

Comparación de efectividad y seguridad terapéutica de Morfina epidural en gatas ovariectomizadas a tres dosis distintas.

Comparison of effectiveness and adverse effects of epidural morphine in ovariectomized cats at three different doses.

María Elena Arango Rodríguez^{1*}, MVZ; Santiago Henao Villegas²

1. Médico Veterinario Zootecnista, candidata a MSc en Medicina Veterinaria de Pequeñas Especies. Grupo de Investigación INCA-CES, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín Colombia,
 2. Médico Veterinario, Magíster en Medicina Preventiva, doctor en Bioética. Grupo de Investigación INCA-CES, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad CES, Medellín Colombia, shenao@ces.edu.co
- *. Dirección para correspondencia: Calle 10 A No. 22-04. Teléfono: 444-05-55. Correo electrónico: maria.elena.ara.go@gmail.com

Resumen

El dolor es una experiencia sensitiva y emocionalmente desagradable; se asocia al daño potencial o actual de un tejido; y es individual y subjetiva. La efectividad en el manejo del dolor en gatos continúa siendo un reto a pesar de que se reconoce su importancia para el bienestar y la salud del paciente. Las dificultades en la identificación del dolor, su evaluación, la falta de familiaridad con los analgésicos y las técnicas disponibles son algunos de los factores asociados a su pobre manejo. En el presente estudio se evaluó la analgesia posquirúrgica, los parámetros fisiológicos (Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal, presión arterial no invasiva) y los efectos adversos (prurito y micción espontánea) tras administrar tres dosis de morfina epidural (0,05 . 0,08 . 0,1 mg/kg) en 27 gatas sometidas a esterilización

quirúrgica electiva (ovariohisterectomía ventral). La evaluación se realizó durante 24 horas, y el dolor se valoró usando la escala multidimensional compuesta para evaluación del dolor postoperatorio agudo en gatos UNESP-Botucatu. Se encontró diferencia estadística significativa para la frecuencia respiratoria, entre las dosis de 0,05 y 0,1 mg/kg a las 22 horas de evaluación posquirúrgica, y para la temperatura, entre las dosis de 0,05 y 0,08 mg/kg a las 10 y 12 horas de evaluación posquirúrgica; y dependencia de la dosis con la presencia de dolor y la necesidad de rescate analgésico a las 12 y 14 horas de evaluación posquirúrgica. Es posible que dosis epidurales más bajas a las rutinariamente utilizadas en gatos generen un analgesia satisfactoria y duradera.

Palabras claves: Anestesiología, dolor agudo, manejo del dolor, opioides.

Keywords: acute pain, anesthesiology, *Felis catus*, opioids, pain management.

Introducción

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia a daño potencial o real de los tejidos y que compromete tres dominios: sensorial, afectivo y cognitivo^(1.). El dolor se transmite a través de un conjunto complejo de vías, desde la periferia hasta el sistema nervioso central^(2.). Las fibras dolorosas aferentes primarias, fibras A delta y C, hacen sinapsis con neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal; y los tractos espinotalámico y espinorreticular ascendentes transmiten el dolor al cerebro, donde las señales son procesadas por el tálamo y enviadas a la corteza^(2. 4.). El dolor puede ser clasificado en agudo, crónico, intermitente; leve, moderado, severo; o somático, visceral, neuropático, según su duración, intensidad y origen respectivamente^(3,4.).

El control y tratamiento del dolor es complejo, y su manejo eficaz generalmente implica la utilización de estrategias multimodales, para optimizar el tratamiento del dolor y limitar los efectos secundarios^(3,5.). Los opioides son la clase de medicamentos más eficaces para controlar el dolor agudo, y su administración como analgésico neuroaxial ha mostrado un aumento en la duración del efecto analgésico^(6.).

El manejo eficaz del dolor sigue siendo un desafío a pesar del reconocimiento de su importancia para el bienestar del paciente y su evolución clínica. La dificultad para diagnosticar y evaluar el dolor; y el desconocimiento de los analgésicos y técnicas disponibles pueden contribuir a la gestión insuficiente del dolor en medicina veterinaria^(5,7.). El uso de morfina epidural, dentro de protocolos analgésicos peroperatorios multimodales, podría ayudar a mejorar esta problemática^(8.). El manejo del dolor en gatos continúa siendo un desafío y el uso de protocolos multimodales que incluyan la administración de opioides como analgésicos neuroaxiales ha sido limitado en esta especie y sus dosis se han extrapolado de estudios realizados en caninos. Adicionalmente se ha demostrado que los opioides como analgésicos neuroaxiales poseen un efecto techo y que la administración de dosis mayores se asocia a una mayor incidencia de efectos no deseados^(9,10.).

Con base en los desafíos que representa el manejo y control del dolor en la clínica de pequeñas especies animales, principalmente en gatos, el objetivo de este estudio fue evaluar el grado de analgesia posquirúrgica utilizando la escala multidimensional compuesta para evaluación del dolor postoperatorio agudo en gatos UNESP-Botucatu; los parámetros fisiológicos y los afectos adversos tras la administración de tres dosis diferentes de morfina epidural en gatas sometidas a esterilización quirúrgica electiva.

Materiales y métodos

Fueron seleccionadas de manera electiva 27 hembras felinas (*Felis catus*), que asistieron al Centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES (CVZ CES) para ovariectomía electiva, la selección de los ejemplares fue por muestreo a conveniencia teniendo en cuenta la cantidad de hembras felinas que son llevadas mensualmente al centro para este procedimiento. Este fue un estudio de tipo experimental ciego completamente al azar.

Las 27 gatas fueron clasificadas en categoría ASA, según la (*American Society of Anesthesiologist*), siendo distribuidas de manera aleatoria en tres grupos de tratamiento: M 0,05, M 0,08 y M 0,1, esta clasificación se da según la dosis de morfina epidural, 0,05 mg/kg, 0,08 mg/kg y 0,1 mg/kg respectivamente. El investigador no conoció el tratamiento asignado a cada paciente.

Este estudio fue aprobado por el Comité Institucional para el Cuidado y Uso de los Animales de la Universidad CES (CICUA), sesión 06 del 26 de noviembre 2013. Además, todos los propietarios de los felinos firmaron consentimiento informado.

Todas las gatas fueron sometidas a un ayuno de sólidos durante 8 horas y de líquidos durante 6 horas previo al procedimiento quirúrgico. La premedicación se realizó con acepromacina 0,15 mg/kg (Tranquilan®, Laboratorios Zoo®, Colombia) y tramadol clorhidrato 3 mg/kg administrado intramuscularmente (IM) en el musculo cuádriceps femoral como una única inyección. Luego de 25 minutos se cateterizó la vena cefálica y se inició fluidoterapia con solución Hartman 10 mL/kg/hora, que se mantuvo durante la cirugía. La inducción anestésica se realizó utilizando Ketamina 3 mg/kg (Ketamina 50 Hollyday®, Hollyday Scott®, Argentina) y propofol dosis efecto para intubación endotraqueal (Profol®; Claris Laboratories®, India). Las gatas fueron sometidas a intubación endotraqueal y anestesiadas con sevoflurano (Sevorane®, ABBOTT laboratories®, Illinois, EUA) en oxígeno al 100% a través de un circuito Jackson Rees.

Se evaluó la profundidad anestésica según los signos clínicos (tono mandibular, reflejo palpebral, posición ocular, movimientos espontáneos) y el monitoreo continuo de la frecuencia cardíaca (HR) y la frecuencia respiratoria (FR). Adicionalmente durante la anestesia se monitorizaron la presión arterial no invasiva cada 5 minutos, la saturación parcial de oxígeno (PaO₂), la capnografía y la fracción inspirada y espirada del anestésico (Advisor Vital 9200®, Surgivet®, Massachusetts, EUA).

Posteriormente las pacientes se posicionaron en decúbito esternal y los miembros pélvicos fueron extendidos hacia adelante. Se preparó de manera aséptica la región lumbosacra y se realizó punción epidural utilizando agujas Atraucan 26 G (Atraucan®; Braun®, Colombia). Se corroboró la localización epidural utilizando una jeringa de baja resistencia y observando que no hubiera presencia de líquido cefalorraquídeo, como lo describe Valverde, 2008^(6.). Se administró lidocaína 4mg/kg (Roxicaina®, Ropsohn Laboratories®, Colombia) y la dosis de morfina clorhidrato asignada según aleatorización. Se verificó la presencia de bloqueo motor y sensitivo observando la pérdida del reflejo anal.

Se realizó ovariectomía ventral, la cual fue ejecutada por el mismo cirujano en todas las pacientes. Posteriormente a la recuperación de la anestesia general y a la extubación, se evaluó la función motora de los miembros pélvicos. Una vez recuperada la movilidad de los miembros pélvicos y cuando la paciente pueda caminar normalmente se evaluó dolor utilizando la versión en inglés de la escala multimodal compuesta para evaluación del dolor posoperatorio en gatos UNESP-Botucatu ^(11.).

Adicionalmente a la evaluación del dolor cada dos horas durante un periodo de 24 horas, se evaluó: frecuencia cardíaca (HR), frecuencia respiratoria (FR), temperatura rectal, presión arterial no invasiva, presencia o ausencia de prurito y micción espontánea. Los pacientes que, según la escala multidimensional compuesta para la evaluación del dolor posoperatorio agudo, presentaron valores iguales o mayores a ocho, recibieron rescate analgésico con meloxicam 0,1 mg/kg (Meloxic®, Laboratorios Provet®, Colombia) y tramadol clorhidrato 2 mg/kg ^(12,13.). Aquellas pacientes a las que se les realizó rescate analgésico fueron evaluadas hasta este punto.

Los datos se analizaron por medio de STATA®13 StataCorp® LP. Las variables cuantitativas se compararon por medio de ANOVA. A las variables que presentaron diferencias estadísticas significativas ($P < 0,05$) se les realizó prueba de rangos múltiples HDS de Tukey para determinar en donde estuvo dicha diferencia. Las variables cuantitativas que fueron analizadas en el periodo postoperatorio cada dos horas fueron: frecuencia cardíaca, frecuencia

respiratoria, temperatura, y presión arterial sistólica. Adicionalmente se analizaron dichas variables en función del grupo de tratamiento M 0,05, M 0,08 y M 0,1 según la dosis de morfina epidural que recibieron.

Las variables cualitativas se compararon utilizando la prueba de independencia CHI-Cuadrado con un nivel de confianza del 95%. Las variables cualitativas que fueron analizadas posquirúrgicamente cada dos horas fueron:

Dolor, el cual se evaluó según la escala multidimensional compuesta para evaluación del dolor posquirúrgico en gatos UNESP-Botucatu. Dicha escala se subdivide en *Subscale 1: Pain expression* (0 . 12), *Subscale 2: Psychomotor change* (0 . 12), y *Subscale 3: Physiological variables* (0 . 6); y define que valores totales al sumar las tres subescalas mayores o iguales a 8 requieren rescates analgésicos.

Rescate analgésico, se realizó a aquellas pacientes con valores iguales o mayores a 8 en la escala de dolor utilizada.

Purito, se evaluó como presente o ausente según la presentación de signos clínicos (rascado, lamido, mordisqueo).

Micción espontánea, se evaluó como positiva o negativa; siendo positivo cuando la paciente se acercó a la caja de arena y se observó la presencia del fluido. Adicionalmente se analizaron dichas variables en función del grupo de tratamiento (M 0,05, M 0,08 y M 0,1).

Resultados

Se evaluaron 27 hembras felinas que fueron sometidas a ovariectomía electiva y que se distribuyeron de manera aleatoria en tres grupos terapéuticos de nueve pacientes cada uno. Los grupos terapéuticos fueron: M 0,05, M 0,08 y M 0,1 según la dosis de morfina epidural que recibieron; siendo 0,05 mg/kg, 0,08 mg/kg, 0,1 mg/kg respectivamente.

El 85% (n=23) de las pacientes fueron gatos domésticos de pelo corto, 7,4% (n=2) fueron domésticos de pelo largo y 7,4% (n=2) fueron gatos persas. Las

pacientes tenían entre 6 y 24 meses de edad y el peso promedio fue de 2,6±0,5 kg (promedio + SD).

No se encontraron diferencias estadísticas significativas para los parámetros fisiológicos evaluados (frecuencia cardíaca (HR), frecuencia respiratoria (FR), temperatura y presión arterial sistólica dentro de cada uno de los grupos de tratamiento, con un nivel de confianza del 95% ($\alpha=0,05$).

Entre los tres grupos terapéuticos, al evaluar la frecuencia cardíaca y la presión arterial sistólica no se encontraron diferencias estadísticas significativas ($P>0,05$) entre M 0,05, M 0,08 y M 0,1; en las 24 horas de evaluación posquirúrgica con un nivel de confianza del 95%.

Con relación a la frecuencia respiratoria se encontró diferencia estadística significativa ($P=0,009$) a las 22 horas de la evaluación posquirúrgica entre los grupos M 0,05 y M 0,1 (ver tabla 1).

A las 10 y 12 horas de la evaluación posquirúrgica se encontraron diferencias estadísticas significativas ($P=0,029$; $P=0,000$ respectivamente) para la temperatura entre los grupos M 0,05 y M 0,08 con un nivel de confianza del 95% (ver tabla 2).

Con relación a las variables cualitativas no se presentó ningún caso de prurito o retención urinaria en las 27 pacientes evaluadas.

Al evaluar la relación de dependencia de la dosis con la presencia de dolor y la necesidad de rescate analgésico, se encontró significancia estadística en la prueba de independencia CHI-cuadrado con un 95% de confianza a las 12 y 14 horas ($P=0,0411$; $P=0,0111$ respectivamente) donde M 0,05 no necesitó rescate en las horas mencionadas mientras que M 0,08 y M 0,1 si lo necesitaron.

Discusión

Se comparó la efectividad y la seguridad terapéutica de tres dosis diferentes de morfina epidural en 27 gatas sometidas a esterilización quirúrgica ventral. Para determinar la efectividad terapéutica se utilizó la escala multidimensional compuesta UNESP-Botucatu, se evaluaron los parámetros fisiológicos como herramienta para corroborar la respuesta terapéutica a los tratamientos y analizar posibles efectos del protocolo manejado.

También se observó la presencia de prurito que se ha asociado a la administración epidural de medicamentos opiáceos en gatos; al igual que, episodios de micción espontánea para evaluar la posibilidad de retenciones urinarias, efecto que también se asocia a la administración epidural de estos fármacos.

Aunque en el presente estudio no se observaron diferencias estadísticas significativas para la frecuencia cardíaca entre los grupos evaluados durante las 24 horas siguientes a la intervención quirúrgica; se observaron frecuencias cardíacas elevadas (>140 latidos por minuto) a lo largo del mismo. Se reconoce que los aumentos en la frecuencia cardíaca durante el periodo postoperatorio temprano pueden ser debidos a dolor agudo, pero este parámetro fisiológico es un indicador pobre de dolor ^(14,15.). A pesar de ser un parámetro inespecífico se ha utilizado en estudios sobre el dolor y la respuesta al estrés en animales ^(16. 18.).

Los aumentos en las frecuencias cardíacas observados pueden adjudicarse, no solo, a dolor o estrés sino al uso de algunos tranquilizantes y anestésicos. La ketamina en el sistema cardiovascular tiene un efecto estimulante dosis dependiente, principalmente mediado por el sistema nervioso simpático lo cual genera: aumentos en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el gasto cardíaco ^(19.). La vida media biológica de la ketamina es de 2,5 a 3 horas, pero la vida media biológica del N-desmetilketamina, el principal metabolito de la ketamina, es de 12 horas, sin embargo su efecto es de 3 a 5 veces menos potente que el de la ketamina ^(20,21.). La acepromacina, por otro lado, causa

depresión del sistema reticular activador ascendente y tienen acción antidopaminérgica en el sistema nervioso central, actuando sobre receptores delta 1 y delta 2. Inhibe la liberación central y periférica de catecolaminas, e induce un bloqueo de los receptores alfa 1 adrenérgicos; lo que produce vasodilatación periférica, disminución de la resistencia vascular sistémica y la presión arterial generando un aumento de la frecuencia cardíaca^(22,23.).

Con relación a los resultados obtenidos sobre la presión arterial sistólica, no se encontraron diferencias estadísticas significativas entre los grupos y los promedios se mantuvieron dentro de los rangos fisiológicos (110-180 mmHg). El análisis de la presión arterial sistólica es relevante para evaluar el dolor posoperatorio agudo en el posquirúrgico temprano (<24 horas posquirúrgicas)^(11.). Se podría pensar que según los resultados obtenidos las dosis de morfina utilizadas generan analgesia adecuada; sin embargo, se utilizaron fármacos que pueden tener efectos hipotensores en combinación con otros con efectos hipertensores. Los valores encontrados, aunque se mantienen dentro del rango, podrían estar relacionados con los efectos antagonistas delta 1 y delta 2 generados por la acepromacina^(22,23.).

Aunque se encontró diferencia estadística significativa a las 22 horas para la frecuencia respiratoria entre M 0,05 y M 0,1 esta diferencia no puede ser atribuida a una mejor respuesta analgésica para el grupo M 0,05 con relación al grupo M 0,1. Un estudio reportó que la frecuencia respiratoria y el patrón respiratorio no pueden ser utilizados para identificar la presencia de dolor entre el grupo placebo y el grupo tratado con analgésicos^(11.). El aumento de la frecuencia respiratoria en el grupo M 0,1 pudo ser debido al uso de anestésicos como la ketamina. Esta tiene efectos acidificantes y su uso causa: aumentos de la frecuencia respiratoria, disminución del volumen corriente, descenso de la presión parcial de oxígeno y aumento de la presión parcial de dióxido de carbono^(21,24.).

Otra posible causa para el aumento de la frecuencia respiratoria observado en el grupo M 0,1 pudo haber sido estrés asociado a la manipulación y hospitalización. Otros autores han evaluado los efectos del estrés por la visita

al hospital sobre los parámetros fisiológicos en gatos y perros ^(16,18,25.), encontrando una diferencia estadística significativa al comparar la frecuencia respiratoria de los gatos en el hospital, con la frecuencia respiratoria de los gatos en sus hogares. Reportan promedios de frecuencias respiratorias de 50 respiraciones por minuto para los gatos en sus casas y de 58 respiraciones por minuto para los gatos en el hospital veterinario^(25.). Con relación a la temperatura hubo diferencias estadísticas significativas a las 10 y 12 horas entre el grupo M 0,05 y el grupo M 0,1 esta no tiene relevancia clínica ya que ambos se encontraron dentro de los rangos fisiológicos normales (37,5 . 38,5 °C). Es importante destacar que dentro del grupo M 0,05 la temperatura promedio no estuvo por encima de los valores de referencia (37.5 . 38.5 °C) en ninguno de los tiempos de evaluación. Mientras que para el grupo M 0,08 la temperatura estuvo por encima del valor de referencia en tres de los tiempos de evaluación (10, 12 y 22 horas de evaluación posquirúrgica) y para el grupo M 0,1 la temperatura estuvo por encima del valor de referencia en 7 de los tiempos de evaluación (4, 6, 14, 16, 18, 20 y 22 horas de evaluación posquirúrgica (ver tabla 2).

El aumento en la temperatura corporal observado con la morfina, se cree que esta mediado por receptores opioides en el centro termorregulador del hipotálamo, la morfina indirectamente afecta receptores NMDA aumentando la liberación de glutamato en o cerca del hipotálamo. El aumento de la unión del glutamato a los receptores NMDA eleva la temperatura corporal; estudios no encontraron que el uso de ketamina que antagoniza el receptor NMDA atenuara la hipertermia inducida por opioides. Adicionalmente la serotonina ha estado implicada en la hipertermia inducida por morfina en gatos. La morfina genera liberación de serotonina en el hipotálamo lo que aumenta la temperatura corporal. El estrés puede ser otra causa de hipertermia en gatos, no se excluye la posibilidad de que el estrés causado por manipulación contribuyera al aumento de la temperatura observada^(26.).

Posner L, et al (2010) observaron un aumento leve a moderado en la temperatura (< 41.1 °C) de gatos a los que se les suministro opioides solos o

en combinación con ketamina o isorane ^(27.). Otros estudios concuerdan con estos hallazgos ^(26,27.).

Además de las valoraciones de los parámetros fisiológicos descritas anteriormente se evaluó la presencia o ausencia de micción espontánea con el fin de identificar casos de retención urinaria asociados a la administración de opioides epidurales. Este efecto colateral varía del 10 al 15% en medicina humana y en medicina veterinaria es menor al 11% ^(28,29.). En perros se ha reportado incidencias entre el 3% y el 44% ^(30.). Este efecto se relaciona con mecanismos supraespinales, espinales y periféricos que causan bloqueo parasimpático de las contracciones del músculo detrusor de la vejiga y relajación del esfínter interno generando de esta manera retención urinaria ^(28.). En este estudio ninguno de los pacientes evaluados presentó retención urinaria durante las 24 horas de evaluación posquirúrgica, similar a lo observado por Peterson et al 2014, en un estudio realizado en perros a los que se les administró morfina epidural ^(31.).

Otro efecto colateral que ha sido reportado es la presencia de prurito ^(32.). El mecanismo por el que se produce este efecto aún no está claro, pero algunas hipótesis incluyen los efectos de los opioides sobre receptores serotoninérgicos, la activación de áreas en el asta dorsal de la médula espinal y la presencia de un centro de prurito ^(33,34.). En perros se reporta una incidencia de 0,8% y existen reportes previos que indican que la morfina neuraxial induce prurito en gatos ^(35,36.). En el presente estudio ninguno de los pacientes presentó prurito luego de la administración de dosis de morfina a 0,1, 0,08, 0,05 mg/kg por vía epidural. Gent T et al (2013), opinan que este efecto colateral está probablemente sobre reportado y que muchas veces se malinterpreta como dolor, agitación dentro de la recuperación anestésica o disforia ^(34,37.).

La efectividad terapéutica se evaluó usando la escala multidimensional compuesta para evaluación del dolor posquirúrgico en gatos UNESP-Botucatu. Al evaluar el rescate acumulado se encontraron diferencias estadísticas significativas a las 12 y 14 horas, éstas no pueden ser atribuidas a la dosis de morfina que recibió cada grupo de tratamiento, ya que el rescate acumulado luego de estas diferencias no continúa presentando cambios y además tiende a

estabilizarse a medida que se cumple el plazo de evaluación. Es posible que las diferencias encontradas sean debidas a una variabilidad individual en la respuesta analgésica de los opioides entre los pacientes del estudio ^(38.). En medicina humana se ha determinado una amplia variabilidad en la respuesta a los opioides, fenómeno conocido como farmacogenética, que se asocia a variaciones en la expresión génica de proteínas para la percepción del dolor, el metabolismo de los analgésicos, el transporte de los mismos; o con el número de receptores y/o unión a estos ^(9,39.). Una revisión analiza el metabolismo de los fármacos opioides y el posible polimorfismo genético de las enzimas metabolizadoras en perros; también se discute el polimorfismo de genes que codifican proteínas transportadoras de opioides y su efecto en la respuesta a estos ^(40.).

Es necesario resaltar que el protocolo analgésico utilizado durante el presente estudio constó de múltiples analgésicos, es decir que se utilizó un manejo multimodal para la prevención y control del dolor. La duración en la analgesia suministrada por el tramal es de 5-6 horas ^(41,42.). La duración de la analgesia dada por la lidocaína es de 40 minutos ^(43.) y su acción es potencializada por la coadministración de tramadol ya sea por vía intramuscular (IM) o epidural ^(44.). La ketamina y acepromacina potencializan la acción de los opioides ^(24,45.); además la ketamina provee analgesia por se por aproximadamente 20 a 30 minutos ^(46.).

La efectividad terapéutica de las dosis de morfina epidural utilizadas en este estudio pudo verse influenciada por la adición de tramal. El tramal es un opioide con acción analgésica dual: actuando como agonista de receptores μ e inhibiendo la recaptación de norepinefrina y serotonina ^(42.). Un estudio realizado demostró que la combinación de tramadol inyectable con AINES provee analgesia adecuada en gatos sometidos a ovariectomía ^(5.).

Es posible que la duración en la analgesia fuera debido a la administración de morfina epidural, similar a lo reportado en otro estudio en el que se demostró una duración en la analgesia por más de 16 horas al utilizar morfina epidural a

dosis de 0,1 mg/kg ^(47.). Además, dosis de morfina epidural menores a 0,1 mg/kg mostraron resultados similares en relación a la duración de la analgesia, lo que pudo deberse a la potencialización por el uso de ketamina o a que dosis más bajas de este medicamento son suficientes para suministrar una analgesia adecuada por más o menos 24 horas al utilizar protocolos multimodales como el planteado en este estudio.

Conclusiones

Dosis más bajas a las rutinariamente utilizadas en gatos pueden generen una analgesia satisfactoria y duradera.

Este estudio tuvo limitaciones metodológicas que pudieron haber influenciado los resultados. El uso de tramal durante la premedicación pudo alterar los resultados obtenidos por su efecto analgésico en el SNC. Por esto se requiere realizar más estudios para determinar si dosis menores a las rutinariamente utilizadas a nivel epidural en gatos son efectivas para el manejo del dolor posquirúrgico.

En humanos ha sido demostrada una gran variabilidad en cuanto a la calidad, intensidad y respuesta a una determinada intervención quirúrgica, similar a lo que se observó en este estudio. Debido a lo anterior es indispensable la individualización de los protocolos analgésicos en medicina veterinaria.

Se requieren más estudios para dilucidar las diferencias anatómicas, la distribución de los receptores opioides en el sistema nervioso central, la función y la farmacocinética de los opioides en los gatos.

Tabla 1. Promedios y desviaciones estándar para la frecuencia respiratoria.

Tiempo	Tratamiento (SD)			P valor
	M0.05	M0.08	M0.1	
Posquirúrgico	80 \pm 45.9	71 \pm 28.7	56 \pm 15.8	0.778
4 horas	41 \pm 10.5	37 \pm 16.3	41 \pm 13.2	0.805
6 horas	35 \pm 12.4	42 \pm 14.0	40 \pm 14.2	0.532
8 horas	33 \pm 9.1	34 \pm 13.6	46 \pm 16.7	0.109
10 horas	32 \pm 9.3	35 \pm 12.3	40 \pm 12.3	0.362
12 horas	34 \pm 8.7	41 \pm 9.9	39 \pm 15.4	0.473
14 horas	37 \pm 9.8	41 \pm 15.1	37 \pm 7.6	0.73
16 horas	35 \pm 8.1	37 \pm 11.4	44 \pm 16.5	0.379
18 horas	36 \pm 11	39 \pm 19.4	36 \pm 10.1	0.922
20 horas	34 \pm 10.2	34 \pm 5.1	31 \pm 7.7	0.795
22 horas	24 \pm 3.2	40 \pm 12	48 \pm 8.6	0.009*
24 horas	37 \pm 8.3	48 \pm 16.9	54 \pm 24.4	0.564

* Indica diferencia estadística significativa con una confianza de 95% ($p < 0.05$)

Tabla 2. Promedios y desviaciones estándar para la temperatura.

Tiempo	Tratamiento ($\bar{x} \pm SD$)			P valor
	M0.05	M0.08	M0.1	
Posquirúrgico	37.2 \pm 1.0	37.2 \pm 0.3	37.3 \pm 0.9	0.966
4 horas	38.1 \pm 0.7	38.2 \pm 1.0	38.8 \pm 0.5	0.136

6 horas	38.1 \pm 0.5	38.4 \pm 0.7	38.7 \pm 0.8	0.166
8 horas	37.8 \pm 0.6	38.3 \pm 0.7	38.2 \pm 0.5	0.273
10 horas	37.9 \pm 0.8	38.8 \pm 0.2	38.3 \pm 0.7	0.029*
12 horas	37.7 \pm 0.4	38.7 \pm 0.2	38.1 \pm 0.4	0.006*
14 horas	37.9 \pm 0.8	37.1 \pm 1.0	38.5 \pm 2.0	0.156
16 horas	38.1 \pm 0.7	38.3 \pm 0.6	38.8 \pm 0.7	0.13
18 horas	38.1 \pm 0.7	38.4 \pm 0.4	38.5 \pm 0.2	0.593
20 horas	37.8 \pm 0.5	38.3 \pm 0.2	38.6 \pm 0.6	0.131
22 horas	38.0 \pm 1.0	38.5 \pm 0.9	38.6 \pm 0.8	0.699
24 horas	37.5 \pm 0.7	38.5 \pm 0.0	37.1 \pm 0.0	0.252

* Indica diferencia estadística significativa con una confianza de 95% ($p < 0.05$)

Referencias bibliográficas

1. Merola I, Mills DS. Systematic review of the behavioural assessment of pain in cats. J Feline Med Surg. febrero de 2016;18(2):60-76.
2. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. Surg Oxf. febrero de 2013;31(2):49-53.
3. Fan TM. Pain management in veterinary patients with cancer. Vet Clin North Am Small Anim Pract. septiembre de 2014;44(5):989-1001.
4. Ellison DL. Physiology of Pain. Crit Care Nurs Clin North Am. diciembre de 2017;29(4):397-406.
5. Berry SH. Analgesia in the Perioperative Period. Vet Clin North Am Small Anim Pract. septiembre de 2015;45(5):1013-27.
6. Valverde A. Epidural Analgesia and Anesthesia in Dog and Cats. vet clin small anim. junio de 2008;38:1205-30.
7. Simon BT, Scallan EM, Carroll G, Steagall PV. The lack of analgesic use (oligoanalgesia) in small animal practice. J Small Anim Pract. octubre de 2017;58(10):543-54.
8. Gurney MA. Pharmacological options for intra-operative and early postoperative analgesia: an update. J Small Anim Pract. julio de 2012;53(7):377-86.
9. Sadhasivam S, Chidambaran V. Pharmacogenomics of opioids and perioperative pain management. Pharmacogenomics. noviembre de 2012;13(15):1719-40.

10. Mercano lu E, Alano lu Z, Ekmekci P, Demiralp S, Alk N. Comparison of Intravenous Morphine, Epidural Morphine With/ Without Bupivacaine or Ropivacaine in Postthoracotomy Pain Management With Patient Controlled Analgesia Technique. BJA. marzo de 2013;63(2):213-9.
11. Brondani J, Luna S, Padovani C. Refinement and initial validation of a multidimensional composite scale for use in assessing acute postoperative pain in cats. AJVR. febrero de 2011;72(2):174-83.
12. Buhari S, Hashim K, Yong Meng G, Mustapha N, Gan S. Subcutaneous Administration of Tramadol after Elective Surgery Is as Effective as Intravenous Administration in Relieving Acute Pain and Inflammation in Dogs. Sci World J. 2012;2012:1-7.
13. Slingsby L, Waterman P A. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. TJSAP. julio de 2002;43(7):286-9.
14. Cambridge A, Tobias K, Newberry R, Sarkar D. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. JAVMA. 1 de septiembre de 2000;217(5):685-90.
15. Srithunyarat T, Hagman R, Höglund OV, Stridsberg M, Olsson U, Hanson J, et al. Catestatin, vasostatin, cortisol, and pain assessments in dogs suffering from traumatic bone fractures. BMC Res Notes. 21 de marzo de 2017;10(1):129.
16. Hekman JP, Karas AZ, Sharp CR. Psychogenic Stress in Hospitalized Dogs: Cross Species Comparisons, Implications for Health Care, and the Challenges of Evaluation. Anim Open Access J MDPI. 16 de junio de 2014;4(2):331-47.
17. Höglund K, Hanås S, Carnabuci C, Ljungvall I, Tidholm A, Häggström J. Blood pressure, heart rate, and urinary catecholamines in healthy dogs subjected to different clinical settings. J Vet Intern Med. diciembre de 2012;26(6):1300-8.
18. Bragg RF, Bennett JS, Cummings A, Quimby JM. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic variables in dogs. J Am Vet Med Assoc. 15 de enero de 2015;246(2):212-5.
19. Trimmel H, Helbok R, Staudinger T, Jaksch W, Messerer B, Schöchl H, et al. S(+)-ketamine : Current trends in emergency and intensive care medicine. Wien Klin Wochenschr. 10 de enero de 2018;
20. Niesters M, Dahan A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA receptor antagonists in the treatment of chronic neuropathic pain. Expert Opin Drug Metab Toxicol. noviembre de 2012;8(11):1409-17.
21. Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Oikkola KT, Saari TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. Clin Pharmacokinet. septiembre de 2016;55(9):1059-77.

22. Regueiro-Purriños M, Ajenjo JM, Pérez de Prado A, García-Gómez M, Altónaga JR, Gonzalo-Orden JM, et al. Anestesia en el modelo animal de investigación cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2013;13:47-56.
23. Muir WW, Vojt T. Manual de anestesia veterinaria. Barcelona: Elsevier; 2008.
24. Otero PE, editor. Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales. Buenos Aires: Inter-Médica; 2006. 284 p.
25. Quimby J, Smith M, Lunn K. Evaluation of the effects of hospital visit stress on physiologic parameters in the cat. *JFMS.* octubre de 2011;13(10):733-7.
26. Posner LP, Gleed RD, Erb HN, Ludders JW. Post-anesthetic hyperthermia in cats. *Vet Anaesth Analg.* enero de 2007;34(1):40-7.
27. Posner L, Pavuk A, Rokshar J, Carter J, Levine J. Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats: Perianesthetic hyperthermia in cats. *VAA.* enero de 2010;37(1):35-43.
28. Song R, Cross J, Golder F, Callan M. Suspected epidural morphine analgesia induced chronic urinary and bowel dysfunction in a cat. *JFMS.* agosto de 2011;13(8):602-5.
29. Khan AA, Khan RI. Urinary Retention in Unilateral Total Knee Arthroplasty: Comparison between Continuous Epidural Analgesia and Single-Shot Femoral Nerve Block. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP.* enero de 2018;28(1):5-8.
30. Kalchofner Guerrero KS, Guerrero TG, Schweizer-Kölliker M, Ringer SK, Hässig M, Bettschart-Wolfensberger R. Incidence of delayed hair re-growth, pruritus, and urinary retention after epidural anaesthesia in dogs. *Tierarztl Prax Ausg K Klientiere Heimtiere.* 16 de abril de 2014;42(2):94-100.
31. Peterson NW, Buote NJ, Bergman P. Effect of epidural analgesia with opioids on the prevalence of urinary retention in dogs undergoing surgery for cranial cruciate ligament rupture. *J Am Vet Med Assoc.* 15 de abril de 2014;244(8):940-3.
32. Cottrell B. A Review of Opioid Induced Itching after Cesarean Birth. *NWH.* abril de 2015;19(2):154-63.
33. Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: An update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* julio de 2013;29(3):303-7.
34. Gent T, Iff I, Bettschart W R, Mosing M. Neuraxial morphine induced pruritus in two cats and treatment with sub anaesthetic doses of propofol. *VAA.* abril de 2013;517-20.
35. Bauquier S. Hypotension and pruritus induced by neuraxial anaesthesia in a cat. *AVJ.* octubre de 2012;90(10):402-3.

36. Troncy E, Junot S, Keroack S, Sammut V, Pibarot P, Genevois J, et al. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *JAVMA*. 1 de septiembre de 2002;221(5):666-72.
37. Evangelista MC, Steagall P, Garofalo NA, Rodrigues JC, Teixeira-Neto F. Morphine-induced pruritus after epidural administration followed by treatment with naloxone in a cat. *J Feline Med Surg Open Rep*. enero de 2016;2(1):205511691663410.
38. Robertson S. Managing Pain in Feline Patients. *VCNASAP*. noviembre de 2008;38(6):1267-90.
39. Xie S, Ma W, Guo Q, Liu J, Li W, McLeod HL, et al. The pharmacogenetics of medications used in general anesthesia. *Pharmacogenomics*. 10 de enero de 2018;
40. Kongara K. Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* [Internet]. 11 de septiembre de 2017 [citado 28 de enero de 2018]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/jvp.12452>
41. Lamont L. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. *VCNASAP*. noviembre de 2008;38(6):1187-203.
42. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician*. agosto de 2015;18(4):395-400.
43. DeRossi R, Frazílio F, Jardim P, Martins A, Schmidt R, Negrini N J. Evaluation of thoracic epidural analgesia induced by lidocaine, ketamine, or both administered via a lumbosacral approach in dogs. *Am J Vet Res*. diciembre de 2011;72(12):1580-5.
44. Hermeto LC, DeRossi R, Marques BC, Jardim PHA. Potentiation of epidural lidocaine by co-administering tramadol by either intramuscular or epidural route in cats. *Can J Vet Res Rev Can Rech Veterinaire*. julio de 2015;79(3):214-20.
45. Kurdi MS, Theerth KA, Deva RS. Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesth Essays Res*. diciembre de 2014;8(3):283-90.
46. Dyson D. Perioperative Pain Management in Veterinary Patients. *VCNASAP*. noviembre de 2008;38(6):1309-27.
47. Pypendop B, Siao K, Pascoe P, Ilkiw J. Effects of epidurally administered morphine or buprenorphine on the thermal threshold in cats. *AJVR*. agosto de 2008;69(8):983-7.