

ANALGESIA PREVENTIVA EN HEMBRAS CANINAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA: COMPARACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE MORFINA Y TRAMADOL ASOCIADOS A XILAZINA

Comparison of the Preventive Analgesic Effect Between Tramadol and Morphine Associated to Xylazine in Canine Ovaryhysterectomy

*Oswaldo Sandoval, Daniel Herzberg, Sebastián Galecio, Leonel Cardona y Hedio Bustamante **

*Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral de Chile,
Casilla 567, Valdivia, Chile. * E-mail: hbustamante@uach.cl.*

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue comparar y evaluar el grado de analgesia postquirúrgica otorgado por Tramadol o morfina asociados a xilazina administrados por vía intramuscular (IM) en hembras caninas sometidas a ovariectomía (OVH). Se utilizaron 24 animales adultos, sin distinción de raza y edad. Previo al procedimiento quirúrgico, los animales se dividieron en forma aleatoria conformando uno de los siguientes grupos: Grupo Control: 0,5 mg/kg de xilazina, Grupo Morfina: 0,5 mg/kg de xilazina + 0,4 mg/kg de morfina y Grupo Tramadol: 0,5 mg/kg de xilazina + 3 mg/kg de Tramadol. Las cirugías se desarrollaron de forma rutinaria sin presentarse anomalías bajo anestesia general con isoflurano. La evaluación se inició 30 minutos postextubación durante 10 horas, a intervalos de 30 minutos, las primeras 6 horas y cada 1 hora por las siguientes 4 horas. El grado de algia fue determinado mediante una escala de valoración numérica (EVN). Las diferencias entre tratamientos se evaluaron utilizando análisis de varianza de Kruskal Wallis y el método de comparación múltiple de Wilcoxon, considerando significativo un valor de P menor a 0,05. Los valores de algia presentaron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$) entre las tres, tres y media, cuatro y las siete horas de estudio entre los grupos control y Tramadol. A las seis, nueve y diez horas, las diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$) se dieron entre el grupo control y el grupo morfina y entre las cuatro horas treinta minutos, las cinco horas treinta minutos y las ocho horas, estas diferencias se dieron entre el grupo control y los grupos morfina y Tramadol. Del presente estudio se puede concluir que la administración preventiva de Tramadol o morfina asociados a xilazina otorgan buen efecto analgésico y que, en base a la respuesta algésica presentada en el periodo postoperatorio, ambos fármacos son eficaces y seguros para el control del dolor agudo postquirúrgico en hembras caninas sometidas a ovariectomía.

Palabras clave:

Morfina, Tramadol, analgesia, perras.

ABSTRACT

The objective of the present study was to compare and evaluate the postoperative analgesic effects after the preventive administration of Tramadol and Morphine combined with Xylazine in canine ovariectomies. Twenty four adult bitches without distinction of race and age were used. Animals were randomly assigned to three different

groups receiving respectively: Control Group: 0.5 mg/kg Xilazine, Tramadol Group 0.5 mg/kg xilazine + 3 mg/kg Tramadol and Morphine Group: 0.5 mg/kg Xilazine + 0.4 mg/kg Morphine. Surgeries were carried out without complications under general anaesthesia under Isoflurane. Pain evaluations started 30 minutes after removing the endotracheal tube and carried out for 10 hours every thirty minutes for the first six hours and then every hour. Pain scores were determined using a numerical rating scale. Pain scores between different treatments were analyzed using Kruskal-Wallis non-parametric analysis of variance. A value of $P < 0.05$ was considered to be statistically significant. Pain scores showed significant differences ($P < 0.05$) between control and Tramadol groups at third, third and a half, fourth and seventh hour. Similarly at six, nine and ten hours of evaluation significant differences ($P < 0.05$) between control and Morphine groups were found. Finally at four hour thirty minutes, the five hours thirty minutes and the eighth hour these significant differences ($P < 0.05$) were between control and Morphine and Tramadol groups. It can be concluded that Tramadol and Morphine are effective and safe for the control of early post surgical pain in canine ovariohysterectomy.

[Frame 13](#)

Key words:

Morphine, Tramadol, analgesia, canine.

INTRODUCCIÓN

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “una experiencia sensorial y/o emocional desagradable, asociada a un daño actual o potencial de los tejidos” [16]. El dolor en los animales domésticos también se ha definido como una sensación adversa y una experiencia emocional que representa para el animal una alerta de daño o un reflejo de protección que produce un cambio en las respuestas fisiológicas y conductuales con el fin de evitar el peligro, disminuir la exposición y promover la recuperación [1, 23].

Todo procedimiento quirúrgico produce un grado importante de dolor postoperatorio [17]. La evidencia actual indica que la mayoría de los animales reciben un deficiente grado de analgesia durante el periodo postoperatorio [8]. Esto contrasta con el reconocimiento en medicina veterinaria, que el tratamiento integral de un paciente debe incluir un adecuado protocolo para tratar el/los episodios dolorosos [24]. Debido a que los animales sienten y anticipan el dolor por mecanismos similares a los humanos, el énfasis dado en medicina humana debe ser aplicado en medicina veterinaria. El dolor generalmente resulta en un mayor tiempo de estadía hospitalaria y aumenta el riesgo de presentar variadas complicaciones secundarias [24, 29].

Pisera [29] define analgesia como una reducción o anulación del dolor. La analgesia preventiva fue propuesta en 1988 por Patrick Wall e introducida por Woolf en 1991 [5] y se refiere a la aplicación de técnicas analgésicas antes de exponer al paciente a estímulos nocivos [36], se sugiere además que el analgésico administrado antes del trauma quirúrgico puede mostrar mayor eficacia que cuando se lo administra sólo después de la cirugía [35]. Wall [38] y Woolf y Chong [40], basándose en estudios animales, plantearon la hipótesis de que un tratamiento preventivo con analgésicos prevendría la instauración del proceso de hipersensibilidad, disminuyendo la presentación de hiperalgnesia y reduciendo la intensidad del dolor postoperatorio.

Dentro de los grupos de fármacos utilizados para controlar el dolor en forma preventiva, en medicina veterinaria, se incluyen los analgésicos no esteroideos (AINES), los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), los anestésicos locales, los analgésicos misceláneos y los opioides [27, 39].

Los opioides pueden categorizarse en base a su capacidad para inducir una respuesta una vez unidos a su receptor como agonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas [25]. Según Stein [33], los opioides producen analgesia uniéndose ya sea a receptores μ , κ o δ , ubicados en el sistema nervioso central (SNC). Un opioide ampliamente utilizado para otorgar analgesia en caninos (*Canis familiaris*) es la morfina, comúnmente administrada por vía IM o IV. Esta droga produce un rápido incremento en las concentraciones plasmáticas, otorgando sedación y analgesia [36]. Las dosis utilizadas en caninos fluctúan entre 0,1 y 1,0 mg/kg, siendo los efectos adversos más frecuentemente encontrados, la inducción de la emesis y la presentación de bradicardia e hipotensión durante el periodo perioperatorio, al ser administrada en forma preventiva [7].

Tramadol es un agente analgésico misceláneo registrado en 1977 para su uso en medicina humana [20]. Este fármaco genera analgesia activando receptores μ opioides e inhibiendo la receptación de norepinefrina y serotonina, actuando de esta manera como alfa 2 agonista [11, 31]. Estos mecanismos parecen actuar de manera sinérgica, aumentando la eficacia y disminuyendo los efectos adversos de Tramadol [4]. Las dosis en caninos y felinos (*Felis*

catus) fluctúan entre los 2-4 mg/kg administrados por vía IM o IV [9].

El objetivo del presente estudio fue comparar y evaluar el grado de analgesia postquirúrgica otorgado por Tramadol o morfina administradas por vía IM en hembras caninas sometidas a ovariectomía (OVH), utilizando para tal efecto una escala de valoración numérica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Animales: Se utilizaron 24 caninos hembras sin distinción de raza con una edad promedio de dos años (1-7) y un peso promedio de 18 kilos (10-34). Los animales fueron ingresados al Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile para ser sometidos a ovariectomía electiva, bajo el consentimiento de los propietarios. Los animales fueron evaluados clínicamente al momento de ser admitidos, considerando aptos para el estudio aquellos animales clasificados en riesgo anestésico ASA 1. El estudio fue aprobado por el Comité de Uso de Animales para Investigación de la Universidad Austral de Chile.

Premedicación anestésica: Los animales fueron sometidos a un ayuno de sólidos 12 horas antes del inicio del procedimiento anestésico. Aproximadamente una hora antes de la inducción anestésica, los pacientes fueron evaluados preanestésicamente, registrándose los valores basales de frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y temperatura corporal (T°). Una vez concluido este procedimiento, los animales fueron asignados en forma aleatoria a uno de los siguientes grupos de 8 animales cada uno: Grupo Control (0,5 mg/kg clorhidrato de xilazina), Grupo morfina (0,5 mg/kg clorhidrato de xilazina + 0,4 mg/kg morfina clorhidrato) y Grupo Tramadol (0,5 mg/kg clorhidrato de xilazina + 3 mg/kg de Tramadol clorhidrato). Cada fármaco fue administrado en forma independiente por vía IM en el borde caudal del miembro posterior izquierdo. Aproximadamente, 10 minutos posterior a la administración de los fármacos, los animales fueron trasladados a la sala de inducción anestésica donde se realizó la tricotomía y antisepsia de la cara dorsal del miembro anterior izquierdo para posteriormente canular la vena cefálica con un catéter endovenoso 20 G e iniciar una infusión de suero Ringer Lactato de sodio en dosis de 10 mL/kg/hora.

Inducción y mantenimiento anestésico: La inducción anestésica se realizó mediante la administración de una solución de Tiopental Sódico al 2,5% (7 mg/kg IV). Posteriormente, se procedió a efectuar la intubación endotraqueal, preparación y antisepsia de la zona quirúrgica. Una vez trasladados a la mesa quirúrgica, los animales fueron conectados a una máquina de anestesia inhalatoria (CDS2000, SurgiVet, EUA) bajo un régimen de isoflurano en 100% oxígeno generado en un vaporizador de precisión, fuera del circuito, utilizando para su administración un circuito de no reinspiración. Durante el procedimiento se completó un registro anestésico donde fueron anotados los valores intraoperatorios de frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), saturación de oxígeno de hemoglobina ($SatO_2$) y temperatura (T°), utilizando para tal propósito un monitor multiparámetro (Datascope Trio, EUA).

Procedimiento quirúrgico: Todas las ovariectomías fueron realizadas por un Médico Veterinario, especialista en cirugía de pequeños animales. El procedimiento quirúrgico consistió en una celiotomía por la línea medio ventral del abdomen, con una duración promedio de 25 minutos. Una vez finalizado el procedimiento quirúrgico, los animales fueron trasladados a la sala de recuperación, siendo controlados hasta el momento de la extubación, la cual fue realizada al momento de comenzar el reflejo deglutorio. La profilaxis antibiótica fue realizada en base a penicilina procaina, penicilina benzatina y dihidroestreptomicina.

Evaluación algésica: El método de determinación del grado de algesia se basó en la conducta presentada por los animales posterior a la cirugía, asignándoles puntajes según una escala de evaluación de dolor, tipo Escala de Valoración Numérica (EVN) multifactorial, utilizada por Belmar [2], Salazar [30] y Herzberg [14]. La escala incluye 7 categorías, cada una contiene descripciones de comportamiento a los cuales se asigna un valor numérico que va desde 0 hasta 3. Los parámetros evaluados fueron: postura, actividad locomotriz, vocalización, atención a la herida, comportamiento al interactuar, respuesta a la palpación de la herida y alteraciones de la frecuencia cardíaca y respiratoria. El proceso de determinación de puntajes fue realizado por un investigador con experiencia previa en la utilización de la escala, quien desconocía el tipo de tratamiento preoperatorio administrado, éste se inició 30 minutos posterior a la extubación endotraqueal. Se realizaron evaluaciones cada 30 minutos por las primeras seis horas y cada 60 minutos por las próximas cuatro horas hasta completar una evaluación total de 10 horas. En caso de presentarse episodios de dolor intenso se estableció un protocolo de terapia analgésica de rescate, excluyendo del estudio a los animales tratados.

Análisis estadístico: Los resultados de algesia en cada evaluación se presentan como medianas de las sumatorias totales de los puntajes individuales a lo largo del estudio. Las diferencias entre tratamientos se evaluaron utilizando análisis de varianza de Kruskal Wallis y el método de comparación múltiple mediante suma de rangos de Wilcoxon

[28].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Grado de algesia

Se presentaron diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$) entre el grupo control y el grupo Tramadol a las tres horas, tres horas y treinta minutos, cuatro horas y siete horas. Igualmente a las seis, nueve y diez horas, diferencias estadísticamente significativas ($P < 0,05$) existieron entre el grupo control y el grupo morfina y finalmente entre las cuatro horas treinta minutos, las cinco horas treinta minutos y las ocho horas estas diferencias entre el grupo control y ambos grupos tratados con analgésicos (FIG. 1).

Se caracterizó el nivel de algesia según tratamiento a las 5 horas de iniciadas las evaluaciones (FIG. 2); presentando el grupo Tramadol los menores valores, exhibiendo el 100% de los animales puntajes menores a 4. El grupo morfina presentó valores entre 1 y 4 con una perra presentando un valor de 5 puntos. Al finalizar el estudio se realizó la misma caracterización (FIG. 2). En el grupo Tramadol se concentra la mayoría de los puntajes entre 0 y 3 puntos con un animal obteniendo un puntaje de 5. En el grupo morfina los pacientes mostraron puntajes entre 0 y 3.

Hardie y col. [12], al comparar el comportamiento postquirúrgico en hembras caninas posterior a la ovariectomía describen que los animales pasan un mayor tiempo en decúbito esternal y/o lateral durante las primeras 6 ó 12 horas, sin poder diferenciar si esto se debe efectivamente a una mayor sensación de dolor o es consecuencia de la recuperación anestésica, lo que explicaría los mayores puntajes de algesia reportados durante las primeras evaluaciones.

Los puntajes de algesia de los grupos tratados con Tramadol y morfina muestran que se produjo un grado de analgesia uniforme y similar durante el estudio, lo que concuerda con lo reportado por Mastrocinque y Fantoni [20] quienes al comparar los mismos fármacos administrados por vía endovenosa una vez realizada la inducción anestésica no reportan diferencias significativas en el grado de analgesia durante el período postquirúrgico por hasta seis horas. El uso analgésico preventivo de morfina ha demostrado ser eficaz para el control del dolor postquirúrgico en pequeños animales [3, 13, 32]. El rango de acción descrito para el efecto analgésico de morfina alcanza entre las cuatro y seis horas [18], tiempo menor a lo registrado en el presente estudio, lo cual podría relacionarse a su administración junto a xilazina, agonista alfa dos adrenérgico, el cual, podría potenciar su efecto analgésico. Los animales del grupo tratado con Tramadol mostraron un buen efecto analgésico durante el período de estudio, lo que concuerda con Mastrocinque y Fantoni [20] y Belmar [2], esta última al asociar Tramadol con acepromazina describe que el grado de analgesia otorgado es similar al de la combinación acepromazina-butorfanol. Tramadol es un analgésico de acción central y su eficacia es resultado de complejas interacciones entre receptores opiáceos, serotoninérgicos y adrenérgicos [19]. Una vez administrado, es metabolizado en el hígado a o-desmetilTramadol (M1), compuesto activo el cual existe como mezcla racémica de enantiómeros (\pm); interactuando el compuesto M1(+)- con los receptores μ opiáceos y el M1(-)- con receptores alfa dos adrenérgicos [34, 37].

Debido a los bajos puntajes obtenidos durante el presente estudio se puede inferir que el grado de analgesia entregado por las asociaciones de fármacos utilizados fue bueno, lo cual, podría indicar un grado de sinergia al ser asociados con xilazina. Es conocido que, tanto los receptores opiáceos como los alfa dos adrenérgicos, cumplen un importante rol antinociceptivo a nivel espinal [26]. Diversos autores han demostrado la capacidad antinociceptiva de los agonistas alfa dos adrenérgicos debido a la activación segmental de sus receptores a nivel espinal [6, 21, 41], predominantemente moderando las influencias excitatorias de las fibras aferentes primarias en las neuronas de proyección además, de disminuir la secreción de neurotransmisores pronociceptivos como glutamato y sustancia P [21]. Igualmente, las subpoblaciones segmentales espinales de receptores opiáceos operan en forma sinérgica con las de receptores alfa dos adrenérgicos, contribuyendo éstos últimos a la interacción multiplicativa entre las poblaciones espinales y cerebrales de receptores opiáceos [10, 15]. Según Millan [22], éstos receptores comparten mecanismos intracelulares de transducción, especialmente suprimiendo la actividad de adenilciclasa e influyendo positiva o negativamente sobre los flujos iónicos de potasio y calcio, respectivamente.

CONCLUSIONES

El presente estudio permitió concluir que, la administración preventiva de Tramadol o morfina asociados a xilazina otorgan buen efecto analgésico y que, en base a la respuesta algésica presentada en el periodo postoperatorio, ambos fármacos son eficaces y seguros para el control del dolor agudo postquirúrgico en hembras caninas (*Canis*

familiaris) sometidas a ovariectomía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]
ANIL, S.S.; ANIL, L.; DEEN, J. Challenges of pain assessment in domestic animals. **JAVMA** 220: 313-319. 2002.
- [2]
BELMAR, A.C. Tramadol y butorfanol asociados a acepromacina como método de analgesia preventiva en perras sometidas a ovariectomía. Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile. Tesis de Grado. Pp 1-39. 2004.
- [3]
BRODBELT, D.C.; TAYLOR, P.M.; STANWAY, G.W. Comparison of preoperative morphine and buprenorphine for postoperative analgesia in the dog. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** 20: 284-289. 1997.
- [4]
CLOSE, B. Tramadol: does it have a role in emergency medicine? **Emerg. Med. Australas.** 17: 73-83. 2005.
- [5]
DE LA PAZ, C.; LEYVA, I.; REYES, M.; MAJEDIÉ, A. Analgesia preventiva con Tramadol y diclofenaco en cirugía maxilofacial. **Rev. Col. Anest.** 34: 15-19. 2006.
- Frame_37.JPG
Frame_39.JPG
- [6]
DICKENSON, A.; BESSON, J.M. The pharmacology of pain. In: Dickenson, A., Besson, J.M. (Eds). **The pharmacology of pain. Handbook of Experimental Pharmacology.** Vol. 130. Pp 1-479. 1997.
- [7]
DOBROMYLSKYJ, P.; FLECKNELL, P.A.; LASCELLES, B.D.; PASCOE, P.J.; TAYLOR, P.; WATERMAN-PEARSON, A. Management of postoperative and other acute pain. In: Flecknell, P.A.; Watermann-Pearson, A. (Eds). **Pain management in animals.** W.B. Saunders. London. Pp 81- 143. 2000.
- [8]
FONDA, D. Pathophysiology of animal pain: An update. **Vet. Res. Commun.** 31. Suppl. 1: 49-54. 2007.
- [9]
GAYNOR, J.S. Other drugs to treat pain. In: Gaynor, J. y Muir, W.W. (Eds). **Handbook of Veterinary Pain Management.** Mosby, St Luis, Missouri. Pp 254-265. 2002.
- [10]
GRABOW, T.S.; HURLEY, R.W.; BANFOR, P.N.; HAMMOND, D.L. Supraspinal and spinal delta₂ opioid receptor-mediated antinociceptive synergy is mediated by spinal alpha-2- adrenoceptors. **Pain** 83: 47-55. 1999.
- [11]
GUTSEIN, H.; AKIL, H. Opioids analgesics. In: Griffith, J., Limbird, J.L., Gilman, A. (Eds) **The Pharmacological Basis of Therapeutics.** Mc Graw Hill. México. Pp 569-620. 2001.

[12]

HARDIE, E.; HANSEN, B.; CARROL, G. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? **Appl. Anim. Behav. Sci.** 51: 111-128. 1997.

[13]

HENDRIX, P.K.; RAFFE, M.R.; ROBINSON, E.P.; FELICE, L.J.; RANDALL, D.A. Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. **JAVMA** 209(3): 598-607. 1996.

[14]

HERZBERG, D.E. Comparación del efecto analgésico de lidocaína administrada mediante instilación en cavidad peritoneal e infiltración en línea media ventral, muñón uterino y muñones ováricos en hembras caninas (*Canis familiaris*) sometidas a ovariohisterectomía. Escuela de Medicina Veterinaria. Universidad Austral de Chile. Tesis de Grado. Pp 1-32. 2007.

[15]

HURLEY, R.W.; GRABOW, T.S.; TALLARIDA, R.J.; HAMMOND, D.L. Interaction between medullary and spinal delta₁ and delta₂ opioid receptors in the production of antinociception in the rat. **J. Pharmacol. Exp. Therap.** 289: 993-999. 1999.

[16]

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN (IASP). Pain terms: a list with definitions and roles of usage. **Pain** 6: 249-252. 1979.

[17]

KEHLET, H.; HOLTE, K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. **Br. J. Anaesth.** 87: 62-72. 2001.

[18]

KERR, C. Pain management I: Systemic analgesics. In: Seymour, C. y Duke-Novakovski, T. (Eds). **BSAVA Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia**. 2nd Ed. British Small Animal Veterinary Association. Gloucester. England. Pp 89-103. 2007.

[19]

KUKANICH, B.; PAPICH, M.G. Pharmacokinetics of Tramadol and the metabolite o-desmethylTramadol in dogs. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** 27: 239-246. 2004.

[20]

MASTROCINQUE, S.; FANTONI, D. A comparison of preoperative Tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. **Vet. Anaesth. Analg.** 30: 220-228. 2003.

[21]

MILLAN, M.J. The role of descending noradrenergic and serotonergic pathways in the modulation of nociception: focus on receptor multiplicity. In: Dickenson, A., Besson, J.M. (Eds). **The pharmacology of pain. Handbook of Experimental Pharmacology**. Vol. 130. Pp 385-446. 1997.

[22]

MILLAN, M.J. Descending control of pain. **Prog. Neurobiol.** 66: 355-474. 2002.

[23]

MOLONY, V.; KENT, J.E. Assessment of acute pain in farm animals using behavioral and physiological measurements. **J. Anim. Sci.** 75(1): 266 - 272. 1997.

[24]

MORTON, C.M.; REID, J.; SCOTT, E.M.; HOLTON, L.L.; NOLAN, A.M. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. **AJVR** 66: 2154 – 2166. 2005.

[25]

NOLAN, A.M. Pharmacology of analgesic drugs. In: Flecknell, P.A., Watermann-Pearson, A. (Eds). **Pain management in animals**. W.B. Saunders. London. Pp 81- 143. 2000.

[26]

OTSUGURU, K.; YASUTAKE, S.; OHTA, T.; ITO, S. Effects of opioid receptor and alpha2-adrenoceptor agonists on slow ventral root potentials and on capsaicin and formalin tests in neonatal rats. **Dev. Brain Res.** 158(1-2): 50-58.

[27]

PADDLEFORD, R. Anestésicos. En: Hartsfield, S., Haskins, S., Paddleford, R., Sedgwick, Ch., Trim, C. (Eds). **Manual de anestesia en pequeños animales**. Inter-Médica, Buenos Aires. Pp 29-80. 2000.

[28]

PETRIE, A.; WATSON, P. Non-Parametric Statistical Methods. **Statistics for Veterinary Science**. 2nd Ed. Blackwell Publishing. Ames. Pp 1-289. 2006.

[29]

PISERA, D. Fisiología del dolor. En: Otero, P. (Ed) **Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales**. Inter-médica, Buenos Aires. Pp 29-71. 2004.

[30]

SALAZAR, V.A. Comparación del efecto analgésico preventivo de ketoprofeno, ketorolaco y meloxicam en perras sometidas a ovariectomía. Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Austral de Chile. Tesis de Grado. Pp 1-38. 2006.

[31]

SMITH, H. Miscellaneous analgesic agents. In: Howard, S., Smith, M. (Eds). **Drugs for pain**. Hanley and Belfus, Philadelphia. Pp 271-288. 2002.

[32]

STANWAY, G.W.; TAYLOR, P.M.; BRODBELT, D.C. A preliminary investigation comparing preoperative morphine and buprenorphine for post-operative analgesia. **Vet. Anaesth. Analg.** 29: 29-35. 2002.

[33]

STEIN, C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. **Anesth. Analg.** 76(1): 182-191. 1993.

[34]

SEVCIK, J.; NIEVER, K.; DRIESSEN, B.; ILLES, P. Effects of the central analgesic Tramadol and its main metabolite, o-desmethylTramadol, on rat locus coeruleus neurons. **Br. J. Pharmacol.** 110(1): 169-176. 1993.

[35]

TABACCHI, D.; MASTROCINQUE, S. Analgésia preventiva. En: Otero, P. (Ed). **Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales**. Inter-Médica, Buenos Aires. Pp 73-80. 2004.

[36]

THURMON, J.; TRANQUILLI, W.J.; BENSON, G.J. El dolor perioperatorio y su control. In: Thurmon, J.C., Tranquilli,

W.J., Benson, G.J. (Eds). **Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales**. Española. Barcelona. Pp 25-48. 2003.

[37]

VALLE, M.; GARRIDO, M.J.; PAVON, J.M.; CALVO, R.; TROCONIZ, I.F. Pharmacokinetics-pharmacodynamics modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of Tramadol, (+) o-desmethylTramadol and (-) o-desmethylTramadol, in rats. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** 293: 646-653. 2000.

[38]

WALL, P.D. The prevention of postoperative pain. **Pain** 33(3): 289-290. 1988.

[39]

WANAMAKER, B.; PETTES, C. Drugs used to relieve pain and inflammation. In: Wanamaker, B., Pettes, C. (Eds) **Applied pharmacology for the veterinary technician**. WB Saunders, St Luis. Pp 249-265. 2000.

[40]

WOOLF, C.J.; CHONG, M.S. Preemptive analgesia – Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. **Anesth. Analg.** 77(2): 362 – 379. 1993.

[41]

YAKSH, T.L. Pharmacology of spinal adrenergic systems which modulate spinal nociceptive processing. **Pharmacol. Biochem. Behav.** 22: 845-858. 1985.