

DEXMEDETOMIDINA VÍA ENDOVENOSA VS. CLORHIDRATO DE MORFINA Y NALBUFINA VÍA PERIDURAL: ALTERNATIVAS DE ANALGESIA PERIOPERATORIA EN PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA ELECTIVA

Intravenous Dexmedetomidine vs. Morphine Hydrochloride and Epidural Nalbuphine: Perioperative Analgesia Alternatives in Bitches Undergoing Elective Ovariohysterectomy

Víctor Chávez-Oberto^{1,2,3*}, Fernando Villarreal^{2,3}, Rito Polanco^{1,2,3}, Rommer Villarreal^{1,2,3} y Jorge Núñez^{1,2,3}

¹Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda, Programa de Ciencias Veterinarias, Departamento de Sanidad Animal;

²Hospital Veterinario Universitario "Dr. Guillermo J. Carrillo H.". ³Unidad de Investigaciones Quirúrgicas Veterinarias;

Apdo. 7403, Coro, 4101. Coro, Estado Falcón. Venezuela. *Veco1982@hotmail.com

Área Ciencias de Agro y Mar, UNEFM. Coro. Estado Falcón. Venezuela.

RESUMEN

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular. Su manejo adecuado reduce el periodo de recuperación, disminuye los costos por tratamiento y mejora la calidad de vida de los pacientes quirúrgicos. El objetivo de la investigación fue evaluar el efecto analgésico de dexmedetomidina endovenosa, clorhidrato de morfina y nalbufina vía peridural en perras sometidas a ovariohisterectomía electiva. Fueron intervenidas 18 perras clínicamente sanas, entre 10 y 20 kg de peso vivo, en el Hospital Veterinario Universitario "Dr. Guillermo J. Carrillo H." de la Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda". Un grupo fue premedicado con dexmedetomidina endovenosa (0,01 mg/kg) y recibió infusión continua transquirúrgica y 3 horas (h) postcirugía (4µg/kg/h); otros dos grupos se premedicaron con Acepromacina (0,25mg/kg) y recibieron morfina (0,1 mg/kg) y Nalbufina (0,1 mg/kg) peridural. Todas las perras fueron anestesiadas con una inducción con propofol (4,4 mg/kg) vía intravenosa y mantenidas con Isoflurano. Se registró la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardiaca (FC) transquirúrgica, así como el dolor postoperatorio mediante la Escala de Dolor de la Universidad de Colorado. El grupo que incluyó nalbufina evidenció una frecuencia cardiaca más elevada ($P>0,05$). Se manifestaron valores de PAM menores en los grupos tratados con opioides ($P<0,05$). Los niveles de dolor oscilaron entre 2,67 y 7,33 puntos, descendiendo progresivamente en los gru-

pos con dexmedetomidina y morfina ($P>0,05$), incrementándose en el grupo nalbufina luego de la hora seis postcirugía. Se concluye que estas estrategias analgésicas son eficaces en perras sometidas a ovariohisterectomía, sin embargo, dexmedetomidina no modificó las variables hemodinámicas registradas de forma significativa.

Palabras clave: Dexmedetomidina, clorhidrato de morfina, nalbufina, analgesia, perras.

ABSTRACT

Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with tissue injury; adequate pain management reduces patient recovery time and medical treatment costs. Therefore, analgesic strategies should be adapted in individual cases. The goal of this study was to evaluate the analgesic effect of intravenous dexmedetomidine vs. epidural morphine and nalbuphine in bitches undergoing elective ovariohysterectomy at the Veterinary University Hospital "Dr. Guillermo J. Carrillo H.". Eighteen bitches were classified as ASA I and submitted to surgery. Body weights ranged between 10 and 20 kg. Animals were randomly assigned to three groups: Group A was premedicated with intravenous dexmedetomidine (0.01 mg/kg) and received continue infusion (4µg/kg/h) through surgery and 3 hours (h) later. Groups B and C received acepromazine (0.25 mg/kg) before ovariohysterectomy and epidural morphine (0.1mg/kg) and nalbuphine (0.1 mg/kg), respectively. The anesthesia was induced with propofol (4.4 mg/kg) and maintained with isoflurane. The

mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were registered during surgery and postoperative pain levels were assessed with the pain scale of the University of Colorado. Animals treated with nalbuphine showed a higher heart rate than the others. Lower values were registered on those groups treated with epidural opioids ($P < 0.05$). Pain levels ranged between 2.67 and 7.33 points in groups A and B, declining progressively until the sixth hour post surgery ($P > 0.05$); pain levels increased progressively in Group C. The Three analgesic strategies are effective for management the surgical pain, however, dexmedetomidine did not alter registered hemodynamic variables significantly.

Key words: Dexmedetomidine, morphine, nalbuphine, analgesy, bitch.

INTRODUCCIÓN

El dolor es una sensación desagradable asociada a la realización de cualquier procedimiento quirúrgico, independientemente de su naturaleza, que al no ser manejado adecuadamente puede tener una influencia negativa en la recuperación de los pacientes; asimismo, la nueva visión de los propietarios en cuanto a la cultura de tenencia de mascotas, donde impera la necesidad de ofrecerles las mejores condiciones de vida han propiciado que hoy en día, el control del dolor en los animales sea considerado un tema de gran relevancia y preocupación para Médicos Veterinarios y propietarios.

En la práctica veterinaria de pequeños animales se han desarrollado escalas que permiten evaluar de manera confiable los niveles de dolor [13, 21, 28] que han permitido valorar y comparar la efectividad de diferentes fármacos analgésicos, sus combinaciones y vías de administración en la especie canina (*Canis lupus familiaris*), llevándose a cabo múltiples investigaciones, dirigidas a reducir la sensación dolorosa en pacientes animales y aportar información pertinente a los propietarios en cuanto al hecho de que los animales sienten dolor al igual que los seres humanos [6, 21, 25].

De esta manera, se han establecido estrategias analgésicas orientadas a disminuir en lo posible este signo durante el periodo perioperatorio, las cuales alivian el sufrimiento y disminuyen las respuestas fisiopatológicas inherentes al fenómeno de hiperalgesia, mejorando las condiciones del paciente y evitando alteraciones graves de las condiciones hemodinámicas, como son hipotensión y taquicardia, las cuales suelen ser manifestaciones asociadas a dolor transoperatorio.

La dexmedetomidina es un fármaco perteneciente al grupo de los agonistas de los receptores α_2 adrenérgicos, que ha sido ampliamente utilizado en medicina humana [19], y se le atribuyen propiedades sedantes y analgésicas superiores a su análogo clonidina [12], y que ha sido recientemente propuesto como una potencial alternativa para lograr diferentes niveles de sedación, analgesia y anestesia en perros [3], de-

mostrando poseer una potente acción antinociceptiva en estudios clínicos y experimentales llevados a cabo en animales y humanos [19, 20].

Por otra parte, el bloqueo epidural es una técnica sencilla que se ha convertido en una herramienta importante para proporcionar analgesia y anestesia en medicina veterinaria, bien sea ejecutado antes de la cirugía o en el postoperatorio inmediato y que permite brindar condiciones de bienestar al paciente [9, 29]. Una gran variedad de opioides han sido investigados en su aplicación por vía espinal, obteniéndose alentadores resultados en cuanto al control del dolor [3, 4].

La morfina ha sido comúnmente utilizada en el manejo del dolor postoperatorio en caninos domésticos, dada su conocida efectividad y potencia analgésica [27], y más aún, en virtud de las ventajas que ofrece este fármaco tras su administración epidural, entre las cuales se han reportado prolongar el tiempo y la intensidad del efecto analgésico, disminuir la incidencia de sedación y depresión respiratoria, además de reducir la dosis requerida en comparación con la administración vía intramuscular o intravenosa [1, 27].

Por otra parte, se ha observado que la nalbufina tiene una mínima tendencia a desarrollar efectos colaterales a nivel sistémico y sobre el sistema nervioso central, en relación a otros analgésicos opioides usados en pacientes humanos [10]. Dada la necesidad de diversificar las alternativas de analgesia en la clínica de pequeños animales, el objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de tres estrategias analgésicas en pacientes caninas domésticas sometidas a ovariectomía electiva.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de un estudio analítico enmarcado en un diseño experimental en el Hospital Veterinario Universitario "Dr. Guillermo J. Carrillo H." de la Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda", en La Vela de Coro, estado Falcón, durante el periodo comprendido entre enero 2010 y febrero 2011.

Animales de experimentación

Se utilizaron 18 perras, sin distinción de raza, entre 1 y 5 años, con pesos entre 10 y 20 kg, no gestantes y clasificadas como ASA I (*American Society of Anesthesiologists*) [6, 25], las cuales fueron ingresadas por ovariectomía electiva; se establecieron aleatoriamente tres grupos de seis pacientes cada uno.

Fase experimental

El grupo 1 fue tratado con dexmedetomidina a 0,01 mg/kg como pre-anestésico y propofol a dosis de 4,4 mg/kg como inductor anestésico vía intravenosa. El mantenimiento de la anestesia se realizó por medio del agente inhalatorio

Isoflorano a 2-3 %; este grupo recibió dexmedetomidina en infusión continua (4 µg/kg/h) durante la cirugía y durante las tres primeras horas posteriores.

En los grupos 2 y 3 se utilizó acepromacina (0,25 mg/kg) vía endovenosa como tranquilizante; la inducción y el mantenimiento fue similar al grupo 1, sin embargo, estos grupos fueron tratados vía peridural [9] con clorhidrato de morfina (0,1 mg/kg) o Nalbufina (0,1 mg/kg), respectivamente.

Se registró la frecuencia cardiaca (FC) a través de la medición de la frecuencia de pulso y la presión arterial media (PAM) transquirúrgica mediante el método oscilométrico cada 5 minutos (min), a fin de valorar los cambios hemodinámicos asociados al dolor [6, 17], utilizando el monitor multiparámetro Citrikion Dinamap™ PLUS vital signs monitor, EUA; se realizó la técnica quirúrgica de ovariectomía [11].

La evaluación postoperatoria del dolor se realizó mediante la Escala de Dolor de la Universidad de Colorado (EDUC) [13], valorando los niveles de dolor a las horas 1; 2; 4; 6 y 9 posteriores a la cirugía.

Análisis estadístico

Los datos obtenidos durante la evaluación de las pacientes fueron registrados en una planilla diseñada para tal fin, posteriormente fueron sometidos a estadística descriptiva siendo elaborados en tablas. La normalidad de los datos fue verificada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los promedios obtenidos fueron sometidos a estadística inferencial paramétrica, mediante un modelo lineal general para medidas repetidas considerando un nivel de significancia estadística ($P < 0,05$) con el uso del paquete estadístico SPSS versión 17.0 [26].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En ninguno de los grupos experimentales, los valores de FC mostraron variaciones estadísticamente significativas ($P > 0,05$) entre los diferentes tiempos de medición registrados (TABLA I). No obstante, el grupo tratado con morfina ostentó el promedio más bajo, evidenciándose que en los dos últimos

tiempos de medición ocurrieron disminuciones clínicamente importantes en esta variable (< 60 lat/min.), catalogadas como bradicardia [7, 23], lo cual ha sido evidenciado en perros sometidos a sedación tras la administración de acepromacina en combinación con diferentes analgésicos opioides [14].

Por su parte, los grupos tratados con dexmedetomidina y nalbufina evidenciaron valores de FC $93,08 \pm 13,79$ y $116,5 \pm 25,17$ lat/min, respectivamente, coincidiendo con lo reportado en una evaluación de la combinación analgésica dextropropoxifeno, lidocaína, xilacina y ketamina en perras sometidas a ovariectomía, al no superar los 160 lat/min., en ningún caso [18]; al respecto se ha señalado que, en pacientes humanos sometidos a cirugía abdominal y ortopédica, medicados vía peridural con nalbufina no se observaron mayores modificaciones en la FC [10].

Aún cuando no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos ($P > 0,05$), los valores de FC en el grupo dexmedetomidina fueron más estables que los observados en los otros grupos experimentales, debido a que la dexmedetomidina ejerce una acción hipnótico-sedante mediante su unión a receptores r_2 adrenérgicos, provocando disminución dosis dependiente de la liberación de noradrenalina y de la actividad simpático adrenérgica en la vía ascendente hacia la corteza, ocasionando disminución de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca añadidas al estado de sedación, y aunque dadas sus acciones simpaticolíticas y vago mímicas se debe tener cuidado con la posibilidad de bradicardia [22], este efecto no fue observado en este grupo experimental. Sin embargo, en perros sometidos a preanestesia con dexmedetomidina se observó disminución significativa de los valores de FC en relación a los valores basales, generando bradicardia transitoria, lo cual ha sido frecuentemente atribuido a la administración de este fármaco [2, 17].

En el grupo tratado con dexmedetomidina se observó el promedio general de PAM más elevado ($P < 0,05$), con valores que se mantuvieron dentro de los parámetros de referencia para perros sometidos a anestesia [7, 19, 31] durante todo el periodo de evaluación (TABLA II), lo cual guarda relación con los resultados obtenidos en un estudio realizado en perros anestesiados con infusión continua de propofol o anestesia

TABLA I
VALORES PROMEDIO DE FRECUENCIA CARDIACA DE LAS PERRAS TRATADAS CON DEXMEDETOMIDINA VÍA ENDOVENOSA, MORFINA Y NALBUFINA VÍA PERIDURAL

Tiempo	Dexmedetomidina vía endovenosa		Morfina vía peridural		Nalbufina vía peridural	
	Media	D.E	Media	D.E	Media	D.E
1	97,00	16,33	85,17	15,92	119,50	34,07
2	93,00	10,51	93,33	24,43	120,67	25,86
3	90,50	10,45	89,17	31,59	115,50	15,74
4	91,83	17,86	91,67	32,26	110,33	24,99
Total	93,08	13,79	89,83	26,05	116,5	25,17

Sig.: $P > 0,05$.

D.E.= Desviación estándar.

TABLA II
VALORES PROMEDIO DE PRESIÓN ARTERIAL MEDIA DE LAS PERRAS TRATADAS CON DEXMEDETOMIDINA VÍA ENDOVENOSA, MORFINA Y NALBUFINA VÍA PERIDURAL

Tiempo	Dexmedetomidina vía endovenosa		Morfina vía peridural		Nalbufina vía peridural	
	Media	D.E	Media	D.E	Media	D.E
1	116,67	8,45	74,50	31,45	69,67	9,61
2	123,17	28,16	62,50	12,86	59,17	15,96
3	109,00	24,67	70,83	22,59	61,17	23,62
4	104,83	19,00	67,00	24,35	73,67	33,02
Total	113,42*	20,07	68,71	22,81	65,92	20,55

*Sig.: P (<0,05) D.E.= Desviación estándar.

inhalatoria con Isoflurano previa sedación con dexmedetomidina, en el cual, durante todo el monitoreo de la anestesia los individuos evaluados no mostraron alteraciones clínicamente significativas en los valores de PAM [17]. Cabe destacar que la dexmedetomidina puede producir efectos variables dependientes de la dosis sobre los valores de la presión arterial, observándose hipotensión a bajas dosis e hipertensión con dosis elevadas [3].

Al considerar los tiempos de evaluación, no se encontraron diferencias significativas ($P > 0,05$) entre los registros de PAM en ninguno de los grupos experimentales, sin embargo, en los grupos tratados con morfina y nalbufina pudo evidenciarse disminuciones clínicamente importantes en esta variable, observándose estados de hipotensión en algunos pacientes ($PAM < 60$ mmHg) [7, 23]. En este sentido, y considerando la combinación anestésica utilizada en este estudio, la administración de acepromacina asociada a analgésicos opioides en perros produce disminución estadísticamente significativa de los valores de presión arterial [14]. Igualmente se ha reportado que, los valores de presión arterial son significativamente más elevados en los individuos que recibieron dexmedetomidina que en los que recibieron acepromacina en la premedicación anestésica [5], tal como pudo evidenciarse (TABLA II).

Por otra parte, en pacientes humanos tratados con nalbufina vía peridural y sometidos a cirugía abdominal y ortopédica, no se manifestaron disminuciones clínicamente relevantes en los valores de PAM durante la monitorización del procedimiento anestésico [10].

En todos los casos, es necesario tomar en cuenta que el compromiso cardiovascular de todo paciente anestesiado y la hipotensión sostenida aumentan el riesgo de mortalidad, por lo cual es vital considerar las medidas de soporte de la presión arterial en este tipo de pacientes [15, 24].

La valoración del dolor postquirúrgico (TABLA III), mediante la Escala de Dolor de la Universidad de Colorado (EDUC), revela que durante la primera medición (hora 1 post-cirugía), las pacientes tratadas con nalbufina mostraron los valores de dolor más bajos, con $4,33 \pm 2,80$ puntos, catalogado como dolor leve [13], esto es atribuible a que este fármaco ad-

ministrado vía peridural, brinda una mayor analgesia en el trans y posoperatorio inmediato [8].

El grupo medicado con morfina mostró promedio de dolor de $5,5 \pm 2,43$ puntos y finalmente el grupo tratado con dexmedetomidina vía endovenosa, con $5,67 \pm 1,21$ ($P > 0,05$), siendo estas puntuaciones catalogadas como dolor leve [13], similar a los datos reportados al comparar el nivel de dolor tras la administración peridural de morfina o la colocación de parches de fentanil en perras sometidas a ovariectomía, ensayo en el cual se obtuvieron resultados favorables para la morfina durante las 12 primeras h del posoperatorio [21].

Pudo evidenciarse que la dexmedetomidina en infusión continua provee un nivel de analgesia postoperatoria similar a la morfina, sin registrarse reacciones adversas clínicamente relevantes en perros sometidos a cirugía invasiva [28].

En la segunda hora de medición con la EDUC, se obtuvieron valores promedio de $5 \pm 1,1$ puntos para el grupo tratado con dexmedetomidina, $4,5 \pm 1,05$ puntos en el grupo morfina y $4,0 \pm 1,9$ en las pacientes tratadas con nalbufina (TABLA III), todos catalogados como dolor leve, evidenciándose un ligero descenso en los niveles de dolor en todos los grupos de tratamiento, en relación con la primera hora de medición, eficacia analgésica que también ha sido observada en un experimento similar tras la administración preventiva de Tramadol o morfina asociados a xilacina [25].

En los tiempos de medición 3 y 4, correspondientes a las horas (4 y 6 post cirugía, respectivamente) se determinó un descenso en los puntajes de dolor según EDUC para los grupos tratados con dexmedetomidina y clorhidrato de morfina, no así en el grupo medicado con nalbufina; esto puede ser atribuible a que la nalbufina, aún cuando disminuye los requerimientos de analgésicos adicionales vía parenteral, proporciona un tiempo de analgesia aproximado de cuatro a seis h, sin embargo, este fármaco puede ser una muy buena elección para el control postoperatorio del dolor ya que sus efectos colaterales a nivel sistémico y sobre el sistema nervioso central son mínimos en relación a otros medicamentos [10].

Durante el tiempo 5 de medición (hora 9 post cirugía) se determinó que el grupo que recibió dexmedetomidina obtuvo

TABLA III
VALORES PROMEDIO DE DOLOR SEGÚN LA ESCALA DE DOLOR DE LA UNIVERSIDAD DE COLORADO EN LAS PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA ELECTIVA TRATADAS CON DEXMEDETOMIDINA VÍA ENDOVENOSA, MORFINA Y NALBUFINA VÍA PERIDURAL

Tiempo	Dexmedetomidina vía endovenosa		Morfina vía peridural		Nalbufina vía peridural	
	Media	D.E	Media	D.E	Media	D.E
1	5,67	1,21	5,50	2,43	4,33	2,80
2	5,00	1,10	4,50	1,05	4,00	1,90
3	4,00	1,10	3,67	1,97	4,33	1,75
4	3,67	1,21	3,17	1,94	4,17	3,37
5	2,67	0,82	2,83	0,75	7,33	2,73
Total	4,20	1,09	3,93	1,63	4,83	2,51

Sig.: P (>0,05) D.E.= Desviación estándar.

una puntuación de dolor de $2,67 \pm 0,82$ puntos, seguido del grupo tratado con morfina ($2,83 \pm 0,75$ puntos), en tanto que el grupo medicado con nalbufina mostró un aumento marcado en los tenores de dolor (TABLA III), con $7,33 \pm 2,73$ puntos, catalogándose como dolor leve a moderado [13].

Aun así, en los casos de las puntuaciones más elevadas, no se observaron conductas asociadas a dolor marcado en ninguno de los pacientes incluidos en el estudio, como son: la vocalización, los cambios en la expresión facial y en la posición corporal y la vigilancia, protección, mordisqueo o rascado de la zona lesionada [13, 27], esto debido al uso de técnicas de analgesia preventiva, como lo es la administración de agonistas de receptores r_2 adrenérgicos u opioides como premedicación anestésica o en inyección peridural, con lo cual se disminuye la intensidad y la duración del dolor postoperatorio [25, 27].

Los niveles bajos de dolor observados en el grupo tratado con morfina vía peridural durante la quinta medición del dolor (TABLA III), indican que pequeñas cantidades de morfina administradas vía peridural producen un buen nivel de analgesia, que puede durar de 12 a 24 h [16, 30]. Al comparar las puntuaciones de dolor postquirúrgico no se observaron diferencias significativas estadísticamente entre los diferentes tratamientos aplicados ($P>0,05$).

CONCLUSIONES

La Dexmedetomidina administrada vía peridural garantiza una adecuada condición hemodinámica en perras sometidas a ovariectomía.

Las perras tratadas con Nalbufina vía peridural mostraron tenores de dolor más bajos en las primeras horas de medición de dolor postquirúrgico.

Las tres estrategias de analgesia perioperatoria ofrecieron un buen manejo del dolor postquirúrgico agudo, no obstante, Morfina parece tener un efecto más prolongado que su homólogo opioide Nalbufina, tras administración peridural.

AGRADECIMIENTO

Especial agradecimiento al personal que hace vida en el Hospital Veterinario Universitario "Dr. Guillermo J. Carrillo H." de la UNEFM, estudiantes, docentes, administrativos y obreros, por su colaboración en el desarrollo de la fase experimental de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ABELSON, A.; ARMITAGE-CHAN, E.; LINDSEY, J.; WETMORE, L. A comparison of epidural morphine with low dose bupivacaine versus epidural morphine alone on motor and respiratory function in dogs following splenectomy. **Vet. Anaesth. Analg.** 38: 213-223. 2011.
- [2] AHMAD, R.; AMARPAL; KINJAVDEKAR, P.; AITHAL, H.; PAWDE, A.; KUMAR, D. Effects of midazolam or midazolam-fentanyl on sedation and analgesia produced by intramuscular dexmedetomidine in dogs. **Asian J. Anim. Scie.** 5 (5): 302-316. 2011.
- [3] AHMAD, R.; AMARPAL; KINJAVDEKAR, P.; AITHAL, H.; PAWDE, A.; KUMAR, D. Potential use of dexmedetomidine for different levels of sedation, analgesia and anaesthesia in dogs. **Vet. Med.** 58 (2): 87-95. 2013.
- [4] ALFARO-MONCADA, M.; MENDOZA-TORRES, J. Analgesia postoperatoria con nalbufina sin parabenos. **Rev.Mex. Anest.** 29: 26-30. 2006.
- [5] BELL, A.; AUCKBURALLY, A.; PAWSON, P.; SCOTT, M.; FLAHERTY, D. Two doses of dexmedetomidine in combination with buprenorphine for premedication in dogs; a comparison with acepromazine and buprenorphine. **Vet. Anaesth. Analg.** 38: 15-23 2011.
- [6] BRAVO, M.; BRAVO, H.; DALO, N. La flunixin Meglumina disminuye los signos de dolor peri-operatorio en perras sometidas a ovariectomía. **Rev. Científ. FCV-LUZ.** XVIII (2): 142- 147. 2008.

- [7] CANTALAPIEDRA, A.; CRUZ, J. Monitorización anestésica en los pequeños animales. **Consulta Difus. Vet.** 9 (77): 97-104. 2001.
- [8] CRUZ-SANCHEZ, B.; CISNEROS, M.; QUINTERO, E. Nalbufina sin parabenos, utilización en operación cesárea. **Dol. Clin. Ter.** III (9): 5-8. 2005.
- [9] DUKE, T. Técnicas de anestesia y analgesia local y regional en el perro y el gato. **Consulta Difus. Vet.** 9 (77): 97-104. 2001.
- [10] ESPIRITU, M.; CORDERO, D.; GONZALES, M. Nalbufina epidural en dolor postoperatorio. **Rev. Mex. Anest.** 18: 204-207. 1995.
- [11] FOSSUM, T. Cirugía de los sistemas reproductivo y genital. **Cirugía en pequeños animales.** 2da Ed. Editorial Inter-media. Argentina. Pp 559-622. 2001.
- [12] GOMEZ-VILLAMANDOS, R.; PALACIOS, C.; BENITEZ, A.; GRANADOS, M.; DOMINGUEZ, J.; LOPEZ, I.; RUIZ, I.; AGUILERA, E.; SANTISTEBAN, J. Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** 29: 157-163. 2006.
- [13] HELLYER, P.; GAYNOR, J. Acute postsurgical pain in dogs and cats. **Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.** 20: 140-153. 1998.
- [14] HORTA-GOMES, V.; RAPOSO, E.; SARTORI, R.; SA DE OLIVEIRA, R.; ALBUQUERQUE, M.; COELHO, K. Sedative effects of morphine, meperidine or fentanyl, in combination with acepromazine, in dogs. **Cien. Rur. Santa María** 41 (8): 1411-1416. 2011.
- [15] IBANCOVICH, J.; GARCIA, R.; CAMPOS, M.; TENDILLO, F. Monitoreo Cardiovascular durante la anestesia en el perro y el gato. Una necesidad durante la cirugía. **Rev. AMMVEP** 15(3): 88-92. 2004.
- [16] KATZUNG, B. Analgésicos opioides y antagonistas. **Farmacología básica y clínica.** Editorial El manual moderno. México. Pp 78-81. 2005.
- [17] KUUSELA, E.; VAINIO, O.; SHORT, C.; LEPPA-LUOTO, J.; HUTTUNEN, P.; STRO, M.; HUJU, V.; VALTONEN, A.; RAEKALLIO, M. A comparison of propofol infusion and propofol/isoflurane anaesthesia in dexmedetomidine premedicated dogs. **J. Vet. Pharmacol. Therap.** 26: 199-204. 2003.
- [18] LÓPEZ, J.; GUAIMAS-MOYA, L.; BAEZ, A.; LOCKETT, M.; REPETTO, C. Eficacia de una combinación analgésica en perras sometidas a ovariectomía. **Rev. Vet.** 20(2):116-120. 2009.
- [19] MATO, M.; PÉREZ, A.; OTERO, J.; TORRES, L. Dexmedetomidina, Un Fármaco Prometedor. **Rev. Esp. Anestesiol. Reanim.** 49: 407-420. 2002.
- [20] MURREL, J.; HELLEBREKERS, L. Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. **Vet. Anaesth. Analg.** 32: 117-127. 2005.
- [21] PEKCAN, Z.; KOC, B. The postoperative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. **Vet. Anesth. Analg.** 37: 557-565. 2010.
- [22] PERDOMO, R. Alfa 2 agonistas en anestesia pediátrica. 2008. Hospital Universitario "General Calixto García" La Habana, Cuba. **Rev. Anest. Pediatr. e Neo.** 6 (1). En línea: <http://www.anestesiarianimazione.com/2008/01b.asp>. 12-03-13.
- [23] REDONDO, J.; GÓMEZ, R.; SANTISTEBAN, J.; RUIZ, I.; DOMÍNGUEZ, J.; AVILA, I. Complicaciones en la anestesia general del perro. Revisión de 265 casos. **Clin. Vet. Peq. Anim.** 18 (2): 87-100. 1998.
- [24] RUFES, J. Hemodynamic instability: differential diagnosis, initial management. 2001. Clínica Las Condes, Santiago, Chile. En línea: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Congresos/1119>. 10/03/2013.
- [25] SANDOVAL, O.; HERZBERG, D.; GALECIO, S.; CARDONA, L.; BUSTAMANTE, H. Analgesia preventiva en hembras Caninas sometidas a Ovariectomía: comparación del efecto analgésico de Morfina y Tramadol asociados a Xilazina. **Rev. Científ. FCV-LUZ.** XX (2): 138-143. 2010.
- [26] SPSS Inc. Modelo Lineal General. Manual del usuario de SPSS Statistics Base 17.0. Pp 663. 2007.
- [27] TRANQUILLI, W.; GRIMM, K.; LAMONT, L. Terminología del dolor, fisiología, identificación y método de tratamiento. **Manual de consulta rápida: tratamiento del dolor en pequeños animales.** Editorial Multimedia. España. Pp 02-05. 2001.
- [28] VALTOLINA, C.; ROBBEN, J.; UILENREEF, J.; MURRELL, J.; ASPEGRE'N, J.; MCKUSICK, B.; HELLEBREKERS, L. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. **Vet. Anaesth. Analg.** 36: 369-383. 2009.
- [29] VALVERDE, A. Analgesia y anestesia epidural en perros y gatos. **Vet. Clin. Small. Anim.** 38: 1205-1230. 2008.
- [30] VELASCO, A.; SAN ROMÁN, N.; SERRANO, J.; MARTÍNEZ, R.; CADIVID, I. Farmacología del sistema nervioso central: Opioides. **Farmacología fundamental.** Editorial McGraw-Hill Interamericana. España. Pp 357. 2002.
- [31] VILLELA, N.; NASCIMENTO, J. Uso de dexmedetomidina en anestesiología. **Rev. Bras. Anestesiol.** 53(1): 97-113. 2003.