiendo una recuperación rápida y la realización de la primera evaluación con la escala de dolor a la hora postquirúrgica, sin que hubiera algún grado de sedación residual que pudiera interferir con el puntaje de la escala. A pesar de la sedación, la mayoría de las pacientes opuso mediana resistencia al momento de la inserción del catéter en la vena cefálica.

Al evaluar la necesidad de analgesia de rescate intraquirúrgica; el 76,7% de las gatas requirió rescate analgésico en alguno de los tiempos evaluados. Si bien no se hizo una comparación estadística entre los tiempos en que se realizaron los rescates, la mayoría de los rescates analgésicos se realizaron en T3 y T4, momentos correspondientes a la ligadura del primer y segundo ovario, respectivamente, y que son considerados momentos con un estímulo nociceptivo de gran intensidad, tal como se observa en la figura 1 (Bubalo *et al.*,

2008). El gran porcentaje de gatas que necesitaron analgesia de rescate intraquirúrgica podría atribuirse en parte al uso de solo un opioide como premedicación, sin combinarlo con otro analgésico que actúe mediante otro mecanismo, como parte de una analgesia multimodal. Lo anterior se puede evidenciar en el estudio de Tayari *et al.* (2015), quienes describieron que al utilizar una dosis mayor de metadona (0,5 mg/kg) y otro analgésico como dexmedetomidina (5 µg/kg), para ovariectomía en gatas, un 40,9% de ellas requirió analgesia de rescate intraquirúrgica, porcentaje inferior al observado en nuestro estudio. Cabe destacar que las dosis utilizadas en nuestro estudio, basadas en las dosis recomendadas por KuKanich y Wiese (2015), podrían haber sido bajas al compararlas con las dosis recomendadas de opioides en perros y gatos por Mathews *et al.* (2014), no otorgando una analgesia intraquirúrgica suficiente para este procedimiento quirúrgico. Respecto a los requerimientos de isoflurano, se ha descrito que la administración de opioides en la premedicación puede disminuir los requerimientos anestésicos (Hammond *et al.*, 2008). En el presente estudio no se evaluó la concentración alveolar mínima (CAM), sin embargo, los niveles de Et-Iso en los tres grupos se mantuvieron cercanos a la CAM descrita para gatos en otros estudios (Steffey *et al.*, 2015), no encontrándose diferencias entre los grupos evaluados. Al comparar la necesidad de rescate, los requerimientos de isoflurano y las dosis de fentanilo utilizadas por grupo, no se evidenció una diferencia entre grupos, lo cual pudo deberse a la utilización de dosis bajas de opioides, como se mencionó anteriormente.

Para la evaluación de la analgesia postquirúrgica se utilizó la escala multidimensional de la UNESP-Botucatu para la evaluación del dolor agudo postoperatorio en gatos (Brondani *et al.*, 2014), ya que hasta la fecha es la única escala de dolor agudo disponible en gatos que ha sido validada al idioma español, demostrando ser una herramienta confiable y sensible. Además, está descrito que los métodos de evaluación de dolor que incorporan la observación del comportamiento del animal junto con la interacción con él, serían los más confiables para detectar dolor (Robertson, 2008).

De las 30 gatas que participaron en el estudio, 4 se comportaron de forma agresiva a la manipulación, por lo que en ellas no se pudo realizar la evaluación con la escala de dolor. Sus conductas interferían con la interpretación de los distintos componentes de la escala

utilizada, tal como se describe en un estudio donde al utilizar dos escalas de dolor en gatos se obtuvieron puntajes más altos en los gatos considerados tímidos o agresivos y puntajes más bajos en los gatos amigables (Buisman *et al.*, 2017).

En general, los tres tratamientos otorgaron una buena analgesia en el postoperatorio hasta las 6 horas postquirúrgicas, obteniendo puntajes en la escala de dolor de Brondani *et al.* (2014) que no fueron significativamente diferentes del valor prequirúrgico, a excepción del grupo MET que presentó puntajes más altos 1 hora después de la cirugía. Al comparar los puntajes entre grupos, no se encontraron diferencias en los distintos tiempos. Esto podría atribuirse, en parte, al n reducido por grupo (10), sumado al hecho que hubo 4 gatas que no pudieron ser evaluadas. Tampoco se encontraron diferencias al comparar la frecuencia de analgesia de rescate postquirúrgico. Respecto al tramadol es interesante mencionar que no fue diferente al grupo MOR ni MET, lo cual podría explicarse en parte, al hecho que en los gatos puede observarse altas concentraciones del metabolito activo M1 y en consecuencia, mejor analgesia que en otras especies como los perros (Pypendop e Ilkiw, 2007). Cabe señalar que las dosis utilizadas en los distintos grupos en este estudio no son equipotentes entre sí, por lo que también esto podría ser una causa para no encontrar diferencias entre grupos. En el estudio de Bortolami *et al.* (2012), donde se comparó la analgesia postquirúrgica, tanto en ovariectomía como orquiectomía, de la metadona usada a 0,5 mg/kg IM con la de buprenorfina y butorfanol, tampoco se encontraron diferencias en los puntajes de dolor, ni en la necesidad de analgesia de rescate. No obstante, al comparar los resultados obtenidos mediante la medición del umbral mecánico nociceptivo, el grupo metadona fue el único que no presentó variaciones en el tiempo, sugiriendo un efecto antihiperalgésico.

El dolor puede generar una serie de cambios en el eje neuroendocrino, por lo que puede verse reflejado con un aumento en los niveles de glicemia y cortisol (Muir, 2015). Su medición es una herramienta más para la evaluación del dolor, siempre en conjunto con métodos que evalúen también el comportamiento del animal (Robertson, 2015). Para el caso de la glicemia, en este estudio se observó un aumento en el tiempo postquirúrgico en comparación con el valor prequirúrgico en los grupos MET y TRA, sin embargo, este aumento puede ser esperable, ya que previo a la toma de muestra se les había ofrecido

alimento como parte de las mediciones de la escala de dolor. No obstante, este aumento no se observó en el grupo MOR, quienes también recibieron alimento. Respecto al cortisol, no se observó un aumento de los niveles de cortisol entre el pre y postquirúrgico, lo cual reafirma que la analgesia postquirúrgica fue suficiente en la mayoría de los casos. Al comparar entre grupos, los niveles de cortisol postquirúrgico fueron más altos en el grupo MET respecto al de TRA. Si bien no se encontraron diferencias entre grupos en la frecuencia de analgesia de rescate, es interesante señalar esta diferencia en los niveles de cortisol a la luz de la analgesia de rescate, donde la frecuencia en el grupo MET fue de 3/9 y en el grupo TRA 1/9. En el estudio de Evangelista *et al.* (2014) donde compararon la eficacia analgésica de dos dosis distintas de tramadol (2 mg/kg y 4 mg/kg) con la petidina, los valores de cortisol obtenidos en los distintos tiempos postquirúrgicos en los grupos donde se usó tramadol tampoco fueron distintos del valor previo a la cirugía.

Los resultados obtenidos, permiten rechazar la hipótesis planteada, debido a que la analgesia intra y postquirúrgica en los tres grupos estudiados fue similar.

Se ha descrito que la administración de opioides podría generar bradicardia al aumentar la actividad parasimpática en neuronas que inervan el corazón, sobre todo cuando son utilizados durante la anestesia general (KuKanich y Wiese, 2015). En el presente estudio se observó bradicardia en T1 en 5/10 gatas del grupo MOR, 1/10 del grupo MET y 1/10 del grupo TRA, siendo la mediana de la FC del grupo MOR significativamente más baja que la del grupo MET, con mayor relevancia clínica, donde fue necesario el uso de atropina en algunas de estas pacientes.

La hipotensión encontrada en el 97% de las pacientes en T1 respecto a T0 puede atribuirse al efecto hipotensor del propofol (Yang *et al.*, 1997) usado en la inducción anestésica para permitir la intubación endotraqueal. Las dosis utilizadas asemejaron a las requeridas para la inducción anestésica en gatos que no han recibido premedicación (Hall *et al.*, 1999) y al comparar las dosis entre los grupos, no se encontraron diferencias. Debido a esta hipotensión fue necesario administrar bolos de fluido cristaloides, en este caso ringer lactato, y disminuir los niveles de isoflurano cuando se inició la mantención anestésica.

Asociado al uso de opioides, se describe una depresión respiratoria por una inhibición de las neuronas de la médula oblongada en respuesta a la hipercapnia (Hammond, 2008). Si

bien en este estudio se observó una disminución significativa en la FR en los grupos MOR y TRA en T1 respecto a T0, ésta no tuvo una implicancia clínica, ya que en ningún caso se desarrolló hipercapnia, no habiendo diferencias en el EtCO₂ entre grupos.

Respecto a los cambios conductuales observados después de la premedicación, en el grupo MET se observó euforia en 1 gata y disforia en otra gata. Robertson (2008) describe la aparición de euforia en gatos con el uso de opioides usados en dosis terapéuticas. Bortolami *et al.* (2012) también observaron conductas asociadas a euforia en gatas premedicadas con metadona en combinación con acepromacina. También se observó disforia durante la recuperación en 1 gata del grupo MOR, lo que se ha descrito con dosis de opioides mucho más elevadas que las dosis clínicas. Sin embargo, se ha descrito que los gatos y los caballos tendrían más posibilidades de manifestar efectos excitatorios con el uso de opioides a dosis terapéuticas, en comparación con otras especies como los perros y cerdos (KuKanich y Wiese, 2015). Cabe destacar que en el grupo TRA no se observaron estos cambios conductuales, lo cual podría deberse a que su efecto sobre el receptor opioide μ es débil actuando también en la vía inhibitoria descendente del dolor, inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina (Bortolami y Love, 2015). Lo anterior podría ser una ventaja en comparación con los opioides agonistas μ puros.

El uso de morfina en gatos se ha asociado a la presencia de náuseas y vómitos por estimulación de la zona gatillo quimiorreceptora (KuKanich y Wiese, 2015), lo que se relaciona con lo observado en este estudio donde en el grupo MOR se observaron náuseas en 1 gata y vómitos en 4 gatas. En este estudio además una gata del grupo TRA manifestó náuseas. Si bien no está mayormente descrita la aparición de náuseas/vómitos con el uso de tramadol vía IM, en otro estudio donde usaron tramadol a una dosis de 2 mg/kg IM, 1/8 gatos vomitó (Jiwlawat y Durongphongtorn, 2011). La ausencia de vómitos que observamos con metadona constituye una real ventaja en comparación con el uso de morfina, lo que ya ha sido descrito también en la literatura, donde se ha observado que la metadona tiene muchas menos probabilidades de causar náuseas y vómitos que la morfina al usarlos como premedicación (Hammond *et al.*, 2008).

Otro efecto adverso observado en este estudio fue la hipertermia post-anestésica, la que ocurrió en todos los grupos. Esto se condice con los resultados obtenidos en otros estudios

que han evaluado el uso de opioides, donde ocurre hipertermia por una alteración en la termorregulación a nivel del hipotálamo (Posner *et al.*, 2010). Niedfeldt y Robertson (2006) describen la hipertermia post-anestésica en gatos asociada al uso de hidromorfona y buprenorfina, hipertermia que no resolvió después de la administración de ketoprofeno, sugiriendo que no fue el resultado de un efecto pirógeno derivado del procedimiento quirúrgico. Posner *et al.* (2010) describen la hipertermia post-anestésica asociada al uso de hidromorfona, morfina, butorfanol y buprenorfina, y relatan que uno de los motivos que apoya la idea de que la hipertermia se debió al opioide usado es que lograron revertirla mediante el uso de naloxona, un antagonista opioide, volviendo la temperatura a un rango normal dentro de 30 minutos después de su administración IM o SC. Es interesante mencionar que en el grupo TRA también se observó hipertermia, lo cual puede ser un efecto menos esperado al tener un menor efecto sobre el receptor opioide, lo cual es de considerar en la clínica diaria.

En conclusión, los tres opioides utilizados en el estudio generaron analgesia intraquirúrgica similar, insuficiente en un alto porcentaje de animales sanos sometidos a ovariectomía. Respecto a la analgesia postquirúrgica, esta fue similar entre los tratamientos y fue adecuada en la mayoría de las pacientes. Cabe destacar que dentro de los efectos adversos observados, los cardiovasculares y respiratorios no fueron significativos, predominando la hipertermia post-anestésica, la cual fue observada en los 3 grupos en estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- **BELLINI, L.; MOLLO, A.; CONTIERO, B.; Busetto, R.** 2015. Intraoperative end-tidal concentration of isoflurane in cats undergoing ovariectiony that received tramadol, buprenorphine or a combination of both. *J Feline Med Surg* 1-7
- **BERRY, S.** 2015. Analgesia in the Perioperative Period. *Vet Clin Small Anim* 45(5):1013-1027
- **BIERMANN, K.; HUNGERBÜHLER, S.; MISCHKE, R.; KÄSTNER, S.** 2012. Sedative, cardiovascular, haematologic and biochemical effects of four different drug combinations administered intramuscularly in cats. *Vet Anaesth Analg* 38(2):137-150
- **BORTOLAMI, E.; MURRELL, J.; SLINGSBY, L.** 2012. Methadone in combination with acepromazine as premedication prior to neutering in the cat. *Vet Anaesth Analg* 40(2):181-193
- **BORTOLAMI, E.; LOVE, E.** 2015. Practical use of opioids in cats: a state-of-the-art, evidence-based review. *J Feline Med Surg* 17(4):283-311
- **BRODBELT, D.; FLAHERTY, D.; PETTIFER, G.** 2015. Anesthetic Risk and Informed Consent. **In:** Grimm, K.; Lamont, L.; Tranquilli, W.; Greene, S.; Robertson, S. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5a ed. Wiley-Blackwell. Iowa, EEUU. pp. 11-22.
- **BRONDANI, J.; LUNA, S.; BEIER, S.; MINTO, B.; PADOVANI, C.** 2009. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg* 11(6):420-429
- **BRONDANI, J.; LUNA, S.; CROSIGNANI, N.; REDONDO, J.; GRANADOS, M.; BUSTAMANTE, H.; PALACIOS, C.; OTERO, P.** 2014. Validez y confiabilidad de la versión en español de la escala multidimensional de la UNESP-Botucatu para evaluar el dolor postoperatorio en gatos. *Arch Med Vet* 46(3):477-486
- **BUBALO, V.; HOLZMANN, A.; COPPENS, P.** 2008. Anaesthetic sparing effect of local anaesthesia of the ovarian pedicle during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35(6):537-542
- **BUISMAN, M.; HASIUK, M.; GUNN, M.; PANG, D.** 2017. The influence of demeanor on scores from two validated feline pain assessment scales during the perioperative period. *Vet Anaesth Analg*
- **CHILE. MINISTERIO DE SALUD.** 1984. Decreto Supremo N° 404 Reglamento de Estupefacientes. 20 febrero 1984.

- **EPSTEIN, M.** 2015. Nociception and Pain Mechanisms. **In:** Gaynor, J.; Muir, W. Handbook of Veterinary Pain Management. 3a ed. Mosby. Missouri, EEUU. pp. 10-41.
- **EVANGELISTA, M.; SILVA, R.; CARDOZO, L.; KAHVEGIAN, M.; ROSSETTO, T.; MATERA, J.; FANTONI, D.** 2014. Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. BMC Vet Res 10(1):1-8
- **HALL, T.; DUKE, T.; TOWNSEND, H.; CAULKETT, N.; CANTWELL, S.** 1999. The effect of opioid and acepromazine premedication on the anesthetic induction dose of propofol in cats. Can Vet J 40(12):867-870
- **HAMMOND, R.; MACDONALD, C.; NICHOLSON, A.** 2008. Opioid analgesics. **In:** Maddison, J.; Page, S.; Church, D. Small Animal Clinical Pharmacology. 2a ed. W.B. Saunders. Edimburgo, Reino Unido. pp. 309-329.
- **JIWLAWAT, S.; DURONGPHONTORN, S.** 2011. The Antinociceptive Effects of Tramadol on the Thermal Threshold Response in Cats. Wetchasan Sattawaphaet 41(2):171-177
- **KUKANICH, B.; WIESE, A.** 2015. Opioids. **In:** Grimm, K.; Lamont, L.; Tranquilli, W.; Greene, S.; Robertson, S. Veterinary Anesthesia and Analgesia. 5a ed. Wiley-Blackwell. Iowa, EEUU. pp. 207-226.
- **MARTINS, T.; KAHVEGIAN, M.; NOEL-MORGAN, J.; LEON-ROMÁN, M.; OTSUKI, D.; FANTONI, D.** 2010. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. Am J Vet Res 71(9):1019-1026
- **MATHEWS, K.; KRONEN, P.; LASCELLES, D.; NOLAN, A.; ROBERTSON, S.; STEAGALL, P.; WRIGHT, B.; YAMASHITA, K.** 2014. Guidelines for Recognition, Assessment and Treatment of Pain. J Small Anim Pract 55(6):E10-E68
- **MUIR, W.** 2015. Pain and Stress. **In:** Gaynor, J.; Muir, W. Handbook of Veterinary Pain Management. 3a ed. Mosby. Missouri, EEUU. pp. 42-60.
- **NIEDFELDT, R.; ROBERTSON, S.** 2006. Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. Vet Anaesth Analg 33(6):381-389
- **POSNER, L.; GLEED, R.; ERB, H.; LUDDERS, J.** 2007. Post-anesthetic hyperthermia in cats. Vet Anaesth Analg 34(1):40-47
- **POSNER, L.; PAVUK, A.; ROKSHAR, J.; CARTER, J.; LEVINE, J.** 2010. Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. Vet Anaesth Analg 37(1):35-43

- **PYPENDOP, B.; ILKIW, J.** 2007. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 31(1):52-59
- **ROBERTSON, S.** 2008. Managing Pain in Feline Patients. *Vet Clin Small Anim* 38(6):1267-1290
- **ROBERTSON, S.** 2015. Acute Pain and Behavior. **In:** Rodan, I.; Heath, S. *Feline Behavioral Health and Welfare*. Elsevier. Missouri, EEUU. pp.162-183.
- **RODAN, I.; HEATH, S.** 2015. Handling the Cat that is in Pain. **In:** *Feline Behavioral Health and Welfare*. Elsevier. Missouri, EEUU. pp. 287-305.
- **SLINGSBY, L.; BORTOLAMI, E.; MURRELL, J.** 2015. Methadone in combination with medetomidine as premedication prior to ovariohysterectomy and castration in the cat. *J Feline Med Surg* 17(10):864-872
- **STANWAY, G.; TAYLOR, P.; BRODBELT, D.** 2002. A preliminary investigation comparing pre-operative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia and sedation in cats. *Vet Anaesth Analg* 29(1):29-35
- **STEFFEY, E.; MAMA, K.; BROSNAN, R.** 2015. Inhalation Anesthetics. **In:** Grimm, K.; Lamont, L.; Tranquilli, W.; Greene, S.; Robertson, S. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 5a ed. Wiley-Blackwell. Iowa, EEUU. pp. 297-331.
- **TAYARI, H.; VANNOZZI, I.; BREGHI, G.; BRIGANTI, A.** 2015. Methadone and dexmedetomidine combination as premedicant agents for ovariectiony in cats. *Am J Anim Vet Sci* 10(2):101-111
- **YANG, CY.; LUK, HN.; CHEN, SY.; WU, WC.; CHAI, CY.** 1997. Propofol inhibits medullary pressor mechanisms in cats. *Can J Anaesth* 44(7):775-781

ANEXOS

Anexo 1: Escala multidimensional de la UNESP-Botucatu para la evaluación del dolor agudo postoperatorio en gatos.

Subescala 1: ALTERACIÓN PSICOMOTRIZ (0 – 15)		
Postura	• El gato adopta una postura considerada normal para la especie y parece relajado (se mueve con normalidad).	0
	• El gato adopta una postura considerada normal para la especie pero parece tenso (se mueve poco o reticente a moverse).	1
	• El gato está sentado o en decúbito esternal, con la columna arqueada y la cabeza baja, o el gato está en decúbito lateral con los miembros pelvianos extendidos o recogidos.	2
	• El gato cambia frecuentemente de posición intentando encontrar una postura cómoda.	3
Comodidad	• El gato está cómodo, despierto o adormecido, y se muestra receptivo cuando se estimula (interactúa con el observador y/o se interesa por el ambiente).	0
	• El gato está quieto y se muestra poco receptivo cuando se estimula (interactúa poco con el observador y/o no se interesa mucho por el ambiente).	1
	• El gato está quieto y desconectado del ambiente (no interactúa con el observador aunque se lo estimule y/o no se interesa por el ambiente). El gato puede dar la espalda al observador (mirando hacia el fondo de la jaula).	2
	• El gato está incómodo, se muestra inquieto (cambia frecuentemente de posición) y está desconectado del ambiente o está poco receptivo cuando es estimulado. El gato puede dar la espalda al observador (mirando hacia el fondo de la jaula).	3
Actividad	• El gato se mueve normalmente (se mueve rápidamente cuando se abre la jaula; fuera de la jaula se mueve de forma espontánea después de ser estimulado o manipulado).	0
	• El gato se mueve más de lo normal (dentro de la jaula se mueve constantemente de un lado a otro).	1
	• El gato está más quieto de lo normal (puede dudar en salir de la jaula y si se saca intenta volver a entrar; fuera de la jaula se mueve poco después de ser estimulado o manipulado).	2
	• El gato se resiste a moverse (puede dudar en salir de la jaula y si se saca intenta volver a entrar; fuera de la jaula no se mueve, incluso después de ser estimulado o manipulado).	3
Actitud	Observe y escoja las opciones que describan mejor el estado mental del gato: A - Contento: El gato está alerta e interesado por el ambiente (explora los alrededores); es amigable e interactúa con el observador (juega y/o responde a estímulos). * Inicialmente, el gato puede jugar con el observador para distraerse del dolor. Observe con atención para diferenciar "intento de distracción" de "juegos de satisfacción".	A
	B - Desinteresado: El gato no interactúa con el observador (no está interesado en jugar o juega poco; no responde a las caricias y llamadas del observador). * En gatos a los que no les guste jugar, evalúe la interacción con el observador mediante la respuesta a las caricias y llamadas.	B
	C - Indiferente: El gato no está interesado en el ambiente (no tiene curiosidad, no explora los alrededores). * Inicialmente, el gato puede estar receloso y no querer explorar los alrededores. El observador debe manipular al gato (sacarlo de la jaula y/o alterar la su postura) y animarlo a que se mueva.	C
	D - Ansioso: El gato está asustado (intenta esconderse o escapar) o nervioso (está impaciente y gruñe o bufá cuando se le acaricia y/o manipula).	D
	E - Agresivo: El gato está agresivo (intenta morder o arañar cuando se le acaricia y/o manipula).	E
	• Presencia de estado mental A.	0
• Presencia de uno de los estados mentales B, C, D o E.	1	
• Presencia de dos de los estados mentales B, C, D o E.	2	
• Presencia de tres o de todos los estados mentales B, C, D o E.	3	

Miscelánea de Comportamientos	Observe y escoja las opciones que describan mejor el comportamiento del gato:	
	A – El gato está acostado y quieto, sin embargo mueve la cola.	A
	B – El gato recoge y extiende los miembros pelvianos y/o contrae los músculos abdominales (flanco).	B
	C – El gato está con los ojos parcialmente cerrados (semicerrados).	C
	D – El gato se lame y/o muerde la herida quirúrgica.	D
	<ul style="list-style-type: none"> • Todos los comportamientos descritos están ausentes. • Presencia de uno de los comportamientos descritos. • Presencia de dos de los comportamientos descritos. • Presencia de tres o de todos los comportamientos descritos. 	0 1 2 3
Subescala 2:		
PROTECCIÓN DEL ÁREA DOLORIDA Y EXPRESIÓN VOCAL DEL DOLOR (0 - 9)		
Reacción a la palpación da herida quirúrgica	• El gato no reacciona cuando se toca y se presiona la herida quirúrgica; o no muestra una respuesta diferente a la reacción preoperatoria (si se llevó a cabo una evaluación basal).	0
	• El gato no reacciona cuando se toca la herida quirúrgica, pero sí cuando se presiona, pudiendo vocalizar y/o intentar morder.	1
	• El gato reacciona cuando se toca y se presiona la herida quirúrgica, pudiendo vocalizar y/o intentar morder.	2
	• El gato reacciona cuando el observador se aproxima a la herida quirúrgica, pudiendo vocalizar y/o intentar morder. No permite la palpación de la herida quirúrgica.	3
Reacción a la palpación del abdomen/flanco	• El gato no reacciona cuando se toca y se presiona el abdomen/flanco; o no muestra una respuesta diferente a la reacción preoperatoria (si se llevó a cabo una evaluación basal). El abdomen/flanco no está tenso.	0
	• El gato no reacciona cuando se toca el abdomen/flanco, pero sí cuando se presiona. El abdomen/flanco está tenso.	1
	• El gato reacciona cuando se toca y se presiona el abdomen/flanco. El abdomen/flanco está tenso.	2
	• El gato reacciona cuando el observador se aproxima al abdomen/flanco, pudiendo vocalizar y/o intentar morder. No permite la palpación del abdomen/flanco.	3
Vocalización	• El gato está en silencio o ronronea cuando es estimulado o maúlla interactuando con el observador, pero no gruñe ni bufá.	0
	• El gato ronronea espontáneamente (sin ser estimulado y/o manipulado por el observador).	1
	• El gato gruñe o bufá cuando es manipulado por el observador (cuando el observador altera la posición corporal del gato).	2
	• El gato gruñe o bufá espontáneamente (sin ser estimulado y/o manipulado por el observador).	3
Subescala 3: VARIABLES FISIOLÓGICAS (0 – 6)		
Presión arterial	• 0% a 15% superior al valor preoperatorio.	0
	• 16% a 29% superior al valor preoperatorio.	1
	• 30% a 45% superior al valor preoperatorio.	2
	• > 45% superior al valor preoperatorio.	3
Apetito	• El gato come normalmente.	0
	• El gato come más de lo normal.	1
	• El gato come menos de lo normal.	2
	• El gato no está interesado en el alimento.	3
SCORE TOTAL (0 – 30)		

Anexo 2: Escala numérica descriptiva de sedación (Biermann *et al.*, 2012).

Escala de sedación post inyección intramuscular de los distintos protocolos.

Sin sedación, movimiento normal	0
Ataxia leve, puede pararse	1
Ataxia severa, decúbito esternal	2
Decúbito lateral, fuerte reacción a la estimulación	3
Decúbito lateral, leve reacción a la estimulación	4
Decúbito lateral, sin respuesta a la estimulación	5

Anexo 3: Consentimiento informado.



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Propietarios de pacientes felinos participantes de estudio para evaluar la eficacia analgésica de metadona, morfina y tramadol en ovariectomía

El fin de esta información es ayudarlo a tomar la decisión si su mascota participará o no en este estudio.

1. OBJETIVO

El objetivo general de este estudio es comparar la eficacia de 3 analgésicos distintos en el manejo del dolor que conlleva la ovariectomía en los pacientes felinos. Esto permitirá identificar al agente que mejor se ajusta a las necesidades analgésicas de esta especie para este procedimiento quirúrgico.

2. PROCEDIMIENTOS

Su mascota deberá ser ingresada la noche antes del procedimiento para así poder adaptarse mejor a las condiciones intrahospitalarias. Su mascota será mantenida en el sector acondicionado para felinos, dentro de las dependencias del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile, sede Bilbao. Antes de la cirugía, su mascota será evaluada mediante un examen físico completo y exámenes sanguíneos prequirúrgicos, los que permitirán determinar que el paciente se encuentra en un estado saludable. Se seleccionará un analgésico (sólo uno dentro de los tres que se evaluarán en el estudio), el que será administrado a su mascota minutos antes de la cirugía. Adicionalmente, previo a la cirugía se tomará una muestra de sangre para medir el cortisol sanguíneo. Junto a esto se realizará una evaluación basal de dolor mediante una escala diseñada para esta finalidad, obteniendo así un punto de partida que permita la comparación en el postquirúrgico. La cirugía será llevada a cabo por un cirujano experimentado, bajo anestesia general. Luego de la cirugía se evaluará la presencia de dolor con la escala mencionada previamente, para determinar si el paciente necesita analgesia adicional, para luego poder proveérsela. También se volverá a tomar una muestra de sangre para evaluar el cortisol sanguíneo postquirúrgico.

3. BENEFICIOS

El principal beneficio para su mascota será el que deriva de la cirugía propiamente tal, desde el punto de vista del control de la reproducción y la prevención de posibles enfermedades reproductivas a lo largo de su vida. Por otra parte, su mascota será evaluada precisamente para determinar si presenta algún signo de dolor derivado del procedimiento quirúrgico. Además, la información que se obtenga del estudio podrá ser de utilidad para orientar la selección de una analgesia apropiada en los futuros pacientes sometidos a ovariectomía.

4. RIESGOS

En algunos estudios se han reportado complicaciones ligadas a la ovariectomía en felinos con valores que varían entre un 3,9% a un 45% de los pacientes (Kuan *et al.*, 2010). Dentro de las complicaciones más comunes de encontrar se encuentran la hemorragia, complicaciones en la cicatrización de la herida, síndrome del remanente ovárico, piometra del muñón, obstipación, entre otras (Adin, 2011). En relación a la sedación y anestesia, el riesgo de mortalidad gatos sanos es de alrededor de un 0,11% (1 en 895) (Brodgelt, 2010).

5. COSTOS

La participación en este estudio tendrá un costo de \$20.000, el que cubrirá el examen físico y los exámenes sanguíneos prequirúrgicos, la cirugía y anestesia, los insumos a utilizar y el tiempo que su mascota se encuentre en el hospital.

6. COMPENSACIONES

Usted no recibirá dinero u otra compensación por participar en el estudio, sólo información referente a los procedimientos a realizar en su mascota.

7. COMUNICACIÓN CON EL INVESTIGADOR

Si tiene alguna duda, el investigador responsable del estudio es Mariela Goich V., MV, MSc, PhD., con la cual puede comunicarse a través de correo electrónico: mgoichv@gmail.com.

8. DERECHOS DEL PARTICIPANTE

Usted puede negarse a que su mascota participe en este estudio en cualquier momento, sin tener que dar ningún tipo de explicación y sin que ello signifique ningún perjuicio para usted.

FECHA

NOMBRE, FIRMA Y TELÉFONO PARTICIPANTE

Anexo 4: Certificado del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, Universidad de Chile.



Santiago, 22 de abril de 2016

CERTIFICADO N° 10-2016

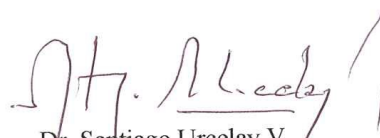
En relación con los procedimientos propuestos para el uso de animales experimentales, y teniendo a la vista la metodología del Proyecto: **"Evaluación de la eficacia analgésica intra y postquirúrgica de metadona, morfina y tramadol en gatos"**. Este comité entiende que dicho proyecto corresponde a un proyecto de memoria de título, dirigido por la **Dra. Mariela Goich** y financiado por el Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Chile.

De acuerdo a los detalles contenidos en el Formulario para obtención de certificado de Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, este Comité certifica que el Proyecto satisface lo estipulado en la guía de principios directrices internacionales para el uso de animales en investigación biomédica, elaborada por el Consejo para las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Biomédicas, adecuada y adoptada por este Comité, y se ajusta a la legislación chilena vigente sobre la materia, incluida la Norma NCh 324-2011.

A este respecto el Comité entiende que todos los ensayos se llevarán a cabo con 30 pacientes felino doméstico (gatas), previo consentimiento de sus dueños. Además los investigadores aplicarán un protocolo de supervisión de acuerdo a lo presentado en el formulario.


Dra. Tamara Tadić G.
Director
Comité de Bioética Animal




Dr. Santiago Urcelay V.
Presidente
Comité de Bioética Animal

Anexo 5: Ficha de registro de información para paciente en estudio.

Ficha de registro de paciente felino para estudio

Datos del paciente					
Nombre		Peso		N° ficha	
Edad		Raza			

Evaluación escala de dolor					
Tiempos	Hora	Puntaje	Analgesia de rescate		
Pain T0			-	-	-
Post 1			MET	MOR	TRA
Post 2			MET	MOR	TRA
Post 4			MET	MOR	TRA
Post 6			MET	MOR	TRA

Variables fisiológicas T0	
Hora	
FC	
FR	
PA	
T°	

Glicemia		
	Hora	Valor
Glu T0		
Glu T1		

Sedación y anestesia						
Hora premedicación						
Premedicación	MET	MOR	TRA			
Puntaje de sedación	0	1	2	3	4	5
Anestésico inducción						
Dosis anestésico						

Escala de Biermann <i>et al.</i> , 2012	
Sin sedación, movimiento normal	0
Ataxia leve, puede pararse	1
Ataxia severa, decúbito esternal	2
Decúbito lateral, fuerte reacción a la estimulación	3
Decúbito lateral, leve reacción a la estimulación	4
Decúbito lateral, sin respuesta a la estimulación	5

Variables fisiológicas intraquirúrgicas					
	T1 Post-induc.	T2 Incisión piel	T3 Lig. 1er ov.	T4 Lig. 2° ov.	T5 Lig. cérvix
Hora					
FC y ritmo					
FR					
SpO ₂					
PAS (doppler)					
PAS (osc.)					
PAM (osc.)					
PAD (osc.)					
EtCO ₂					
Et-Iso					
Analgesia de rescate					

Cortisol		
	Hora	Valor
Cor T0		
Cor T1		

Temperatura postoperatoria		
	Hora	T°
Post extub.		
Post 1		
Post 2		
Post 4		
Post 6		

Observaciones: