

**UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE**  
**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS**  
**INSTITUTO DE CIENCIAS CLÍNICAS VETERINARIAS**

**COMPARACIÓN DEL EFECTO ANALGÉSICO DE FENILBUTAZONA O DE LA  
ASOCIACIÓN TRAMADOL-FENILBUTAZONA EN POTROS SOMETIDOS A  
ORQUIECTOMÍA.**

Memoria de Título presentada como parte  
de los requisitos para optar al TÍTULO DE  
MÉDICO VETERINARIO

**GEORDY MAURICIO REYES CARRASCO**

**VALDIVIA – CHILE**

**2010**

**PROFESOR PATROCINANTE**

-----  
Dr. Juan Sebastián Galecio N.

**PROFESOR COPATROCINANTE**

-----  
Dr. Daniel Herzberg V.

**PROFESORES CALIFICADORES**

-----  
Dr. Rafael Burgos A.

-----  
Dra. Tamara Tadich G.

**FECHA DE APROBACIÓN:** 17 de Agosto del 2010

*A Bastián, Mariela y Mauricio,  
a quienes debo todo lo que soy hasta ahora.*

## ÍNDICE

Capítulo	Página
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSIÓN.....	17
7. REFERENCIAS.....	23
8. AGRADECIMIENTOS.....	29

## 1. RESUMEN

Actualmente el manejo del dolor en Medicina Veterinaria es un tema de importancia, incluso cuando nuestros pacientes son sometidos a procedimientos quirúrgicos. Para lograr un adecuado manejo del dolor intraoperatorio, se emplean técnicas farmacológicas como son la analgesia preventiva y la analgesia multimodal, en las cuales se administran fármacos de acción analgésica previa presentación del estímulo doloroso (trauma quirúrgico). Con éstas técnicas se logra, como principales ventajas, una adecuada analgesia intraoperatoria y una reducción en la intensidad del dolor post-operatorio.

El objetivo de este estudio fue determinar el efecto analgésico producido por la asociación tramadol-fenilbutazona y comparar dicho efecto con el otorgado por fenilbutazona, al emplear estos fármacos en la analgesia preventiva en potros sometidos a orquiectomía.

Se utilizaron fichas clínicas que contienen la información correspondiente a 19 potros mestizos de entre 2 y 8 años de edad y con un peso entre 290 y 420 kg. Las fichas fueron clasificadas en dos grupos experimentales de acuerdo al tratamiento instaurado en los equinos, quedando de la siguiente forma: Grupo fenilbutazona: conformado por 10 fichas correspondientes a aquellos equinos a los cuales se les administró una dosis pre-operatoria de 3 mg/kg de fenilbutazona; y Grupo tramadol-fenilbutazona: conformado por 9 fichas correspondientes a aquellos equinos a los cuales se les administró una dosis pre-operatoria de 1,5 mg/kg de fenilbutazona junto con 1,5 mg/kg de tramadol. Cada ficha clínica posee los datos obtenidos en 12 mediciones realizadas en cada equino durante el periodo perioperatorio. Las variables medidas fueron frecuencia cardiaca, presión arterial media, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno. Los datos contenidos en las fichas clínicas fueron analizados estadísticamente utilizando un nivel de confianza de 95% ( $P < 0,05$ ).

Ambos grupos presentaron valores similares entre grupos y valores constantes dentro de grupos, en todas las variables evaluadas y durante todo el procedimiento quirúrgico ( $P > 0,05$ ). Solo la frecuencia cardiaca varía al comparar entre grupos en dos momentos de medición, pero estos cambios no se atribuyen a la presencia de estímulos dolorosos. Adicionalmente, no se observan cambios en los valores de las variables evaluadas en los momentos en que fueron realizadas las emasculaciones, lo que demuestra que el efecto analgésico fue el esperado en ambos grupos.

Se concluye que la administración de la asociación tramadol-fenilbutazona como analgesia preventiva multimodal, produce un efecto analgésico intraoperatorio similar a fenilbutazona.

**Palabras clave:** analgesia preventiva, analgesia multimodal, fenilbutazona, tramadol.

## 2. SUMMARY

### COMPARISON OF ANALGESIC EFFECT OF PHENYLBUTAZONE OR TRAMADOL-PHENYLBUTAZONE ASSOCIATION IN STALLIONS UNDERGOING ORCHIECTOMY.

Currently the pain management is an important issue in Veterinary Medicine, even when our patients are undergoing surgical procedures. To achieve an adequate intraoperative pain management, pharmacological techniques such as preemptive analgesia and multimodal analgesia are used, and refers to the administration of analgesic drugs prior to presentation of painful stimulus (trauma surgery). The main advantages achieved with these techniques are an adequate intraoperative analgesia and a reduction in the intensity of postoperative pain.

The aim of this study was determine the analgesic effect produced by the tramadol-phenylbutazone association and compare it with effect accorded by phenylbutazone, when using these drugs in preemptive analgesia in stallions undergoing orchiectomy.

We used medical records containing the information of 19 crossbred stallions between 2 and 8 years of age and an average weight between 290 and 420 kg. The records were classified into two experimental groups according to treatment, being as follows: Phenylbutazone Group: comprised of 10 clinical records corresponding to those horses that received a preoperative dose of 3 mg/kg of phenylbutazone; and Tramadol-phenylbutazone Group: comprised of 9 clinical records corresponding to those horses that received a preoperative dose of 1.5 mg/kg of phenylbutazone with 1.5 mg/kg of tramadol. Every clinical record has the data obtained from 12 measurements from each horse during the perioperative period. The variables measured were heart rate, mean arterial pressure, respiratory rate and oxygen saturation. The data contained in the medical records were analyzed using a confidence level of 95% ( $P < 0.05$ ).

Both groups had similar values between groups and constant values within groups in all variables and throughout the surgical procedure ( $P > 0.05$ ). Only heart rate varies when comparing between groups in two moments of measurement, but these changes are not attributed to the presence of painful stimuli. Additionally, no changes were observed in the values of the variables evaluated at the times emasculation was performed, demonstrating that the analgesic effect was achieved in both groups.

We conclude that the administration of the tramadol-phenylbutazone association as multimodal analgesia, produces a similar intraoperative analgesic effect to that produced by phenylbutazone.

**Keywords:** preemptive analgesia, multimodal analgesia, phenylbutazone, tramadol.

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 DOLOR

Dolor, según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) se define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociado a un daño actual o potencial de los tejidos o explicada en términos de dicho daño” (Merskey y Bogduk 1994). A pesar de ser ésta una definición aplicada a la medicina humana, se asemeja bastante a la que Molony y Kent (1997) describen para dolor en animales, definiéndolo como “una experiencia sensorial desagradable asociada a un daño en la integridad de los tejidos, lo cual genera una serie de cambios tanto fisiológicos como conductuales, con el objetivo de evitar el daño, reducir la probabilidad de que se repita y promover la recuperación”. De hecho, en la actualidad el manejo del dolor en Medicina Veterinaria es un factor importante a tomar en cuenta, especialmente cuando los animales son sometidos a procesos quirúrgicos (McGuire y col 2006).

##### 3.1.1 Fisiología del dolor

Nocicepción se define como la respuesta neural que se produce ante la presencia de un estímulo nocivo. La respuesta neural es iniciada con la detección del estímulo y es completada con la subsecuente transmisión de información codificada hacia el cerebro. Por otra parte, el dolor es una compleja sensación que requiere la integración de información nociceptiva y sensorial a nivel de la corteza cerebral (Lemke 2004). La nocicepción ocurre por estímulos nocivos periféricos de tipo térmico, mecánico o químico, los que estimulan las fibras aferentes A-delta y C a nivel periférico. Estos estímulos percibidos son transducidos a través de una terminación nerviosa abierta hacia la médula espinal, ascendiendo posteriormente al tálamo donde se percibe y se genera la respuesta dolorosa (Ruddloff 2005).

Muir (2009) relata que el dolor es un proceso que consta de varias etapas, las cuales en forma resumida son:

1. *Transducción*: los nociceptores periféricos comprenden pequeñas fibras nerviosas A-delta (mielinizadas) y C (no mielinizadas) que transforman una variedad de estímulos nocivos de tipo mecánico, químico y térmico, en señales eléctricas llamadas potenciales de acción. Ambos tipos de fibras se ubican periféricamente en piel, tejido subcutáneo, periostio, articulaciones, músculos y vísceras. Las fibras A-delta son las responsables de receptionar y sentir los estímulos dolorosos localizados, mientras que las fibras C, al tener campos receptivos más amplios que las anteriores, responden a estímulos dolorosos más difusos y prolongados que pueden ser sucesivos a la experiencia dolorosa inicial.
2. *Transmisión*: los potenciales de acción resultantes de la percepción de estímulos nocivos por parte de las fibras A-delta y C, son posteriormente transmitidos hacia el

asta dorsal de la médula espinal a través de los nervios periféricos, los cuales también participan en la transmisión de impulsos eléctricos motores desde la médula espinal hacia los distintos tejidos. La percepción de un estímulo nocivo produce la liberación de numerosas sustancias a nivel nociceptivo, como sustancia P y neurokinina A, que facilitan la transmisión del estímulo hacia el sistema nervioso central para producir la sensación dolorosa.

3. *Modulación*: el estímulo llega al asta dorsal de la médula espinal, donde puede ser modificado por interneuronas excitatorias o inhibitorias antes que la información ingrese a los centros cerebrales superiores (tálamo y corteza cerebral) para producir la sensación dolorosa. La activación de interneuronas excitatorias, producida por la liberación de neurotransmisores de tipo excitatorio, transmitirán el estímulo hacia el cerebro para que sea proyectado e interpretado como un estímulo doloroso.
4. *Percepción*: la integración, el procesamiento y el reconocimiento del estímulo doloroso ocurre en el tálamo, el cual funciona como centro de transmisión de la percepción de dolor hacia las vías periféricas descendentes.

Es importante mencionar que la percepción del dolor puede ser magnificada cuando un estímulo doloroso nociceptivo es repetitivo, intenso y constante en el tiempo, provocando una disminución en el umbral doloroso y activando e incrementando la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal. Lo anterior se conoce como “wind up”, fenómeno relacionado con cambios específicos en los receptores de membrana de las neuronas del asta dorsal medular, que a su vez producen una “sensitización central”, en la cual los estímulos nociceptivos normales (que no debieran causar dolor) son interpretados como estímulos dolorosos. Ésta situación ocurre normalmente en un procedimiento quirúrgico en el que no se aplica un manejo del dolor pre-operatorio (Shaffran 2007).

Lemke (2004) clasifica el dolor de diversas formas, mencionando una clasificación anatómica (dolor somático y dolor visceral) y temporal (dolor agudo y dolor crónico), que entregan poca utilidad clínica a la hora de determinar el tipo de terapia analgésica para su manejo. También describe una clasificación de tipo mecánica separando el dolor en inflamatorio y neuropático. El primero se asocia con trauma tisular y un consecuente proceso inflamatorio; el segundo con una injuria nerviosa, y ambos pueden ocurrir como resultado de un trauma quirúrgico, siendo el dolor inflamatorio el más común y su fisiología la más estudiada y comprendida. Adicionalmente, Muir (2009) clasifica el dolor en fisiológico y patológico. El dolor fisiológico o nociceptivo, se produce por diversas situaciones como aumentos de presión, calor, frío, estímulos químicos, estímulos eléctricos o irritantes, que activarán los nociceptores periféricos y producirán una sensación dolorosa muy localizada, transitoria y breve, que tiene como función “advertir al cuerpo” de un peligro potencial o un posible daño tisular. Su intensidad y brevedad se relacionan con la respuesta al reflejo de retirada, por lo que se dice actúa como un mecanismo de defensa. Por su parte, el dolor patológico ocurre en presencia o ausencia de un estímulo o, como respuesta a un estímulo inocuo (alodinia) que a menudo genera una exagerada (hiperalgesia) y prolongada (hiperpatía)



respuesta dolorosa. Por lo tanto, este tipo de dolor no actúa como mecanismo de defensa y se manifiesta de forma exagerada (trauma extenso) y/o prolongada (crónica).

### **3.1.2. Evaluación y manejo del dolor en equinos**

En Medicina Veterinaria, el dolor clínico se puede evaluar mediante la medición objetiva y directa de diversos parámetros (frecuencia cardíaca; frecuencia respiratoria; presión sanguínea), y de forma indirecta (midriasis y concentraciones sanguíneas de cortisol, adrenalina, noradrenalina y glucosa) (Flaherty y MacGillivray 2003). Ruddloff (2005) señala que una postura desconfortable, vocalización, disminución de la interacción con los cuidadores, inactividad cuando se espera movimiento, inquietud, automutilación, taquipnea, taquicardia, hipertensión e inapetencia son respuestas observadas en las diversas especies de mamíferos ante la presencia de dolor.

Específicamente en equinos que padecen episodios de dolor agudo o severo, es posible observar variadas respuestas fisiológicas asociadas a cambios en el sistema nervioso autónomo, describiéndose la presencia de taquicardia, hipertensión, taquipnea, ollares dilatados, diaforesis, temblores musculares, pupilas dilatadas, ojos “vidriosos”, y aumento de beta endorfinas, catecolaminas y cortisol en plasma (Driessen y Zarucco 2007).

El manejo del dolor en equinos ha recibido poca atención si se compara con la investigación realizada hasta ahora en otras especies domésticas. Por ejemplo, se señala que solo el 36,9% de los equinos sometidos a orquiectomía reciben analgésicos post-operatorios (Price y col 2002).

Se ha reportado que en esta especie la presencia de dolor puede resultar en hechos indeseados como son: balance energético negativo, deterioro en la función normal del sistema respiratorio y cardiovascular, hipersensibilidad de origen central ante la presencia de estímulos y desarrollo de dolor crónico, además de una conducta agresiva que dificulta el manejo del animal afectando su bienestar (Love 2008).

Para lograr un adecuado manejo del dolor en equinos se utilizan terapias locales o sistémicas que incluyen diversos grupos farmacológicos. Antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), opioides, alfa 2 adrenérgicos y anestésicos locales son los más utilizados a la hora de aliviar el dolor en la especie equina (Driessen 2007). Además, logrando una adecuada analgesia del paciente se obtienen beneficios económicos que incluyen la mantención del peso del animal, tiempos de hospitalización más cortos y una consecuente reducción de costos para el propietario (Matthews y Carroll 2007).

## **3.2. FÁRMACOS ANALGÉSICOS**

Analgesia en medicina veterinaria es un estado en el cual el animal demuestra una disminuida o nula percepción al dolor, estando consciente de lo que pasa a su alrededor (Hall y col 2001). Los AINEs, los opioides, los agonistas  $\alpha 2$  adrenérgicos y los anestésicos locales, son los fármacos más usados en equinos para conseguir un estado de analgesia (Love 2008).

### 3.2.1. Fenilbutazona

Fenilbutazona, el AINE más representativo del grupo y el más utilizado en equinos, es un ácido enólico derivado de la pirazolona (Kollias-Baker y Cox 2004) y se utiliza principalmente por su efecto antiinflamatorio y analgésico en casi todas las especies domésticas. Se administra parenteralmente (vía intramuscular o intravenosa lenta) u oralmente, donde se obtiene una mayor biodisponibilidad si se compara con la administración intramuscular, por lo tanto, la vía preferentemente usada es la intravenosa lenta. Se une en casi su totalidad a proteínas plasmáticas (98%) y su metabolismo es realizado en el hígado para una posterior excreción como compuesto madre por medio de la orina (Martín-Jiménez y Papich 2002).

En los equinos, la vida media plasmática de fenilbutazona varía de 3 a 8 horas, dependiendo de la dosis administrada y de la capacidad metabólica del animal. A su vez, la dosis en esta especie varía entre 2,2 – 4,4 mg/kg (Kollias-Baker y Cox 2004). La mayor concentración sanguínea se alcanza aproximadamente a las 2 – 3 horas posteriores a la administración vía oral y persiste un mayor tiempo en los líquidos extracelulares y exudados, lo que probablemente explica la larga duración de su efecto farmacológico en esta especie (Martín-Jiménez y Papich 2002).

Un daño tisular, como el que ocurre en un procedimiento quirúrgico, desencadena la liberación de numerosos mediadores inflamatorios, dentro de los cuales se encuentran las prostaglandinas que están relacionadas con la producción del dolor inflamatorio, activación de nociceptores periféricos y la sensibilización de éstos frente a otros mediadores. Del metabolismo de los fosfolípidos de membrana se genera ácido araquidónico que al entrar en contacto con la enzima ciclooxigenasa, da origen a endoperóxidos cíclicos que rápidamente se convierten en prostaglandinas y tromboxanos. La acción farmacológica de los AINEs se debe principalmente a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas al bloquear la ciclooxigenasa (Guerrero y col 2002). Por lo tanto, el mecanismo de acción de fenilbutazona al igual que la mayoría de los AINEs, consiste en la inhibición no selectiva de las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2). Se cree que la inhibición de COX-1 está vinculada con los efectos adversos que causan los AINEs, como son toxicidad gastrointestinal (úlceras), toxicidad renal, toxicidad hepática, hemorragias y coagulopatías, entre otros. Por otro lado, la inhibición de COX-2 se relaciona con los efectos terapéuticos de estos fármacos, los que van a depender del fármaco en cuestión y de la dosis administrada (Martín-Jiménez y Papich 2002).

A pesar de su buen efecto analgésico y antiinflamatorio, fenilbutazona tiene un índice terapéutico bastante estrecho, lo que condiciona su uso y predispone la presentación de toxicidad (Martín-Jiménez y Papich 2002). Clínicamente, los equinos que sufren de intoxicación por este fármaco presentan decaimiento, cólico, anorexia, fiebre y diarrea ocasional (MacKay y col 1983). Por lo tanto, se recomienda no superar la dosis máxima del fármaco (4,4 mg/kg) y no administrar por períodos de tiempo prolongados (Kollias-Baker y Cox 2004). Martín-Jiménez y Papich (2002) describen un protocolo de administración para equinos: 4,4 mg/kg dos veces al día, el primer día; 2,2 mg/kg dos veces al día, los siguientes 4 días; y 2,2 mg/kg una vez al día o una vez cada dos días.

### 3.2.2. Opioides y Tramadol

El término opiáceo hace referencia a todos los fármacos que tienen una acción similar a la morfina, por lo que se pueden calificar como analgésicos narcóticos debido a su capacidad de producir un estado de narcosis en los seres humanos y en algunas especies animales (Nolan 2002).

Guerrero y col (2002) describen la existencia de cinco tipos de receptores para los fármacos opioides: mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ), delta ( $\delta$ ), sigma ( $\sigma$ ) y épsilon ( $\epsilon$ ). A su vez los receptores  $\mu$ , se dividen en tres subtipos,  $\mu$ ,  $\mu_1$  y  $\mu_2$  (Nolan 2002). A pesar de esta subdivisión, se describe que el efecto analgésico de los opioides se efectúa solo por unión a los siguientes receptores: los  $\mu_1$  (analgesia supraespinal),  $\mu_2$  (analgesia espinal y sedación) y  $\kappa$  (analgesia espinal) (Guerrero y col 2002). Nolan (2002) describe que los tres subtipos de receptores de opioides pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G y están asociados, por medio de proteínas de fijación de GTP, a la inhibición de la actividad de la adenilciclase. El mismo autor describe que la activación de los receptores de opioides provoca la inhibición de canales de calcio dependientes de voltaje a través de una proteína G específica que se acopla al canal, acción que seguramente inhibe la transmisión sináptica.

Por otro lado, Reisine y Pasternak (1996) describen que el mecanismo de acción de los opioides se efectúa tanto a nivel presináptico como postsináptico. A nivel presináptico inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el sistema nervioso central; a nivel postsináptico disminuyen la actividad de la adenilciclase, inhiben el disparo eléctrico espontáneo inducido por estimulación nerviosa nociceptiva y, por la inyección de glutamato, reducen la velocidad de la descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica (Villarrejo-Díaz y col 2000).

Los opioides se han administrado en equinos durante los últimos setenta años obteniendo buenos resultados en el manejo del dolor. En otras especies, además de los equinos, son frecuentemente utilizados como analgésicos antes, durante y después de los procesos quirúrgicos, donde muchas veces se utiliza en la analgesia multimodal, reduciendo los requerimientos de drogas durante la mantención anestésica (Bennett y Steffey 2002). Los efectos farmacológicos de los opioides en equinos son analgesia, sedación, excitación, depresión respiratoria, depresión cardiovascular, disminución de la motilidad gastrointestinal, aumento en la actividad locomotora, leve incremento en la temperatura corporal y, en dosis crecientes, sueño profundo y coma (Muir 1991). Estos efectos son atribuidos a la activación de receptores de tipo  $\mu_1$  y  $\mu_2$ , distribuidos a lo largo de toda la médula espinal tanto sobre el sistema aferente que transporta la información nociceptiva como sobre el sistema eferente que la controla (Valadão y col 2002).

Tramadol es un análogo sintético derivado de la codeína (Dayer y col 1997), cuya estructura se relaciona con dicha sustancia y con la morfina. A pesar de no ser un opioide natural, tiene una acción agonista débil sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ , presentando mayor afinidad por el primero (Giorgi y col 2007). Se menciona que su uso es útil en casos de dolor moderado a severo, teniendo un potencial analgésico similar a mepiridina.

Al compararlo con morfina, ambos poseen similar estructura química, volumen de distribución y porcentaje de unión a proteínas plasmáticas. Sin embargo, tramadol posee un efecto analgésico más rápido y mayor si es administrado vía epidural en equinos, además de traspasar con facilidad la duramadre, al tener una mayor afinidad por los tejidos blandos (Natalini y Robinson 2000). Adicionalmente, se reporta que en animales, tramadol induce una menor tolerancia farmacológica si se compara con morfina, debido a su mecanismo de acción no opioide (Gaynor 2002).

A pesar de que su mecanismo de acción no está del todo descrito, se postula que produce analgesia mediante dos mecanismos, uno de acción opioide y otro no opioide, los cuales causan la inhibición del dolor a nivel central (Smith 2003). Su mecanismo opioide implica una acción agonista débil directa sobre los receptores  $\mu$  y su mecanismo no opioide, produce activación de receptores  $\alpha$ -2adrenérgicos, a través de la inhibición y bloqueo de la recaptura de noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central (Dayer y Desmeules 1994).

Tramadol se absorbe bien si es administrado vía oral, alcanzando una biodisponibilidad de 68%. Se distribuye rápidamente y se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje cercano al 20% (Flórez 1997). Además, posee un gran volumen de distribución, alcanzando su más alta concentración plasmática a las 2 horas de administrado vía oral (dosis de 100 mg) (Dayer y col 1997, Smith 2003).

Su metabolismo se produce en el hígado donde cerca del 80% del fármaco es desmetilizado y posteriormente conjugado (Flórez 1997) resultando metabolitos de los cuales el O-desmetil tramadol (M1) es el único activo in vivo (Doherty y Valverde 2006). Smith (2003) señala que su eliminación es primariamente realizada vía renal, excretándose cerca de 90% del fármaco y sus metabolitos. Un 9% es eliminado por las heces y cerca de 1% es eliminado vía excreción biliar.

### **3.2.3. Tramadol en equinos**

El estudio de los efectos farmacológicos que tramadol produce en equinos es limitado, siendo mayor la información obtenida de estudios realizados en humanos, animales de laboratorio y caninos. Aun así, se sabe que en esta especie tramadol tiene una acción analgésica, efecto que logra un sinergismo si se combina con AINEs (Doherty y Valverde 2006). Este efecto analgésico, tanto en equinos como en otras especies, tiene relación directa con la concentración plasmática de su metabolito activo M1 (Cox y col 2010), el cual según Giorgi y col (2007) alcanza su mayor concentración plasmática dentro de la primera media hora de haber administrado vía intravenosa. Shilo y col (2007) relatan que en equinos la mayor concentración plasmática de tramadol se alcanza aproximadamente a los 15 minutos de administrado vía intravenosa en dosis de 2,2 mg/kg y que el tiempo de vida media alcanza los  $79 \pm 10$  minutos.

Está comprobado que tramadol produce un efecto analgésico en equinos (Dhanjal 2008, Vullo 2009). Sin embargo, diversos estudios han buscado estandarizar la dosis de tramadol con efecto analgésico en equinos, para lo cual se han extrapolado las dosis utilizadas en caninos basándose en el principio de que las dosis requeridas para animales mayores son más

bajas que las utilizadas en animales menores. Se reporta que dosis de 2 mg/kg vía oral logran un efecto analgésico sin observar efectos adversos, hecho que no ocurre si esta misma dosis es administrada vía endovenosa, donde se puede observar ataxia y sudoración en los equinos tratados (Cox y col 2010). Por otro lado, Dhanjal (2008) determinó que dosis intravenosas acumulativas menores a 3,1 mg/kg producen analgesia en equinos con efectos adversos mínimos y que dosis intravenosas de 2 mg/kg en bolo no producen analgesia ante estímulos térmicos. Por último, Vullo (2009) determinó que dosis de 2 mg/kg vía intravenosa lenta son bien toleradas por los equinos, presentando efectos adversos mínimos, pero sin lograr un efecto analgésico adecuado. El mismo autor, sugiere que se puede lograr un efecto analgésico óptimo si se combina este fármaco con otros agentes analgésicos como AINEs.

Los efectos adversos reportados por el empleo de tramadol en equinos son leves. Se describe que los cambios en el sistema cardiorrespiratorio son mínimos al igual que la toxicidad y que sus efectos en la motilidad gastrointestinal son menores a los causados por morfina (Doherty y Valverde 2006). Además, otros autores señalan que tramadol puede provocar sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión asociada a taquicardia y molestias gastrointestinales, siendo rara la depresión respiratoria, la retención urinaria, los desórdenes pancreáticos o biliares y el estreñimiento; esto último debido a que este medicamento, a diferencia de morfina, parece no afectar la musculatura esfintérica (Budd 1994, Flórez 1997).

### **3.3. ANALGESIA PREVENTIVA Y ANALGESIA MULTIMODAL**

Investigaciones experimentales han determinado que los impulsos nociceptivos a través de las fibras C resultan en la liberación de glutamato y sustancia P desde la médula espinal, además de otras sustancias que en conjunto provocan un aumento intracelular de calcio, araquidonato y una mayor liberación de prostanoïdes que excitan las neuronas a nivel local. Cuando este estímulo es permanente como en una herida quirúrgica, se inician fenómenos como hiperalgesia y “wind up” (Ceraso 1996, Wortley 1996, Guevara y Roa 1997), en los cuales se incrementa la respuesta a los estímulos dolorosos a causa de una reducción en el umbral de dolor, extendiéndose además al tejido circundante no afectado. Para prevenir la ocurrencia de estos fenómenos se pueden emplear técnicas analgésicas de gran eficacia como es la analgesia preventiva (Rudloff 2005).

La analgesia preventiva hace referencia al procedimiento consistente en administrar fármacos con acción analgésica antes de que el estímulo doloroso se presente (generalmente previo a un procedimiento quirúrgico) y/o durante el periodo perioperatorio (Lamont 2002<sup>a</sup>). Su objetivo es producir un bloqueo en las vías nociceptivas antes de ocurrir una estimulación intensa (Tamariz y col 1998). Love (2008) asegura que el empleo de este procedimiento en equinos minimiza el efecto “wind-up” o de sensitización y que reduce la intensidad del dolor post-operatorio, mientras que Rudloff (2005) señala que esta técnica reduce la respuesta al dolor si se compara con la administración de analgésicos posterior a la estimulación dolorosa.

Cuando se emplea analgesia preventiva se administra sólo un tipo de fármaco analgésico y generalmente en dosis alta, aunque con esto no siempre se obtiene el efecto analgésico

esperado. Si esto ocurre, es preferible el uso de dos o más tipos de fármacos analgésicos, técnica denominada analgesia multimodal o balanceada (Dobromylskyj y col 2000).

La analgesia multimodal o balanceada consiste en la administración simultánea de una variedad de drogas analgésicas cuya acción se efectúa en distintos tipos de receptores (dos o más) (Matthews y Carrol 2007). También se define como la aplicación de dos o más modalidades terapéuticas para el manejo del dolor (Lamont 2002<sup>b</sup>) y su empleo se justifica por obtener una óptima analgesia, a causa del efecto aditivo o sinérgico que se logra al combinar analgésicos con diferentes mecanismos de acción, reduciendo las dosis administradas de cada uno y los efectos adversos producidos, retrasando el desarrollo de una posible resistencia a los fármacos utilizados (Lamont 2002<sup>b</sup>).

Se han formulado y utilizado muchas combinaciones de fármacos a lo largo del tiempo para lograr estos procedimientos de analgesia, las que han dependido de la necesidad del paciente y de la vía de administración empleada (Matthews y Carrol 2007). Sin embargo, los fármacos analgésicos de mayor uso para este fin son los denominados “analgésicos tradicionales”, donde encontramos los AINEs, los anestésicos locales y los opioides (Lamont 2002<sup>b</sup>).

### **3.4. HIPÓTESIS**

La asociación tramadol-fenilbutazona ofrece similar analgesia preventiva a la proporcionada por fenilbutazona en potros sometidos a orquiectomía.

### **3.5. OBJETIVOS**

#### **3.5.1. OBJETIVOS GENERALES**

Comparar la analgesia preventiva multimodal producida por la asociación tramadol-fenilbutazona con la otorgada por fenilbutazona en potros sometidos a orquiectomía.

#### **3.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

3.5.2.1. Determinar el efecto analgésico de la asociación tramadol-fenilbutazona o fenilbutazona, mediante la medición intraoperatoria de la frecuencia respiratoria, frecuencia cardiaca, presión arterial y saturación de oxígeno, previo y durante la orquiectomía en potros.

3.5.2.2. Contrastar el efecto analgésico de fenilbutazona con la asociación de tramadol y fenilbutazona, en potros sometidos a orquiectomía.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. MATERIAL

#### 4.1.1. Fichas

En este estudio se utilizaron fichas clínicas del área de equinos y datos experimentales que contienen información correspondiente a los datos obtenidos en la medición de los parámetros cardiorrespiratorios de 19 potros mestizos de entre 2 y 8 años de edad y con un peso entre los 290 y 420 kg, que fueron sometidos a orquiectomía mediante la técnica de Green (2001) en las dependencias del Hospital Veterinario de la Universidad Austral de Chile. La totalidad de los animales, provino del programa voluntario de orquiectomía para equinos de la Provincia de Valdivia realizado el año 2008, el cual a su vez fue financiado por el Proyecto DID 2008-09.

Los potros, para ser sometidos al procedimiento de orquiectomía, fueron evaluados mediante un examen pre-anestésico, seleccionándose aquellos que se encontraban en categoría ASA I o ASA II. Para la inducción, los potros seleccionados se premedicaron con xilacina (0,8 mg/kg) y se indujeron con una combinación de ketamina y diazepam (2,2 mg/kg + 0,1 mg/kg respectivamente); y fueron mantenidos con anestesia inhalatoria con una combinación de oxígeno (4 L/min) y 3% de isoflurano, administrado por una máquina anestésica inhalatoria para animales mayores (SurgiVet LDS 3000®).

Los parámetros cardiorrespiratorios medidos en cada animal para la obtención de los datos que constituyen las fichas clínicas fueron frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial media y saturación de oxígeno.

### 4.2. MÉTODOS

#### 4.2.1. Grupos experimentales

Las fichas en estudio se clasificaron en 2 grupos experimentales, de acuerdo con el tratamiento instaurado en los equinos estudiados:

**Grupo fenilbutazona:** Conformado por 10 fichas correspondientes a aquellos equinos a los cuales se administró una dosis pre-operatoria de 3 mg/kg de fenilbutazona.

**Grupo tramadol-fenilbutazona:** Conformado por 9 fichas correspondientes a aquellos equinos a los cuales se administró una dosis pre-operatoria de 1,5 mg/kg de fenilbutazona junto con 1,5 mg/kg de tramadol.

#### 4.2.2. Ordenamiento de datos

Cada ficha posee los datos de 12 mediciones que fueron realizadas durante el período intraoperatorio, 2 de las cuales se midieron 10 y 5 minutos antes de la administración de los

tratamientos farmacológicos correspondientes. Las restantes 10, son las mediciones realizadas cada 5 minutos, desde el momento de administrado alguno de los tratamientos farmacológicos. Adicionalmente, se señalan los momentos en que ambas emasculaciones fueron realizadas, las que en todos los potros se efectuaron en los minutos 15 (primera emasculación) y 30 (segunda emasculación) del procedimiento quirúrgico.

El método de monitoreo empleado para cada parámetro cardiorrespiratorio fue el siguiente:

- a. La frecuencia cardiaca se expresó en latidos por minuto (lat/min) y fue determinada en un monitor multiparámetros (Datascop<sup>®</sup> Trio) mediante electrocardiografía utilizando una derivada base-apex.
- b. La presión arterial se expresó en milímetros de mercurio (mmHg) y fue determinada en un monitor multiparámetros mediante un método de caterización arterial invasivo. Las fluctuaciones de presión dentro de una columna de agua se transmitieron hacia un transductor metálico que envió señales eléctricas hacia el monitor.
- c. La frecuencia respiratoria se expresó en ciclos por minuto (ciclos/min) y fue determinada mediante auscultación directa y visualización de la bolsa de reinspiración.
- d. La oximetría de pulso se expresó en el porcentaje de saturación de oxígeno en hemoglobina (SaO<sub>2</sub>%) y fue determinada mediante el empleo de un monitor multiparámetros (Datascop<sup>®</sup> Trio) capaz de determinar la diferencia de absorbancia de la oxihemoglobina a una longitud de onda de 990 nm.

#### **4.2.2. Análisis Estadístico**

Los datos obtenidos fueron analizados mediante el programa computacional Statistix 8.0. Se aplicó estadística descriptiva (promedio  $\pm$  DE). Se estableció la normalidad y homocedasticidad mediante las pruebas de Shapiro-Wilk y Barlett respectivamente. Para la frecuencia respiratoria, presión arterial media y oximetría se ocupó un ANOVA de una vía y, para establecer las diferencias dentro de tratamientos, se ocupó la prueba de Tukey. A su vez, la frecuencia cardiaca se evaluó mediante la prueba de Kruskal-Wallis. La comparación entre grupos se realizó mediante la prueba de "t" Student. Se establecieron diferencias significativas cuando el valor de P fue menor a 0,05.

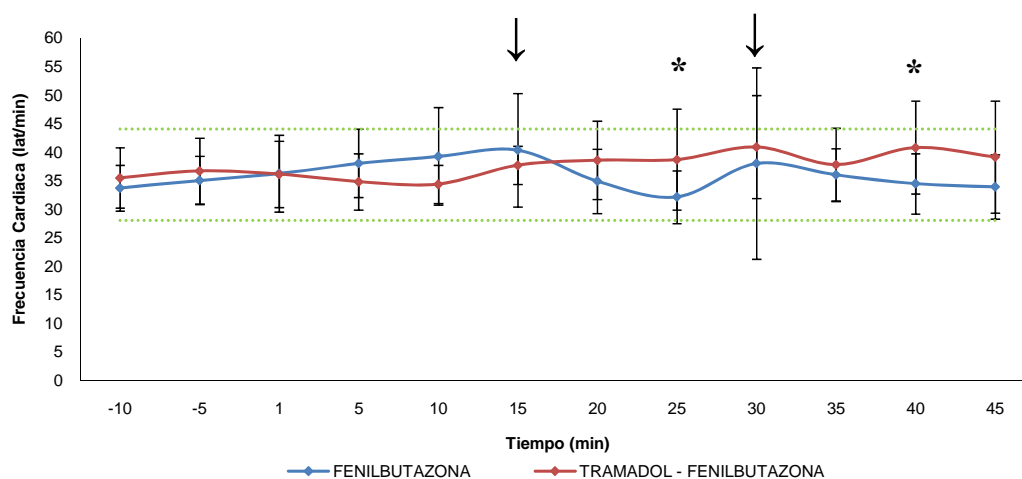


## 5. RESULTADOS

### 5.1. FRECUENCIA CARDIACA

Los valores basales de frecuencia cardiaca en ambos grupos fueron similares ( $P>0,05$ ), siendo para el grupo fenilbutazona  $33 \pm 4$  lat/min y para el grupo tramadol-fenilbutazona  $35 \pm 5$  lat/min (Figura 1).

En la Figura 1 se observa que al comparar entre grupos, la frecuencia cardiaca en el grupo tramadol-fenilbutazona fue significativamente mayor que la presentada por el grupo fenilbutazona en los minutos 25 y 40 ( $P<0,05$ ). En estos tiempos, el grupo fenilbutazona presentó valores de  $32 \pm 4$  lat/min y de  $34 \pm 5$  lat/min respectivamente, mientras que en el grupo tramadol-fenilbutazona fueron de  $38 \pm 8$  lat/min y  $40 \pm 8$  lat/min, respectivamente. En ambos grupos la frecuencia cardiaca se mantuvo durante todo el procedimiento quirúrgico dentro del rango de referencia para la especie (28-44 lat/min). Además, al comparar dentro de grupos se observa que en ambos la frecuencia cardiaca se mantuvo constante durante todo el procedimiento ( $P>0,05$ ). Al momento de realizar las emasculaciones, el grupo fenilbutazona presentó valores de frecuencia cardiaca de  $40 \pm 9$  lat/min y  $38 \pm 16$  lat/min en la primera y segunda emasculación respectivamente. Por su parte, el grupo tramadol-fenilbutazona presentó valores de  $37 \pm 3$  lat/min y  $40 \pm 9$  lat/min durante la primera y segunda emasculación respectivamente.



**Figura 1.** Variación de la frecuencia cardiaca (promedio  $\pm$  D.E.) tras la administración de fenilbutazona ( $n=10$ ) o de la asociación tramadol-fenilbutazona ( $n=9$ ) en potros sometidos a orquiectomía.

↓ Momento en que se realiza emasculación; \* Diferencias significativas entre grupos ( $P<0,05$ ).

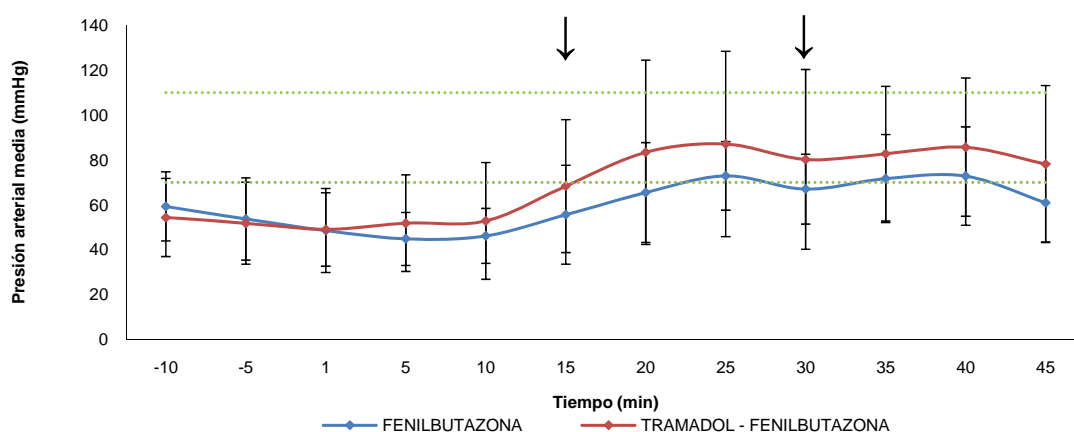
## 5.2. PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

Los valores basales para los grupos fenilbutazona y tramadol-fenilbutazona fueron de  $59 \pm 15$  mmHg y  $54 \pm 17$  mmHg respectivamente, siendo similares en ambos grupos ( $P>0,05$ ) (Figura 2).

Al comparar los valores de presión arterial media entre grupos se observa que éstos son similares en todos los tiempos de medición ( $P>0,05$ ) (Figura 2).

Dentro del grupo fenilbutazona se presentaron valores constantes en los tiempos de medición ( $P>0,05$ ), observándose  $55 \pm 22$  mmHg y  $67 \pm 15$  mmHg durante la primera y segunda emasculación respectivamente. En la mayoría de las mediciones, este grupo presenta valores por debajo del rango de referencia para la especie (70-110 mmHg), presentando valores dentro del rango sólo en los minutos 25, 35 y 40 (Figura 2).

Al comparar dentro del grupo tramadol-fenilbutazona se observan valores constantes durante todas las mediciones ( $P>0,05$ ) como se aprecia en la Figura 2. De igual forma, se observa que desde el minuto -10 hasta el minuto 10 este grupo presenta valores bajo el rango de referencia para la especie y en los tiempos restantes, a partir del minuto 15, presenta valores dentro del rango. En el mismo grupo se observa en la primera emasculación una presión arterial media de  $68 \pm 29$  mmHg y en la segunda emasculación esta presión es de  $80 \pm 40$  mmHg.



**Figura 2.** Variación de la presión arterial media (promedio  $\pm$  D.E.) tras la administración de fenilbutazona ( $n=10$ ) o de la asociación tramadol-fenilbutazona ( $n=9$ ) en potros sometidos a orquiectomía.

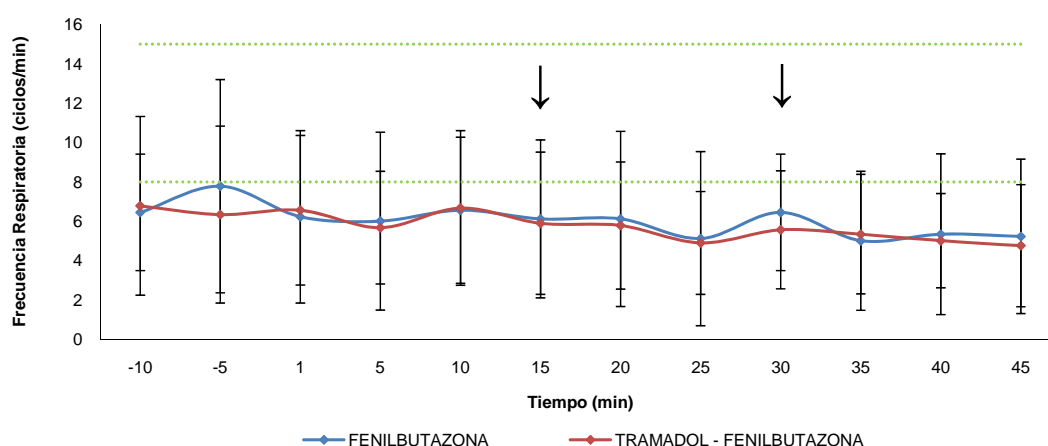
↓ Momento en que se realiza emasculación.

### 5.3. FRECUENCIA RESPIRATORIA

Los valores basales de la frecuencia respiratoria para los grupos fenilbutazona y tramadol-fenilbutazona fueron de  $6 \pm 3$  ciclos/min y  $6 \pm 4$  ciclos/min respectivamente, siendo éstos similares en ambos grupos ( $P > 0,05$ ) (Figura 3).

Al comparar entre grupos se observa que la frecuencia respiratoria mantuvo valores similares ( $P > 0,05$ ) y por debajo del límite inferior del rango de referencia para la especie (10–18 ciclos/min) durante todos los tiempos de medición (Figura 3).

En el grupo fenilbutazona, la frecuencia respiratoria se mantiene constante en relación a los valores basales durante todos los tiempos de medición ( $P > 0,05$ ). Los valores de frecuencia respiratoria observados durante las dos emasculaciones fueron de  $6 \pm 3$  ciclos/min y  $6 \pm 4$  ciclos/min respectivamente. Por su parte, el grupo tramadol-fenilbutazona presentó valores de frecuencia respiratoria constantes en todos los tiempos ( $P > 0,05$ ) y al momento de realizar la primera y segunda emasculación, este grupo presentó una frecuencia respiratoria de  $6 \pm 3$  ciclos/min y  $5 \pm 3$  ciclos/min respectivamente (Figura 3).



**Figura 3.** Variación de la frecuencia respiratoria (promedio  $\pm$  D.E.) tras la administración de fenilbutazona ( $n=10$ ) o de la asociación tramadol-fenilbutazona ( $n=9$ ) en potros sometidos a orquiectomía.

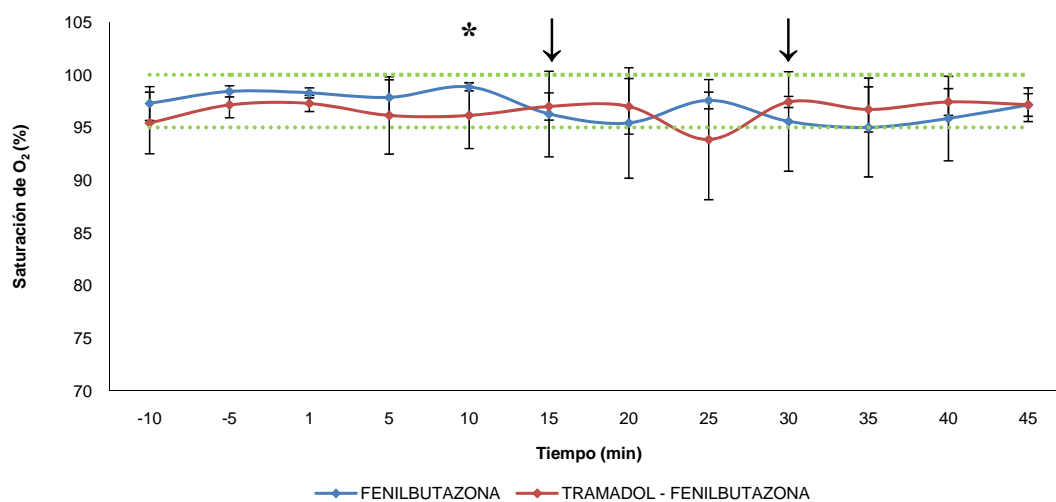
↓ Momento en que se realiza emasculación.

### 5.4. SATURACIÓN DE OXÍGENO

En la figura 4 se observa que los valores basales de saturación de oxígeno para los grupos fenilbutazona y tramadol-fenilbutazona fueron de  $97 \pm 1\%$  y  $95 \pm 2\%$  respectivamente, siendo éstos similares en ambos grupos ( $P > 0,05$ ).

Al comparar entre grupos se observa una diferencia significativa en los valores de saturación de oxígeno en el minuto 10 ( $P < 0,05$ ), donde el grupo fenilbutazona presenta una mayor saturación de oxígeno ( $98\%$ ) que el grupo tramadol-fenilbutazona ( $96 \pm 3\%$ ). En las mediciones restantes ambos grupos presentan valores de saturación de oxígeno similares ( $P > 0,05$ ) (Figura 4).

El grupo fenilbutazona presentó valores constantes en los porcentajes de saturación en todos los tiempos de medición ( $P > 0,05$ ). En este grupo, los valores de saturación de oxígeno al momento de las emasculaciones fueron de  $96 \pm 4\%$  en la primera emasculación y de  $95 \pm 4\%$  en la segunda emasculación. Por su parte, el grupo tramadol-fenilbutazona presentó valores de saturación de oxígeno constantes en todo el procedimiento ( $P > 0,05$ ). En este grupo, los valores de saturación de oxígeno en la primera y segunda emasculación fueron de  $97 \pm 1\%$  y de  $97\%$  respectivamente (Figura 4).



**Figura 4.** Variación de la saturación de oxígeno (promedio  $\pm$  D.E.) tras la administración de fenilbutazona ( $n=10$ ) o de la asociación tramadol-fenilbutazona ( $n=9$ ) en potros sometidos a orquiectomía.

↓ Momento en que se realiza emasculación; \* Diferencias significativas entre grupos ( $P < 0,05$ ).

(Nota: la mayor saturación de oxígeno posible es de  $100\%$ , indicada por la línea punteada superior.)

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. FRECUENCIA CARDIACA

En el presente estudio se hizo uso de anestesia general en base a xilacina para la premedicación, ketamina y diazepam para la inducción, y el empleo de isoflurano para la mantención anestésica. Se describe que el empleo de xilacina en la premedicación anestésica causa efectos depresivos en el sistema cardiovascular, disminuyendo el gasto cardiaco y la frecuencia cardiaca (Yamashita y col 2000), por debajo de los valores normales para la especie (Taylor y Clarke 2007). Por su parte, Mason (2004) describe que la ketamina causa un efecto estimulante en el sistema cardiovascular aumentando la frecuencia cardiaca, razón por la cual se recomienda su empleo previa administración de un fármaco agonista  $\alpha$ -2 como la xilacina y en conjunto con fármacos anestésicos inhalatorios, lo cual reduce este efecto y mantiene la frecuencia cardiaca dentro de los valores normales, tal como se observa en los valores basales obtenidos en este estudio (Figura 1). Adicionalmente, los valores basales de frecuencia cardiaca concuerdan con lo relatado por Steffey y col (1987) quienes hacen referencia al efecto de isoflurano sobre el sistema cardiovascular en equinos, el cual no causa cambios significativos en la frecuencia cardiaca de equinos anestesiados, al compararlos con equinos no anestesiados con este fármaco.

Los valores basales de frecuencia cardiaca obtenidos en ambos grupos se encuentran dentro del rango de referencia establecido para la especie equina el cual, según Bonagura y Reef (2004) se encuentra entre los 28 – 44 lat/min. En ambos grupos, posterior a la administración de los tratamientos farmacológicos, los valores de frecuencia cardiaca obtenidos se mantienen similares ( $P > 0,05$ ), no observándose efectos sobre esta variable durante todo el procedimiento. Los valores constantes de frecuencia cardiaca presentados en el grupo fenilbutazona (Figura 1), indican que efectivamente se consigue un efecto analgésico con este fármaco, el que perdura en todo el procedimiento quirúrgico. La analgesia lograda al ocupar un AINEs como único agente en la analgesia preventiva se asemeja a lo relatado por García (2004), quien administró como analgesia preventiva 0,2 mg/kg de meloxicam vía intravenosa en perros sometidos a cirugía ortopédica, logrando analgesia intraoperatoria sin observar efectos adversos a nivel cardiovascular. Resultados similares reportan Laredo y col (2004) al emplear carprofeno o meloxicam como único agente de analgesia preventiva en perros sometidos a cirugía ortopédica, concluyendo además que el efecto analgésico de estos fármacos es similar.

Los valores constantes en la frecuencia cardiaca observados en el grupo tramadol-fenilbutazona (Figura 1), indican que el efecto analgésico producido por dicha asociación fue efectivo durante todo el procedimiento quirúrgico, incluso al momento de realizar las emasculaciones, concordando con lo reportado por Lascelles (1999), quien menciona que el empleo de una combinación entre un AINEs y un opioide presenta ventajas comparativas causando un efecto analgésico sinérgico mucho más efectivo que si son empleados como

únicos fármacos y que además, se reducen las dosis individuales de cada uno, lo que disminuye la probabilidad de presentación de efectos adversos que pueda causar la administración de éstos. El efecto analgésico de la asociación tramadol-fenilbutazona se observa durante todo el procedimiento. Esto concordaría con Giorgi y col (2007), quienes reportan que tramadol, administrado vía intravenosa en dosis de 5 mg/kg, comienza su efecto analgésico dentro de los primeros 15 minutos de administrado y es máximo dentro de la primera hora de administrado, cuando coincide con la concentración máxima de su metabolito M1 en plasma. Por otro, lado Shilo y col (2007) revelan que en equinos a los cuales se administró una dosis intravenosa de 2,2 mg/kg de tramadol, la mayor concentración plasmática se observó cercana a los 15 minutos de administrado y el tiempo de vida media alcanzó en promedio los  $79 \pm 10$  min. Además, estos valores de frecuencia cardiaca concuerdan con Dhanjal (2008), quien determinó que tramadol intravenoso en dosis menores a 3,1 mg/kg producen analgesia en equinos sin observarse alteraciones en la frecuencia cardiaca de los animales tratados.

Al comparar entre grupos se observa que la frecuencia cardiaca en el grupo tramadol-fenilbutazona fue mayor que la presentada por el grupo fenilbutazona en los minutos 25 y 40 (Figura 1). Los valores presentados en estos minutos no se encuentran fuera del rango de referencia para la especie, por lo que en este estudio no tendrían trascendencia clínica. Sin embargo, en la literatura se describe que tramadol posee un efecto hemodinámico, el que es descrito por Karsch y col (1979), quienes reportan una disminución en la resistencia vascular en la aorta pulmonar con un consecuente efecto inotrópico en el ventrículo izquierdo en pacientes humanos a quienes se les administró tramadol intravenoso. Además, Kaya y col (2003) concluyeron que tramadol tiene precisamente un efecto vasodilatador al evaluar su acción directa en la aorta torácica de conejos. A causa de este posible cambio hemodinámico que reduce la resistencia vascular de las arterias, es que el corazón responde aumentando la frecuencia y fuerza en las contracciones cardiacas (efecto inotrópico), a causa de una reducción en el gasto cardiaco y por ende de la perfusión tisular (Stephenson 2003), lo que puede ser observado en el grupo tramadol-fenilbutazona al compararse con el grupo fenilbutazona, pero que no serían atribuibles a este estudio debido a que no se observaron variaciones en la presión arterial.

## **6.2. PRESIÓN ARTERIAL MEDIA**

Los valores basales de presión arterial media observados en ambos grupos (Figura 2) se encuentran por debajo del límite inferior del rango de referencia para la especie, el que según Bonagura y Reef (2004) es de 70-110 mmHg. Estos valores concuerdan con Taylor y Clark (2007), quienes reportan que la administración de agonistas  $\alpha$ -2 produce una hipertensión arterial marcada y transitoria posterior a su administración, la cual es seguida de una hipotensión observable después de la media hora de administrado el fármaco. Adicionalmente, esta hipotensión arterial inicial se podría atribuir al efecto directo de la administración de isoflurano que en el equino tiene un efecto depresor dosis dependiente en el sistema cardiovascular, produciendo un descenso en la presión arterial media, una baja del gasto cardiaco y una disminución en el volumen de eyección (Dohoo 1990).

Al comparar los valores de presión arterial media entre grupos (Figura 2) se observa que el efecto analgésico de ambos grupos fue similar, concordando con Montes y col (2000) que compararon el efecto analgésico de tramadol, metamizol y la asociación de éstos empleando dosis equipotentes en humanos. El efecto analgésico de metamizol como único agente (dosis a razón metamizol:tramadol = 1:0) fue similar al conseguido por la asociación tramadol-metamizol (dosis a razón 1:1), lo cual se asemeja a lo observado en el presente estudio. Además, los mismos autores concluyen que el empleo de metamizol y tramadol en razón de 1:1 respectivamente, tiene un efecto analgésico sinérgico y presenta menos efectos adversos que si se administran en razones de 1:0,3 o 1:3.

En ambos grupos los valores de presión arterial media permanecieron constantes durante todo el procedimiento quirúrgico ( $P > 0,05$ ) (Figura 2). En el grupo fenilbutazona, los valores constantes en esta variable indican su efectividad analgésica sin causar efectos adversos a nivel cardiovascular, lo que concuerda con Nakagawa y col (2007), quienes evaluaron los efectos cardiovasculares del meloxicam como agente único de analgesia preventiva en perros, en los cuales se observaron diferencias de presión arterial de hasta 20 mmHg, pero siempre dentro del rango de referencia para la especie durante el periodo perioperatorio. Adicionalmente, Perkowski (2006) describe que el empleo AINEs como agentes de analgesia preventiva en dosis terapéuticas no produce efectos cardiovasculares adversos, tales como hipotensión.

El grupo tramadol-fenilbutazona presenta valores de presión arterial media similares a los presentados por el grupo fenilbutazona durante todo el periodo quirúrgico (Figura 2), lo que indica un efecto analgésico similar entre estos grupos. Al parecer, el efecto analgésico de tramadol no influye sobre la presión arterial durante el procedimiento, a pesar de que se reporta un descenso transitorio de la presión arterial en humanos posterior a su administración intravenosa en forma rápida (Shipton 2000), lo cual podría justificar los valores constantes en este estudio. Adicionalmente, Shilo y col (2007) en un estudio relacionado con la farmacocinética de tramadol en equinos, no observaron descenso alguno en la presión arterial después de administrarles tramadol intravenoso. Por otro lado, Dhanjal (2008) reporta que dosis intravenosas menores a 3,1 mg/kg producen un efecto analgésico adecuado en equinos sin alterar la frecuencia cardíaca y la presión arterial en los animales estudiados.

### **6.3. FRECUENCIA RESPIRATORIA**

En la Figura 3 se observa que los valores basales de frecuencia respiratoria en ambos grupos están por debajo del rango de referencia para la especie (fenilbutazona:  $6 \pm 3$  ciclos/min; tramadol-fenilbutazona:  $6 \pm 4$  ciclos/min), el cual según Ainsworth y Hackett (2004) se encuentra entre los 8 – 15 ciclos/min. Estos valores iniciales de frecuencia respiratoria se pueden justificar debido al efecto causado por la xilacina, la cual según England y Clarke (1989) produce una disminución marcada en esta variable, efecto que también es producido por isoflurano mientras dure su administración en la mantención anestésica (Dohoo 1990). Steffey y Howland (1980) también describen el efecto de isoflurano sobre el sistema respiratorio en equinos, causando una reducción dosis dependiente en la frecuencia respiratoria, la cual se mantiene mientras dure la anestesia con este fármaco, coincidiendo con

lo observado en este estudio (Figura 3). Por su parte, la ketamina no produce un efecto depresor significativo en el sistema respiratorio y éste fármaco no suprime la respuesta ventilatoria ante una hipoxia. Además, tiene un efecto broncodilatador subsecuente a una estimulación simpática y los reflejos en las vías respiratorias se mantienen después de ser administrado (Marlin y col 2001).

En ambos grupos, los valores de frecuencia respiratoria fueron similares y no se observaron variaciones durante todo el procedimiento quirúrgico (Figura 3). El grupo fenilbutazona mantiene valores constantes en todo el proceso, lo que concuerda con Boström y col (2006), quienes describen que los AINEs no producen variaciones sobre esta variable y también con Burke y col (2005), quienes afirman que los AINEs no tienen efecto depresor sobre el sistema respiratorio a diferencia de los opiáceos que sí producen una disminución en la frecuencia respiratoria. Además, el hecho de observar valores constantes en este grupo comprueba el adecuado efecto analgésico de fenilbutazona, ya que ante la presencia de estímulos dolorosos la frecuencia respiratoria aumentaría en forma notoria y significativa (Tranquilli y col 2001).

Por su parte, el grupo tramadol-fenilbutazona mantuvo valores constantes de frecuencia respiratoria en todo el procedimiento, lo cual comprueba el efecto analgésico logrado por esta asociación farmacológica al observarse valores constantes incluso durante las emasculaciones (Figura 3). Según Flaherty y MacGillivray (2003) los fármacos opioides en humanos causan un efecto depresor en el sistema respiratorio, el cual generalmente se manifiesta con una disminución en la frecuencia respiratoria; en cambio en animales, este efecto comúnmente no se observa cuando se emplean opioides en dosis recomendadas. Por su parte, Muir (1991) relata que en equinos, los efectos depresores en el sistema respiratorio sólo ocurren en aquellos individuos sedados o anestesiados a causa de una reducción en la capacidad de respuesta al incremento sanguíneo de las concentraciones de dióxido de carbono. Sin embargo, los valores constantes y por debajo del límite inferior del rango de referencia para la especie se pueden atribuir al empleo de isoflurano que en equinos causa un descenso en la frecuencia respiratoria mientras dure la anestesia general (Dohoo 1990). Por lo tanto, no sería necesariamente causa del efecto de tramadol pues, según Otero (2004), el empleo de este fármaco en dosis terapéuticas no causa efectos depresivos sobre el sistema respiratorio, ya que es un agonista  $\mu$  opioide débil y posee un mecanismo de acción mixto. Adicionalmente, Valle y col (2000) y Chew y col (2003), afirman que tramadol en humanos causa una depresión respiratoria mínima en el período intraoperatorio atribuida principalmente al efecto de éste sobre receptores opioides  $\mu$ .

#### **6.4. SATURACIÓN DE OXÍGENO**

Los valores basales de saturación de oxígeno se consideran valores normales al encontrarse dentro del rango de referencia para la especie (Figura 4), el cual según Koenig y col (2003) se encuentra entre 95–100%. Esto concuerda con Dohoo (1990) quien establece que el empleo de isoflurano no genera variaciones en la saturación de oxígeno en equinos anestesiados, la cual se mantiene dentro del rango de referencia, tal como se observa en este estudio. Posterior a la administración de los tratamientos



farmacológicos, se observa que el grupo fenilbutazona presenta una mayor saturación de oxígeno que el grupo tramadol-fenilbutazona sólo en el minuto 10 ( $P < 0,05$ ), presentándose valores similares entre grupos en todos los tiempos restantes de medición (Figura 4). A pesar de que en ambos grupos los valores de frecuencia respiratoria son bajos, los valores de saturación de oxígeno se mantienen dentro del rango, lo que concuerda con Grubb (2002), quien describe que si un paciente está respirando 100% oxígeno durante la anestesia inhalatoria, la saturación de oxígeno debiera ser de 95% o más, tal como sucede en este estudio.

No existen mayores reportes acerca de la relación entre el empleo de AINEs y el efecto directo de éstos sobre la saturación de oxígeno en equinos. Sin embargo, los valores de saturación de oxígeno observados en el grupo fenilbutazona, que se mantienen constantes durante todo el período de medición (Figura 4), se pueden comparar con lo relatado por Isik y col (2009), quienes evaluaron los efectos de lornoxicam como agente único de analgesia preventiva en humanos adultos sometidos a tonsilectomía, sin observar variaciones perioperatorias sobre la saturación de oxígeno.

Por otro lado, los valores constantes de saturación de oxígeno en el grupo tramadol-fenilbutazona se mantuvieron constantes en todo el procedimiento quirúrgico (Figura 4). A pesar de que no hay mayores reportes acerca del efecto causado por la asociación entre un opioide y un AINE sobre la saturación de oxígeno, se observa en este estudio que el efecto de tramadol sobre esta variable es nulo, concordando con Bösenberg y Ratcliffe (1998), quienes describen que tramadol no causa variación sobre la saturación de oxígeno en niños bajo anestesia inhalatoria en base a halotano.

## 6.5. CONCLUSIONES

La asociación tramadol-fenilbutazona produce un efecto analgésico similar a fenilbutazona, al emplearla como analgesia preventiva multimodal en equinos sometidos a orquiectomía. Lo anterior, se ve reflejado en los valores observados en las variables cardiorrespiratorias evaluadas, los que se mantienen constantes durante todo el período intraoperatorio, incluso ante la presencia de estímulos dolorosos.

Con la asociación tramadol-fenilbutazona se obtiene un efecto analgésico de tipo aditivo además de una reducción en las dosis empleadas de cada fármaco (1,5 mg/kg de tramadol y 1,5 mg/kg de fenilbutazona). Este hecho es ventajoso si se compara con el empleo de alguno de éstos analgésicos por sí solo (fenilbutazona en este estudio), donde deben administrarse dosis mayores para lograr un adecuado efecto analgésico. Por lo tanto, con esta asociación farmacológica se pueden obtener ventajas propias de la analgesia preventiva multimodal, siendo una opción segura para el manejo del dolor en procedimientos quirúrgicos realizados en la especie equina.

Se comprueba que tramadol produce analgesia en equinos en dosis intravenosas menores a 2 mg/kg si se asocia a un AINE como fenilbutazona, sin causar efectos adversos a nivel cardiorrespiratorio por lo que puede ser de utilidad en el manejo del

dolor durante procedimientos quirúrgicos en esta especie, al emplearlo como agente en analgesia preventiva multimodal.

## 7. REFERENCIAS

- Ainsworth D, R Hackett. 2004. Disorders of the respiratory system. En: Reed SM, Bayly WM, Sellon DC (eds). *Equine Internal Medicine*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, USA, Pp 289-353.
- Bennett R, E Steffey. 2002. Use of opioids for pain and anesthetic management in horses. *Vet Clin Equine* 18, 47-60.
- Bonagura JD, VB Reef. 2004. Disorders of the cardiovascular system. En: Reed SM, WM Bayly, DC Sellon (eds). *Equine Internal Medicine*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia, USA, Pp 355-460.
- Bösenberg AT, S Ratcliffe. 1998. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 53, 960–964.
- Boström I, G Nyman, A Hoppe, P Lord. 2006. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Vet Anaesth and Analg* 33, 62-69.
- Budd K. 1994. Chronic pain-challenge and response. *Drugs* 47, 33-38.
- Burke A, E Smyth, GA FitzGerald. 2005. Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory Agents; Pharmacotherapy of Gout. En: Brunton LL, JS Lazo, KL Parker (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed. McGraw-Hill, California, USA.
- Ceraso O. 1996. Dolor. Profilaxis. *Revista Argentina del Anestesiología* 2, 5–15.
- Chew ST, PC Ip-Yam, CF Kong. 2003. Recovery following tonsillectomy a comparison between tramadol and morphine for analgesia. *Singapore Med J* 44, 296-298.
- Cox S, N Villarino, T Doherty. 2010. Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. *Res Vet Sci*, 89, 236-241.
- Dayer P, J Desmeules. 1994. The pharmacology of tramadol. *Drugs* 47, 3-7.
- Dayer P, J Desmeules, L Collart. 1997. Pharmacology of tramadol. *Drugs* 53, 18-24.
- Dobromylskyj P, PA Flecknell, BD Lascelles, A Livingston, P Taylor, A Waterman-Pearson. 2000. Pain Assessment. En: Saunders WB (ed). *Pain Management in Animals*. Harcourt Publishers Limited, London, UK, Pp 53-79.

- Doherty T, A Valverde. 2006. Pharmacology of Drugs used in Equine Anesthesia: Tramadol. En: Doherty T, A Valverde (eds). *Manual of Equine Anesthesia and Analgesia*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford, UK. Pp 141-142.
- Dohoo S. 1990. Isoflurane as an inhalational anesthetic agent in clinical practice. *Can Vet J* 31, 847-850.
- Dhanjal J. 2008. Effects of intravenous tramadol in horse. *Tesis Doctoral*. Department of Large Animal Clinical Sciences, Michigan State University, USA.
- Driessen B. 2007. Pain: Systemic and Local/Regional Drug Therapy. *Clin Tech Equine Pract* 6, 135-144.
- Driessen B, L Zarucco. 2007. Pain: From Diagnosis to Effective Treatment. *Clin Tech Equine Pract* 6, 126-134.
- England GC, KW Clarke. 1989. The use of medetomidine/fentanyl combinations in dogs. *Acta Vet Scand* 85, 179-186.
- Flaherty D, J MacGillivray. 2003. Analgesia. En: Welsh E (ed). *Anaesthesia for Veterinary Nurses*. 1st ed. Blackwell Publishing Company, Oxford, UK, Pp 157-178.
- Flórez J. 1997. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J (ed). *Farmacología Humana*. 3ra ed. Masson, Barcelona, España. Pp 435-452.
- García M. 2004. Actividad peri-operatoria del meloxicam durante la analgesia preventiva equilibrada en el perro. *Tesis Doctoral*, Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, España.
- Gaynor J. 2002. Other drugs used to treated pain. En: Gaynor JS, Muir WW (eds). *Handbook of veterinary pain management*. Ed. Mosby Inc. USA. Pp 254-255.
- Giorgi M, G Soldani, C Manera, PL Ferrarini, M Sgorbini, G Saccomanni. 2007. Pharmacokinetics of Tramadol and its Metabolites M1, M2 and M5 in Horses Following Intravenous, Immediate Release (Fasted/Fed) and Sustained Release Single Dose Administration. *JEVS* 27, 481-488.
- Green P. 2001. Castration techniques in the horse. *Equine practice* 5, 250-261.
- Grubb T. 2002. Pulse oximetry. En: Greene S (ed). *Veterinary anesthesia and pain management secrets*. 1ra ed. Hanley & Belfus Inc., Philadelphia, USA, Pp 121-126.
- Guerrero M, J González, H Lacassie. 2002. Introducción al problema del dolor y fármacos analgésicos. *Dolor: aspectos básicos y clínicos*. Ediciones Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, Pp: 13-22.

- Guevara V, L Roa. 1997. Consideraciones fisiopatológicas sobre el dolor agudo y crónico. *Medicina perioperatoria* 1, 17-25.
- Hall L, KW Clarke, CM Trim. 2001. Anaesthesia of the horse. En: Saunders WB (ed). *Veterinary Anaesthesia*. Harcourt Publishers Limited, London, UK, Pp 247-479.
- Isik B, M Arslan, Ö Özsoylar, M Akcabay. 2009. Effects of preoperative lornoxicam versus tramadol on postoperative pain and adverse effects in adult tonsillectomy patients. *AĞRI* 21, 113-120.
- Karsch K, V Wiegand, H Blandke, H Kreuzer. 1979. Wirkung eines neuen Analgetikums (Tramadol) auf die Hauml; modynamik bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit. *Z Kardiol* 68, 599-603.
- Kaya T, S Gursoy, B Karadas, B Sarac, H Kafali, A Soydan. 2003. High-concentration tramadol-induced vasodilation in rabbit aorta is mediated by both endothelium-dependent and -independent mechanisms. *Acta Pharmacol Sin* 24, 385-389.
- Koenig J, W McDonell, A Valverde. 2003. Accuracy of pulse oximetry and capnography in healthy and compromised horses during spontaneous and controlled ventilation. *Can J Vet Res* 67, 169-174.
- Kollias-Baker C, K Cox. 2004. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. En: Bertone JJ, Horspool L (eds). *Equine Clinical Pharmacology*. Saunders, Philadelphia, USA, Pp 247-266.
- Lamont L. 2002<sup>a</sup>. Pre-emptive analgesia. En: Greene S (ed). *Veterinary Anesthesia and Pain Management Secrets*. Hanley & Belfus Inc., Philadelphia, USA, Pp 331-333.
- Lamont L. 2002<sup>b</sup>. Analgesic combinations. En: Greene S (ed). *Veterinary Anesthesia and Pain Management Secrets*. Hanley & Belfus Inc., Philadelphia, USA, Pp 341-343.
- Laredo FG, E Belda, J Murciano, M Escobar, A Navarro, KJ Robinson, RS Jones. 2004. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec* 155, 667-671.
- Lascelles B. 1999. Preoperative analgesia – opioids and NSAIDs. *Waltham Focus* 9, 2-9.
- Lemke A. 2004. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Can Vet J* 45, 405-413.
- Love E. 2008. Perioperative analgesia in the horse. *Proceedings of the 47th BEVA Congress*. Liverpool, UK, Pp 178-179.

- MacKay RJ, TW French, HT Nguyen, IG Mayhew. 1983. Effects of large doses of phenylbutazone administration to horses. *AJVR* 44, 774-780.
- Marlin DJ, LE Young, R McMurphy, K Walsh, P Dixon. 2001. Effect of two anaesthetic regimens on airway nitric oxide production in horses. *Br J Anaesth* 86, 127-130.
- Martín-Jiménez T, MG Papich. 2002. Prostaglandinas y antiinflamatorios no esteroideos. En: Botana LM, F Landoni, T Martín-Jiménez (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. McGraw-Hill, Madrid, España, Pp 350-374.
- Mason DE. 2004. Anesthetics, tranquilizers and opioid analgesics. En: Bertone JJ, Horspool L (eds). *Equine Clinical Pharmacology*. 1st ed. Saunders, Philadelphia, USA, Pp 267-309.
- Matthews N, G Carrol. 2007. Review of Equine Analgesics and Pain Management. *Proceedings of the 53rd Annual Convention of the AAEP*. Orlando, USA, Pp 240-244.
- McGuire L, K Heffner, R Glaser, B Needleman, WB Malarkey, S Dickinson, S Lemeshow, C Cook, P Muscarella, WS Melvin, EC Ellison, JK Kiecolt-Glaser. 2006. Pain and wound healing in surgical patients. *Ann Behav Med* 31, 165-172.
- Merskey H, N Bogduk. 1994. Pain Terms: A current list with definitions and notes on usage. En: Merskey H, N Bogduk (eds). *Classification of Chronic Pain*. 2nd ed. IASP Press, Seattle, USA, Pp 209-214.
- Molony V, JE Kent. 1997. Assessment of acute pain in farm animals using behavioural and physiological measurements. *J Anim Sci* 75, 266-272.
- Montes A, W Warner, MM Puig. 2000. Use of intravenous patient-controlled analgesia for the documentation of synergy between tramadol and metamizol. *Br J Anaesth* 85, 217-223.
- Muir W. 1991. Standing chemical restraint in horses. En: Muir WW, Hubbell JAE (eds). 1st ed. *Equine anesthesia monitoring and emergency therapy*. Mosby, USA, Pp 247-280.
- Muir W. 2009. Physiology and pathophysiology of pain. En: Muir W, Gaynor J (eds.) 2nd ed. *Handbook of Veterinary Pain Management*. Mosby, USA, Pp 13-41.
- Nakagawa K, Y Miyagawa, N Takemura, H Hirose. 2007. Influence of Preemptive Analgesia with Meloxicam before Resection of the Unilateral Mammary Gland on Postoperative Cardiovascular Parameters in Dogs. *J Vet Med Sci* 69, 939-944.
- Natalini C, E Robinson. 2000. Evaluation of analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol and U50488H in horses. *AJVR* 61, 1579-1586.

- Nolan A. 2002. Opioides. En: Boatana L M, F Landoni, T Martín-Jiménez (eds). *Farmacología y Terapéutica Veterinaria*. McGraw-Hill, Madrid, España, Pp 169-182.
- Otero P. 2004. Drogas Analgésicas. En: Otero P (ed). *Dolor: Evaluación y tratamiento en pequeños animales*. 1ra ed. Editorial Inter-Médica, Buenos Aires, Argentina, Pp 93-107.
- Perkowski S. 2006. NSAIDs: Pros and cons of perioperative use. *Proceedings of NAVC*. Orlando, USA, Pp 120-122.
- Price J, JM Marques, EM Welsh, NK Waran. 2002. Pilot epidemiological study of attitudes towards pain in horses. *Vet Rec* 151, 570-575.
- Reisine T, G Pasternak. 1996. Analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Goodman Gilman et al (eds). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9na ed. McGraw-Hill, Interamericana, México, Pp 557-593.
- Ruddloff E. 2005. Physiology of pain. *Proceedings of NAVC Conference*. Orlando, USA, Pp1305-1306.
- Shaffran N. 2007. Practical pain management – Part 2. *Proceedings of The NAVC*. Orlando, USA, Pp 104-105.
- Shilo Y, M Britzi, B Eytan, T Lifschitz, S Soback, A Steinman. 2007. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *J Vet Pharmacol Therap* 31, 60–65.
- Shipton EA. 2000. Tramadol - present and future. *AAIC* 28, 363–374.
- Smith H. 2003. Miscellaneous analgesic agents. En: Smith HS (ed). *Drugs for pain*. Hanley & Belfus, Inc. Philadelphia, USA. Pp 271-288.
- Steffey EP, D Howland. 1980. Comparison of circulatory and respiratory effects of isoflurane and halothane anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 41, 821-825.
- Steffey EP, AB Kelly, MJ Woliner. 1987. Time-related responses of spontaneously breathing, laterally recumbent horses to prolonged anesthesia with halotane. *AJVR* 48, 952-957.
- Stephenson R. 2003. Fisiología Cardiovascular. En: Cunningham J (ed). *Fisiología Veterinaria*. 3ra edición. Saunders, Philadelphia, USA, Pp 111-219.
- Tamariz O, E Puerto, I Ramirez, A Cruz. 1998. Analgesia preventiva: Efecto de la mezcla ketorolaco-dextroproporxifeno sobre la presentación de dolor postoperatorio en cirugía abdominal baja. *Medicina perioperatoria* 2, 11-16.

- Taylor PM, KW Clarke. 2007. Sedation and Premedication. En: Taylor PM, Clarke KW (eds). *Handbook of Equine Anaesthesia*. 2nd ed. Saunders, Philadelphia,USA, Pp 17-31.
- Tranquilli W, K Grimm, L Lamont. 2001. Fármacos analgésicos. En: Tranquilli W, Grimm K, Lamont L (eds). *Tratamiento del Dolor en Pequeños Animales*. Multimédica Gráfica In S.A. Madrid, España.
- Valadão C, JC Duque, A Farias. 2002. Epidural opioids administration in dogs: A review. *Ciencia Rural* 32, 347-355.
- Valle M, MJ Garrido, JM Pavon, R Calvo. I Trocóniz. 2000. Pharmacokinetic - pharmacodynamic modeling of the antinociceptive effects of main active metabolites of tramadol, (+)-O-desmethyltramadol and (-)-O-desmethyltramadol, in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 293, 646-653.
- Villarejo-Díaz M, J Murillo-Zaragoza, H Alvarado-Hernández. 2000. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educ Invest Clin* 1, 106-137.
- Vullo C. 2009. Effects and tolerability of endovenous administered tramadol in horses. *Tesis Doctoral*. Faculty of Veterinary Medicine, University of Camarino, Italia.
- Wortley R. 1996, Dolor por cáncer. *Dynia, Revista sobre algesia y analgesia* 1, 7-42.
- Yamashita K, M Satoh, A Umikawa, A Tsuda, Y Yajima, S Tsubakishita, T Seno, S Katoh, Y Izumisawa, T Kotani. 2000. Combination of continuous intravenous infusion using a mixture of guaifenesin-ketamine-medetomidine and sevoflurane anesthesia in horses. *J Vet Med Sci* 62, 229-235.



## 8. AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a todas aquellas personas que estuvieron presentes y fueron, de una u otra forma, parte importante en la realización de este trabajo, en especial:

- A Dios, por estar conmigo siempre, en momentos de felicidad y dificultad.
- A mis padres, Mariela y Mauricio, y a mi hermano Bastián, por el amor, esfuerzo, paciencia y apoyo incondicional entregado durante toda mi vida. A ellos les debo todos mis logros.
- A los Doctores, Sebastián Galecio y Bruno Menarim, quienes no dudaron en tenderme una mano al momento de solicitar su ayuda. Gracias por todo su tiempo y dedicación que sin duda me sirvieron para crecer como estudiante y futuro profesional.
- A todos mis amigos y amigas, que me ayudaron de alguna u otra forma con alojamiento, impresiones, información, apoyo y compañía durante la realización de este trabajo. Sin ellos todo hubiera sido mucho más difícil.