



Facultad de Veterinaria  
Universidad Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Comparación del efecto de paracetamol y meloxicam en la valoración del dolor perioperatorio y en la reducción del uso de opioides en perras sometidas a esterilización electiva

Comparison of the effect of paracetamol and meloxicam in the assessment of perioperative pain and in the reduction of opioids in bitches undergoing elective sterilization

Autor/es

Álvaro Rodríguez Zapater

Director/es

Cristina Bonastre Ráfales  
Amaya de Torre Martínez

Facultad de Veterinaria

2019

---



## ÍNDICE

1. Resumen .....	1
2. Introducción.....	3
2.1. Opiáceos.....	4
2.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) .....	9
2.3. Paraaminofenoles o derivados del ácido fenilacético. Acetaminofeno (Paracetamol).....	11
2.4. Adyuvantes analgésicos .....	11
2.5. Anestesia locorregional.....	11
2.6. Anestesia Libre de Opioides ( <i>Opioid Free Anesthesia [OFA]</i> ).....	12
3. Justificación y objetivos .....	13
4. Material y métodos.....	14
4.1. Análisis estadístico .....	16
5. Resultados.....	17
6. Discusión .....	19
7. Conclusiones .....	22
8. Valoración personal .....	24
9. Referencias bibliográficas .....	26
10. Anexos.....	31

## 1. RESUMEN

A pesar de la calidad analgésica que proporcionan, la tendencia actual es reducir el uso de opioides en los protocolos anestésicos para intentar disminuir sus efectos secundarios.

El objetivo de este estudio fue valorar el efecto de la administración preoperatoria de meloxicam o paracetamol sobre el dolor intraoperatorio y posoperatorio, así como en la reducción del uso de opioides en esterilizaciones caninas.

Fueron incluidas 9 perras ASA I-II que iban a ser sometidas a una esterilización electiva. Todas fueron premedicadas con metadona y dexmedetomidina intramuscular y distribuidas aleatoriamente en tres grupos en función del fármaco a administrar tras la premedicación: P (paracetamol), M (meloxicam) y B (suero salino fisiológico, grupo Control). La inducción se llevó a cabo con propofol a dosis-efecto, se intubaron y se conectaron a la máquina anestésica. El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano en aire y oxígeno al 50%. Durante la cirugía se valoró el dolor intraoperatorio mediante monitorización de los parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca, presión arterial y frecuencia respiratoria), registrándose las necesidades de analgesia de rescate intraoperatoria y la calidad del despertar anestésico. En el posoperatorio se continuó con el mismo analgésico en cada grupo (tramadol en el grupo control). El dolor posoperatorio fue valorado mediante la escala de Glasgow modificada en tres momentos (inmediatamente tras la recuperación, 4 y 8 horas tras la premedicación).

No se observaron diferencias significativas entre grupos en cuanto a necesidades de propofol en inducción ( $p=0,560$ ), isoflurano en mantenimiento ( $p=0,385$ ), analgesia de rescate intraoperatoria ( $p=0,526$ ) ni calidad del despertar ( $p=0,526$ ). En todas las evaluaciones de dolor posoperatorias los tres grupos se mantuvieron por debajo del nivel de intervención analgésica según la escala de Glasgow.

El uso de paracetamol o meloxicam en perras sometidas a esterilización puede disminuir o evitar el uso de analgésicos opioides en el posoperatorio inmediato.

## ABSTRACT

Despite the analgesic quality they have, the current trend is to reduce the use of opioids in anesthetic protocols to try to reduce their side effects.

The objective of this study was to assess the effect of the preoperative administration of meloxicam or paracetamol on intraoperative and postoperative pain, as well as on the reduction of the use of opioids in canine sterilizations.

Nine bitches ASA I-II, who were going to be subjected to an elective sterilization, were included. All were premedicated intramuscularly with methadone and dexmedetomidine, and randomly distributed into three groups according to the drug administered after premedication: P (paracetamol), M (meloxicam) and B (physiological saline solution, Control group). The induction was performed with dose-effect propofol, intubated and connected to the anesthetic machine. The anesthetic maintenance was performed with isoflurane in 50% air and oxygen. During the surgery, intraoperative pain was assessed by monitoring the physiological parameters (heart rate, blood pressure and respiratory rate), collecting the need for intraoperative rescue analgesia and the anesthetic awakening quality. The same analgesic was administered in each group (tramadol in the control group) during the postoperative period. Postoperative pain was assessed using the modified Glasgow scale at three times (immediately after recovery, 4 and 8 hours after premedication).

No significant differences were observed between groups regarding the induction propofol needs ( $p = 0.560$ ), the isoflurane maintenance ( $p = 0.385$ ), the intraoperative analgesia rescue ( $p = 0.526$ ) neither awakening quality ( $p = 0.526$ ). According to the Glasgow scale, the three groups were below the level of analgesic intervention in all postoperative pain assessments.

Paracetamol or meloxicam use in bitches under sterilization can reduce or avoid the use of opioid analgesics in the immediate postoperative period.

## 2. INTRODUCCIÓN

El control perioperatorio del dolor es necesario tanto desde el punto de vista ético como atendiendo al bienestar del animal. Además, es una cuestión fundamental en la recuperación del animal, ya que el dolor puede producir pérdida de apetito, automutilación, depresión respiratoria, arritmia cardíaca, dolor crónico y alteraciones del comportamiento. También hay que tener en cuenta que puede aumentar el tiempo de convalecencia del paciente, el riesgo de infección de la herida y el tiempo de cicatrización de la misma (1).

El dolor, según la Asociación Internacional del Estudio de Dolor (IASP en inglés), se define como: “una experiencia estresante asociada con daño tisular real o potencial con componentes sensoriales, emocionales, cognitivos y sociales”(2). Hoy en día el dolor está considerado como el quinto signo vital más importante en medicina humana, lo que nos da una idea de lo importante que es su manejo en el paciente (3).

El dolor es una consecuencia de cualquier proceso quirúrgico al que sea sometido un animal. Su adecuado control perioperatorio es esencial para el bienestar del paciente, crucial en la reducción de complicaciones asociadas a la cirugía y en la mejora de la calidad de la recuperación de la intervención (4,5).

Atendiendo a lo comentado anteriormente, se debe diseñar un protocolo analgésico adecuado para controlar este dolor posoperatorio, tratándolo cuando aparece, y previniendo su aparición siempre que sea posible (6). Hoy en día está generalmente aceptado, que el uso de la analgesia multimodal preventiva es la mejor manera de manejar el dolor posoperatorio (7).

La analgesia multimodal consiste en la administración de diferentes fármacos y técnicas que combinan sus efectos mediante diferentes mecanismos de acción para proporcionarnos un adecuado nivel de analgesia (8,9). Esta combinación es más segura y eficaz que la utilización de un solo fármaco, pudiendo disminuir las necesidades anestésicas para alcanzar el plano anestésico en el paciente en la inducción, y para reducir la dependencia del agente de mantenimiento (4,10,11).

Diversos estudios afirman que la administración de analgesia en la preanestesia (analgesia preventiva) disminuye el dolor postoperatorio, es decir, si se trata el dolor antes de que aparezca, éste se manifestará de forma menos intensa (8,12,13). Aún habiendo administrado analgesia en la preanestesia, también se deberá hacerlo en el postoperatorio, e incluso durante la cirugía, si el paciente lo requiere (14–16).

En muchos de los trabajos de evaluación de dolor perioperatorio en el perro suele usarse como modelo de estudio la ovariectomía en perras, ya que está demostrado que es un proceso que ocasiona un dolor de moderado a intenso (16,17).

La esterilización electiva en perras es un procedimiento que se realiza de manera habitual en la clínica de pequeños animales, tanto para evitar gestaciones no deseadas como problemas de salud en el futuro. Generalmente se realiza una esterilización quirúrgica, existiendo para ello dos procedimientos diferentes: la ovariectomía (OHT) y la ovariectomía (18–20).

La realización de un tipo de esterilización u otra depende de cada caso individual. Si bien es cierto que el dolor que se produce al animal es similar en ambos procesos (siendo quizá algo más dolorosa la OHT debido a la mayor manipulación de tejidos), la menor duración de la cirugía en el caso de la ovariectomía la hace la opción preferida a la hora de realizar una esterilización electiva (20,21).

En cualquier intervención quirúrgica es esencial proporcionar al paciente una adecuada anestesia y analgesia. Se debe diseñar un protocolo analgésico adaptado a cada caso en concreto, mediante el cual habrá que aplicar un determinado analgésico en cada fase de la anestesia, además de en el pre y posoperatorio. Hoy en día, como ya se ha comentado, se trabaja con el concepto de analgesia multimodal (4,7,8,10,12,14,22).

Existen diversas familias de analgésicos, y dentro de ellas existen una gran variedad de fármacos, de los que se usaran unos u otros dependiendo del caso concreto, y de la fase anestésica en la que vayan a ser administrados (3,13,15,16,23).

## 2.1. Opiáceos

Los opiáceos son agentes narcóticos que interactúan con los receptores opioides y que son muy usados en la clínica por poseer un gran efecto analgésico (efecto analgésico, sedante, y antitusivo) (24). Existen tres receptores opioides diferentes: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) y delta ( $\delta$ ). Los opioides se pueden clasificar según con que receptores interaccionan, y con el efecto que causan. Son agentes lipofílicos, por lo que se absorben adecuadamente administrados por vía intramuscular (IM), subcutánea (SC) o *per os* (PO). Normalmente se procura evitar su uso oral, ya que la mayoría de opioides tienen un primer paso metabólico en el sistema gastrointestinal, y será necesaria una mayor dosis para producir el mismo efecto. En cambio, las rutas IM y SC permiten una rápida absorción y una alta biodisponibilidad (24).

Provocan una gran variedad de efectos, que dependen tanto de la farmacodinamia como de la farmacocinética del fármaco en cuestión, como del entorno, genética, sexo, comportamiento y raza del animal. Por ello la dosis y fármaco a administrar dependerá de cada animal en concreto, basándose en las dosis recomendadas del fármaco.

La principal indicación de estos fármacos es para el manejo del dolor. Disminuyen la liberación de neurotransmisores excitadores e hipopolarizan los nociceptores, lo que disminuye la transmisión de estímulos en la médula espinal. El efecto producido depende de sobre cual de los tres receptores actúe el fármaco.

También poseen efecto sedante dosis-dependiente cuando se administran en solitario. En combinación con otros fármacos (fenotiacinas y alfa-2 agonistas) pueden producir una sedación más profunda, por lo que se prolonga la recuperación anestésica en el paciente (25). Sin embargo, una rápida administración de estos fármacos en dosis elevadas puede producir excitación (disforia) (26).

Otra cualidad que poseen algunos opioides es el efecto antitusivo. Están considerados como fármacos con una gran capacidad antitusiva, lo cual proporciona un efecto muy beneficioso a nivel clínico, mejora la tolerancia al tubo endotraqueal.

Los opioides consiguen reducir la CAM de los gases inhalados durante el mantenimiento anestésico, siendo los agonistas puros mu los que mayor ahorro de gases anestésicos producen. También contribuyen significativamente a la estabilidad hemodinámica durante la cirugía y la anestesia (27).

La potencia de un opioide se refiere a la dosis relativa necesaria para producir su efecto analgésico, independientemente del tiempo de duración del efecto. Por ejemplo, la potencia del fentanilo es 100 veces mayor a la de la morfina, pero posee una duración del efecto entre 4 y 6 veces menor.

Son fármacos que, además de provocar disforia y en ocasiones sedación excesiva, ocasionan diversos efectos secundarios tales como: (7,25,26)

- Depresión respiratoria: dosis-dependiente, que en animales conscientes es leve, pero que en animales sedados y en combinación con otros fármacos (anestesia inhalada), provocan una depresión respiratoria más notoria.
- Efecto cardiovascular: producen una ligera bradicardia que ha de ser compensada mediante un aumento del gasto cardíaco. Los muscarínicos pueden ayudar al animal.
- Náuseas y emesis: están provocados por el fármaco, la dosis y la ruta de administración. El efecto emético se produce al estimularse los receptores dopaminérgicos. El receptor relacionado con este efecto es el gamma. También influye la ruta de administración, ya que la vía IM y SC está relacionada con la emesis provocada por opioides. Por otro lado, los receptores mu y kappa, y la vía intravenosa, están relacionadas con un posible efecto antiemético.
- Motilidad gastrointestinal: los opioides pueden provocar modificaciones en la motilidad tanto por mecanismos periféricos (receptor mu) y por mecanismos centrales



(receptores  $\mu$ -kappa y kappa). Los efectos primarios que provocan son disminución de las contracciones propulsivas, incremento de las contracciones no propulsivas y disminución de las secreciones gastrointestinales. Esto provoca un efecto de estreñimiento o constipación en todo el tracto intestinal (28).

- Efectos sobre el tracto urinario: los agonistas  $\mu$  provocan una menor producción de orina en el animal.
- Alteraciones en la termorregulación: actúan disminuyendo la temperatura corporal del animal. Producen una bajada leve a pequeñas dosis, pero a dosis elevadas o en combinación con otros fármacos pueden provocar hipotermia.

También producen otros efectos como: (26)

- Tolerancia, dependencia y abstinencia: la tolerancia se refiere a la pérdida de potencia de un fármaco por su uso continuado. Esto provoca tener que aumentar la dosis para alcanzar el mismo efecto. Además, también se han observado síntomas de dependencia y abstinencia fisiológica en animales. Por ejemplo, se ha observado en perros tratados con un agonista  $\mu$  puro durante un periodo de 7 días o más.
- Puede producir efectos inmunomoduladores negativos, que dependen del fármaco, la dosis y la duración del efecto.
- Hiperalgnesia: es el aumento del dolor por un estímulo que normalmente provoca dolor. Al principio el efecto provocado es analgésico, pero si se prolonga su acción demasiado tiempo aparece este fenómeno. La hiperalgnesia producida por opioides (OIH por sus siglas en inglés) provoca aumento de la intensidad del dolor, provoca tolerancia al fármaco, mayor uso de opioides y mayor aparición de efectos secundarios (27,29).

Los opiáceos se pueden clasificar según su interacción con los receptores opioides (Tabla 1) descritos anteriormente como:

- Agonistas puros: producen un aumento del efecto dependiente de la dosis hasta que se logra la máxima estimulación del receptor. Pertenecen a este grupo la morfina, el fentanilo, la petidina y la metadona. Son fármacos con una gran afinidad por el receptor  $\mu$ .
- Agonistas parciales y agonistas/antagonistas: producen un aumento del efecto dependiente de la dosis, pero con un efecto máximo menor que los agonistas puros. Pertenecen a este grupo la buprenorfina (agonista parcial) y el butorfanol (agonista/antagonista).

- Un antagonista funciona uniéndose a un receptor con una gran afinidad, pero produciendo un efecto nulo, además de evitar la unión de los agonistas. Por lo que cuando se administra uno, lo que se hace es desplazar al agonista del punto de acción. Como ejemplo de antagonista tenemos la naloxona. También se puede emplear un agonista parcial para desplazar a un agonista puro, desplazándose la curva dosis respuesta a la derecha, si queremos reducir el efecto, pero seguir contando con cierta analgesia.

Grupo opioides	Propiedades	Opioides
<b>Agonistas puros <math>\mu</math></b>	Alta afinidad Alta actividad intrínseca	Morfina Metadona Fentanilo Petidina Tramadol
<b>Agonistas parciales <math>\mu</math></b>	Alta afinidad Baja actividad intrínseca	Buprenorfina
<b>Agonistas <math>\kappa</math>/antagonistas <math>\mu</math></b>	Alta afinidad Sin actividad intrínseca ( $\mu$ ) y alta actividad intrínseca ( $\kappa$ )	Butorfanol
<b>Antagonistas <math>\mu</math></b>	Alta afinidad Sin actividad intrínseca	Naloxona

Tabla 1. Clasificación de opioides en función de su interacción con el receptor opioide y propiedades.

Según la fase de la anestesia en la que nos encontremos, los más usados son los siguientes:

1. Analgésicos usados en la premedicación: Son los opiáceos que se administran junto a un agente tranquilizante antes de la sedación. Entre los usados de forma habitual encontramos la metadona, la morfina y la petidina. (30) Los agonistas puros como la morfina pueden producir efectos secundarios como depresión respiratoria, náuseas y vómitos (31,32).
  - a) Metadona: es un opioide  $\mu$  agonista puro de 10 a 50 veces más potente que la morfina. Es una mezcla racémica, con dos isómeros, de los cuales, la mayor parte del efecto analgésico lo posee la levometadona, que tiene 10-50 veces más afinidad por el receptor. La metadona también interacciona con el receptor NMDA (acción antagonista) y los receptores alfa adrenérgicos (8,16,33,34).
  - b) Morfina: es un excelente analgésico y tiene cierto efecto en la función cardíaca. Actúa sobre los receptores  $\mu$  (24). Es usado de forma habitual en perros, tanto solo, como acompañado de agentes sedantes (35). El principal problema que posee la

morfina es que es un potente emético, produce vómito con una frecuencia del 50-75% tras su administración intramuscular (36).

- c) Petidina: Es un opioide  $\mu$  agonista. No suele producir vómitos. Tiene un tiempo de acción corto, pudiendo proporcionar una buena analgesia durante 1 ó 2 horas (28).
2. Analgésicos usados durante la cirugía: El opiáceo más usado en esta fase suele ser el fentanilo.
    - a) Fentanilo: es un opioide  $\mu$  agonista puro de acción corta que posee un excelente efecto analgésico, por lo que es un analgésico excelente para tratar episodios de dolor agudo (37). A dosis elevadas puede producir bradicardia, pudiéndose tratar esta con anticolinérgicos. Se estima que posee una potencia 100 veces mayor a la morfina cuando se administra de forma intravenosa, durando su efecto menos de 30 minutos. Es además un fármaco muy liposoluble (24,38).
  3. Analgésicos usados en el posoperatorio: Son los opioides que se utilizan una vez ha concluido la cirugía, y que se encargan de proporcionar analgesia al paciente en las siguientes horas. Los opioides más utilizados en esta fase son la buprenorfina, el butorfanol o el tramadol.
    - a) Buprenorfina: es un opioide  $\mu$  agonista puro (16) semisintético altamente lipofílico derivado de la morfina que es usado de forma habitual en el manejo del dolor posoperatorio en perros. Tiene el doble de afinidad por los receptores opioides que la morfina, y es entre 30 y 40 veces más potente. A diferencia de otros opioides, tiene poco riesgo de producir depresión respiratoria, lo que unido a su larga duración y su escaso efecto a nivel cardiovascular lo hacen una gran elección para el tratamiento del dolor de leve a moderado. Es un buen analgésico para procedimientos como la ovariectomía (39).
    - b) Butorfanol: Es un opioide sintético agonista parcial con actividad  $\kappa$  agonista y  $\mu$  antagonista con una potencia 3-5 veces superior a la morfina (40). Produce una analgesia media y de corta duración, menor que la de los agonistas puros, además de tener también un efecto sedante (41). Producen una depresión respiratoria limitada y provocan efectos insignificantes sobre el sistema cardiovascular (42). Es una opción de uso habitual en la clínica veterinaria (43).
    - c) Tramadol: Es un opioide parcial sintético con muy poca afinidad por los receptores  $\mu$ , pero interactúa también como inhibidor en los receptores noradrenérgicos y los serotoninérgicos. Se cree que el efecto opioide del tramadol se debe al metabolito O-desmetiltramadol (28). Se suele usar como fármaco para el posoperatorio, además de para el dolor crónico (44). Es uno de los opioides más usados en perro

para tratar el dolor posoperatorio. Tiene varias ventajas respecto a los opioides tradicionales, entre las que se encuentran la posibilidad de administrarlo oralmente, provoca menores efectos secundarios y posee mayor duración que cualquier otro opioide (más de 8 horas de efecto) (9,45).

Los opioides, a pesar de ser una buena opción analgésica para tratar el dolor perioperatorio, poseen diferentes problemas respecto a su uso. La mayoría de ellos son sustancias estupefacientes incluidas en la Lista I de la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes (CU 1961), por lo que están sujetos a una fuerte regulación. Son fármacos que el veterinario clínico colegiado debe adquirir a través de una receta especial para estupefacientes, además de llevar un control de su uso para poder justificar su adquisición en caso necesario (46).

Otros fármacos y técnicas anestésicas que pueden constituir una opción analgésica alternativa al uso de opioides son los antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol, otros adyuvantes analgésicos como los antidepresivos tricíclicos o algunos antiepilépticos y técnicas de anestesia locorregional entre otros.

## 2.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Son analgésicos no narcóticos y antiinflamatorios que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos mediante la inhibición o bloqueo de las enzimas ciclooxigenasas (COX). Las ciclooxigenasas tienen la función de convertir el ácido araquidónico proveniente de los fosfolípidos de las membranas celulares en prostaglandinas y leucotrienos (47).

El bloqueo de las enzimas ciclooxigenasas consigue un efecto antipirético, analgésico y antiinflamatorio (disminuye la vasodilatación y el edema). Algunos fármacos de esta familia como el ketoprofeno o el carprofeno son también capaces de inhibir la síntesis de leucotrienos, por lo que se reduce la migración de leucocitos a la lesión (47).

Los antiinflamatorios no esteroideos son usados de forma habitual para tratar el dolor posoperatorio en procedimientos quirúrgicos como la ovariectomía (48). Son además una buena opción para dosificar por el propietario en casa, ya que muchos de ellos se pueden administrar oralmente en una sola dosis al día (43).

Existen varios tipos de ciclooxigenasas (ciclooxigenasa 1, ciclooxigenasa 2, ciclooxigenasa 3) diferentes en el organismo, y dependiendo de cual de ellas inhibamos más específicamente, conseguiremos un efecto antiinflamatorio más preciso sobre el organismo (49).

La COX-1 es una forma constitutiva de la enzima que se encuentra en muchos tejidos, siendo muy importante en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal, el flujo sanguíneo renal normal y la agregación plaquetaria (43).

La isoforma COX-2 se encuentra también en muchos tejidos, pero en mucha menor cantidad, siendo debida su presencia generalmente a daño o lesión tisular. Además, también es responsable de la producción de enzimas inducibles que se convierten en productos finales de prostaglandinas (43).

Los AINEs que son más selectivos con la COX-2 son más seguros, provocan menores efectos secundarios sobre el sistema gastrointestinal (43). Por este motivo, se han ido desarrollando fármacos con mayor afinidad por la ciclooxigenasa 2, que además mantienen sus propiedades analgésicas y antiinflamatorias (50).

Muchos estudios han defendido el uso de AINEs en el perioperatorio. Los más recomendados para este cometido son el carprofeno y el meloxicam, que son AINEs más específicos COX-2, por lo que a una dosis adecuada tienen unos efectos secundarios muy limitados (51). Tanto el carprofeno como el meloxicam proporcionan una adecuada analgesia en el posoperatorio inmediato en intervenciones como la OHT (51).

1. Carprofeno: Es un derivado del ácido propiónico muy selectivo para cox-2, y con muy poca afinidad para cox-1 (tiene una ratio cox-2: cox-1 de 1-0). Proporciona analgesia de forma satisfactoria durante un periodo de 18 horas desde la cirugía. Diversos estudios han demostrado que proporciona mejor analgesia en el posoperatorio si es administrado en el preoperatorio (51). Debido a su mayor afinidad por cox-2 no provoca prácticamente efectos secundarios y proporciona un gran efecto analgésico y antiinflamatorio. Una ventaja que tiene es que se puede administrar una vez al día (48) en forma de comprimidos (51). Es un fármaco muy usado en la clínica para tratar el dolor posoperatorio (25,52).
2. Meloxicam: Su uso está muy extendido para tratar el dolor crónico. Es, además, una droga muy efectiva para controlar el dolor agudo en el posoperatorio. Consigue un efecto analgésico satisfactorio tras la realización de una ovariectomía (13). Es un AINE enólico con una inhibición selectiva por cox-2 (tiene una ratio COX-2: COX-1 de 0:8) con una potente actividad antiinflamatoria, una toxicidad renal y gastrointestinal muy baja y un largo tiempo de actuación (su acción dura al menos 20 horas desde la cirugía si se administra tras la inducción anestésica) (13,53). Por ello, y como se ha comentado, produce muchos menos efectos secundarios que los AINEs no selectivos (9). En el periodo posoperatorio a largo plazo, la administración oral de meloxicam una vez al día,

proporciona una analgesia adecuada (51). Puede producir vómitos, aunque en raras ocasiones y tras un uso prolongado (54,55).

### **2.3. Paraaminofenoles o derivados del ácido fenilacético. Acetaminofeno (Paracetamol)**

El acetaminofeno es un polvo blanco, cristalino, inodoro y amargo, soluble en agua y alcohol, de reacción alcalina. Es un analgésico no opiáceo conocido comúnmente como paracetamol. Es un antipirético mejor que el ácido acetilsalicílico, pero es un analgésico más suave que este, y carece de efecto antiinflamatorio. Es un fármaco muy tóxico en gatos debido a que poseen una concentración de UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) muy baja. La UGT es una enzima encargada en la conjugación de muchos sustratos. Por ello, la tasa de eliminación de paracetamol en gatos es baja, teniendo por ello un potencial tóxico muy grande (56). Una de sus ventajas es que no provoca efectos adversos sobre el estómago, como si lo provocan la mayoría de AINEs (47). Su actividad analgésica y antipirética es debida a su acción inhibitoria sobre la ciclooxigenasa-3 (COX-3), que es una isoforma de la COX-1. Actúa inhibiendo la actividad de peroxidación de esta enzima (57). El paracetamol también es un inhibidor débil de la COX-1 y la COX-2, aunque tiene un efecto más potente sobre la COX-3. Muchas veces se incluye erróneamente dentro del grupo de los AINEs. Lo que lo diferencia de los AINEs es que a pesar de ser un buen analgésico y antipirético, tiene un efecto antiinflamatorio débil, además de tener un efecto muy escaso sobre COX-1 y COX-2 (49,55).

### **2.4. Adyuvantes analgésicos**

Los fármacos más importantes de este grupo son la amantadina y las gabapentinas, actuando ambos como antidepresivos tricíclicos. Las gabapentinas son usadas para tratar el dolor neuropático, y la amantadina (antagonista receptor NMDA) para tratar el dolor crónico (58).

### **2.5. Anestesia locorregional**

Es una técnica empleada en la anestesia libre de opioides usada por ejemplo en cirugías abdominales, en la que se administra anestesia regional en forma de bloqueo en el plano del abdomen transversal. Se considera como una analgesia adyuvante que sobre todo presenta beneficios después de la cirugía en la recuperación de la herida de la laparotomía (27)

## 2.6. Anestesia libre de opioides (*Opioid Free Anesthesia [OFA]*)

Es un campo relativamente nuevo de estudio y actualmente en desarrollo iniciado desde medicina humana. Su objetivo es evitar el impacto negativo de los opioides perioperatorios e intraoperatorios en los resultados posoperatorios del paciente.

La manera de enfocar esta técnica es mediante el uso de una anestesia multimodal, sustituyendo el efecto de un opioide por el efecto de varios fármacos de forma complementaria. Esta asociación de fármacos puede combinar antagonistas NMDA, bloqueadores de los canales de sodio, fármacos antiinflamatorios y alfa-2 agonistas.

Los beneficios que se conseguirían mediante el empleo de esta técnica analgésica incluirían la disminución en la necesidad de opioides posoperatorios, la reducción de la incidencia de náuseas y vómitos posoperatorios o hipotensión intraoperatoria reducida.

Es una técnica que posee dificultades ya que los fármacos que se utilizan tienen efectos secundarios de forma individual, lo que entraña una dificultad el conseguir combinaciones adecuadas de los fármacos (27,29)

La anestesia libre de opioides es una técnica que está todavía en estudio en humana y veterinaria, no existiendo todavía suficientes estudios que respalden los resultados positivos conseguidos en los pocos trabajos publicados.

### 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los opioides son un grupo de fármacos que proporcionan un gran nivel de analgesia aunque sus variados efectos secundarios, además de los problemas legales que existen relacionados con su uso, los hacen una opción cada vez menos atractiva en el control del dolor posoperatorio.

La tendencia actual es a proporcionar una analgesia polimodal en la que se combinan varios fármacos o técnicas analgésicas de forma que se consiga una buena cobertura analgésica con mínimos efectos secundarios.

Los principales objetivos de este estudio son los siguientes:

- Valorar el efecto de paracetamol y meloxicam administrados en la preanestesia sobre el dolor intraoperatorio en perras sometidas a esterilización electiva.
- Evaluar el efecto analgésico de paracetamol y meloxicam en el posoperatorio inmediato tras la esterilización en perras.



#### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, doble ciego y randomizado realizado en las instalaciones del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Zaragoza. En el estudio se recogieron datos de la anestesia de perras ASA I-II sometidas a esterilización electiva durante los meses de septiembre y octubre del año 2018.

En la realización del estudio han participado 9 perras de diferentes razas (mestiza, Galgo español y American Staffordshire terrier) y edades (1-6 años) que iban a ser sometidas a una ovariectomía u ovariohisterectomía electiva. Estas perras fueron distribuidas de forma aleatoria en tres grupos en función del analgésico no opioide administrado tras la premedicación y durante el posoperatorio (paracetamol, meloxicam o solución salina fisiológica (SSF)).

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a una valoración preanestésica, previa al procedimiento quirúrgico, para determinar su riesgo anestésico. La valoración preanestésica constó de una anamnesis, exploración general del animal y una analítica sanguínea, en la cual se incluyó la realización tanto de un hemograma como de un análisis bioquímico. Una vez finalizada la valoración preanestésica, se informó al propietario del resultado, así como del riesgo anestésico del procedimiento. Se le proporcionaron también instrucciones en relación a la preparación del paciente y la cirugía fue programada. A todos los animales se les prescribió un ayuno previo a la cirugía de 8 horas de alimento sólido y una restricción de 2 horas de agua.

El día de la cirugía, los animales fueron premedicados utilizando una combinación de dexmedetomidina (Dexdomitor<sup>®</sup>, Ecuphar, España) a dosis de 4 µg/kg y metadona (Semfortan<sup>®</sup>, Dechra, España) a dosis de 0,4 mg/kg por vía intramuscular. Una vez sedados se les colocó un catéter de 22 G en la vena cefálica (Introcan<sup>®</sup>, Braun, Alemania) y se les administró de manera ciega el fármaco de estudio que le correspondiese según el grupo al que hubieran sido asignados aleatoriamente:

**Grupo P:** Paracetamol (Perfalgan 10 mg/ml solución<sup>®</sup>, Bristol Myers Squibb, Francia) 10 mg/kg en bolo IV lento.

**Grupo M:** Meloxicam (Loxicom 5 mg/ml solución inyectable<sup>®</sup>, Norbrook Laboratories Limited, UK) 0,2 mg/kg vía IV

**Grupo C:** Solución Salina Fisiológica (SSF) (Suero Fisiológico Braun 0,9% <sup>®</sup>, Braun, Alemania)

Además, se les proporcionó fluidoterapia administrando Ringer lactato por vía intravenosa en infusión constante a 3 ml/kg/h. Antes de entrar en el quirófano se preparó la zona quirúrgica mediante el rasurado y desinfección con povidona yodada jabonosa de la zona a ser intervenida.

A continuación, se le trasladó al quirófano donde se realizó la inducción anestésica mediante la administración intravenosa de propofol (Vetofol®, Ecuphar, España) a dosis-efecto (1-2 mg/kg). Una vez inducido, se procedió a la intubación endotraqueal del paciente.

Seguidamente, se procedió a la monitorización completa del paciente: electrocardiografía, pulsioximetría, capnografía, medición de isoflurano espirado (Et Iso) y oscilometría o Doppler para medición de la presión arterial. Todos estos parámetros se monitorizaron a lo largo del procedimiento y se registraron en la hoja anestésica cada 5 minutos.

Durante la cirugía se valoró el dolor intraoperatorio mediante la monitorización de los parámetros fisiológicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, movimientos del animal), En el caso de necesitar analgesia de rescate intraoperatoria, se pautó fentanilo (Fentanest®, Dechra, España) a 5 µg/kg en bolo intravenoso lento.

Tras finalizar la intervención, se procedió a cortar el suministro de gases anestésicos y despertar al paciente. Una vez recuperado el reflejo deglutorio, se le extrajo el tubo endotraqueal y se le trasladó a la UCI para su recuperación en un ambiente tranquilo. En este momento se registraron los tiempos de extubación y de alta anestésica, es decir, la hora a la que se extrajo el tubo endotraqueal y la hora a la que el animal recupera la consciencia; y la calidad del despertar anestésico. Es decir, observando como despertaban, si lo hacían tranquilos, con dolor, disfóricos...

En el postoperatorio se continuó con el mismo analgésico administrado en la premedicación y al grupo control se le administró tramadol (Tramadol Asta Medica EFG®, Mylan Pharmaceuticals, España) pasadas cuatro horas después de la preanestesia.

**Grupo P:** Paracetamol 10 mg/kg en bolo IV lento cada 8 horas

**Grupo M:** Meloxicam 0,1 mg/kg vía IV cada 24 horas

**Grupo C:** Tramadol 3 mg/kg cada 8 horas

El dolor postoperatorio se valoró mediante el uso de la escala de Glasgow modificada (59) al despertar (EGM0), a las cuatro horas desde la premedicación (fin del efecto de la analgesia de la premedicación, EGM4), a las ocho horas (EGM8) (Anexo 2) Para valorar el dolor empleando esta escala, se atendió a los siguientes criterios acerca del paciente: estado del paciente, atención hacia la herida de la cirugía, normalidad al caminar, reacción a la presión

alrededor de la herida, actitud del paciente y confortabilidad del animal. A cada criterio se le adjudica un valor numérico dependiendo de la evaluación realizada por el clínico. Una vez obtenidos todos los valores, se suman, y si se obtienen menos de 5 puntos sobre 20 (en los casos en los que todavía no podemos valorar al animal en estación) o de 6 puntos sobre 24 se considera que el animal no tiene dolor, no será necesario la administración de analgesia de rescate. En caso contrario se administrará un rescate analgésico en este momento. En nuestro caso de estudio se pautó, en caso de ser necesario, un bolo de metadona a 0,2 mg/kg IV lento.

#### 4.1. Análisis estadístico

En aquellas pruebas en las que se ha realizado análisis estadístico, los estudios se realizaron con el programa IBM SPSS Statistics program (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Mac, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar. Para comparar medias se comprobó la distribución normal mediante el test de Shapiro-Wilk, descartando la distribución normal si  $p < 0,05$ . En caso de distribuciones normales se utilizó el ANOVA y la prueba de Kruskal-Wallis en el caso de distribuciones no normales. Se estableció un error alfa de 0,05.

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para evaluar la asociación entre variables cualitativas.

## 5. RESULTADOS

En total, nueve perras que fueron sometidas a esterilización en el Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza fueron incluidas en el estudio. La edad media de los animales fue de 30,86 meses con una desviación estándar de 25,79 meses y el peso medio de 18,38 kg con una desviación estándar de 5,09 kg.

	n	Peso (kg)		Edad (meses)	
		Media ± DS	p	Media ± DS	p
<b>G. Paracetamol</b>	3	17,23±5,19		20,00±13,86	
<b>G. Meloxicam</b>	3	17,77±6,96	0,855 <sup>a</sup>	32,00±34,64	0,532
<b>G. Control</b>	3	14,13±11,85		29,67±26,27	

<sup>a</sup>: El valor p corresponde a la prueba de ANOVA.

<sup>b</sup>: El valor p corresponde a la prueba de Kruskal-Wallis.

Tabla 2. Peso y edad perras incluidas en el estudio

Tras la valoración preoperatoria, el riesgo anestésico fue clasificado como ASA I en 7 animales (77,8%) y como ASA II en 2 animales (22,2%); la distribución de los distintos grupos se muestra en la tabla 3. Todas las intervenciones fueron exitosas tanto a nivel anestésico como quirúrgico, no apareciendo complicaciones en ningún caso. El efecto de la premedicación fue de 3 sobre 3 en 7 animales (77,8 %), y de 2 sobre 3 en 2 animal (22,2 %). De los dos animales clasificados como 2 sobre 3 uno pertenecía al grupo Paracetamol y el otro al grupo Meloxicam, ambos fueron también los dos únicos animales que necesitaron analgesia de rescate.

		G. Paracetamol	G. Meloxicam	G. Control	p
<b>n</b>		3	3	3	
<b>Riesgo anestésico</b>	<b>ASA 1</b>	3	2	2	0,526
	<b>ASA 2</b>	0	1	1	
<b>Analgesia rescate</b>	<b>No</b>	2	2	3	0,526
	<b>Si</b>	1	1	0	
<b>Disforia</b>	<b>Si</b>	0	1	1	0,526
	<b>No</b>	3	2	2	

Los valores p corresponden a la prueba exacta de Fisher.

Tabla 3. Frecuencias variables cualitativas

La dosis de propofol necesaria para llevar a cabo la inducción y conseguir la intubación del paciente fue de 1,60 mg/kg con una desviación estándar de 0,53 mg/kg (G. Paracetamol), 1,17 mg/kg con una desviación estándar de 0,29 mg/kg (G. Meloxicam) y 1,33 mg/kg con una desviación estándar de 0,58 mg/kg (G. Control) tal y como se indica en la tabla 4. En esta tabla también encontramos las necesidades medias de isoflurano requeridas durante la cirugía para el mantenimiento anestésico que fueron de 1,39 % con una desviación estándar de 0,22% (G.

Paracetamol), 1,69 % con una desviación estándar de 0,28% (G. Meloxicam) y 1,29 % con una desviación estándar de 0,48 % (G. Control). No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos respecto a las necesidades de propofol en la inducción ni en las necesidades de isoflurano durante el mantenimiento anestésico.

En cuanto a la necesidad en el empleo de analgesia de rescate durante las cirugías, tampoco se aprecian diferencias significativas entre los grupos estudiados, siendo necesaria la administración de fentanilo como rescate analgésico intraoperatorio en 1 de cada 3 animales en los grupos de estudio (33%) y no siendo necesaria en el grupo Control (Tabla 3).

	n	Propofol (ml)		Et ISO medio (%)	
		Media ± DS	p	Media ± DS	p
<b>G. Paracetamol</b>	3	1,60±0,53	0,560 <sup>a</sup>	1,39±0,22	0,385 <sup>b</sup>
<b>G. Meloxicam</b>	3	1,17±0,29		1,69±0,28	
<b>G. Control</b>	3	1,33±0,58		1,29±0,48	

<sup>a</sup>: El valor p corresponde a la prueba de Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup>: El valor p corresponde a la prueba de ANOVA.

Tabla 4. Anestésicos requeridos durante la inducción y mantenimiento

En la valoración del despertar nos encontramos con resultados similares en todos los grupos, no presentando disforia los 3 animales del grupo Paracetamol (100%), y presentando disforia 1 animal del grupo Meloxicam y otro del grupo Control (33% en ambos casos).

Respecto a la valoración del dolor posoperatorio mediante la escala de Glasgow modificada, se aprecia un descenso progresivo de la puntuación obtenida en la evaluación del dolor desde la primera toma de manera homogénea en todos los grupos, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos ni en la medición inmediata tras la cirugía, ni a las 4 ni a las 8 horas de la premedicación. En el grupo Meloxicam se aprecia el menor valor de puntuación obtenida en la evaluación del dolor en la medición a las 4 horas tras la premedicación.

	n	EMG0		EMG4		EMG8	
		Media ± DS	p	Media ± DS	p	Media ± DS	p
<b>G. Paracetamol</b>	3	1,67±0,58	0,848	1,67±1,16	0,304	0,33±0,58	0,670
<b>G. Meloxicam</b>	3	2,00±1,00		0,67±0,58		0,33±0,58	
<b>G. Control</b>	3	1,67±1,16		1,33±0,58		0,67±0,58	

Los valores p corresponden a la prueba de Kruskal-Wallis.

Tabla 5. Valores medios de la Escala de Glasgow modificada

## 6. DISCUSIÓN

Hoy en día una de las líneas más importantes de investigación en Anestesiología es la búsqueda de técnicas o fármacos analgésicos que puedan sustituir o disminuir el consumo de opioides. Es lo que se conoce como anestesia libre de opioides, que como ya se ha comentado, tiene más recorrido en humana que en veterinaria, aunque cada vez hay más estudios realizados en animales (27). Para llevar a cabo estos protocolos anestésicos libres de opioides se están explorando diferentes vías, como son el uso de anestesia locorregional o el empleo de analgésicos diferentes a los opioides dentro de una analgesia multimodal (27,29).

Hay que tener en cuenta la importancia que tiene la reducción del uso de opioides, debido a toda la problemática que traen consigo. Como ya se ha descrito anteriormente, son fármacos que, a pesar de su buena actividad analgésica, pueden ocasionar diversos efectos secundarios como depresión respiratoria y cardiovascular, náuseas y emesis, disminución en la motilidad intestinal o hipotermia entre otros (27,29,60). Además, también existe la dificultad añadida de ser fármacos sujetos a una legislación muy restrictiva en cuanto a su accesibilidad. Esto es debido a que son sustancias que causan una gran dependencia, creando adicciones muy graves. Por ello, muchos de ellos tampoco se pueden prescribir al propietario para su uso posoperatorio en casa y son solo administrados por el veterinario clínico colegiado, para evitar un potencial mal uso de estos (tanto para autoconsumo como para su venta ilegal como droga recreativa) (27,29,46).

Por todo ello, conseguir disminuir su uso o sustituirlos por otros fármacos que proporcionen una buena cobertura analgésica y que ocasionen menos efectos secundarios, repercutirá en el bienestar de nuestros pacientes.

Como modelo de estudio del dolor se ha utilizado la ovariectomía/OHT, ya que es un procedimiento quirúrgico que se sabe que provoca un dolor abdominal de moderado a intenso predecible y repetible en el posoperatorio, por lo que es un modelo que se suele usar en los estudios sobre analgesia en perros (5,39).

Respecto a las necesidades de inductores, fueron muy similares en los tres grupos estudiados, no encontrándose diferencias significativas entre ellos ( $p=0,560$ ). Todos los animales fueron inducidos con propofol, que es uno de los inductores de uso más común en la clínica que proporciona una inducción suave y buena recuperación del paciente. Por el contrario, Shih et al. (2008), en su estudio en el que comparaban los efectos analgésicos del carprofeno, buprenorfina o la combinación de ambos en la ovariohisterectomía en perras concluyeron que el grupo premedicado con carprofeno requirió mayores dosis de propofol para conseguir la inducción que el grupo de la buprenorfina y el grupo de ambos fármacos juntos. El mismo

resultado fue el obtenido por Bustamante et al. (2018) en el trabajo en el que comparaban el efecto de un AINE (cimicoxib) con el mismo opioide (buprenorfina) y con la combinación de ambos. En los dos grupos en los que estaba presente la buprenorfina, las necesidades de propofol requeridas para la inducción fueron significativamente menores.

Obviamente, en nuestro estudio el tamaño muestral es escaso, por lo que, con los datos obtenidos, solo podemos afirmar que no existen diferencias significativas entre los grupos objeto del estudio.

En cuanto a las necesidades de analgesia de rescate durante la cirugía fue necesaria la administración de fentanilo en dos animales, uno del grupo Paracetamol y otro del grupo Meloxicam. A pesar de esto no se encontraron diferencias significativas entre los grupos estudiados y el grupo Control ( $p=0,526$ ). Este resultado coincide con los resultados obtenidos en el estudio de Bustamante et al. (2018), en el que no hallaron diferencias significativas entre los grupos estudiados (cimicoxib, buprenorfina y cimicoxib-buprenorfina) en cuanto al número de animales que requirieron analgesia de rescate durante la cirugía, aunque fue necesaria mayor dosis de fentanilo en aquellos animales a los que no se les había administrado buprenorfina. De nuevo, el tamaño de la muestra no es suficientemente representativo, pero según los datos obtenidos, no existen diferencias significativas.

Lo mismo se puede decir de los animales que despertaron de la anestesia con disforia (Tabla 3). Dos de los pacientes del estudio desarrollaron disforia durante el despertar anestésico, perteneciendo un caso al grupo del Meloxicam y el otro al grupo Control. Pese a ello, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p=0,526$ ). En el estudio de Morgaz et al. (2013) sí que encontraron diferencias significativas al comparar el efecto analgésico posoperatorio de dexketoprofeno, buprenorfina y tramadol en perras ovariectomizadas, siendo la presencia de disforia en el grupo del dexketoprofeno mucho más frecuente. Nuevamente, el tamaño de la muestra es insuficiente, y es posible que con un mayor número de animales estudiados se puedan obtener resultados significativos.

En cuanto a la valoración del dolor posoperatorio, tampoco se encontraron diferencias significativas en los distintos tiempos: EGM0 ( $p=0,848$ ), EGM4 ( $p=0,304$ ) y EGM8 ( $p=0,670$ ) entre los grupos Paracetamol, Meloxicam o Control. Para la evaluación de dolor en el periodo posoperatorio se seleccionó la forma abreviada de la escala de Glasgow, que es una de las escalas validadas para la evaluación de dolor agudo en perro, ya que en esta escala se proporcionan descriptores específicos para comportamientos individuales, lo que disminuye la variabilidad interobservador (25). Todas las mediciones realizadas en los tres grupos se encontraron por debajo de 6/24 o de 5/20 que es el nivel de intervención analgésica indicado en esta escala (48). Cabe destacar la medición del dolor realizada en el grupo Meloxicam a las 4

horas de la premedicación, en la que se ha obtenido un valor menor que en el resto de grupos (0,67), siendo la media en ese momento para todos los pacientes de 1,22. Aunque sin ser una diferencia significativa debido al pequeño valor muestral, y también debido a que en todos los grupos la puntuación alcanzada es baja. (Tabla 5)

Atendiendo a los datos obtenidos se podría afirmar que tanto meloxicam como paracetamol son buenas opciones analgésicas para el posoperatorio inmediato tras la ovariectomía u ovariectomía en la perra. Estos resultados están en la línea de los obtenidos en el estudio de Kalchofner Guerrero et al. (2015), en el cual se comparó el efecto del carprofeno (AINE) con el metamizol (fármaco de características similares al paracetamol) en la realización de OHT en perras y se demostró que ambos fármacos proporcionaban un buen efecto analgésico de similar duración no encontrándose diferencias significativas entre el efecto obtenido por ambas drogas.

Teniendo en cuenta todo ello, parece que tanto meloxicam como paracetamol serían opciones analgésicas válidas para sustituir el uso de opioides como el tramadol en el posoperatorio inmediato de estas intervenciones quirúrgicas.

La limitación principal de este estudio ha sido el escaso número de animales incluidos en cada grupo, lo que sin duda influye de forma determinante en los resultados obtenidos. No fue posible incluir un mayor número de animales, debido a que el tiempo para realizar la parte experimental se vio limitado a septiembre-octubre debido a la realización de una estancia de movilidad Erasmus en Múnich durante todo el curso 2017-2018.

Otro punto a destacar es que todas las intervenciones se han realizado dentro de un ámbito y horario docente con participación de alumnos, lo que en muchas ocasiones influye en el número de casos a realizar debido a la prolongación del tiempo anestésico del procedimiento y en la realización del mismo.

Debido al interés actual en la reducción del uso de opioides tanto en medicina humana como en veterinaria, sería muy interesante continuar con estudios como este que puedan aportar resultados concluyentes en este campo y faciliten opciones analgésicas efectivas que constituyan una alternativa al uso de opioides.



## 7. CONCLUSIONES

Atendiendo a los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos concluir que:

- La administración preoperatoria de meloxicam o de paracetamol no ha demostrado disminuir los requerimientos de analgesia de rescate a nivel intraoperatorio respecto al grupo control.
- La administración preoperatoria de meloxicam o de paracetamol son opciones analgésicas efectivas que consiguen un buen control del dolor en el posoperatorio inmediato, en perras sometidas a esterilización electiva.
- El uso de paracetamol o meloxicam en perras sometidas a esterilización electiva puede disminuir o evitar el uso de analgésicos opioides en el posoperatorio inmediato.

## CONCLUSIONS

According to the results obtained in our study, we can conclude that:

- The preoperative administration of meloxicam or paracetamol has not been shown to decrease the intraoperatively requirements of rescue analgesia regarding to the control group.
- The preoperative administration of meloxicam or paracetamol are effective analgesic options that obtain a good immediate postoperative period pain control, in bitches under elective sterilization.
- The use of paracetamol or meloxicam in bitches under elective sterilization can reduce or avoid the use of opioid analgesics in the immediate postoperative period.

## 8. VALORACIÓN PERSONAL

Este trabajo ha contado con una parte experimental en el Hospital de pequeños animales de la Facultad. Esto ha requerido mi asistencia a cirugías tanto de ovariohisterectomías como de ovariectomías, que fueron los modelos elegidos para realizar el estudio. Asistir a estas cirugías me ha permitido mejorar mis conocimientos acerca de todo lo relacionado con el campo quirúrgico, y sobre todo con la anestesiología y el manejo y utilización de los fármacos en todas las fases de una cirugía. He tenido la oportunidad de seguir todo el proceso con el paciente, desde la preparación del mismo en la sala de preanestesia, pasando por los quirófanos hasta el despertar, además de parte de su estancia en la UCI.

Durante el seguimiento de los casos he adquirido muchos conocimientos acerca de los fármacos a utilizar en cada caso concreto, las dosis de los mismos y el correcto manejo del paciente. También me ha permitido mejorar el control de las máquinas de monitorización del y la interpretación de los parámetros registrados en ellas, para poder administrar analgesia a los pacientes en el momento adecuado.

He podido conocer el funcionamiento de la zona quirúrgica y los protocolos utilizados en el Hospital Veterinario de la Universidad de Zaragoza y compararlo con el Hospital clínico de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Múnich (LMU Múnich), que es donde realicé el pasado año el prácticum de pequeños animales. En Múnich roté en el servicio de anestesia, por lo que en esta parte experimental he podido comparar como se trabaja en ambos sitios, viendo diferentes protocolos anestésicos y consiguiendo en ambos sitios buenos resultados con técnicas distintas.

También he acudido a la UCI del hospital para valorar el grado de dolor en los pacientes posquirúrgicos, con lo que he podido aprender cual es la forma adecuada de observar y explorar al paciente y cómo, cuándo y sobre todo por qué puede ser necesario administrar analgesia. Además, en Múnich también tuve la oportunidad de rotar en el servicio de UCI, por lo que también he podido comprobar las instalaciones de ambas, además de su funcionamiento.

Por otro lado, también me ha interesado la parte dedicada a la búsqueda bibliográfica y la redacción del trabajo en sí, ya que lo considero una muy buena oportunidad para conocer, aunque solo sea de manera superficial, la forma de trabajar requerida para realizar una investigación científica.

La parte más ardua con la que me he encontrado en este trabajo probablemente sea la búsqueda de bibliografía, ya que en ocasiones es complicado encontrar información de algunos temas, sobre todo los relacionados con temas actuales o que puedan estar en discusión. A pesar

de ello, lo considero una experiencia positiva, ya que he notado una gran mejoría durante el periodo que me ha llevado la realización del mismo.

Para terminar, me gustaría agradecer a mis tutoras del trabajo Cristina Bonastre Ráfales y Amaya de Torre Martínez la oportunidad de haber podido realizar el trabajo con ellas, y también a la profesora Alicia Laborda García por su ayuda en el procesamiento estadístico de los datos. Tanto en la parte experimental del trabajo como en su posterior redacción, me han brindado toda la ayuda que he necesitado, resolviendo las dudas que me fueron surgiendo durante la realización de éste. También por lo aprendido, sobre todo acerca del manejo anestésico del paciente, durante la parte experimental.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tranquilli WJ, Grimm KA. Introduction: Use, Definitions, History, Concepts, Classification, and Considerations for Anesthesia and Analgesia. In: Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease. 2017. p. 3–10.
2. Williams AC de C, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420–3.
3. Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2011;38(4):385–93.
4. Tsai TY, Chang SK, Chou PY, Yeh LS. Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2013;40(6):615–22.
5. Morgaz J, Navarrete R, Muñoz-Rascón P, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Gómez-Villamandos RJ, et al. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Res Vet Sci*. 2013;95(1):278–82.
6. Weber GH, Morton JM, Keates H. Postoperative pain and perioperative analgesic administration in dogs: Practices, attitudes and beliefs of Queensland veterinarians. *Aust Vet J*. 2012;90(5):186–93.
7. Morgaz J, Muñoz-Rascón P, Serrano-Rodríguez JM, Navarrete R, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, et al. Effectiveness of pre-peritoneal continuous wound infusion with lidocaine for pain control following ovariohysterectomy in dogs. *Vet J*. 2014;202(3):522–6.
8. Kaka U, Rahman NA, Abubakar AA, Goh YM, Fakurazi S, Omar MA, et al. Pre-emptive multimodal analgesia with tramadol and ketamine-lidocaine infusion for suppression of central sensitization in a dog model of ovariohysterectomy. *J Pain Res*. 2018;11:743–52.
9. Teixeira RCR, Monteiro ER, Campagnol D, Coelho K, Bressan TF, Monteiro BS. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyron, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2013;40(6):641–9.
10. McKune CM, Pascoe PJ, Lascelles BDX, Kass PH. The challenge of evaluating pain and a pre- incisional local anesthetic block. *PeerJ*. 2014;2:e341.
11. Vettorato E, Bacco S. A comparison of the sedative and analgesic properties of pethidine (meperidine) and butorphanol in dogs. *J Small Anim Pract*. 2011;52(8):426–32.
12. ZK Is, Saritas TB, Pamuk K, Korkmaz M, Yaprakci MV, Yilmaz O DI. Evaluation of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in

- dogs undergoing ovariohysterectomy. Bratisl Lek Listy. 2015;116(3):191–5.
13. A. Gassel, K. Tobias, C. Egger BR. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;227(12):1937–94.
  14. Nunamaker EA, Stolarik DF, Ma J, Wilsey AS, Jenkins GJ, Medina CL. Clinical efficacy of sustained-release buprenorphine with meloxicam for postoperative analgesia in beagle dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2014;53(5):494–501.
  15. Tobias KM, Harvey RC, Byarlay JM. A comparison of four methods of analgesia in cats following ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg [Internet].* 2006;33(6):390–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00282.x>
  16. Shah MD, Yates D, Hunt J, Murrell JC. A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract.* 2018;59(9):539–46.
  17. Slingsby LS, Taylor PM, Murrell JC. A study to evaluate buprenorphine at 40µgkg<sup>-1</sup> compared to 20µgkg<sup>-1</sup> as a post-operative analgesic in the dog. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(6):584–93.
  18. Kalchofner Guerrero KS, Campagna I, Bruhl-Day R, Hegamin-Younger C, Guerrero TG. Intraperitoneal bupivacaine with or without incisional bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2016;43(5):571–8.
  19. Caulkett N, Read M, Fowler D, Waldner C. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Can Vet J.* 2003;44(7):565–70.
  20. Tallant A, Ambros B, Freire C, Sakals S. Comparison of intraoperative and Postoperative pain during canine ovariohysterectomy and ovariectomy. *Can Vet J.* 2016;57(7):741–6.
  21. Pereira MAA, Gonçalves LA, Evangelista MC, Thurler RS, Campos KD, Formenton MR, et al. Postoperative pain and short-term complications after two elective sterilization techniques : ovariohysterectomy or ovariectomy in cats. *BMC Vet Res.* 2018;1–7.
  22. Fitzpatrick CL, Weir HL, Monnet E. Effects of infiltration of the incision site with bupivacaine on postoperative pain and incisional healing in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2010;395–401.
  23. Mastrocinque S, Fantoni DT. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2003;30(4):220–8.
  24. López Sumano H, Ocampo Camberos L. Preanestesia. In: *Farmacología veterinaria.* 3ª. 2006. p. 683–708.

25. Joubert KEE, Venter LJJ, Dziki LNN, Dziki TB, Joubert KEE, Venter LJJ, et al. Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J S Afr Vet Assoc.* 2006;77(3):120–6.
26. Wiese BK, J. A. Opioids. In: *Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease.* 2017. p. 207–26.
27. White DM, Mair AR, Martinez-Taboada F. Opioid-free anaesthesia in three dogs. *Open Vet J.* 2017;7(2):104.
28. Evangelista MC, Silva RA, Cardozo LB, Kahvegian MAP, Rossetto TC, Matera JM, et al. Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC Vet Res.* 2014;10(1):1–8.
29. HARKOUK H, FLETCHER D, BELOEIL H. Opioid free anaesthesia: myth or reality? *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2019;(2018):2018–9.
30. Nishimura LT, Auckburally A, Santilli J. Administered Opioids on Clinical Variables in Dogs. 2018;79(3):267–75.
31. Kongara K, Chambers JP, Johnson CB. Effects of tramadol, morphine or their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy on peri-operative electroencephalographic responses and post-operative pain. *N Z Vet J.* 2012;60(2):129–35.
32. Chiavaccini L, Claude AK, Meyer RE. Comparison of Morphine, Morphine-Lidocaine, and Morphine-Lidocaine-Ketamine Infusions in Dogs Using an Incision-Induced Pain Model. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2017;53(2):65–72.
33. Slingsby LS, Bortolami E, Murrell JC. Methadone in combination with medetomidine as premedication prior to ovariohysterectomy and castration in the cat. *J Feline Med Surg.* 2015;17(10):864–72.
34. Warne LN, Beths T, Holm M, Bauquier H. Comparison of perioperative analgesic efficacy between methadone and butorphanol in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2013;243(6):844–50.
35. Brioschi FA, Gioeni D, Jacchetti A, Carotenuto AM. Effect of metoclopramide on nausea and emesis in dogs premedicated with morphine and dexmedetomidine. *Vet Anaesth Analg.* 2018;45(2):190–4.
36. Lorenzutti AM, Martín-Flores M, Litterio NJ, Himelfarb MA, Invaldi SH, Zarazaga MP. A comparison between maropitant and metoclopramide for the prevention of morphine-induced nausea and vomiting in dogs. *Can Vet J.* 2017;58(1):35–8.
37. Micieli F, Santangelo B, Napoleone G, Di Dona F, Mennonna G, Vesce G. Intranasal fentanyl for acute severe pain episodes control in a dog. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(6):1400–1.
38. Almeida TF, Fantoni DT, Mastrocinque S, Tatarunas AC, Imagawa VH. Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during

- intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 2007;230(1):45–51.
39. Barbarossa A, Rambaldi J, Giunti M, Zaghini A, Cunto M, Zambelli D, et al. Pharmacokinetics of buprenorphine following constant rate infusion for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(3):435–43.
  40. Kuo WC, Keegan RD. Comparative cardiovascular, analgesic, and sedative effects of medetomidine, medetomidine-hydromorphone, and medetomidine-butorphanol in dogs. *Am J Vet Res.* 2004;65(7):931–7.
  41. McFadzean WJ, Hall EJ, van Oostrom H. Effect of premedication with butorphanol or methadone on ease of endoscopic duodenal intubation in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2017;44(6):1296–302.
  42. Gomes VH, Oliveira RL, Marques JL, Coelho CM, Silva MF. Comparison of the sedative effects of nalbuphine and butorphanol, alone or in combination with acepromazine in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2018;45(1):68–72.
  43. Camargo JB, Steagall PVM, Minto BW, de Sá Lorena SER, Mori ES, Luna SPL. Post-operative analgesic effects of butorphanol or firocoxib administered to dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(3):252–9.
  44. Bolaji-Alabi FB, Solanke OI, Adetunji A. Effect of oxygen supplementation on propofol anesthesia in acepromazine/tramadol premedicated dogs. *Int J Vet Sci Med.* 2018;6(2):239–42.
  45. Benitez ME, Roush JK, Kukanich B, McMurphy R. Pharmacokinetics of hydrocodone and tramadol administered for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *Am J Vet Res.* 2015;76(9):763–70.
  46. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Lista de estupefacientes sometidos a fiscalización internacional. 1972;1–24.
  47. López Sumano H, Ocampo Camberos L. Analgésicos no narcóticos. In: *Farmacología veterinaria.* 2006. p. 771–98.
  48. Kalchofner Guerrero KS, Schwarz A, Wuhrmann R, Feldmann S, Hartnack S, Bettschart-Wolfensberger R. Comparison of a new metamizole formulation and carprofen for extended post-operative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet J.* 2015;204(1):99–104.
  49. Rezende RM, França DS, Menezes GB, Dos Reis WGP, Bakhle YS, Francischi JN. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyrone in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol.* 2008;153(4):760–8.
  50. Bustamante R, Daza MA, Canfrán S, García P, Suárez M, et al. Comparison of the



- postoperative analgesic effects of cimicoxib, buprenorphine and their combination in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2018;45(4):545–56.
51. Leece EA, Brearley JC, Harding EF. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2005;32(4):184–92.
  52. Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2008;35(1):69–79.
  53. Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract.* 2002;43(7):286–9.
  54. Teixeira LR, Luna SPL, Taffarel MO, Lima AFM, Sousa NR, Joaquim JGF, et al. Comparison of intrarectal ozone, ozone administered in acupoints and meloxicam for postoperative analgesia in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Vet J.* 2013;197(3):794–9.
  55. Papich MG, Messenger K. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: *Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease.* 2017. p. 227–43.
  56. Rankin DC. Sedatives and Tranquilizers. In: *Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease.* 2017. p. 196–206.
  57. Shuxin L, Wenkai D, Tang Y. Acetaminophen: antipyretic or hypothermic in mice? In either case, PGHS-1b (COX-3) is irrelevant. 2008;85(3–4):89–99.
  58. Pang DSJ. Anesthetic and Analgesic Adjunctive Drugs. In: *Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease.* 2017. p. 244–59.
  59. Morton C, Reid J, Scott E, Holton L, Nolan A. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res.* 2005;66(12):2154–66.
  60. Adams JG, Figueiredo JP, Graves TK. *Physiology, Pathophysiology, and Anesthetic Management of Patients with Gastrointestinal and Endocrine Disease. Veterinary Anesthesia and Analgesia: The Fifth Edition of Lumb and Jones.* 2017. 639–677 p.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1

Caso			
Nombre:	Nº:	Grupo:	Fecha:
Especie: canina	Raza:	Sexo: hembra	Peso:
Edad:	ASA: I II III IV V	Fecha nacimiento:	
Medición presión arterial:			
Valoración preanestésica	Carácter habitual:		
	Nivel de actitud:		
	Actitud general:		
Premedicación	Hora:		
	Dexmedetomidina (4 µg/kg):		
	Metadona (0.4 mg/kg):		
	Efecto:		
Tratamiento	Hora:		
	Número:		
Inducción	Hora:		
	Drogas:		
	Fluidos:		
	Circuito:		
	Nº tubo endotraqueal:		
Constantes basales	Presión arterial sistólica:		
	Presión arterial media:		
	Presión arterial diastólica:		
	Frecuencia cardíaca:		
Cirugía	Inicio:		
	Ligadura pedículo ovárico derecho:		
	Ligadura pedículo ovárico izquierdo:		
	Ligadura cuello:		
	Final:		
	Analgesia de rescate:		
	<b>Observaciones:</b>		
Despertar	Tiempo de extubación:		
	Alta anestésica:		
	<b>Observaciones:</b>		
Escala de Glasgow modificada	Inmediata	Hora:	
		Nota:	
	4 horas post premedicación	Hora:	
		Nota:	
	8 horas post premedicación	Hora:	
		Nota:	

## Anexo 2

### FORMULARIO CORTO DE LA ESCALA COMPUESTA DE GLASGOW PARA MEDIR EL DOLOR (SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE MEASURE PAIN SCALE)

Nombre del perro \_\_\_\_\_

Número del hospital \_\_\_\_\_ Fecha / / Hora

Cirugía Sí/No (tachar según corresponda)

Intervención o afección \_\_\_\_\_

*En las listas que aparecen en las secciones siguientes, marque con un círculo la puntuación correspondiente y sume todas las puntuaciones para obtener la puntuación total.*

#### A. Observe al perro en la jaula.

*¿Cómo está el perro?*

(i)		(ii)	
Tranquilo	0	Ignora las heridas o las zonas dolorosas	0
Llora o gime	1	Se mira la herida o la zona dolorosa	1
Se queja	2	Se lame la herida o la zona dolorosa	2
Aúlla	3	Se frota la herida o la zona dolorosa	3
		Se muerde la herida o la zona dolorosa	4

En caso de existir fracturas en la columna vertebral, en la pelvis o en más de una extremidad o si el perro necesita ayuda para moverse, sáltese la sección B y vaya a la C. Marque la casilla si se trata de uno de estos casos  y vaya a la sección C.

#### B. Póngale una correa al perro y guíelo fuera de la jaula.

*Cuando el perro se levanta/camina, ¿cómo lo hace?*

(iii)	
Con normalidad	0
Cojea	1
Lentamente o se resiste	2
Está agarrotado	3
No quiere moverse	4

#### C. Si presenta una herida o tiene dolor en alguna zona, incluido el abdomen, presione suavemente alrededor de la zona a una distancia de 5 cm.

*¿Qué hace el perro?*

(iv)	
No hace nada	0
Mira a su alrededor	1
Se encoge de dolor	2
Gruñe o se protege la zona	3
Suelta una dentellada	4
Llora	5

#### D. Estado general.

*¿Cómo está el perro?*

(v)	
Alegre y contento o alegre y con ganas de jugar	0
Tranquilo	1
Indiferente o no reacciona ante lo que le rodea	2
Nervioso, ansioso o temeroso	3
Abatido o no reacciona a los estímulos	4

*¿Cómo está el perro?*

(vi)	
Relajado	0
Inquieto	1
Agitado	2
Encorvado o tenso	3
Rígido	4

**Puntuación total (i+ii+iii+iv+v+vi) = \_\_\_\_\_**