



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

**“Evaluación del efecto analgésico del tramadol en el sistema locomotor del
caballo”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA:

Jorge Eduardo Mendoza Flores

Asesor:

M. en C. Moisés Eduardo Valderrama Saborio

Co-asesor:

MVZ. J. Jesús Valdez Miranda

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLÁN
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE

ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Evaluación del efecto analgésico del tramadol en el sistema locomotor del caballo

Que presenta el pasante: JORGE EDUARDO MENDOZA FLORES

Con número de cuenta: 41009145-0 para obtener el Título de la carrera: Medicina Veterinaria y Zootecnista

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 26 de mayo de 2017.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dr. José Gabriel Ruíz Cervantes	
VOCAL	M. en E. Felipe de Jesús Cortés Delgadillo	
SECRETARIO	M. en C. Moisés Eduardo Valderrama Saborio	
1er. SUPLENTE	M.V.Z. Wilfrido Ramírez Valadez	
2do. SUPLENTE	M.V.Z. Agatha Elisa Miranda Cortés	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

LMCF/ntm*

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a las 3 personas más importantes en mi vida que no es necesario mencionarlas pues ellas lo saben bien. Gracias por su apoyo, amor y comprensión, porque son mi motivo para continuar luchando día a día ya que son lo más sagrado en mi vida

Igualmente está dedicada a los caballos ya que gracias a ellos tengo todo lo que quiero en la vida y sobre todo pasión por ellos

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero a mi tutor, maestro y sobre todo mi amigo el M. en C. Moisés Valderrama por ayudarme y brindarme su apoyo siempre que lo he necesitado

Agradezco también a mi co-asesor y más que mi amigo el Dr. Jesus Valdez por compartir con nosotros su sabiduría y experiencia no solo en la medicina sino también en la vida

Agradezco a mis maestros y amigos que han enseñado y me han ayudado a crecer: MVZ Jorge Contla, MVZ Carlos Manzo, MVZ Ricardo Zamudio.

Y un agradecimiento especial al Dr. Marco Antonio de Paz por enseñarme tanto sobre dolor y farmacología

Agradezco a mis amigos que día a día crecemos juntos: Miguel Villafuerte, Mario Pulido, Carlos Ceciliano, Sergio González, Bárbara Tapia y todas las personas que han estado a mi lado en este camino

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1 Dolor.....	2
2.1.1 Clasificación del dolor.....	5
2.1.2 Fisiología del dolor.....	6
2.1.3 Reconocimiento y valoración del dolor.....	17
2.1.3.1 Reconocimiento y valoración del dolor en caballos.....	17
2.1.4 Evaluación del dolor en caballos.....	18
2.1.5 Manejo del dolor en caballos.....	23
2.2 Descripción de fármacos a evaluar.....	27
2.3 Pruebas de nocicepción.....	32
2.3.1 Modelos de dolor en equinos.....	33
3. JUSTIFICACIÓN.....	35
4. HIPÓTESIS.....	36
5. OBJETIVOS.....	36
5.1 Objetivo general.....	36
5.2 Objetivos particulares.....	36
6. MATERIALES Y METODOS.....	37
6.1 Población de estudio y criterios de exclusión.....	37
6.2 Condiciones previas a la medición.....	38
6.3 Prueba de nocicepción	38
6.4 Determinación de la eficacia analgésica	40
6.5 Análisis estadístico.....	42
7. RESULTADOS.....	43
8. DISCUSIÓN.....	51
9. CONCLUSIONES.....	55
10. REFERENCIAS CITADAS.....	56

1. RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia analgésica del clorhidrato de tramadol en el aparato locomotor del equino al ser administrado vía intravenoso, a una dosis de 3mg/kg, además se evaluó el efecto producido sobre variables cardiorrespiratorias y posibles reacciones como sudoración, sedación, aumento de locomoción, excitación. Utilizando diferentes tratamientos (solución salina fisiológica, tramadol, tramadol/ketamina y xilazina). El estudio fue realizado en 5 caballos, el grado de analgesia se evaluó por medio de una prueba mecánica de nocicepción, midiendo umbrales de dolor durante 180 minutos. Los resultados de la eficacia analgésica se analizaron mediante una prueba de T de Student y los resultados de las frecuencias cardiacas y respiratorias se evaluaron mediante un análisis de varianza complementando con una prueba de Tukey. Estos mostraron que la administración de tramadol intravenoso, brinda una analgesia de baja intensidad obteniendo una diferencia estadística de $P < 0.05$, por un periodo de aproximadamente 120 minutos y al combinarlo con ketamina el efecto analgésico se comporta de forma similar, el tratamiento con xilazina mostró una eficacia analgésica de mayor intensidad pero con un tiempo mucho menor, obteniendo una diferencia estadística de $P < 0.05$. Al administrar los tratamientos de tramadol solo y tramadol/ketamina se observó un aumento en la frecuencia cardiaca con una diferencia estadística $P < 0.05$ en contraste con xilazina que provoco una bradicardia estadísticamente diferente $P < 0.05$. En cuanto a la frecuencia respiratoria no hubo cambios estadísticamente diferentes. En uno de los caballos en estudio se observó al administrar tramadol solo, además de taquicardia, aumento de la locomoción, movimientos laterales de la cabeza, sudoración profusa, por un periodo de tiempo de 30 minutos aproximadamente. Debido a los resultados obtenidos se concluye que el uso de tramadol en equinos genera una eficacia analgésica de intensidad leve por un periodo de tiempo considerable y genera cambios estadísticamente significativos en cuanto a frecuencia cardiaca en todos los individuos.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Dolor

El dolor es un tema de extraordinario interés médico, tanto en la investigación de su origen como en los métodos de tratamiento, este es un mecanismo protector de la integridad de los tejidos del cuerpo, ya que desencadena respuestas reflejas tales como el retiro de la región afectada del sitio que está dañando, el movimiento corporal para reactivar la circulación bloqueada y demás funciones que ayudan al individuo a protegerse de un daño mayor. (*Drucker, 2005*)

La definición exacta de dolor no se ha logrado concretar ya que es muy grande la complejidad que implica una gran multitud de aspectos y variantes que presenta, por lo cual se han dado muchas definiciones de este, que incluso se han manejado desde la antigüedad, en donde al dolor se le consideraba como una alteración en el equilibrio entre los diferentes humores que constituían el organismo aunque ya se daban cuenta que era un substrato de alerta o de defensa (*IASP, 1979; Merskey 1991; Anand y Craig, 1996; García 2001*).

El termino más aceptado para definir el dolor en las personas es que es “una experiencia sensitiva y emocional no placentera asociada con un daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tal daño” (*IASP, 1979; Mersky, 1993*), esta definición abarca a los procesos neurofisiológicos que advierten y protegen al individuo de un daño y ayudan a prevenir de un daño mayor y favorecer la cicatrización. Desde un punto de vista clínico el dolor presenta dos componentes multifacéticos: La nocicepción que es la detección del estímulo nocivo mecánico, térmico o químico que por sí mismo no es dolor (*Muir, 2002*) y la percepción del dolor o el registro real de un estímulo nociceptivo y que es responsable de respuestas conductuales secundarias (vigilancia, inmovilización, miedo), metabólicas (hiperglucemia), neuroendocrinas (cortisol, catecolaminas), autónomas (frecuencia cardíaca o respiratoria, pupilas) e inmunológicas, las cuales se utilizan

con frecuencia para evaluar la gravedad del dolor, determinar el estrés y en el caso de los caballos para ayudar a evaluar la calidad de vida. (Muir, 2001)

También puede definirse como una experiencia tridimensional ya que cuando la sensación de dolor llega a las partes corticales del sistema nervioso central, se produce a la vez una respuesta refleja, una sensación desagradable y una respuesta emocional con varios componentes como:

- Componente sensorial-discriminativo: este hace referencia estrictamente sensorial del dolor como su localización, calidad, intensidad y sus características temporo-espaciales.
- Componente cognitivo-evaluativo: aquí se analiza e interpreta el dolor en función de lo que se está sintiendo y lo que puede ocurrir.
- Componente afectivo-emocional: es por el que la sensación dolorosa se acompaña de ansiedad, depresión, temor y angustia entre otras sensaciones; estas respuestas tienen relación con experiencias dolorosas previas a la personalidad del individuo y con factores socio-culturales (IASP, 1979; Anand, 1996).

Algunos términos y definiciones que se recomiendan por el subcomité de Taxonomía de la Asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) *por sus siglas en inglés*:

- *Alodinia*. Dolor provocado por un estímulo que, en condiciones normales, no lo provoca.
- *Analgesia*. Ausencia de dolor ante un estímulo normalmente doloroso.
- *Anestesia dolorosa*. Percepción de dolor en un área anestésica o insensible.
- *Artralgia*. Dolor referido a una articulación.
- *Causalgia*. Síndrome caracterizado por dolor quemante, alodinia o hiperpatía, secundario a una lesión nerviosa traumática.
- *Dermatoma*. Segmento sensorial cutáneo correspondiente a una metámera nerviosa.
- *Disestesia*. Sensación desagradable, espontánea o evocada.

- *Dolor por desaferentación.* Secundario a la pérdida de estimulación sensorial del sistema nervioso central, desde el sistema nervioso periférico.
- *Dolor central.* Asociado con lesiones del sistema nervioso central.
- *Dolor fisiológico.* En el que hay una relación entre el estímulo y la respuesta.
- *Dolor patológico.* Respuestas anormales a la estimulación dolorosa.
- *Estímulo doloroso.* Estímulo que produce daño en un tejido normal.
- *Hiperalgnesia.* Respuesta exagerada a un estímulo doloroso.
- *Hiperestesia.* Sensibilidad aumentada al estímulo doloroso.
- *Hiperpatía.* Síndrome doloroso caracterizado por respuesta aumentada ante un estímulo, especialmente repetitivo.
- *Hipoalgnesia.* Sensibilidad disminuida al estímulo nociceptivo.
- *Hipoestesia.* Sensibilidad disminuida a la estimulación sensorial.
- *Mialgia.* Dolor referido al músculo estriado esquelético.
- *Neuralgia.* Dolor en la zona de distribución de uno o varios nervios.
- *Neuritis.* Inflamación de una o varios nervios.
- *Neuropatía.* Alteración patológica de un nervio (mononeuropatía, neuropatía múltiple, polineuropatía).
- *Parestesia.* Sensación anormal de tipo calambre u hormigueo espontáneo.
- *Umbral doloroso.* La mínima sensación dolorosa que un individuo puede reconocer (IASP, 1979)

2.1.1 Clasificación del dolor

Algunos de los criterios para clasificar el dolor dado por el subcomité de taxonomía de la IASP se basan en la etiología, expectativa de vida, según la región que afecta, intensidad y el tiempo de duración entre otras.

Clasificación etiológica

- Genético o congénito
- Post-traumático, post-quirúrgico, dolor por quemaduras
- Infeccioso

- Inflamatorio o inmune
- Por cáncer
- Tóxico y metabólico
- Degenerativo y mecánico
- Disfuncional
- De origen desconocido
- Psicológico

Clasificación según la expectativa de vida

- Maligno: compromete la supervivencia del individuo
- Benigno: no comprometen la supervivencia del individuo

Clasificación según la región afectada

- Cabeza, cara y boca
- Región cervical
- Parte superior de la espalda y miembros anteriores
- Región torácica
- Abdominal
- Espalda, columna, lumbar, sacro y coccígeo
- Miembros posteriores
- Pélvico
- Anal, perianal y genital
- Que afecte a más de tres regiones (IASP, 1979)

Clasificación según la duración

Esta forma de clasificar el dolor se refiere al dolor rápido y dolor lento, un estímulo doloroso causa una sensación “viva”, aguda, localizada (dolor rápido) seguida de una sensación sorda, intensa, difusa y desagradable (dolor lento). El dolor agudo puede considerarse como dolor “bueno”, ya que obedece a un importante mecanismo protector, el reflejo de retiro es un ejemplo de esta función protectora

(Ganong, 2006). Normalmente el dolor agudo se puede tratar de manera satisfactoria con fármacos analgésicos (McKelvey, 2003)

El dolor crónico puede considerarse un dolor “malo” porque persiste mucho después de la recuperación de una lesión y a menudo es resistente a los analgésicos usuales, este tal vez sea resultado de la lesión nerviosa (dolor neuropático). (Ganong, 2006), y tiene un comienzo lento y una duración de varios meses o años (McKelvey, 2003). En base a lo antes descrito se muestra una tabla que puede resumir las diferencias entre dolor agudo y crónico (Tabla 1).

Tabla 1. Características del dolor agudo y crónico (Notas del Dr. Marco Antonio de Paz, 2016)

DOLOR AGUDO	DOLOR CRÓNICO
Menos de tres meses de duración	Más de tres meses de duración
Inicio repentino	Inicio insidioso
Remite en forma paralela a la causa que lo produce	Su evolución es independiente a la causa que lo genero
Duración limitada	Dura meses incluso años
Función biológica	Sin ninguna función
Respuesta neuroendócrina y simpática incrementada	Respuesta neuroendócrina y simpática disminuida

2.1.2 Fisiología del dolor

En los últimos años se ha experimentado un notable progreso en la comprensión de la fisiopatología del dolor. Como ya se había mencionado el dolor consta de componentes multifacéticos, la nocicepción por su parte es el inicio de la fisiología del dolor, y la percepción real del dolor que se lleva cabo en áreas específicas del cerebro donde se da el componente psicológico o emotivo desagradable (Drucker, 2005).

Nocicepción

Con la nocicepción comienza la fisiología del dolor y consta de ciertos procesos fisiológicos:

Transducción, que es la traducción de una energía física (estímulo nocivo) en una actividad eléctrica en el nociceptor periférico.

Transmisión, es la propagación de impulsos nerviosos a través del SNP

Modulación, tiene lugar a través de los sistemas analgésicos descendentes endógenos que modifican la transmisión nociceptora.

Percepción es el proceso final que resulta de la transducción, transmisión, modulación e integración de la función tálamo cortical, reticular y límbica para producir la experiencia, subjetiva y consciente final del dolor.

El dolor está causado por la activación de estructuras sensibles a ciertos estímulos llamados nociceptores (*Muir, 2001; Muir 2002*), que se trata de terminaciones nerviosas libres; dendritas no mielinizadas o neuronas sensitivas situadas alrededor de los folículos pilosos en toda la piel, así como en tejidos profundos (*Ganong, 2010*)

Nociceptores

Estos presentan una serie de proteínas, muy variadas y especializadas, que actúan como receptores de esa información nociceptiva, estos pueden ser canales iónicos (que modifican el tránsito de iones dentro y fuera de la neurona) o receptores metabotrópicos (es decir que generan cambios en la síntesis de proteínas citoplásmicas) y receptores vanilloides, que codifican la información relacionada con la temperatura y los cambios de pH, pertenecen al grupo de los receptores iónicos (*Julious, 2001*)

Una elevada concentración de receptores de dolor están en la epidermis, dermis, paredes arteriales, superficies articulares, periostio, así como la hoz del cerebro y el tentorium dentro de la bóveda craneal. Asimismo hay de moderada concentración como el tejido muscular y de poca concentración como son las vísceras, de igual

forma son importantes las que no poseen receptores de dolor, entre las que se encuentran el parénquima hepático y los alvéolos pulmonares. (Drucker, 2005)

Clasificación de nociceptores

Térmicos: forman parte de neuronas bipolares tipo A δ , se activan por temperaturas extremas (>45 °C y <5°C). (Drucker, 2005). Los receptores para frío se hallan en las terminaciones dendríticas de las fibras A δ y C, mientras que los receptores para calor se encuentran en las fibras C. (Ganong, 2010)

Mecánicos: pertenecen también a fibras A δ y se activan por la aplicación de presiones intensas en los tejidos. (Ganong, 2010)

Químicos: responden a varios agentes, como bradicinina, histamina, acidez marcada y sustancias irritantes del ambiente. (Ganong, 2010)

Polimodales: responden a daños químicos, mecánicos y térmicos, estos nociceptores están distribuidos de forma mezclada entre los tejidos somáticos, por esta razón pueden activarse distintos tipos de nociceptores por un único estímulo lo que provoca diferentes sensaciones dolorosas. (Drucker, 2005). Para que un nociceptor pueda ser activado con fines de transmitir dolor debe haber un estímulo de alta intensidad ya que son de umbral alto, esto se refiere a que el estímulo debe superar considerablemente la intensidad necesaria para producir sensaciones no dolorosas (tacto) y es el factor más importante para determinar la gravedad del dolor (Muir, 2002).

Estos receptores de dolor se adaptan muy poco o nada, por el contrario en ocasiones la estimulación sostenida de un nociceptor incrementa la percepción de la sensación dolorosa “hiperalgesia” o bien la producción de dolor por un estímulo que normalmente no lo provocaría “alodinia” (Woolf, 1999). Por otro lado el dolor también puede ser discriminado de manera discreta en comparación con las otras

sensibilidades somáticas, esto parece depender tanto de los mismos receptores como de los centros y la vía, la carencia de capacidad adaptativa hace difícil distinguir un estímulo reiterado de otro cuando el tiempo de separación entre ambos es breve (*Drucker, 2005*). En tiempos recientes se han estudiado un tipo de receptores llamados “silentes” que son receptores adicionales de dolor activados por productos químicos (prostaglandinas, leucotrienos neuropéptidos, factores de crecimiento nervioso) que sensibilizan las fibras nerviosas periféricas ante estímulos que normalmente no producirían dolor. (*Woolf 2000; Muir, 2001*)

Transducción

Estas terminaciones al detectar estos estímulos nocivos como calor, isquemia, distensión o estiramiento, lesión mecánica (como un incisión de bisturí), o productos químicos liberados por la inflamación o la lesión tisular (prostaglandinas, leucotrienos, bradicinina, enzimas proteolíticas, histamina, iones de potasio y serotonina); convierten los estímulos químicos, térmicos o mecánicos en impulsos nerviosos (eléctricos). (*McKelvey, 2003*)

Transmisión

Se da a través de las vías nociceptivas a las neuronas del ganglio de raíz dorsal (GRD), por dos tipos de fibras:

- Fibras A δ

Son vainas delgadas de mielina (2 a 5 μ m de diámetro) que conducen a una velocidad de 12 a 30 m/s, transmiten señales dolorosas intensas y discontinuas, que permiten al paciente la localización del punto exacto de la fuente del dolor (*Ganong, 2010*).

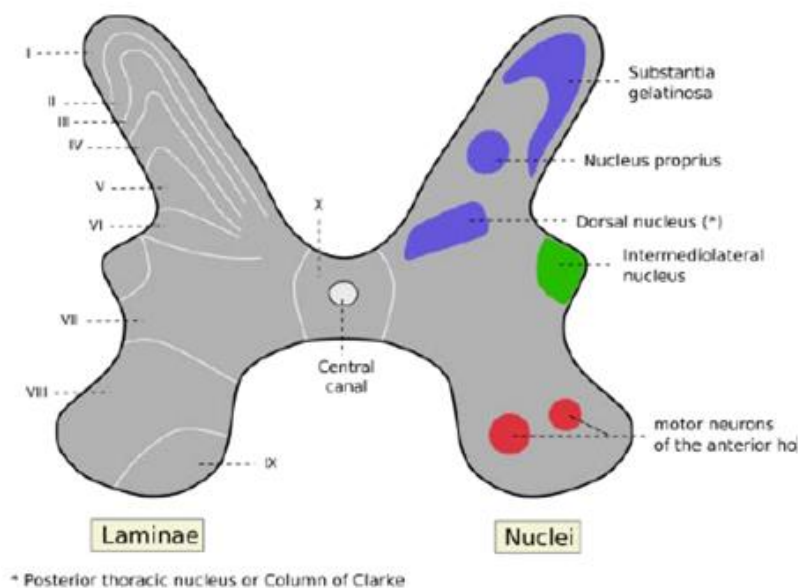
- Fibras C

Son vainas no mielinizadas (0.4 a 1.2 μm de diámetro) que conducen a una velocidad baja de 0.5 a 2 m/s, transmiten sensaciones de dolor fijas y continuas o pulsátiles que no se pueden localizar con exactitud (*Ganong, 2010*).

La información que transmiten estas fibras llegan a la médula espinal a través de las raíces dorsales de los nervios espinales que contienen las ramas centrales de las neuronas aferentes cuyo soma se halla en los ganglios espinales, al penetrar a ésta por la división lateral de las raíces dorsales las ramas centrales de las neuronas aferentes se bifurcan y cursan a través de algunos segmentos en sentido cefálico y caudal por el fascículo de Lissauer antes de establecer sinapsis con neuronas de las láminas del asta dorsal (*Antúnez, 2003*), desde un punto de vista histológico, se distinguen ocho capas o láminas en la región dorsal de dicha asta, mientras que en la región ventral se describen sólo dos (Figura 1). Los estímulos nociceptivos somáticos llegan a la lámina marginal (I) y a la sustancia gelatinosa (II), gran número de neuronas de la capa I solo responden a los estímulos nocivos, las neuronas de la capa gelatinosa (II), son en su mayoría interneuronas que modulan tanto impulsos dolorosos como no dolorosos. (*Drucker, 2005*)

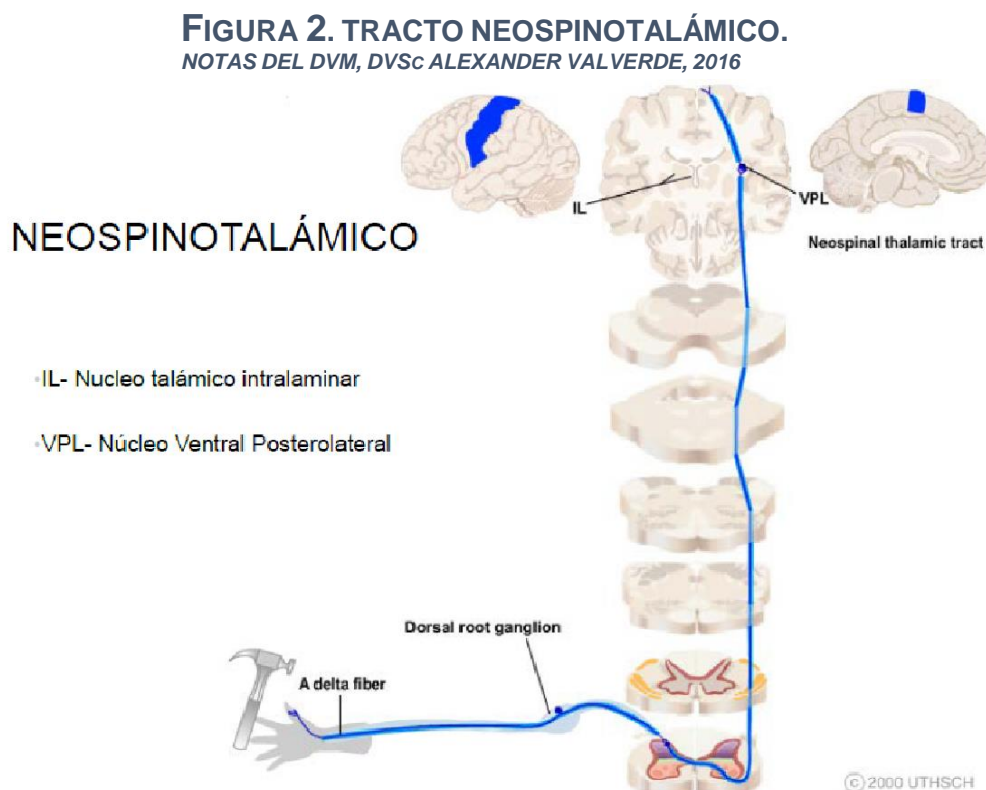
FIGURA 1. DIVISIÓN HISTOLÓGICA DEL ASTA DORSAL

NOTAS DEL DVM, DVSc ALEXANDER VALVERDE, 2016



En la integración que ocurre en el asta dorsal, la información sensorial que está llegando queda bajo la influencia moduladora, facilitadora o inhibitoria, de impulsos que provienen de la corteza cerebral y de otras estructuras supramedulares. Una vez procesada la información en la médula, es proyectada a niveles superiores por medio de fibras (McKelvey, 2003).

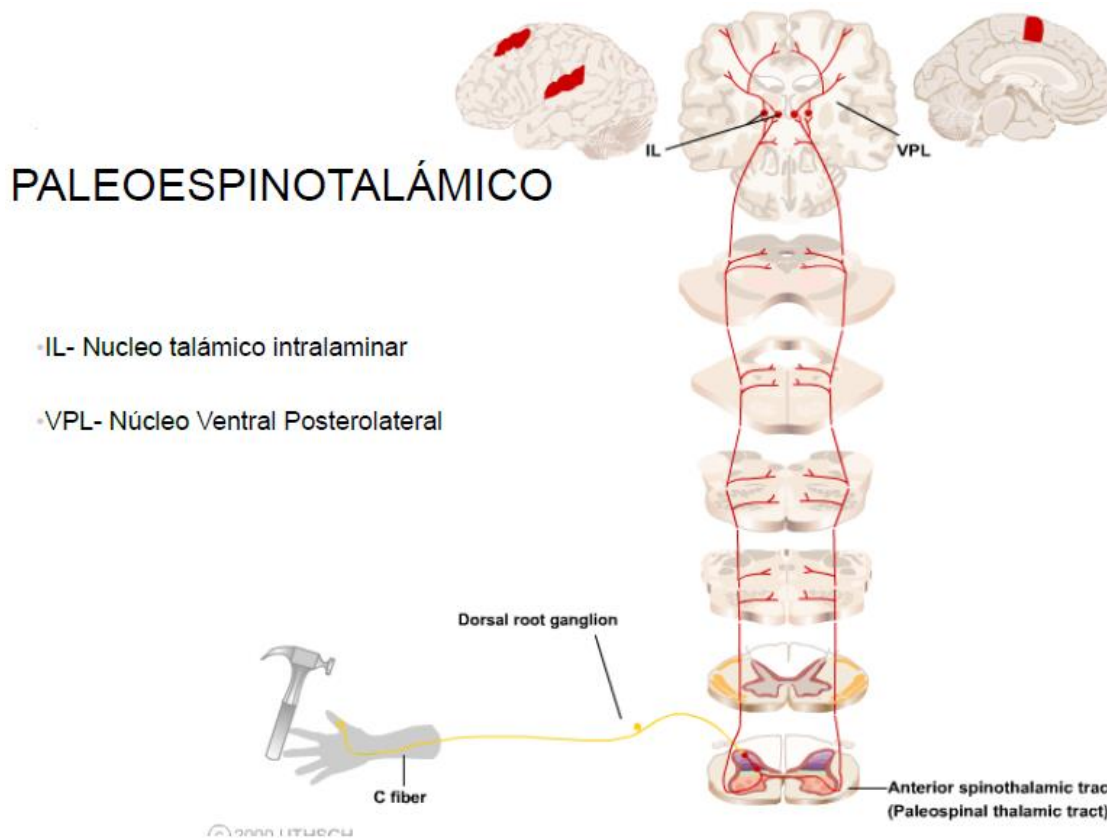
Existen dos vías separadas para la transmisión del dolor: la vía del dolor rápido, y la del dolor lento: La vía del dolor rápido o agudo se inicia con la excitación de fibras mielínicas tipo A δ (aunque también por fibras C), que usan como neurotransmisor al glutamato en receptores de tipo NMDA (N-metil D-aspartato), AMPA y Kainato; dichas fibras terminan en las neuronas de las capas I y II del asta posterior de la médula que en su mayor parte, pasan al lado opuesto por la comisura gris medular (Crosby, 1962), ascienden por el cordón anterolateral formando parte de la vía espinotalámica, por esta razón también se le conoce como neospinotalámica (Figura 2), sin embargo, parece haber cierta proporción de fibras que ascienden por el mismo lado en que se originaron. (Drucker, 2005)



No se conoce con exactitud el sitio en que se hallan las células de las que proceden los haces espinotalámicos, suponiéndose que corresponden a la lámina IV y accesoriamente a la V y VI en todo el trayecto tiene pocas sinapsis con neuronas intercaladas por lo que sólo unas pocas terminan en la sustancia reticular del tronco encefálico, la mayoría llega a los núcleos ventrobasales posteriores al tálamo y otras terminan en los núcleos posteriores de esta misma estructura. Finalmente las terceras neuronas de la vía se dirigen a la corteza somatosensorial I y II en la zona opercular. (*Antúnez, 2003*)

El dolor de tipo lento viaja por varias vías: el espinomesencefálico, el cervicotálamico y el espinohipotálamico. Todos estas vías constituyen la conocida vía paleoespinotalámica (Figura 3), dichas fibras se originan en las vías amielinicas tipo C que hacen sinapsis en las capas I a VIII del asta posterior de la médula, usando como neurotransmisores a la sustancia P y glutamato (sugiriéndose que esta última es la que participa en el dolor crónico) (*Jiménez, 2008*), ascienden por el cuadrante anterolateral de ambos lados de la médula debido a que muchas de sus fibras no cruzan la línea media medular, realizando en su trayectoria numerosas sinapsis, un grupo de estas neuronas llegan a los núcleos centro mediano e intralaminares talámicos y aquí hacen sinapsis con terceras neuronas que terminan en el giro del cíngulo y la corteza de la insulina, dada la relativa baja velocidad de esta vía la intensidad de la percepción del dolor puede incrementarse por estímulos repetidos (*Drucker, 2005*).

FIGURA 3. TRACTO PALEOSPINAL TALÁMICO.
NOTAS DEL DVM, DVSc ALEXANDER VALVERDE, 2016



La sensibilidad cutánea de la cabeza es conducida a los núcleos principal y del haz espinal del trigémino por neuronas aferentes que cursan por el V, VII, IX y X, tiene su soma respectivamente en los ganglios de Gasser, geniculado, superior y yugular, la información de dolor y temperatura llega probablemente a la *pars caudalis* del núcleo del haz espinal y parten las vías secundarias del trigémino: la ventral, que asciende por el lado opuesto uniéndose al lemnisco medial después de cruzarse con la formación reticular y la dorsal que sube por el mismo lado, ambas terminan en el núcleo pósteromedial del tálamo y quizás en otros núcleos de esta estructura. (Antúnez, 2003).

Modulación

Se considera que existen dos vías descendentes neorubioquímicas que regulan la aferencia dolorosa: la opioide-serotoninérgica y la noradrénergica, ambas con acción analgésica.

- Vía opioide-serotoninérgica

Se origina en las neuronas peptidérgicas opioides que liberan endorfinas como neurotransmisor situadas en la sustancia gris periacueductal del cerebro medio, que se proyectan a los núcleos magno del rafe y gigantocelulares, desde estos núcleos fibras de neuronas serotoninérgicas descienden hasta la región dorsal del cordón lateral de la médula espinal terminando en neuronas de la sustancia gelatinosa y lámina II del asta dorsal, a su vez estas neuronas hacen sinapsis con las neuronas de tipo A δ y C en la lámina V, es importante aclarar que sólo dos tercios de estas neuronas descendentes son serotoninérgicas que tienen además sustancia P y TRH en sus terminales, el tercio restante libera otros péptidos como somatostatina, encefalinas, etc. (*Drucker, 2005*) y principalmente opioides que son sustancias inhibitoras que actúan modulando la transmisión del estímulo, por un lado disminuyendo la liberación de glutamato y por otra hiperpolarizando la membrana de la neurona postsináptica (*Mason, 2005*), también entran en juego unas interneuronas inhibitoras que liberando también opioides endógenos, imitan y potencian el efecto inhibitor de las vías descendentes, en esencia ésta es la explicación fisiológica a la teoría de la puerta que propusieron Melzack y colaboradores en 1965.

En 1976 se describió la presencia de tres distintos tipos de receptores opiáceos que son: mu (μ), kappa (κ) y sigma (σ) y un año después de describió un cuarto receptor denominado delta (δ). Los receptores más importantes para la modulación del dolor son los receptores μ y κ (*Nolan, 2003; Tendillo, 2006; Ibancovich, 2008, Jiménez, 2008; Hernández, 2010*)

Receptores μ : Estos se definieron principalmente por su afinidad con la morfina, la mayoría de los opioides utilizados son relativamente selectivos a estos receptores, al igual que algunos péptidos opioides endógenos (POE): dos encefalinas (leucina y metionina), las β endorfinas, la dinorfina A, al igual estos receptores tienen sus antagonistas como la β -funaltrexina que bloquea irreversiblemente a estos receptores y la naloxona que antagoniza de manera selectiva a un subtipo de receptor, identificado como μ_1 .

Los receptores μ se encuentran localizados en las vías de percepción y modulación del dolor en el Sistema Nervioso Central (SNC), asta dorsal de la médula espinal, ganglios basales, centros límbicos, corteza, tálamo, centros baroreflexos, región preóptica, núcleo arcuato y eminencia media del hipotálamo. Sus acciones generales comprenden la analgesia, supresión de la tos, constipación, hipotensión, sedación, depresión respiratoria, tolerancia, dependencia y supresión de la neurosecreción de gonadotropinas, entre otras.

Receptores K: Este receptor es llamado así por la letra griega K, que designa a la ketociclazocina que fue el primer fármaco que se utilizó para definir la función de este receptor, se han mencionado 3 subtipos de estos receptores y responden principalmente a los péptidos opioides endógenos (POE) denominados dinorfinas. Estos receptores están localizados en el asta dorsal de la médula espinal, ganglios basales, centros límbicos, corteza, tálamo y el riñón, su función es la analgesia moderada, diuresis, sedación y disforia.

Receptores δ : Este receptor se designa por la letra δ que designa la palabra deferente, se han propuesto dos subclases δ_1 y δ_2 , estos receptores responden principalmente a las encefalinas y se encuentran localizados en el asta dorsal de la médula espinal, ganglios basales, corteza y tálamo y cuya función principal es la analgesia (Nolan, 2003; Tendillo, 2006; Brunton, 2008; Carroll, 2008; 2008; Hernández, 2010).

- Vía noradrénergica

Se origina en las neuronas adrenérgicas de la formación reticular dorsal pontina y del *locus ceruleus*, desciende por la parte dorsolateral del cordón lateral de la médula y termina en neuronas con receptores tipo α_2 localizados en la sustancia gelatinosa del asta posterior al igual que se produce inhibición de la aferencia dolorosa a nivel de la lámina V, este mecanismo es independiente de las endorfinas ya que no es bloqueado por la naloxona, parece que el neurotransmisor involucrado es el GABA (*Drucker, 2005*).

Percepción

Es el último componente multifacético de la nocicepción, por lo tanto es el proceso final que resulta de la transducción, transmisión, modulación e integración de la función talamocortical, reticular y límbica para producir la experiencia emocional, subjetiva y consciente final del dolor. (*Jiménez, 2008*)

El cerebro decodifica la información que llega a través de las vías espinales ascendentes y es donde la señal se percibe como dolor; algunas de las áreas cerebrales más importantes que se relacionan con el proceso nociceptivo incluyen el tallo cerebral, tálamo y corteza cerebral. Existen neuronas cerebrales que sintetizan diversos agentes neuroactivos y constituyen vías especializadas que corren dentro del cerebro y fuera de este, la mayoría de estas sustancias participan en el proceso nociceptivo y de éstas; la noradrenalina, serotonina (5-HT), dopamina, histamina, adenosina, acetilcolina (ACh), sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, glutamato, glicina, ácido gamma aminobutirico (GABA) y péptidos opioides son los mejor caracterizados (*Drucker, 2005*).

2.1.3 Reconocimiento y valoración del dolor

El reconocimiento del dolor en animales es un verdadero reto ya que estos no tienen la posibilidad de expresar verbalmente una manifestación de dolor como la especie humana. El dolor al ser una sensación hace pensar que es netamente subjetivo, ósea que depende de cada individuo que lo padece, es aquí donde se presenta un problema para saber si un animal tiene dolor y aún más complicado si tiene dolor saber qué grado de dolor padece, para esto es necesario conocer el comportamiento específico de cada especie (*Jiménez, 2008*).

2.1.3.1 Reconocimiento y valoración del dolor en caballos

El reconocimiento y el tratamiento del dolor en los caballos, aunque es algo común está evolucionando según lo evidenciado por las amplias variaciones en las actitudes, opiniones y métodos utilizados en el control del dolor por parte de los profesionales dedicados a la práctica equina (*Price, 2002*). Hay que considerar el dolor como una variable independiente más que dependiente, en particular en los caballos en los que la causa del dolor es incierta (dolor idiopático), difícil de tratar (por ejemplo. En uveítis o miopatías) o en los que la causa del dolor es imposible de eliminar como en laminitis u osteoartritis (*Muir, 2002*).

La ausencia de un sistema de puntuación para el dolor aplicado universalmente y con relevancia clínica hace difícil clasificar a los pacientes, prescribir un tratamiento, evaluar terapias y comparar trabajos de investigación, los sistemas de clasificación del dolor basados en la anatomía, la etiología, los aparatos corporales, la gravedad, la duración, la conducta o la causa son descriptivos pero no identifican los mecanismos responsables del dolor y por lo tanto no proporcionan el tipo de información necesaria para la determinación de un tratamiento efectivo, un sistema de clasificación propone diagnosticar el dolor basándose en la relación entre los signos clínicos, tipo de tejido, enfermedad y respuesta del paciente. Este método sugiere que el dolor debe ser clasificado como inflamatorio, neuropático o de ambos

tipos y que la presencia de sensibilización periférica, sensibilización central, alodinia e hiposensibilidad al dolor pueden emplearse para subclasificar al paciente y guiarse en las decisiones terapéuticas (*Woolf, 2001*).

2.1.4 Evaluación del dolor en caballos

La manifestación de dolor en esta especie depende de muchos factores como el tipo de dolor, carácter del animal, raza, la edad, entre otros. Y por tanto su evaluación no es fácil, no existe un parámetro, signo clínico o comportamiento patognomónico del dolor. El dueño, entrenador o cuidador pueden ser de gran ayuda en el momento de interpretar el comportamiento de cada caballo. Sin embargo hay que tomar en cuenta que la conducta puede variar cuando el caballo se encuentra en un lugar desconocido, algunos parámetros como la frecuencia cardíaca y respiratoria pueden indicar dolor en ciertas situaciones, sobre todo en procesos de dolor agudo como en el cólico, fracturas. No obstante pacientes con dolor crónico pueden presentar frecuencias normales, para ello la evaluación del dolor no debe centrarse en la evaluación de estos parámetros (*Valverde, 2005*).

Es importante evaluar primero el comportamiento del caballo en la distancia y después interactuar con él, algunos comportamientos típicos de procesos dolorosos pueden incluir: posturas anormales, movimientos de cabeza, cojera, disminución de la locomoción, golpes en el suelo con las patas, manoteo, ansiedad, aumento de la sudoración, depresión, mirada al lugar del foco del dolor, disminución del apetito y agresividad. Después de la evaluación a distancia, al entrar en el establo tratando de llamar la atención de un caballo que sufre dolor, éste suele presentar un poco de interés en interactuar, se queda en el mismo lugar e ignora su entorno o puede presentar agresividad hacia el observador. Cuando se realiza una exploración física del caballo, éste reacciona a la palpación de área adolorida, además si el paciente sufre hipersensibilidad central y alodinia puede mostrar signos de dolor en respuesta al tacto o ante la palpación ligera del área afectada y zonas contiguas (*Cruz, 2012*).

El uso de un sistema de puntuación simple del dolor puede ayudar a clasificar su intensidad, duración y localización, sugiriendo por lo tanto posibles tratamientos, sin embargo, los sistemas de puntuación para el dolor tienen poco valor para indicar un tratamiento hasta que el evaluador no tenga una comprensión general de los procesos fisiológicos y fisiopatológicos implicados en el desarrollo del dolor (*Woolf, 1999*).

Existen diferentes escalas que ayudan a evaluar o cuantificar el dolor en el paciente: Las escalas descriptivas, categóricas y analogía visual son las más sencillas y fáciles de usar; sin embargo, también son las menos sensibles y su utilidad depende de la experiencia del observador. Las escalas de dolor más objetivas y sensibles son las escalas multifactoriales numéricas compuestas, en estas escalas existen numerosas categorías que incluyen parámetros fisiológicos y los cambios de comportamiento (Tabla 2). Cada categoría recibe una puntuación y al final se suma para obtener la puntuación global, en términos generales se considera que si la puntuación global es mayor al 30% de la puntuación máxima posible (por ejemplo: 12/39), el animal presenta un grado de dolor moderado-intenso y requiere medicación. Si la terapia analgésica es eficaz, la puntuación de la escala multifactorial debe disminuir en un 25-50% (*Cruz, 2012*).

Tabla 2. Escala de dolor multifactorial numérica para caballos. (Cruz et al., 2012)

Parámetros fisiológicos	Observaciones	Puntuación
Frecuencia cardiaca	+/- 10% con respecto valor inicial	0
	11-30% por encima del valor inicial	1
	31-50% por encima del valor inicial	2
	Más del 50% por encima del valor inicial	3
Frecuencia respiratoria	+/- 10% con respecto valor inicial	0
	11-30% por encima del valor inicial	1
	31-50% por encima del valor inicial	2
	Más del 50% por encima del valor inicial	3
Movimientos intestinales	Motilidad normal	0
	Motilidad disminuida ligeramente	1
	Motilidad disminuida moderadamente	2
	Ausencia de motilidad	3
Temperatura rectal	+/- 0.5 C con respecto al valor inicial	0
	Difiere en menos de 1C con respecto valor inicial	1
	Difiere en menos de 1.5 C con respecto valor inicial	2
	Difiere en menos de 2 C con respecto al valor inicial	3
Respuesta del observador	Observaciones	Puntuación
Interacción	Presta atención al observador	0
	Respuesta exagerada a estímulos auditivos	1

	Respuesta exagerada-agresiva a estímulos auditivos	2
	No responde a estímulos auditivos. Está postrado y depresivo	3
Respuesta a la palpación del área adolorida	No reacciona	0
	Reacción leve	1
	Se resiste a la palpación	2
	Reacción violenta	3
Comportamiento	Observaciones	Puntuación
Apariencia	Despierto, alerta y con cabeza u orejas en posición normal se mueve con normalidad.	0
	Despierto, alerta y con movimientos ocasionales de la cabeza, se mueve con normalidad.	1
	Inquieto y con orejas levantadas, expresiones faciales anormales o pupilas dilatadas	2
	Excitado y con expresión facial anormal, movimientos continuos del cuerpo o cabeza	3
Parámetros	Observaciones	Puntuación
Sudoración	No existe signos de sudoración	0
	Ligeramente húmedo al tacto	1
	Húmedo al tacto. Se observan gotas de sudor sobre el cuerpo	2
	Sudoración excesiva. Se observan gotas de sudor resbalando sobre el cuerpo	3

Patadas al abdomen	En estación normal. Sin dar patadas	0
	Patadas ocasionales al abdomen (1-2 veces/5 min)	1
	Patadas frecuentes al abdomen (3-4 veces/5 min)	2
	Patadas excesivas al abdomen (más de 5 veces/5 min) se intenta tirar al suelo y revolcarse ocasionalmente	3
Manoteo	En estación normal. Sin manotear	0
	Manoteos ocasionales (1-2 veces/5 min)	1
	Manoteos frecuentes (3-4 veces/5 min)	2
	Manoteos excesivos (más de 5 veces/5 min)	3
Postura	En estación normal. Camina normal	0
	Cambia el peso de una pata a otra ocasionalmente, temblores musculares ligeros	1
	No apoya el peso y distribución anormal del peso	2
	Postración y temblores musculares	3
Movimientos de cabeza	La cabeza está en posición normal casi todo el tiempo	0
	Movimientos laterales o verticales intermitentes, miradas al flanco ocasionalmente (1-2 veces/5 min) y movimientos del labio (1-2 veces/5 min)	1
	Movimientos laterales o verticales intermitentes y rápidos, miradas al flanco frecuentes (3-4 veces/5 min) y movimientos del labio (3-4 veces/5min)	2
	Movimientos laterales o verticales continuos, miradas al flanco excesivas (más de 5 veces/5	

	min) y movimientos del labio (más de 5 veces/5 min)	3
Apetito	Come heno ávidamente	0
	Vacila o titubea a la hora de comer heno	1
	Muestra poco interés en el heno y come muy poco o coge un poco de heno con la boca pero no lo mastica	2
	No muestra interés ni come heno	3
PUNTUACIÓN TOTAL MÁXIMA		39

2.1.5 Manejo del dolor en caballos

Actualmente se cuenta con ciertas familias de fármacos para el manejo de dolor en esta especie, que se mencionaran a continuación:

Antiinflamatorios esteroideos

Los fármacos antiinflamatorios son comparativamente analgésicos débiles pero eficaces para la mayoría de los casos de dolor leve a moderado, en particular y casi exclusivamente si la causa del dolor es inflamatoria. (Harkins, 1993; Masferrer, 1996). Estos actúan principalmente por medio de la inhibición de la fosfolipasa A₂ impidiendo el desdoblamiento de los fosfolípidos de membrana a ácido araquidónico y posteriormente prostaglandinas y leucotrienos. (Hay, 1997)

Las prostaglandinas (PGE₂, Tromboxano A₂) activan receptores para prostaglandinas en todo el cuerpo produciendo dolor, inflamación y fiebre. Las prostaglandinas son también las responsables de la producción de la barrera protectora gástrica contra la acidez intraluminal, el mantenimiento de la actividad secretora gástrica normal y de la motilidad intestinal normal. Además regulan el flujo de sangre renal y

mantienen una función tubular renal normal, dicho esto la toxicidad gastrointestinal, renal o hepática y el posible retraso en la coagulación son puntos importantes, y se observan con mayor frecuencia cuando se administra de forma crónica. (*Owens, 1995; Van, 2002*)

Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los fármacos utilizados con mayor frecuencia para el dolor y la inflamación en los caballos son los AINES, Estos inhiben las enzimas ciclooxigenasas, la cual convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas, tromboxanos y prostaciclina. El bloqueo de estos eicosanoides produce efectos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos, antiendotóxicos y antitrombóticos (*Chambers, 1995*).

Los AINES actúan como analgésicos inhibiendo la COX 1,2 e incluso la 3 y previniendo la producción de prostaglandinas que sensibilizan los nociceptores aferentes en zonas periféricas de inflamación (*Wallace, 1996*). Sin embargo, el aumento de evidencias indica que algunos AINE tienen un mecanismo central de acción a nivel espinal para lograr una analgesia no relacionada con la inhibición de la COX Esta acción es sinérgica con los opioides y los α_2 adrenérgicos (*Chambers, 1995*).

Efectos adversos de los AINES: están relacionados con la inhibición de la COX 1 y 2 en los tejidos donde las prostaglandinas son beneficiosas y protectoras. La agregación plaquetaria suele ser inhibida por estos fármacos al evitar la producción de tromboxanos por medio de la vía de la COX-1 (*Lees, 1985*). La reducción de las prostaglandinas protectoras genera vasoconstricción y necrosis tisular en los riñones, disminución en el flujo sanguíneo y la producción de moco protector en el tracto gastrointestinal (*Wallace, 1996*). La necrosis papilar renal (necrosis de la cresta medular), la ulceración oral y gastrointestinal, así como la colitis dorsal derecha se han asociado con el uso de AINES en los caballos (*Gunson, 1983; Read, 1983*).

Opioides

En general son considerados los medicamentos analgésicos más efectivos pero su potencia analgésica y su eficiencia clínica son muy variables (*Kalpravidh, 1984; Muir 1985*), estos fármacos agonistas-antagonistas y los antagonistas parciales producen efectos similares a la morfina (o correspondientes a receptores μ) y son, en general menos tóxicos pero menos potentes que la morfina (*Muir, 1985*). Los opioides producen efectos por medio de la activación de los receptores opioides (μ , κ , δ , σ) (*Combie, 1981*).

La analgesia junto con una mínima sedación coloca a los opioides, en particular al butorfanol, en una posición ideal para el tratamiento del dolor visceral leve a moderado (*Gunson, 1983; Kalpravidh, 1984; Muir, 1985*). Sin embargo, estas propiedades beneficiosas son eclipsadas porque se requiere de un permiso especial y mantener un registro, el desarrollo ocasional de íleo, constipación y cólico, y la posibilidad de que todos los opioides produzcan excitación (aumento de la actividad locomotora), desorientación y ataxia en los caballos. Los opioides demoran el vaciado gástrico y prolongan el tiempo de tránsito intestinal (*Kamerling, 1993*), dosis altas o repetidas pueden inhibir el reflejo de micción y aumentar el tono del esfínter uretral externo, dando lugar a la retención de orina, esto puede ser un punto importante a considerar en el período postquirúrgico en caballos, la dosis recomendada de los opioides puede producir una activación simpática: sudoración, midriasis, nerviosismo, aumento de la actividad locomotora, agitación y disforia. (*Combie, 1981; Nugent, 1982*)

Agonistas α_2

Produce sedación, relajación muscular y analgesia por medio de la activación de varios receptores α_2 , tanto a nivel central como a nivel periférico (*England, 1996*); Sin embargo la analgesia es confundida con un efecto sedante que varía de leve a importante que puede resultar en un estupor profundo, ataxia y rechazo al movimiento, aunque esto puede ser beneficioso en caballos que están padeciendo un síndrome abdominal agudo (cólico) (*Gunson, 1983; Kamerling, 1983; Lowe, 1986*). Desde un punto de vista clínico, la administración de los agonistas α_2 ,

producen, en general, una sedación profunda, bradicardia, depresión respiratoria y en ocasiones se puede apreciar una conducta inesperada o agresiva. La bradicardia sinusal y las bradiarritmias son comunes después de la administración, se clasifican por el desarrollo de arritmias sinusales y bloqueos atrioventriculares de primer y segundo grado. La disminución de la frecuencia cardíaca y el bloqueo atrioventricular están causados por la combinación de los efectos en el sistema nervioso central con una disminución de la salida simpática y aumento del tono vagal (*Wagner, 1991*). Estos producen una disminución inmediata y marcada del tono y la motilidad gastrointestinal, la cual puede ser pronunciada y durar de ocho a diez horas (*Merritt, 1988; Lester, 1998; Sutton, 2002*).

Anestésicos locales

Fármacos como la Lidocaina o mepivacaina se utilizan con frecuencia para producir una pérdida de la sensibilidad por medio de su administración en lugares específicos (tópicos, locales) o sobre nervios (regional), y también pueden utilizarse por vía epidural y sistémica para disminuir la administración de otros analgésicos o para reducir la necesidad de anestesia inhalatoria. (*Kamerling, 1993*). La analgesia es el resultado del bloqueo de los canales del ion sodio, que impiden de esta forma el inicio y la conducción de la actividad eléctrica (potenciales de acción) en las fibras sensitivas de pequeño diámetro (C y A δ), las dosis más grandes (clínicas) también bloquean la actividad eléctrica en las grandes fibras (A β), produciendo así la pérdida de la función motora y una parálisis motora temporal. La mayoría de estos fármacos producen una depresión leve del sistema nervioso central. (*Kamberling, 1993; Harkins, 1995*).

Estos agentes producen efectos cardiovasculares o respiratorios mínimos en caballos sanos, pero pueden reducir el volumen minuto cardíaco cuando se administran por vía intravenosa debido a la disminución de la salida simpática central, la fuerza contráctil miocárdica y el retorno venoso (*Doherty, 1998; Meyer, 2001*). Aunque se considera que tienen efectos antiaritmicos, pueden producir bradicardia sinusal, bradiarritmias e hipotensión cuando se administra por vía intravenosa, los caballos que son comparativamente sensibles a los efectos

neurotóxicos y los bolos intravenosos que exceden los 2 mg/kg suelen producir una estimulación del sistema nervioso central caracterizada por nerviosismo, excitación, agitación, desorientación, nistagmo y convulsiones (*Harkins, 1995*).

Analgésicos no tradicionales

Nuevos fármacos aún están en estudios para el tratamiento del dolor en caballos tanto agudo como crónico. Los anticonvulsivantes (Gabapentina) y los medicamentos que modifican la conducta (clomipramina) se han administrado en caballos para producir efectos analgésicos adyuvantes, pero aún se desconoce cuál es su eficiencia y seguridad. Muchos de estos tratamientos son considerados efectivos en el manejo del dolor por parte de expertos, pero no se han evaluado lo suficiente (*De Quick, 1983; Hausster, 1999*).

2.2 Descripción de los fármacos que se utilizaron

Tramadol

Es un fármaco analgésico de acción central que fue introducido en Alemania en 1977, en las últimas dos décadas se ha utilizado en los seres humanos para el tratamiento de dolor postoperatorio leve a moderado, más recientemente se implementó en la medicina veterinaria donde ha mostrado efectos analgésicos en ratones, ratas, perros y gatos, se ha considerado un agente analgésico potencial en caballos (*Scott, 2000*).

Este fármaco puede ser clasificado como un opioide sintético, es una mezcla racémica de los isómeros, observándose diferencias importantes desde el punto de vista bioquímico, farmacológico, metabólico entre ambos enantiómeros ya que su estructura química es similar a la de la codeína y estructuralmente es una fenilpiperidina ciclohexano la que presenta cierta similitud con codeína. (*Argueta, 2012*)

Se considera al tramadol como un analgésico de actividad central con mecanismos multimodales de acción, es a la vez un agonista de los receptores opioides con selectividad por el receptor μ (μ) y a la vez un inhibidor de la recaptura sináptica de norepinefrina y serotonina impidiendo la transmisión del dolor a través de la médula (*Driessen, 1992; Raffa, 1992*). Puede también inducir analgesia resultado de la modulación de mediadores inflamatorios tales como citocinas pro inflamatorias y prostanoïdes. (*Bianchi, 2007; Kraychete, 2009*), igualmente se menciona que otro posible mecanismo de acción es gracias a las propiedades analgésicas de sus principal metabolito activo el o-desmetiltramadol (*Pypendop, 2007*).

Se puede administrar por vía oral, rectal, intramuscular, intravenosa o epidural. Después de la administración oral el fármaco se absorbe con rapidez, con una biodisponibilidad del 68% llegando al 100% después de administraciones repetidas las concentraciones máximas de metabolitos activos de tramadol se obtienen a las 3 horas después de una dosis oral, aunque el fármaco inicial se detecta 15 a 45 minutos después de su aplicación y alcanza su máximo a las 2 horas tiempo que coincide con máximo efecto analgésico, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 20%, traspasando la barrera placentaria y hematoencefalica. En equinos, no se recomienda la administración vía oral ya que la biodisponibilidad es muy baja (3%) (*Shilo, 2001*), estudios en caballos que evaluaron la administración oral, dieron resultados contradictorios respecto a su biodisponibilidad, en estudios separados dosis de 2, 5 y 10 mg/kg produjeron correspondientemente biodisponibilidades de 3%, 9% y 64.4% en caballos con ayuno (*Giorgi, 2007; Shilo, 2008; Stewart, 2011*), mientras que la biodisponibilidad fue de 86.4 % después de una dosis de 5mg/kg en caballos sin ayuno (*Giorgi, 2007*).

Posee una fuerte afinidad tisular y un gran volumen de distribución (*Smith- 2003*), pasa por un extenso metabolismo de primer paso en el hígado a través de dos principales vías metabólicas que implican citocromo P450 donde aproximadamente un 80% es por desmetilación y posteriormente por conjugación. (*Lintz, 1981; Flórez, 1997*), el mayor metabolito activo en humanos al administrar tramadol es M1, en

perros es relativamente menor la proporción de M1 en comparación a otros metabolitos (Wu, 2001; Kukanich, 2004), siendo este el metabolito con mayor actividad analgésica proveniente de la desmetilación del tramadol (Gron, 2004). Se reporta ausencia de metabolitos activos M1 en equinos (Shilo, 2007). Esto puede explicar por qué la eficacia analgésica en equinos y en otras especies animales es menor, ya que suele haber otros metabolitos predominantes en las concentraciones del plasma y una menor concentración de M1 en comparación con el humano (Cox, 2010), sin embargo en estudios recientes se ha demostrado que en caballos el tramadol por medio de un proceso de desmetilación hepática mediado por isoenzimas del citocromo P-450, produce al menos 5 metabolitos (Giorgi, 2007; De Leo., 2009). Pero M1 y M2 son los que mayormente se producen (Subrahmanya, 2001), de los cuales se ha demostrado que se produce más M1 que M2, pero que M1 es más rápidamente conjugado (Knych, 2013).

La eliminación de tramadol y sus metabolitos son primariamente excretados por la vía renal aproximadamente en un 90%, mientras el remanente es eliminado en las heces, siendo menos del 1% del fármaco y sus metabolitos eliminados por la vía de excreción biliar y un pequeño porcentaje (0.1%) se excreta por leche (Smith, 2003).

En cuanto a su posología los diferentes artículos consultados que experimentaron con tramadol en equinos, manejan dosis de 1-3 mg/kg por vía endovenosa, y hasta 5 mg/kg por vía oral (Alonso, 2012; Guedes, 2013; Knych, 2013; Guedes, 2015). Este fármaco es recomendado para el manejo de dolor leve a moderado. (Jiménez, 2008; Nicholson, 2008; Gandhi, 2010).

De las reacciones adversas se tiene poca información en caballos, la mayoría de la información viene de los pacientes humanos o de los animales de laboratorio, las reacciones más comunes en humanos son náuseas y emesis, también se describe cefalea, somnolencia, mareos y boca seca (Guerrero, 2002). En los equinos se ha observado estimulación simpática, excitación a nivel del sistema nervioso central y estimulación de la locomoción, no provoca depresión respiratoria, constipación ni

sedación, a diferencia de los opiáceos (*Natalini, 2006*). También se describen contracciones musculares, principalmente en los músculos pectorales, durante la administración intramuscular de tramadol en equinos, pero este efecto adverso desaparece al administrarlo lentamente (*Shilo, 2008*)

Ketamina

Pertenece al grupo de las fenciclidina, es una Ciclohexamina utilizado como anestésico disociativo, muy utilizado en medicina veterinaria para inducir anestesia en diferentes especies, la cual empezó su historia en los años 60 donde fue sintetizada, en 1965; (*Domino, 1965*). Realizaron los primeros ensayos con el fármaco en veinte presos que se ofrecieron como voluntarios, fue aquí donde se le acuñó el término “disociativo” al estado mental que produce, posteriormente se autorizó para su uso clínico en los estados unidos en 1970. (*Arcusa, 2005*)

Las propiedades analgésicas de este fármaco han sido demostradas en numerosos estudios, mostrando efectos antinociceptivos y describieron una eficacia analgésica suficiente para el tratamiento de dolor por inflamación, se ha publicado su interacción con los receptores: N-metil D-aspartato (NMDA), opioides, monoaminérgicos, muscarínicos adrenoreceptores $\alpha 2$, de los canales de potasio, de sodio y los canales de voltaje sensibles al calcio. Se ha estudiado que algunas de estas interacciones causan que se deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular bulbar medial, que es importante para la transmisión de los componentes afectivo-emocionales de la nocicepción desde la médula espinal a centros encefálicos superiores (*Weir, 1998*). Los receptores más estudiados son los NMDA, estos receptores se encuentran abundantemente distribuidos por todo el sistema nervioso central y están íntimamente relacionados con procesos fisiológicos como el aprendizaje y la memoria, el desarrollo neural y la respuesta al dolor. Estos receptores han sido implicados en la percepción y en el desarrollo del dolor crónico. Son inotrópicos los cuales se ligan y abren un canal iónico, siendo los únicos en los que la activación del canal requiere de la unión del glutamato y la glicina como co-agonistas obligatorios y así estos a través de un complejo mecanismo, la entrada

de calcio a la célula del entorno extracelular (*Sukiennik, 1995*), de forma común los receptores NMDA están bloqueados por el magnesio, sin embargo los aminoácidos excitatorios como el glutamato, y los péptidos neuromoduladores como la sustancia P pueden sacarlo de su sitio de unión lo que permite la entrada de calcio en las neuronas de amplio rango del asta dorsal (*Olivar, 2000*). El resultado de esto es una forma de sensibilización central a los estímulos nociceptivos periféricos que se manifiesta como alodinia e hiperalgesia.

Este anestésico bloquea de forma no competitiva a los receptores NMDA (*Olivar, 2000*), también se une al sitio de la fenciclidina, lo que aumenta el bloqueo del receptor NMDA (*Sukiennik, 1995*), al igual reduce la liberación presináptica del glutamato (*Raeder, 2000*), varios estudios han sugerido que el efecto analgésico de la ketamina se debe a la activación del sistema inhibitorio descendente monoaminérgico y este se activa al parecer a través de los receptores opioides (*Olivar, 2000*).

Xilazina

Es un agonista α_2 adrenérgico, tranquilizante, sedante, que posee efectos analgésicos similares a la morfina, aunque de una corta duración, el efecto analgésico se produce mediante la estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos ubicados en el asta dorsal de la medula espinal, en el sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, útero, riñones y glóbulos rojos (*Cullen, 1966*). Los efectos producidos al estimular este receptor son similares al estimular receptores opiáceos debido a que ambos se encuentran en regiones similares del cerebro e incluso en las mismas neuronas, lo que provoca el estimular estos receptores es la apertura de canales de K^+ con esto la neurona queda hiperpolarizada siendo incapaz de responder a nuevos estímulos, a nivel presináptico se impide la liberación de noradrenalina lo que inhibe la respuesta de las neuronas adrenérgicas, pero hay marcados efectos secundarios que causan este tipo de fármacos, como bradicardia, disminución del gasto cardíaco, bloqueos sinoatriales, bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, así como arritmias sinusales, estas

situaciones son inducidas normalmente por un incremento del tono vagal (*Paddleford, 1999*), consecuencia de la activación postsináptica de los receptores α -2 situados en la musculatura vascular lisa desarrollando vasoconstricción periférica y aumento de la presión arterial, la cual es contrarrestada gracias a una bradicardia refleja (*Austrain, 1995; Alibhail, 1996*).

Cabe mencionar que los tratamientos farmacológicos proporcionan sus mayores beneficios cuando los medicamentos se seleccionan con propósitos específicos (inflamación, lesión nerviosa), cuando se basan en una escala del dolor y se combinan (terapia multimodal) o se utilizan antes de la presentación del dolor (Tabla 3) (*Skarda, 2003*).

Tabla 3. Tratamiento según una escala del dolor en los caballos. (*Skarda, 2003*)

Grado de dolor	Tratamiento
Leve	AINES, Esteroides, Tratamientos complementarios y alternativos
Moderado	AINES, Agonistas opioides, agonistas α_2 , anestésicos locales
Grave: tratable	Opioides potentes, opioides potentes + agonistas α_2 , anestésicos locales, cirugía (neurectomía, cólico)
Grave: incontrolable	Eutanasia

2.3 Pruebas de nocicepción

La mayoría miden respuestas de comportamiento como indicadores de que el estímulo se percibe como doloroso y esto corresponde al umbral de dolor. Estas pruebas varían de acuerdo a cada espécimen y al tipo de dolor que se quiere evaluar, mientras que el efecto analgésico de los fármacos se determina al incrementar la intensidad o duración del estímulo, o ambos (*Chambers, 1990*)

2.3.1 Modelos de dolor en equinos

Se han desarrollado varias pruebas para evaluar el efecto analgésico de fármacos en equinos estos incluyen:

Picar con una aguja

Se utiliza una aguja y se pica al caballo en diferentes áreas anatómicas (base de la oreja, hombro, banda coronaria, región perianal) a diferentes tiempos. Se asigna una escala numérica, generalmente de 0 (sin analgesia) a 3 (sin respuesta al estímulo) (Joubert, 1999).

Presión con pinza de casco

Se utiliza una pinza de casco con un sensor de presión en una de las puntas y se mide la presión aplicada sobre la suela del casco para que el caballo retire la mano; en este punto se considera que el animal percibe el estímulo como doloroso. Este estímulo se evaluó en 16 puntos diferentes del casco con el fin de evaluar todo el casco por su porción de la muralla y de la suela (Owens, 1995).

Prueba de nociocepción térmica

Se utiliza una lámpara incandescente de cuarzo de 1, 000 W y se dirige el haz de luz sobre la banda coronaria que se delimita por medio de una lámpara de luz negra. Se registra el tiempo necesario para que el caballo mueva la mano como señal de dolor al estímulo (Owens, 1995).

Prueba de sensibilidad en la mucosa gingival

Se implanta un electrodo quirúrgicamente en la dentina del colmillo, donde se aplica un estímulo continuo con un voltaje de 2 milisegundos de duración con intervalos de 20 segundos directo al nervio del diente. La respuesta positiva al dolor se determina por tres movimientos de la cabeza (Brunson, 1987).

Prueba de nociocepción visceral

De manera quirúrgica, se implanta una cánula de plástico en el ciego del caballo y ésta se exterioriza en el flanco derecho. La cánula tiene un conducto por donde se pasa un globo que se insufla para distender el ciego. Se registra la presión del globo, los movimientos del caballo y el tiempo en que estos se presentan. En este punto se libera la presión para suspender el estímulo (*Brunson, 1987*).

La prueba que se describe a continuación fue utilizada para la realización de este estudio.

Presión con estilete de punta roma

Se utilizó un émbolo que empuja de manera gradual, un clavo de punta roma de 2mm de diámetro contra el metacarpo del caballo. El estímulo se suspende una vez que el animal levanta la mano del suelo y se registra la fuerza aplicada para lograr este efecto. (*Chambers, 1990*)

3 JUSTIFICACIÓN

Debido a que hace falta investigación sobre tramadol en caballos, tanto en dosis, eficacia analgésica, efectos, reacciones. El presente estudio, busca aportar más información de la que ya existe por diferentes investigadores, sobre dicho fármaco para poder dar una alternativa más al tratamiento de dolor en caballos, ya que hay distintas familias de fármacos para brindar analgesia en esta especie, de las cuales existen diferentes efectos negativos que tienen sobre diferentes sistemas, como los efectos no predecibles en el SNC, esto en el caso de los opioides y los analgésicos locales; lo mismo pasa con el sistema cardiovascular en el caso de los analgésicos locales y los agonistas α_2 adrenérgicos, pero sobre todo por tratarse de caballos los efectos negativos que pueden llegar a tener sobre el sistema gastrointestinal (gastritis, úlceras gastrointestinales, íleo) hablando de los AINES, los opioides y los agonistas α_2 adrenérgicos. El problema con los analgésicos no convencionales es que no se utilizan de forma común por diferentes razones como el costo, la falta de información, entre otros. Aunque si hay trabajos que respaldan estos fármacos.

4 **HIPÓTESIS**

Hipótesis: La administración de clorhidrato de tramadol por vía intravenosa, a una dosis única de 3 mg/kg, genera analgesia en equinos sometidos a una prueba mecánica de nociocepción.

5 **OBJETIVOS**

5.1 ***Objetivo general***

Evaluar la eficacia analgésica del clorhidrato de tramadol en caballos sanos sometidos a una prueba mecánica de nociocepción.

5.2 ***Objetivos particulares***

- Evaluar el efecto analgésico de diferentes fármacos así como su efecto en la frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria con cada tratamiento utilizado
- Evaluar posibles reacciones como sudoración, sedación, cambios de comportamiento, excitación, aumento de la locomoción. Con los diferentes tratamientos administrados

6 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Población de estudio y criterios de exclusión

Animales

Se utilizaron cinco caballos adultos sanos, diferentes sexos y edades diferentes, los cuales se sometieron a un examen físico general (Tabla 4).

Tabla 4. Características y resultados del examen físico de los caballos incluidos como sujetos de experimentación.

Caballo	Pinto	Flicka	Chavela	Magia	Frida
Color	Tobiano en prieto	Retinta	Grulla	Colorada	Tordilla
Sexo	Macho Castrado	Hembra	Hembra	Hembra	Hembra
Raza	Criollo	Criollo	Criollo	Criollo	Criollo
Edad	15 años	7 años	9 años	8 años	6 años
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	36	40	42	38	32
Frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto)	18	16	14	16	14
Temperatura (°C)	37.8	37.1	37.3	38.0	38.0
TLLC (segundos)	2	2	2	2	2
Mucosas	Rosas	Rosas	Rosas	Rosas	Rosas
Condición corporal	Buena	Delgada	Buena	Buena	Delgada
Peso (kg)	356	320	345	365	300
Hematocrito (%)	40	42	46	44	38
Sólidos totales (g/dl)	6.8	6.5	6.9	7.3	7.4
Anormalidades de paso	s/c	s/c	s/c	s/c	s/c

TLLC= Tiempo de llenado capilar

S/C= Sin claudicaciones

Criterios de exclusión

Caballos que claudicaran o presentaran alguna lesión en los miembros, que tuvieran historia de neurectomía, de síndrome navicular o laminitis (estas condiciones pueden alterar la sensibilidad del dolor en los animales) (*Chambers, 1993; Chambers, 1995; Whay, 1998*), que sufrieran enfermedades respiratorias o digestivas, o que estuvieran bajo tratamiento con antiinflamatorios u otros fármacos.

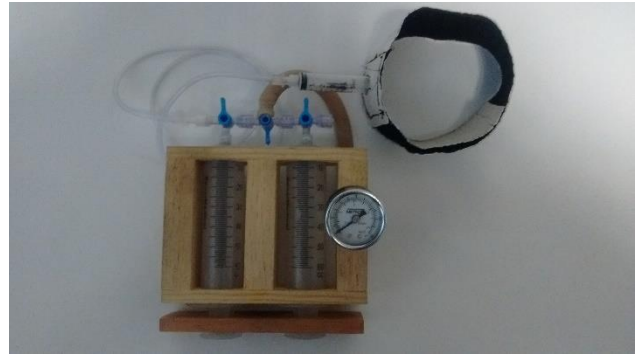
6.2 Condiciones previas a la medición

Los animales se alojaron en el Hospital de Equinos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán de la Universidad Nacional Autónoma de México, dentro de una caballeriza con piso de cemento y cama de viruta, se alimentaron con heno de avena y alimento a base de granos dos veces al día y tuvieron libre acceso al agua.

6.3 Prueba de nociocepción

Se copió un modelo de un aparato simplificado de Chambers utilizado en 1990, para medir umbrales de dolor mediante una prueba mecánica de nociocepción. (Figura 4) ligero (0.385 kg) consistente de una jeringa de 5ml, cortando parte del embolo para poner un clavo de 2mm de diámetro con punta roma, este aparato se implanto en un brasaete hecho con cinta velcro, que permitió sujetar el aparato a la mano de los caballos. La jeringa se conectó a un tubo de plástico de 2mm de diámetro y 50 cm de largo que se unió en su otro extremo a una válvula de tres vías, la válvula a su vez se unió a su vez a un tubo de 5mm de diámetro y 30 cm de largo, con un manómetro (METRON) con escala de 0-60 psi; 0-4 kg/cm², el sistema se cerró con dos jeringas de 60 ml con las cuales se aplicó presión en el sistema y empujo el clavo contra la mano de los caballos.

FIGURA 4. APARATO UTILIZADO PARA MEDIR UMBRALES DE DOLOR EN CABALLOS



El aparato se calibró utilizando una báscula de cocina (Torrey modelo L-EQ 5/10 Aut. No. DGN.312.07.2007.1835, México). Se aplicó presión para empujar el clavo de punta roma contra el plato de la báscula y se registró el peso (g) y la presión (Kg/cm²) correspondiente. Este procedimiento se repitió diez veces. (Figura 5 y 6)

FIGURA 5. CALIBRACIÓN DEL APARATO



FIGURA 6. CALIBRACIÓN DEL APARATO



Las pruebas de nocicepción se llevaron a cabo en las instalaciones del Hospital de Equinos de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM). Durante el año 2016. Los animales se colocaron en un cajón de manejo y se les fijo el aparato sobre la mano izquierda a nivel del metacarpo.

6.4 Determinación de la eficacia analgésica

Ya puesto el brasaete el clavo se empujó gradualmente hasta que éste levantó la mano (umbral de dolor) (figura 7). En este punto el estímulo se suspendió y se registró la presión (kg/cm²), necesaria para producir esa respuesta. No se aplicó una fuerza mayor de 2kg/cm² para evitar algún daño. Ésta es una técnica simplificada del sistema de Chambers, el cual empuja el clavo con una presión constante y registra la fuerza de manera computada. Esta técnica discrimina entre analgesia y sedación en caballos. (*Chambers et al, 1990*).

FIGURA 7. MEDICIÓN DEL UMBRAL DE DOLOR



Una vez obtenidos cuatro umbrales de dolor de magnitud similar y en forma constante, los caballos recibieron el tratamiento correspondiente y se registró las respuestas a los 5 min, a los 10 min, a los 15 min, a los 30 min, y posteriormente cada 30 min hasta completar 180 min.

Igualmente se registraron frecuencia cardiaca y respiratoria, con cada medición de la eficacia analgésica y cualquier cambio de comportamiento como sedación, excitación, sudoración, aumento de la locomoción, excitación.

Protocolo de administración

Los compuestos que se utilizaron en el experimento fueron solución salina fisiológica (NaCl 0.9%), Clorhidrato de Tramadol (Tramadol Jet®, Nor vet, México D.F), Clorhidrato de Ketamina (Anesket®, PiSA agropecuaria, México) y Clorhidrato de Xilazina (AnaSed®, LLOYD, Estados unidos de América).

Cada caballo recibió los siguientes tratamientos:

1. SSF (250 ml) IV, como placebo
2. Clorhidrato de tramadol (3mg/kg) / clorhidrato de ketamina (0.6mg/kg), intravenoso, en infusión rápida como combinación a evaluar
3. Clorhidrato de Xilazina (1.1 mg/kg), intravenoso, en infusión rápida, como control positivo
4. Clorhidrato de tramadol (3mg/kg), intravenoso, en infusión rápida como fármaco a evaluar

Los tratamientos de tramadol, tramadol/ketamina y xilazina se aforaron en solución salina fisiológica para tener un volumen de administración de 250 ml en todos los tratamientos.

Los tratamientos se asignaron al azar en cuadrado latino y se administraron con un intervalo de una semana entre cada uno para evitar interacciones farmacológicas, el operador fue el mismo durante todo el experimento y desconoció el tratamiento que recibió cada caballo, hasta que se concluyó la investigación.

La prueba de nociocepción se llevó a cabo como se describió anteriormente y durante este tiempo, se evaluó de manera subjetiva cambios en el comportamiento como serian sedación, ataxia, recumbencia, excitación, salivación, sudoración, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria.

6.5 Análisis estadístico

Para el análisis de los datos de las presiones ejercidas para producir un umbral de dolor con los diferentes tratamientos, se realizó una prueba de t de Student utilizando el paquete computacional GraphPad Prism (Prism 5 for Macintosh OS X, v5.0a, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) y un nivel de significancia de 0.05.

En cuanto al análisis tanto de frecuencias cardiacas como respiratorias se utilizó un análisis de varianza de un factor (tiempo o tratamiento), y se complementó con una prueba de *Tukey* para comparar medias entre grupos para esto se utilizó un programa estadístico llamado "R".

7 RESULTADOS

Mediciones de presión para determinar umbrales de dolor (Tablas 5, 6, 7 ,8)

Los valores basales son sin tratamiento y son promedio de tres mediciones cada 5 minutos previos a la administración de cada tratamiento, después en cada tiempo marcado se registró la presión aplicada (kg/cm²**) necesaria para producir un umbral de dolor.*

Tabla 5

SSF

Caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	0.4333	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
2	0.63	0.7	0.7	0.7	0.5	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5
3	0.5	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
4	0.73	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
5	0.43	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

Tabla 6

TRAMADOL

Caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	0.37	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
2	0.57	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5
3	0.57	0.5	0.6	0.7	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
4	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
5	0.4	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

Tabla 7

XILAZINA

Caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	0.4	1	1.5	0.7	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
2	0.6	1.6	2	0.9	0.7	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
3	0.47	1.1	1.5	0.9	0.5	0.5	0.4	0.4	0.4	0.4
4	0.63	1.6	1.8	1.5	0.7	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
5	0.4	0.7	1	0.6	0.6	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

Tabla 8
TRAMADOL/KETAMINA

Caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	0.4	0.5	0.5	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4
2	0.5	0.7	0.7	0.6	0.6	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
3	0.5	0.6	0.6	0.7	0.7	0.6	0.5	0.5	0.5	0.5
4	0.67	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.7	0.7	0.6	0.6
5	0.47	0.6	0.6	0.5	0.4	0.4	0.5	0.4	0.4	0.4

Frecuencias cardiacas de cada tratamiento (Tablas 9,10,11,12)

Los valores basales son sin tratamiento y son promedio de tres mediciones tomadas cada 5 minutos previos a la administración de cada tratamiento, después en cada tiempo marcado se registró la frecuencia cardiaca (latidos/minuto**) resultado del efecto de cada tratamiento.*

Tabla 9
FRECUENCIA CARDIACA
SSF

Caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	36	38	36	38	38	38	38	38	38	38
2	38	38	36	36	36	36	36	38	36	36
3	42	44	42	42	44	42	42	42	42	42
4	44	44	46	44	42	42	42	44	42	42
5	28	30	28	26	28	28	28	28	28	28

Tabla 10
FRECUENCIA CARDIACA
TRAMADOL

Caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	38.3	50	50	46	40	40	38	40	38	36
2	38	42	44	44	40	38	38	40	38	38
3	43.7	50	52	52	52	46	44	44	44	44
4	44.7	44	50	54	52	52	46	46	46	44
5	28.7	30	36	36	34	30	30	30	28	30

Tabla 11
FRECUENCIA CARDIACA
XILAZINA

Caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	35.7	24	28	28	32	36	38	36	36	36
2	38	31	26	32	34	38	38	38	38	38
3	43.7	32	28	34	36	44	46	46	46	46
4	44.7	34	28	30	34	40	44	44	44	44
5	29.3	26	22	28	28	28	30	30	30	30

Tabla 12
FRECUENCIA CARDIACA
TRAMADOL/KETAMINA

caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	38.7	52	52	52	48	48	42	38	38	36
2	35.2	44	44	42	40	36	38	36	36	36
3	44.3	55	50	50	50	46	46	42	42	44
4	44	46	48	48	50	52	48	46	44	44
5	28.7	32	34	36	34	34	34	32	28	28

Frecuencia respiratoria de cada tratamiento (Tablas 13, 14, 15,16)

**Los valores basales son sin tratamiento y son promedio de tres mediciones tomadas cada 5 minutos previos a la administración de cada tratamiento, después en cada tiempo marcado se registró la frecuencia respiratoria (respiraciones/minuto) resultado del efecto de cada tratamiento.*

Tabla 13
FRECUENCIA RESPIRATORIA
SSF

Caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	12	16	14	14	14	14	14	14	14	14
2	18	16	17	16	16	16	16	16	16	16
3	18	15	20	16	16	16	18	16	18	18
4	16	18	18	16	16	16	16	16	16	16
5	14	14	14	16	16	14	14	14	14	14

Tabla 14
FRECUENCIA RESPIRATORIA
TRAMADOL

caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	12.7	18	20	18	16	14	14	16	14	12
2	16.7	24	22	24	20	14	16	16	14	14
3	14	16	14	14	14	14	14	14	14	16
4	16.7	14	14	16	14	14	16	16	16	16
5	14.7	14	16	16	14	14	14	14	14	14

Tabla 15
FRECUENCIA RESPIRATORIA
XILAZINA

caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	13.3	14	14	14	14	14	12	12	12	12
2	16.3	12	14	12	16	16	16	18	16	16
3	23.3	20	20	24	26	24	24	24	24	24
4	15.3	14	12	12	14	12	14	14	14	14
5	14.7	14	12	12	14	14	14	14	14	14

Tabla 16
FRECUENCIA RESPIRATORIA
TRAMADOL/KETAMINA

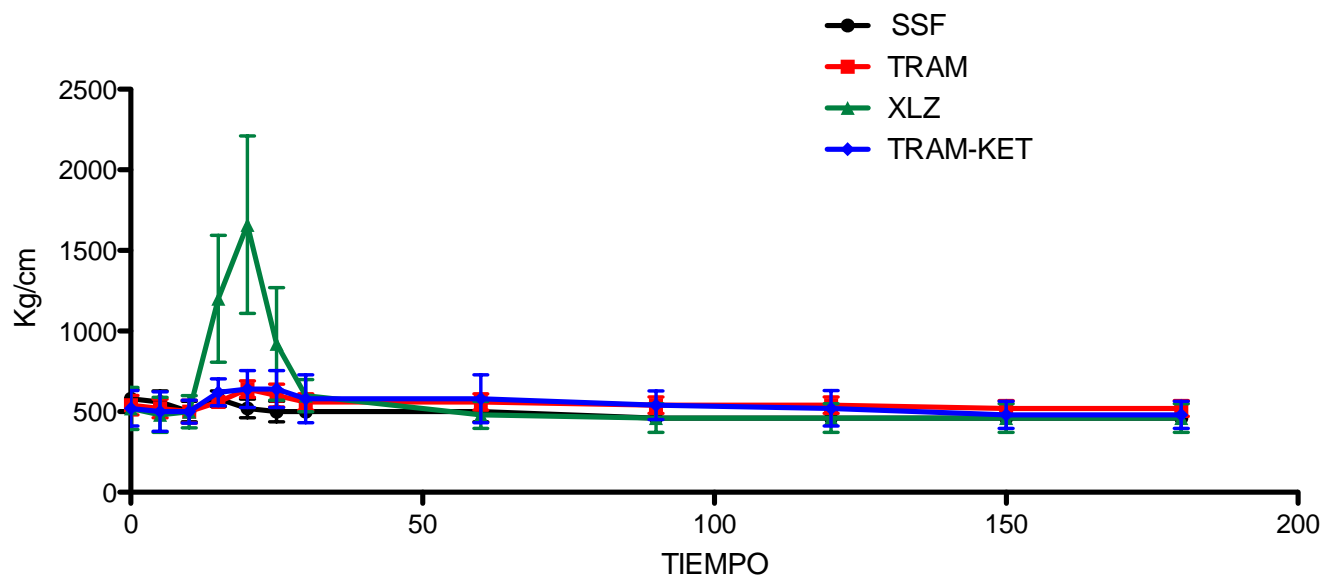
caballo	basal	5 min	10 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	180 min
1	14	20	20	18	16	16	14	12	14	14
2	15.3	22	22	22	24	20	20	12	14	14
3	18.7	16	16	14	14	16	18	18	16	18
4	16	14	14	14	12	12	14	16	16	16
5	14	14	14	12	12	14	14	12	14	14

Análisis de los resultados

El promedio de las presiones ejercidas que fueron necesarias para producir un umbral de dolor en los caballos sin tratamiento (basal) y con los diferentes tratamientos durante 180 minutos mostraron diferencias ya que para producir un umbral de dolor con el tratamiento de xilazina se necesitó una presión muy por encima de todos los demás tratamientos en promedio 1.2 kg/cm² a los 5 minutos post-administración, con una media de (0.6200 ± 0.1349) y P (0.00157). Posteriormente aumentó a su pico máximo a los 10 minutos en promedio a 1.6 kg/cm², comenzó a descender a los 15 minutos en promedio de 0.8 kg/cm² de presión ejercida, posteriormente se igualó con los demás tratamientos a los 30 min con una media de (0.5700 ± 0.1103) y P (< 0.001). El tratamiento con tramadol mostro una diferencia estadísticamente diferente con una media de (0.550±0.045) y una P (0.0187) comparado al tratamiento con solución salina fisiológica, ya que hubo un leve aumento en el promedio de las presiones ejercidas para producir dolor aproximadamente 0.1 kg/cm² mayor que SSF, esto a lo largo de 120 min en promedio en todos los animales, donde comenzó a disminuir a valores basales (SSF). El tratamiento con tramadol/ketamina se comporta muy similar al de tramadol solo, siendo estadísticamente diferente con una media (0.550±0.06) y una P (0.0367) igualmente comparado con SSF (Figura 8).

Figura 8. Gráfica del promedio del efecto analgésico de los tratamientos

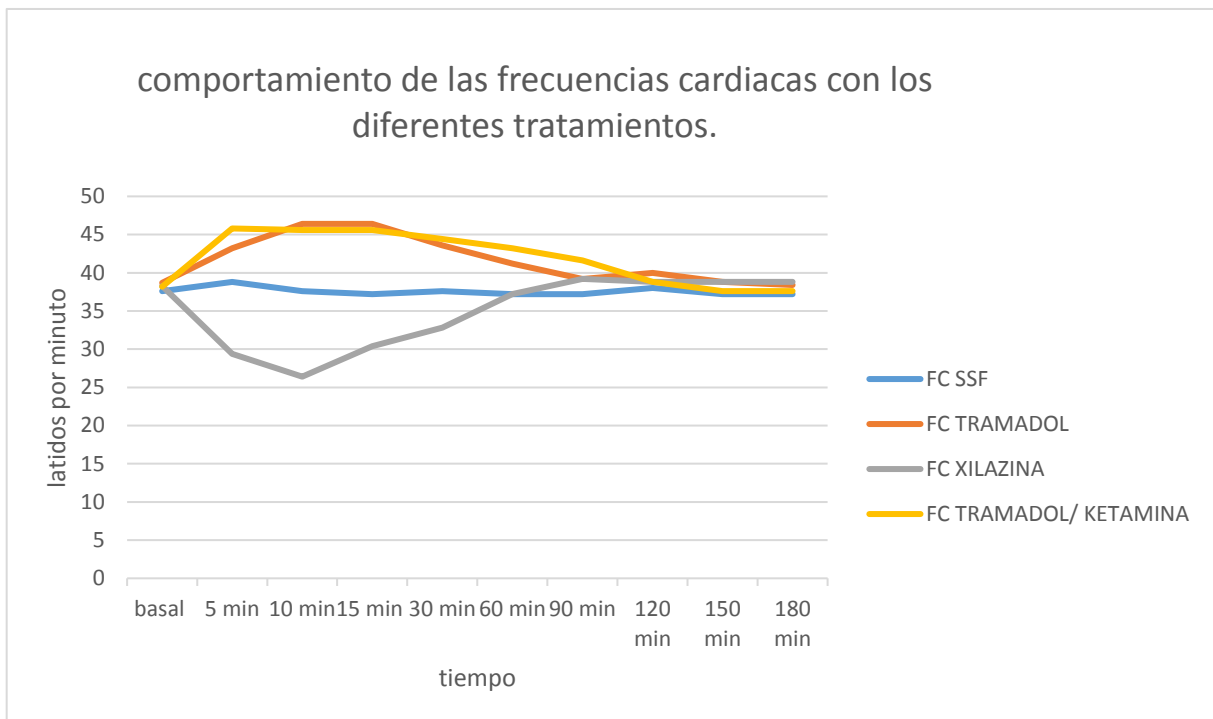
El tratamiento con xilazina muestra un pico máximo de potencial analgésico a los 10 min, mientras que el tratamiento con tramadol tiene un leve aumento en el potencial analgésico desde los primeros minutos hasta los 120 min aprox. Y tramadol/ketamina se comporta de forma similar al tratamiento de tramadol solo a lo largo de los 180 minutos. (P <0.05) (pMVZ Mendoza Eduardo, 2017)



El promedio de las frecuencias cardiacas con los diferentes tratamientos a lo largo de los 180 minutos fueron registradas y mostraron que los tratamientos de tramadol y tramadol/ketamina, aumenta significativamente la frecuencia cardiaca por encima de los 45 latidos por minuto desde los primeros 5 minutos post-administración con una media de (44.400 ± 4.443) y una P (0.00952), se prolonga así hasta aproximadamente los 30 minutos, posteriormente desciende gradualmente hasta volver a valores basales (con SSF) aproximadamente a los 90 minutos, cabe destacar que uno de los individuos de estudio además de presentar taquicardia también presentó sudoración profusa, movimientos laterales de la cabeza continuos y aumento en la locomoción, estos efectos los presentó igualmente desde los primeros minutos después de la administración del tratamiento con tramadol y se normalizo a los 30 minutos en promedio. Con el tratamiento de xilazina se observa una disminución en la frecuencia cardiaca gradual desde los primeros minutos post-

administración llegando al pico más bajo a los 10 minutos donde en promedio se registra 26 latidos por minuto, con una media de (30 ± 4.04) y una P (0.00629), regresando a los valores basales progresivamente hasta los 40 minutos en promedio (Figura 9).

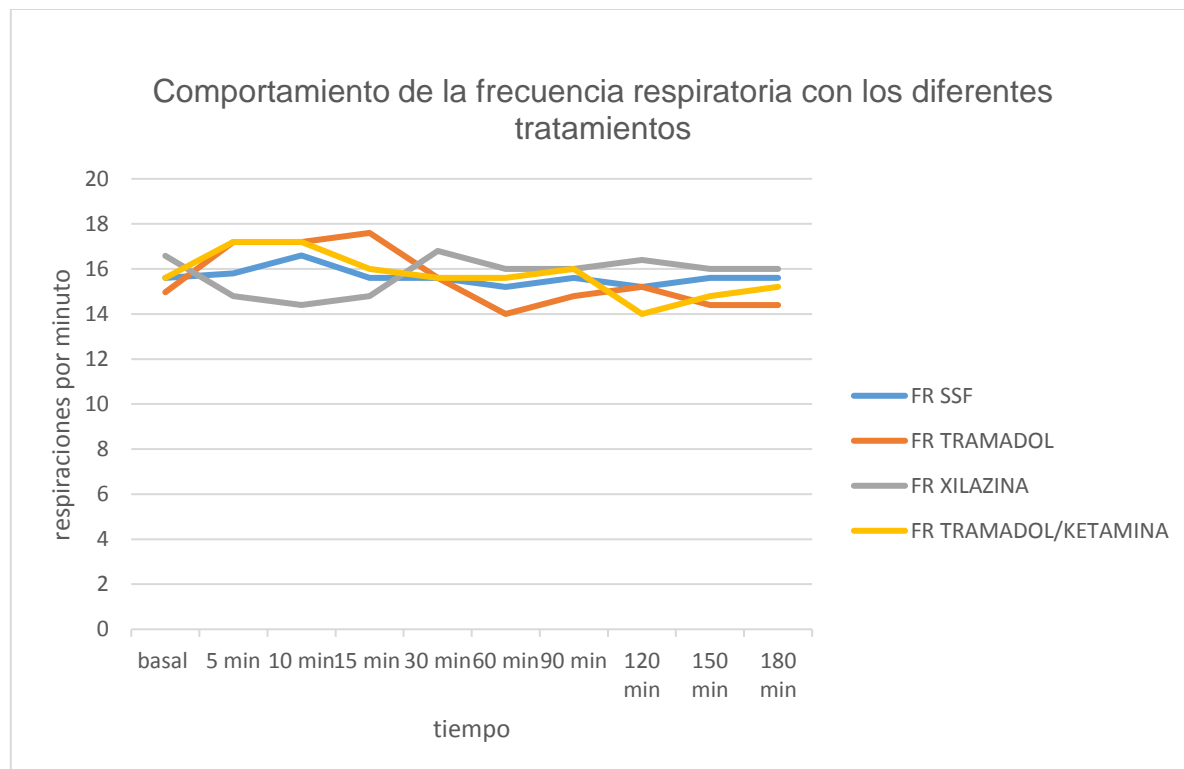
FIGURA 9. PROMEDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LAS FRECUENCIAS CARDIACAS DE LOS TRATAMIENTOS
EL TRATAMIENTO CON XILAZINA MUESTRA UN PICO MÍNIMO A LOS 10 MINUTOS , TRAMADOL SOLO Y TRAMADOL/KETAMINA AUMENTAN DESDE LOS PRIMEROS POST-ADMINISTRACIÓN TENIENDO UN DESCENSO GRADUAL HASTA VOLVER A VALORES BASALES (90 MIN APROX) (P <0.05) (pMVZ Mendoza Eduardo, 2017)



Los promedios de las frecuencias respiratorias de todos los individuos de estudio, con los diferentes tratamientos fueron medidos durante 180 minutos, los cuales muestran valores basales con Solución Salina Fisiológica (SSF) en un rango de 14-16 respiraciones por minuto a lo largo de todo el tiempo. Al aplicar el tratamiento de tramadol se observó un leve aumento a los 15 minutos de 18 respiraciones por minuto regresando en pocos minutos a valores basales y manteniéndose así durante el resto del tiempo, con xilazina se notó un leve descenso al valor mínimo basal de 14 resp/min durante los primeros 15 minutos, regresando a valores normales por el resto de los 180 minutos, al aplicar tramadol/ketamina se observó un comportamiento similar comparado con SSF y tramadol solo en el que no se encontró ninguna diferencia estadística entre los grupos. (Figura 10)

FIGURA 10. PROMEDIO DEL COMPORTAMIENTO DE LAS FRECUENCIAS RESPIRATORIAS DE LOS TRATAMIENTOS

TODOS LOS TRATAMIENTOS SE COMPORTARON DE MANERA SIMILAR CON LEVES CAMBIOS DE NO MÁS DE 2 RESPIRACIONES DE DIFERENCIA EN PROMEDIO DURANTE LOS 180 MINUTOS. (PMVZ MENDOZA EDUARDO, 2017)



8 DISCUSIÓN

Al igual que un reciente estudio realizado por Guedes, A. G. P., Knych, H. K., Soares, J. H. N., Brosnan, R. J. En el 2013 donde estos investigadores encontraron que el clorhidrato de tramadol genero analgesia durante los primeros tres de los siete días de tratamiento a caballos con dolor debido a laminitis crónica donde fue administrado por vía oral a 5 mg/kg cada 12 horas, en el presente estudio se comprobó que dicho fármaco produjo una diferencia estadística significativa con una media de (0.550 ± 0.045) y una P (0.0187), en comparación con solución salina, que demuestra una analgesia de baja intensidad durante 120 min aproximadamente, ya que al administrarlo vía intravenosa a una dosis de 3 mg/kg incrementó levemente los umbrales de dolor en caballos sometidos a una prueba nociceptiva por una estimulación mecánica lo que deja en duda si la vía de administración pudo afectar los efectos esperados pero contradictoriamente un estudio revela que en equinos, no se recomienda la administración vía oral ya que la biodisponibilidad es muy baja (3%) (Shilo, 2008) y otros estudios realizados en caballos que evaluaron la administración oral, donde dieron resultados contradictorios respecto a su biodisponibilidad, ya que se realizaron estudios separados a dosis de 2, 5 y 10 mg/kg que produjeron correspondientemente biodisponibilidades de 3%, 9% y 64.4% en caballos con ayuno (Giorgi., 2007; Shilo, 2008; Stewart, 2011). Mientras que la biodisponibilidad fue de 86.4 % después de una dosis de 5mg/kg en caballos sin ayuno (Giorgi, 2007).

En un estudio realizado donde se utilizó al tramadol a una dosis de 2 mg/kg administrado por vía intravenosa, para tratar de brindar analgesia a caballos sometidos a estímulos eléctricos que generan dolor, se encontró que dicho fármaco solo proporcionó una analgesia leve durante solo 10 minutos. En este mismo estudio se utilizó también xilazina a una dosis de 1 mg/kg IV, en este caso se observó un fuerte potencial analgésico desde los primeros 5 minutos post-administración y persistió durante 50 min post-administración con estimulación eléctrica, tuvieron sedación durante 50 min igualmente y 20 min con tramadol (Jong, 2011). Al igual que este estudio en el presente se demostró analgesia leve con tramadol, pero

diferente a ellos la analgesia persistió durante 120 min aproximadamente, probablemente pudo haber sido por el tipo de prueba que se realizó ya que ellos utilizaron una prueba eléctrica y en el presente estudio una mecánica. La dosis más elevada que fue administrada de tramadol (3 mg/kg) pudo haber provocado en uno de los individuos sujetos en estudio: taquicardia, sudoración profusa, movimientos laterales de cabeza y aumento de la locomoción, en lugar de la sedación que ellos observaron con tramadol a 2 mg/kg IV, que en contraste con otro estudio donde se reportan que en los equinos se ha observado estimulación simpática, excitación a nivel del sistema nervioso central y estimulación de la locomoción, que no provoca depresión respiratoria, constipación ni sedación, a diferencia de los opiáceos (*Natalini y Robinson 2006*), y que este estudio se adecua más a lo que observamos en este estudio, también se describen contracciones musculares, principalmente en los músculos pectorales, durante la administración intramuscular de tramadol en equinos, pero este efecto adverso desaparece al administrarlo lentamente (*Shilo y col 2008*).

La razón por la cual tramadol nos brindó un potencial analgésico de baja intensidad, puede ser porque aunque al tramadol se le considera como un analgésico de actividad central con mecanismos multimodales de acción ya que es a la vez un agonista de los receptores opioides con selectividad por el receptor μ , y a la vez un inhibidor de la recaptura sináptica de norepinefrina y serotonina impidiendo la transmisión del dolor a través de la médula (*Driessen, 1992; Raffa, 1992*), puede también inducir analgesia resultado de la modulación de mediadores inflamatorios tales como citocinas pro inflamatorias y prostanoïdes. (*Bianchi, 2007; Kraychete, 2009*), pero igualmente se menciona que otro posible mecanismo de acción es gracias a las propiedades analgésicas de su principal metabolito activo el o-desmetiltramadol (M1) siendo este el metabolito con mayor actividad analgésica proveniente de la desmetilación del tramadol (*Pypendop, 2007; Grond, 2004*). Y como lo reporta Shilo y colaboradores en el 2001 los equinos no producen metabolitos activos M1, en comparación de los humanos donde el mayor metabolito activo al administrar tramadol es M1, en perros es relativamente menor la proporción

de M1 en comparación a otros metabolitos (*Wu, 2001; Kukanich, 2004*), lo que puede explicar por qué la eficacia analgésica en caballos es baja, ya que suele haber otros metabolitos predominantes en las concentraciones del plasma y una menor concentración de M1 en comparación con el humano (*Cox, 2010*), sin embargo en estudios recientes se ha demostrado que en caballos el tramadol por medio de un proceso de desmetilación hepática mediado por isoenzimas del citocromo P-450, produce al menos 5 metabolitos (*Giorgi, 2007; De Leo, 2009*). Pero M1 y M2 son los que mayormente se producen (*Subrahmanyam, 2001*). De los cuales se ha demostrado que se produce más M1 que M2, pero que M1 es más rápidamente conjugado. (*Knych, 2013*)

En cuanto a la xilazina se obtuvieron resultados muy similares al estudio y mencionado donde utilizaron además de tramadol, xilazina como analgésico evaluado mediante una prueba eléctrica realizado por Jong-pil Seo en el 2011, ya que a partir de los primeros 5 minutos post-administración se obtuvo un potencial analgésico elevado aunque no duro 50 minutos como ellos lo reportan. Probablemente pueda ser por el cambio en la prueba de nociocepción para producir umbrales de dolor.

Guedes y colaboradores, reporta una investigación realizada en el 2013, donde evaluaron el efecto analgésico del clorhidrato de ketamina y de tramadol en caballos con signos de dolor asociado a un proceso de laminitis crónica, donde cada caballo recibió tramadol solo a una dosis de 5 mg/kg oralmente cada 12 horas por una semana y cuando era necesario ketamina a una dosis de 0.6 mg/kg/hr durante tres días durante 6 horas en los primeros tres días de tratamiento con tramadol. Estos investigadores encontraron que en caballos con laminitis crónica el tratamiento con tramadol indujo una analgesia limitada, pero que mejoraba significativamente con la administración a la dosis sub-anestésica antes mencionada. En contraste con la presente investigación donde se produjo una analgesia leve en caballos con pruebas de nociocepción mecánica, pero no hubo diferencia significativa en el resultado analgésico con la combinación de ketamina que fue usada a la misma

dosis que ellos reportan, probablemente estos cambios en los resultados se debieron en primer lugar a que ellos trabajaron con caballos que presentaban un dolor de tipo crónico, y en el presente trabajo se provocó un dolor agudo con la presión ejercida, otro factor que pudo haber influido fue la vía de administración de tramadol, y aunque la dosis de ketamina fue la misma en ambos estudios la diferencia fue que ellos la usaron como infusión constante durante 6 horas y en cambio este estudio solo se administró un bolo no manteniendo una infusión.

9 CONCLUSIONES

Debido a los resultados obtenidos se acepta la hipótesis, ya que el uso de clorhidrato de tramadol a una dosis única de 3mg/kg administrado vía intravenosa en caballos sometidos a una prueba de nociocepción mecánica sí generó una eficacia analgésica aunque de intensidad leve desde el minuto 5 hasta el 120 del estudio.

La combinación de tramadol/ketamina si aumento el potencial analgésico comparado con solución salina fisiológica y se comportó muy similar al de tramadol solo. .

Los tratamientos con tramadol solo y la combinación tramadol/ketamina mostro una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la frecuencia cardiaca, provocando taquicardia. En cuanto a la frecuencia respiratoria no hubo ninguna diferencia significante. En uno de los pacientes se observó aumento en la locomoción, sudoración profusa y movimientos repetidos de la cabeza lateralmente aproximadamente por 30 minutos.

10 REFERENCIAS CITADAS

1. A. Guedes, h. Knych and d. Hood. Plasma concentrations, analgesic and physiological assessments in with chronic laminitis treated with two doses of oral tramadol. *Equine Veterinary Journal*. ISSN 0425-1644. 2015
2. Alibhai H.I.K., Clarke K.W., Lee Y.H., Thompson J. Cardiopulmonary effects of combinations of medetomidine hydrochloride and atropine sulphate in dogs. *Veterinary Records*. 38: 11-13. 1996
3. Alonso G. P. Guedes, DVM, PhD; Nora S. Matthews, DVM; David M. Hood, DVM, PhD. Effect of ketamine hydrochloride on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis associated Pain. *AJVR*. 005: 610-619. 2012
4. Anand KJS y Craig KD. Pain. New perspective on the definition of pain: 67; 3-6. 1996
5. Antúñez López Luis, anatomía funcional del sistema nervioso, 1 ed. México. Ed. Limusa. 2003.
6. Arcusa Mon María Jesús. Estudio de toxicidad aguda de S(+) ketamina y R(-) ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. Comparación con lidocaína [tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia; 2005.
7. Argueta Rafael L. Control del dolor posoperatorio en el perro y en el gato. *Actualidades en medicina veterinaria y zootecnia México*, 002: 36-44. 2012
8. Austrand de Morais H.S., Muir W.W III. The effects of medetomidine on cardiac contractility in autonomically blocked dogs. *Veterinary Medical Association*. 185: 869-872. 1995
9. Bianchi M, Martucci C, Ferrario P, et al. Increased tumor necrosis factor- α and prostaglandin E2 concentrations in the cerebrospinal fluid of rats with inflammatory hyperalgesia: the effects of analgesic drugs. *Anesth Analg* ;104:949–954. 2007
10. Brunson DV, Collier MA, Scott EA, Majors LJ, Dental dolorimetry for evaluation of analgesic agent in the horse. *Am J Vet Res*;48:1082-1091. 1987

11. Brunton L. Parker K. Blumenthal D y Buxton I. Manual of pharmacology and Therapeutics. Sección III: Drugs acting on the central nervous system. Cap 21: opioid analgesics, United States: McGraw-Hill, 2008
12. Carroll LG. Small animal anesthesia and analgesia, cap. 9: Analgesia. United States: Wiley-Blackwell, 2008
13. Chambers JP, Livingston A, Waterman AE, A device for testing nociceptive thresholds in horses. J Assoc Vet Anaesthet; 17: 42-44. 1990
14. Chambers JP, Livingston A, Waterman AE, Goodship AE. The analgesic effects of detomidine in thoroughbred horses with chronic tendón injury. Res Vet Sci; 54: 52-56. 1993
15. Chambers JP, Livingston A, Waterman AE. The effects of opioid and $\alpha 2$ adrenergic blockade on non-steroidal anti-inflammatory drug analgesia in sheep. J Vet Pharmacol Therap; 18: 161-166. 1995
16. Combie J, Nugent TE, Tobin T: Pharmacology of narcotic analgesics in the horses: selective blockade of narcotic-induced locomotor activity, Am J Vet Res. 42:716. 1981
17. Cox, S., Villarino, N. and Doherty, T. Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses. Res. Vet. Sci. 89, 236-24. 2010
18. Cribb AE: The use of NSAIDs as analgesics, Las Vegas, Western Veterinary Conference. 1988
19. Crosby, E.C., Humphrey, T. y Lauer, E.W. Correlative Anatomy of the Nervous System. The MacMillan Co., Nueva York. 1962
20. Cruz Madorrán, et al. Manual de técnicas quirúrgicas y anestésicas en la clínica equina. 1ª ed. España: Grupo Asís Biomedica, S.L. 2012.
21. De Leo, M., Giorgi, M., Saccomanni, G., Manera, C. & Braca, A. Evaluation of tramadol and its main metabolites in horse plasma by high-performance liquid chromatography/fluorescence and liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry techniques. Rapid Communications in Mass Spectrometry; 23, 228–236. 2009
22. De Paz, M. Notas de congreso, México, 2016.

23. DeQuick D, Chay S, Kamerling S et al: Pain perception in the horse and its control by medication: an overview. Proceedings of the fifth annual International Conference on the Control of the Use of Drugs in Racehorses, Toronto, Canada. P 50. 1983
24. Doherty TJ, Frazier DL: Effects of intravenous lidocaine on halothane minimum alveolar concentration in ponies, *Equine Vet J* 30:300, 1998.
25. Domino EF, Chodoff P, Corssen G. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*; 6(3):279-291. 1965
26. Driessen B, Reimann W. Interaction of the central analgesic, tramadol, with the uptake and release of 5-hydroxytryptamine in the rat brain in vitro. *Br J Pharmacol*; 105:147–151. 1992
27. Drucker Colín René. *Fisiología médica. México: Manual moderno, 2005.*
28. England GCW, Clarke KW: Alpha₂ adrenoreceptor agonists in the horse: a review, *Br Vet J*; 152:641. 1996
29. Flórez J. *Fármacos analgésicos opioides. Farmacología Humana. 3ª ed. Masson, Barcelona, España, 1997.*
30. Ganong W. *Fisiología médica. 23º ed. México: El manual moderno, 2010.*
31. García FP, *Terapéutica del dolor 1. Cap 1: Fisiología del dolor. Canis et Felis: 52. 2001*
32. Ghandi k, Heitz JW y Viscusi ER. *Farmacología y Terapéutica: Principios para la práctica sección 13. Anestesia. Cap. 61. Tratamiento del dolor, 1ª edición. México: el manual moderno, 2010.*
33. Giorgi, M., Soldani, G., Manera, C., Ferrarini, P., Sgorbini, M. & Saccomanni, G. Pharmacokinetics of tramadol and its metabolites M1, M2 AND M5 in horses following intravenous, immediate release (fasted/fed) and sustained release single dose administration. *Journal of Equine Veterinary Science*; 27, 481–488. 2007
34. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*, 2004

35. Guedes, A. G. P., Knych, H. K., Soares, J. H. N., Brosnan, R. J. Pharmacokinetics and physiological effects of repeated oral administrations of tramadol in horses. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 37, 269–278. 2013
36. Guerrero M, P Oliva. *Fármacos Analgésicos*. Ed. H Lacassie, Ediciones Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile, 2002.
37. Gunson DE, Soma LR: Renal papillary necrosis in horses after phenylbutazone and water deprivation, *Vet Pathol* 20:603-610, 1983.
38. H. K. Knych, c. R. Corado, d. S. Mckemie and E. P. Steffey. Pharmacokinetics and selected pharmacodynamic effects of tramadol following intravenous administration to the horse. *Equine Veterinary Journal* 45. 490–496. 2013
39. Harkins JD, Carney JM, Tobin T: Clinical use and characteristics of the corticosteroids , *vet Clin North Am Equine Pract* 9:543, 1993.
40. Harkins JD, Stanley S, Mundy GD et al: A review of the pharmacology, Pharmacokinetics, and regulatory control in the US of local anaesthetics in the horse, *J Vet Pharmacol Ther*; 18:397. 1995
41. Harkins JD, Stanley S, Mundy GD et al: lidocaine in the horse: a review of the pharmacology, pharmacokinetics, and regulatory control in the US of local anesthetics in the horse, *J vet Pharmacol Ther* 18:397, 1995.
42. Hausster KK: Back problems: chiropractic evaluation and management, *Vet Clin North Am Equine Pract*; 15:195. 1999
43. Hay WP, Moore JN: Management of pain in horses with colic, *Compendium* 19: 987, 1997.
44. Hernández AEA. *Farmacología clínica veterinaria del sistema nervioso (recopilación bibliográfica)* Tesis licenciatura. FESC. UNAM. México. 2010
45. Hewitt DJ. The use of NMDA receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *Clinical Journal of Pain*; 16:573-9. 2000
46. IASP Subcommittee on taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage, *Pain*; 6; 249-252. 1979
47. IASP Subcommittee on taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes usage. *Pain*: 6;249-252. 1979

48. Ibancovich CJA. Taller de anestesiología en perros y gatos. México: FMVZ-UAEM –Hospital Veterinario para Pequeñas Especies, 2008.
49. Jiménez YA y Avedaño CH. ortopedia, neurología y rehabilitación en pequeñas especies. cap. 30: analgesia en ortopedia y traumatología. México: Manual moderno, 2008.
50. Johnson CB, Taylor PM, Young SS et al: Postoperative analgesia using phenylbutazone, Flunixin or carprofen in horses, *Vet Rec*; 133:336-338. 1993
51. Jong-pil Seo, Won-Gyun, Sujin Gang, et al. Sedative and analgesic effects of intravenous xylazine and tramadol on horses. *Journal of Veterinary Science*; 12 (3): 281-286. 2011
52. Joubert KE, Briggs P, Gerber D, Gottschalk RG. The sedative and analgesic effects of detomidine butorphanol and detomidine alone in donkeys. *J S Afr Vet Assoc*; 70: 112-118. 1999
53. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*; 413:203-10. 2001
54. Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M et al: Analgesic affects of butorphanol in horses: dose-response studies, *Am J Vet Res*; 45:211. 1984a
55. Kalpravidh M, Lumb WV, Wright M, Heat RB, Effects of butorphanol, Flunixin, levorphanol, morphine and xylazine in ponies. *Am J Vet Res*; 45:217-223. 1983b
56. Kamerling S, DeQuick D, Crisman T et al: Phanylbutazone: lack of effects on normal cutaneous pain perception in the horse. *Proceedings of the fifth annual International Conference on the control of the Use of Drugs in Racehorses, Toronto, Canada.* p 85. 1983
57. Kamerling SG: narcotic and local analgesics, *Vet Clin North Am Equine Pract*; 9:605. 1993
58. Knych, H.K., Corado, C.R., McKemie, D.S. & Steffey, E.P. Pharmacokinetics and selected pharmacodynamic effects of tramadol following intravenous administration to the horse. *Equine Veterinary Journal*; 45, 490–496. 2013b
59. Knych, H.K., Corado, C.R., McKemie, D.S., Scholtz, E. & Sams, R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol in horses following

- oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; 36, 389–398. 2013a
60. Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, et al. Proinflammatory cytokines in patients with neuropathic pain treated with tramadol. *Rev Bras Anesthesiol*; 59:297–303. 2009
61. Kukanich B, MG Papich. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite Odesmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Therap.*; 27, 239-246. 2004.
62. Lees P, Higgins AJ: Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory Drugs in the horses, *Equine Vet J* 17:83-96. 1985
63. Lester GD, Merritt AM, Neuwirly L et al: effects of α_2 adrenergic, cholinergic, and nonsteroidal anti-inflammatory Drugs on myoelectric activity of ileum, cecum, and right ventral colon and on cecal emptying of radiolabeled markers in clinically normal ponies, *Am J Vet Res*; 58:320. 1998
64. Lintz W, S Erlacin, E Frankus, H Uragg. Biotransformation of tramadol in man and animal. *Drug Res*; 31, 1932-1943. 1981
65. Lowe JE, Hilfiger J: Analgesic and sedative effects of detomidine compared to xylazine in a colic model using IV and IM routes of administration, *Acta Vet Scand*; 82:85. 1986
66. Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K: Cyclooxygenase-2 inhibitors: a new class of anti-inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract, *Gastroenterol clin north Am* 25:363, 1996.
67. Mason P. Deconstructing endogenous pain modulation. *J Neurophysiol*; 94:1659-63. 2005
68. Mc Kelvey, et al. *Manual de ANESTESIA y ANALGESIA Veterinaria*. 3^a ed. España: Gráfica IN-Multimédica S.A., 2003.
69. Merritt AM, Burrows JA, Mstat H: Effect of xylazine, detomidine, and a combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility, *Am J vet Res* 59:619. 1998.
70. Merritt AM, Burrows JA, Mstat H: Effect of xylazine, detomidine, and combination of xylazine and butorphanol on equine duodenal motility, *Am J Vet Res*; 59:619. 1998

71. Merskey H. The definition of pain. *Eur J Psychiatry*; 6; 153-159. 1991
72. Meyer GA, Hanson RR, Hayes TL: Effects of intravenous lidocaine overdose on cardiac electrical activity and blood pressure in the horse, *Equine Vet J*; 33:434. 2001
73. Muir WW, Robertson JT: Visceral analgesia: effects of xylazine, butorphanol, meperidine and pentazocine in horses, *Am J Vet Res*; 46:2081. 1985
74. Muir WW, Woolf CJ: Mechanisms of pain and their therapeutic implications, *J Am Vet Med Assoc*; 219:1346. 2001
75. Muir WW: Physiology and pathophysiology of pain. In Gaynor GJ, Muir WW: *Handbook of Veterinary pain management*, St Louis, Mosby. 2002
76. Natalini CC, Robinson E. Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alfentanil, butorphanol, tramadol and U50488H in horses. *Am J Vet Res*; 61,1579-1586. 2006
77. Nicholson A, Christie M. *Small animal Clinical pharmacology* cap. 14 opioid analgesics. United States of America, Elsevier, 2008.
78. Nolan, A. *Farmacología y terapéutica veterinaria, sección IV: Farmacología del sistema nervioso. Cap. 14: SNC, Opioides*, España: McGraw-Hill, 2003.
79. Nugent TE, Combie JD, Weld JM et al: Effects of enkephalins versus opiates on locomotor activity of the horse, *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*; 35:405. 1982
80. Olivar T, Laird JMA. Efectos diferenciales del bloqueo de los receptores de NMDA en los reflejos nociceptivos somáticos y viscerales. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*; 7:291-300. 2000
81. Owens JG, Kamerling SG, Stanton SR, Keowen ML. Effects of Ketoprofeno and phenylbutazone on chronic hoof pain and lameness in horse. *Equine Vet J*; 27: 296-300. 1995
82. Paddleford R.R. Preanesthetic agents. En: *Manual of Small Animal Anesthesia*, Pp 12-31. Ed. Paddleford RR. Saunders WB. Filadelfia. 1999
83. Price J, Marques JM, Welsh EM et al: Pilot epidemiological Study of attitudes towards pain in horses, *Vet Res*; 151:570. 2002

84. Pypendop, B.H. and Ilkiw, J.E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther*; 31, 52-59. 2007
85. Raeder JC, Stenseth LB. Ketamine: a new look at an old drug. *Current opinion in Anesthesiology*; 13(4):463-468. 2000
86. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther*; 260:275–285. 1992
87. Read WK: Renal medullary crest necrosis associated with phenylbutazone therapy in horses, *Vet Pathol*; 20:662-669. 1983
88. Scott LJ, Perry MP. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 60:139_176. 2000
89. Shilo Y, M Britzi, B Eytan, T Lifschitz, S Soback, A Steinman. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *J Vet Pharmacol Therap*; 31, 60-65. 2001
90. Shilo, Y., Britzi, M., Eytan, B., Lifschitz, T., Soback, S. & Steinman, A. Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*; 31, 60–65. 2008
91. Skarda RT, Muir WW: Comparison of electroacupuncture and butorphanol on respiratory and cardiovascular affects and rectal pain threshold after controlled rectal distention in mares, *Am J Vet Res*; 64:137. 2003
92. Smith H. *Miscellaneous analgesic agents. Drugs for pain.* Ed. Hanley & Belfus Inc, Philadelphia, USA, 2003.
93. Stewart, A.J., Boothe, D.M., Cruz-Espindola, C., Mitchum, E.J. & Springfield, J. Pharmacokinetics of tramadol and metabolites O-desmethyltramadol and N-desmethyltramadol in adult horses. *American Journal of Veterinary Research*; 72, 967–974. 2011
94. Subrahmanyam, V., Renwick, A.B., Walters, D.G., Young, P.J., Price, R.J., Tonelli, A.P. & Lake, B.G. Identification of cytochrome P-450 isoforms

- responsible for cis-tramadol metabolism in human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*; 29, 1146–1155. 2001
95. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Current Opinion in Anesthesiology*; 8:445-449. 1995
 96. Sutton DG, Preston T, Chrisley RM et al: The effects of xylazine, detomidine, acepromazine and butorphanol on equine solid phase gastric emptying rate, *Equine Vet J*; 34:486. 2002
 97. Tendillo CFJ y Santos GM. Manual práctico de anestesia. España: Boehringer Ingelheim, 2006.
 98. Valverde, A. and Gunkel, Cl. Pain management in horses and farm animals, *J. Vet. Emerg. Crit. Care*; 15 (4): 295-307. 2005
 99. Valverde, A. Notas de congreso, México, 2016
 100. Van Hoogmoed LM, Snyder JR, Harmon FA, In vitro investigation of the effects of cyclooxygenase-2 inhibitors on contractile activity of the equine dorsal and ventral colon, *Am J Vet Res* 45:211, 1984.
 101. Wagner AE, Muir WW, Hinchcliff KW, Cardiovascular effects of xylazine and detomidine in horses, *Am J Vet Res*; 52:651. 1991
 102. Wallace JL: NSAID gastroenteropathy: past, present and future, *Can J Gastroenterol*; 10:451-459. 1996
 103. Weir PS, Fee JPH. Double-blind comparison of extradural block with three Bupivacaine-Ketamine mixtures in Knee arthroplasty. *British Journal of Anaesthesia*; 80:299-301. 1998
 104. Whay HR, Waterman AE, Webster AJF, O'Brien JK. The influence of lesion type on the duration of hyperalgesia associated with hindlimb lameness in dairy cattle *Vet J*; 156: 23-29. 1998
 105. Woolf CJ, Decosted I: Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients, *Pain Suppl*; 6:S141. 1999
 106. Wu WN, LA McKown, AD Gauthier, WJ Jones, RB Raffa. Metabolism of the analgesic drug, tramadol hydrochloride, in rat and dog. *Xenobiótica*, 2001