

Efecto del tramadol en la motilidad del ciego en dos equinos sanos (estudio preliminar)

Tramadol effect on the cecal motility in two healthy horses (preliminary study)

Anastasia Cruz Carrillo¹, Giovanni Moreno Figueredo²,
Sandra Núñez³, Luis Fernando Jaramillo⁴

Resumen

El tramadol (analgésico opioide atípico) es utilizado ampliamente en humanos y, en menor proporción, en animales, por falta de productos comerciales de uso veterinario. Es un analgésico eficaz que produce efectos adversos suaves, en comparación con los opioides típicos. Se propone su uso como alternativa en el manejo del dolor en equinos, a partir de la hipótesis de que al estimular los receptores opioides de manera suave, los efectos adversos en los equinos deben ser menores. Así, el objetivo del presente trabajo fue determinar el efecto del tramadol en la motilidad de la musculatura lisa de la base del ciego en equinos sanos. Se utilizaron tres equinos, a los cuales, mediante intervención quirúrgica, se les colocaron dos electrodos en la base del ciego, y se exteriorizaron sus extensiones por la pared abdominal, para conectarlas a un equipo de registro electromiográfico que permitió la valoración de la actividad intestinal 15 días después de colocados los electrodos y después de aplicar 1,2 mg de tramadol/kg de peso. Se comprobó que después

Abstract

Tramadol is an atypical opioid analgesic used in human but with a limited use in animals because of the lack of commercial products for veterinary use. It is an efficient analgesic that produces minor side effects in comparison with typical opioids. Its use is proposed, as an alternative in pain management on horses, taking the hypothesis that when opiate receptors are stimulated in a slight way, the side effects in horses must decrease. The work aim was to determine the tramadol effect in motility of smooth musculature in the cecum base in healthy horses. The study was performed on 3 horses which, through surgery, were implanted two electrodes, in the cecum base, and its extensions were exteriorized through the abdominal wall and then to connect to electromyography recording equipment, which allowed the appraisal of intestinal activity. After 15 days of electrodes connecting and tramadol supply 1.2 mg/kg of weight. After was checked that there was a slight drop in the intensity of the muscular contractions after applying tramadol, the intestinal sounds were

¹ MV. Esp. MG. Docente Uptc-Tunja, Grupo GIBNA. anastasia.cruz@uptc.edu.co.

² MV. Ph.D. Docente JDC. Tunja. Grupo IRABI. giov_anny@hotmail.com.

³ MVZ, UDCA, snuñez@hotmail.com

⁴ MV, UDCA, lufer_jaramillo@gmail.com

de aplicar el tramadol hubo un descenso leve de la intensidad de las contracciones musculares, los sonidos intestinales estuvieron presentes, no hubo atonía, cólico ni estreñimiento. Adicionalmente, se comprobó su gran eficacia analgésica y la ausencia de cualquier efecto adverso. Se concluye que bajo las condiciones aquí planteadas, el tramadol no deprimió la motilidad del ciego en equinos sanos, aunque disminuyó la intensidad de las contracciones musculares en el ciego.

Palabras clave: Analgésicos opioides, Tramadol en equinos, Motilidad intestinal, Electromiografía.

present, there wasn't atony, colic or constipation. Besides it was confirmed its great analgesic efficiency, and the absence side effects. With this study was concluded that under the conditions above outlined, the tramadol doesn't depress the motility of cecum in healthy horses even though, it decreases the intensity of muscular contractions in the cecum.

Key Words: Opioid Analgesics, Tramadol on horses, Intestinal Motility, Electromyography.

Introducción

El manejo correcto del dolor en los equinos constituye uno de los principales intereses de la medicina veterinaria, teniendo en cuenta que estos son una especie muy propensa a sufrir complicaciones por esta causa; sin embargo, el avance de la farmacología veterinaria no ha ofrecido un grupo suficiente de analgésicos capaces de controlar dolores severos. Desde hace muchos años se utilizan los AINES (antiinflamatorios no esteroideos), fármacos que a pesar de ser eficaces en el control de dolores leves y moderados, no son suficientes para dolores agudos o severos (Driessen, 2007; Blikslager y Joes, 2005; Dueñas, 2003).

Los analgésicos opiodes (morfina, etorfina, fentanil, entre otros) estimulan los receptores *miu* y *cappa*, produciendo una hiperpolarización e inhibición de las neuronas postsinápticas, con la posterior disminución de la liberación de los mediadores del dolor. De esa manera, y en el nivel central, los analgésicos opioides interrumpen la transmisión de impulsos nociceptivos (Driessen y Zaruco, 2007). La presencia de receptores *miu* y *cappa* en el tracto gastrointestinal lleva a que la mayoría de estos fármacos produzcan en equinos disminución de la motilidad gástrica y del intestino grueso, íleo paralítico, cólico, estreñimiento, disminución de la actividad propulsiva y alteraciones en el cierre del orificio cecocólico (Torres, 2007; Goodman, 2002; Adams, 2001).

Adicionalmente, los opioides estimulan el sistema nervioso central, con inducción de movimientos masticatorios, excitación nerviosa, pataleo y vocalización. Todo lo anterior lleva a que algunos de estos fármacos no se utilicen en equinos (Robertson y Sánchez, 2010; Adams, 2001). Hacia 1962, Kart Fiick sintetizó la molécula de tramadol, y varios años después, tras su aprobación, fue introducida como un fármaco analgésico opioide atípico. En medicina humana se ha utilizado en el control de dolores agudos y crónicos en todo tipo de paciente, con una eficacia casi equivalente a la de la morfina, con la ventaja de que desencadena menos efectos adversos, principalmente en el aspecto digestivo (Cox *et al.*, 2010; Livingston, 2010). El tramadol ejerce su acción analgésica mediante un doble mecanismo de acción: por un lado, es agonista suave de los receptores opioides, principalmente los receptores *miu*, y, al mismo tiempo, su efecto se ve reforzado porque actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y aumentando la liberación de serotonina y de

noradrenalina en la médula espinal. Teniendo en cuenta que tanto la serotonina como la noradrenalina hacen parte de las vías analgésicas descendentes, al aumentar la concentración de estas dos monoaminas se interrumpe la transmisión del dolor (Rodríguez y Bravo, 2003; Dueñas, 2003; Goodman, 2002; Rahman *et al.*, 2002).

A pesar de no existir suficiente información sobre el uso del tramadol en equinos, se han hecho estudios que comprueban su eficacia analgésica al administrarlo vía epidural, igual que la morfina, sin inducción de efectos adversos (Dhanjal *et al.*, 2009; Natalini y Robinson, 2000). Partiendo de que el tramadol ejerce acción analgésica eficaz mediante agonismo leve de los receptores *miu* y *cappa*, se presume que los efectos sobre la motilidad del tracto digestivo, así como los efectos excitadores del sistema nervioso central en los equinos, deben ser menores o imperceptibles.

Por lo anterior, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto que ejerce el tramadol en la motilidad de la base del ciego en equinos sanos, así como definir un método adecuado para valorar este efecto, que sea útil en estudios futuros.

Materiales y Métodos

1. Animales de experimentación. Se utilizaron 3 equinos (machos y hembras), adultos, sanos, con una regular condición corporal, entre 4 y 9 años de edad y de 200 a 300 kg de peso, de propiedad de la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales, UDCA. Durante el estudio, los animales se mantuvieron en pesebreras separadas, fueron alimentados con pasto kikuyo cortado colocado en los comederos, además de agua a voluntad. Los animales fueron sometidos a ayuno de 24 horas antes de la intervención quirúrgica.

El estado de salud de los animales se estableció por examen clínico, y se anotó que la única terapia que habían recibido recientemente había sido un antiparasitario comercial a base de albendazol; mostraron apetito y defecación normales.

2. Diseño metodológico. Todos los animales fueron manejados de la misma forma y mantenidos bajo las mismas condiciones. A todos se les practicó una intervención quirúrgica, con el fin de colocar dos electrodos en la capa muscular de la base del ciego, a nivel de la fosa paralumbar, y cuyas extensiones se exteriorizaron por la pared abdominal, para ser conectadas al sistema integrado de registros

fisiológicos (SIRF), para la posterior valoración de la actividad mioeléctrica de la zona. A todos los animales se les hizo un manejo posoperatorio, consistente en terapia antibiótica profiláctica con una asociación de penicilina sódica, procaínica y benzatínica, en dosis de 20.000 UI/kg de peso, vía intramuscular, durante 3 días. El manejo del dolor se realizó con el tramadol, en dosis de 1,2 mg/kg de peso durante 3 días.

Se decidió dejar un tiempo de recuperación de 15 días entre la cirugía y las mediciones, período en el que se esperaba que el electrodo se fijara al tejido intestinal por un proceso de cicatrización normal. Basándose en la farmacocinética de los fármacos hasta aquí administrados, se sabe que a los 15 días todos se han eliminado, por lo cual se garantiza que estos no afectaron la actividad electromiográfica del ciego en estos animales. Al cabo de este tiempo se obtuvieron varios registros electromiográficos, hasta que se logró estabilizar el equipo, momento en el cual se tomó el registro normal de la motilidad de la base del ciego (lectura pretratamiento).

Posteriormente se procedió a la administración intramuscular del tramadol, en dosis de 1,2 mg/kg a cada uno de los animales, una sola vez. Algunos minutos después de la administración del analgésico se hizo una segunda valoración de la actividad mioeléctrica (lectura postratamiento), con el fin de compararla con la lectura inicial.

3. Equipos. El SIRF está compuesto por una computadora Macintosh conectada a un sistema MacLab4e que contiene un amplificador Bio, usado únicamente cuando se hacen mediciones de potenciales de acción, como la electromiografía, en este caso. El amplificador se une con transductores que reciben los potenciales transmitidos por los electrodos. El sistema funciona bajo un programa Chad, instalado en el computador, el cual tiene en cuenta la sensibilidad del registro, su velocidad, el número de muestra por unidad de tiempo y las unidades según el evento que se va a registrar. El equipo muestra en pantalla el electromiograma, que registra en el eje de las Y la intensidad del movimiento, y en el eje de las X el tiempo de cada evento. Los movimientos bruscos del animal pueden alterar el registro, por lo cual fue necesario hacer un manejo adecuado del paciente y realizar varios registros hasta estabilizar la transmisión.

Los electrodos que se utilizaron fueron de plata, pero debido a su corta longitud se tuvo que hacer una extensión, fijando un cable de alta

conductividad mediante una soldadura de estaño. Los electrodos fueron probados con voltímetro, antes de iniciar el estudio, para determinar su capacidad de conducción y garantizar que ni la extensión hecha, ni la soldadura, afectaran la transmisión de los impulsos. Debido a que las extensiones iban a atravesar la cavidad abdominal, para luego sacarse al exterior, se cubrieron con un catéter obtenido de un venoclisis tradicional, a manera de aislante eléctrico, que impidiera la transmisión de impulsos provenientes de lugares distintos a la musculatura lisa de la base del ciego.

4. Proceso anestésico y quirúrgico. Los animales fueron premedicados vía endovenosa con maleato de acepromazina, en dosis de 0,02 mg/kg de peso, asociada a xilazine, en dosis de 1,1 mg/kg de peso. Posteriormente, se derribaron con guayacolato de glicerilo al 5%, por vía endovenosa a efecto. La inducción de la anestesia se hizo con tiopental sódico en dosis de 1 gr/200 kg de peso. El mantenimiento se hizo a efecto con halotano vaporizado al 5%, asociado con oxígeno. Se hizo monitoreo constante de las frecuencias cardíaca y respiratoria, así como del color de las mucosas, la temperatura y la respuesta a estímulos.

Una vez se tuvieron los animales en plano quirúrgico, se procedió a realizar una laparotomía exploratoria, para ubicar la base del ciego. El acceso se hizo por la línea media abdominal, y por relación topográfica se llegó a la base del ciego, en cuya curvatura se realizaron dos incisiones de las capas serosa y muscular, aproximadamente de 1 cm. de longitud cada una, previa descompresión de la víscera, mediante la extracción del gas contenido. Hecho lo anterior, y con las incisiones separadas 1 cm. una de otra, se procedió a fijar los electrodos dentro de ellas. Los electrodos se suturaron con dexton 2-0 y las incisiones se cerraron con puntos continuos. Las vísceras fueron reubicadas y las respectivas incisiones suturadas.

Con el fin de exteriorizar las extensiones de los electrodos se hizo otra incisión sobre la pared abdominal, ubicada a 5 cm. de la anterior, por la cual se sacaron dichas extensiones, protegidas con un catéter plástico que servía de aislante eléctrico, pero que se aprovechó para fijar los cables a la piel, impidiendo que los movimientos abdominales arrastraran los cables hacia el interior o fueran desprendidos.

5. Valoraciones y mediciones. Después de la ubicación de los electrodos, los animales fueron

observados y examinados diariamente, con el fin de identificar cualquier tipo de alteración ocurrida en cada uno de ellos. Aunque no era un objetivo del estudio, este se aprovechó para valorar el efecto analgésico del tramadol, por lo cual, durante el posoperatorio se tuvieron en cuenta las manifestaciones de dolor típicas de esta especie, como son: atención de la zona de incisión, observación constante de los flancos, sudoración, pateo del piso y del vientre, aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria, inapetencia, adopción de posturas anormales, quietud exagerada o intranquilidad. Se observó todo lo referente a la defecación (frecuencia, consistencia y volumen), como un indicativo de la actividad intestinal, así como la valoración de los movimientos intestinales y actividad peristáltica, mediante auscultación y percusión. Igualmente, se tuvo en cuenta cualquier efecto adverso o situación anormal que presentaran los animales, haciendo énfasis en los estados de excitación, para definir si el tramadol producía en equinos estos efectos.

El registro electromiográfico se hizo teniendo en cuenta la altura de cada onda, que indica la intensidad o fuerza del movimiento y su amplitud, que es equivalente a la frecuencia o número de movimientos por segundo o por minuto. A medida que se hacía la medición con el SIRF, se hacía una auscultación que permitiera asociar la onda bioeléctrica registrada con el tipo de sonido intestinal que se percibía; de esa manera se clasificaron como sonido suave, sonido fuerte y paso de contenido, para evitar errores de subjetividad. La misma persona hizo todas las auscultaciones durante el estudio.

Resultados y Discusión

En uno de los animales, durante el post-operatorio, después de la medición pretratamiento, se desprendieron los electrodos, por lo cual no se pudo obtener la lectura luego de la administración del tramadol, en consecuencia, éste fue excluido del estudio.

En cuanto al efecto analgésico del tramadol, se pudo determinar su eficacia, ya que ninguno de los animales tratados mostró signos de dolor durante el postoperatorio; de igual manera, en ninguno de los animales se observaron efectos adversos de ningún tipo, ni manifestaciones de excitación nerviosa. El apetito se mantuvo y la defecación fue normal; no hubo estreñimiento ni manifestaciones de cólico. La auscultación mostró una actividad intestinal normal y permanente durante el tiempo de acción del tramadol, y no se observó ninguna diferencia en lo encontrado antes y después del analgésico. Con los hallazgos encontrados se puede indicar que para este estudio la dosis de 1,2 mg/kg de peso de tramadol administrado por vía intramuscular en equinos es útil para el manejo del dolor post-operatorio, sin observarse ningún tipo de efecto adverso.

En la medición electromiográfica de la base del ciego se encontraron diferentes tipos de intensidad de la onda motora, lo cual permitió clasificar las ondas como de intensidades máximas (valores positivos) y de intensidades mínimas (valores negativos), que representan la onda eléctrica y que indican el movimiento de la musculatura lisa cecal, por lo cual son ondas que se intercalan entre sí. Durante todo el tiempo de medición se percibieron sonidos fuertes y suaves alternados entre sí, y movimientos que indicaban el paso de contenido alimenticio.

Durante la fase de pretratamiento se encontraron oscilaciones en el tiempo de medición, correspondientes a cambios de voltajes, entre 4.90 mV hasta 45.5 mV, en un período de 20 minutos de lectura; en cuanto a las intensidades mínimas, se obtuvieron valores entre 4.45 mV hasta 44.10 mV. La actividad mioeléctrica se observa en forma de ondas que muestran picos altos y picos bajos equivalentes a la intensidad de la contracción muscular valorada en cada minuto. En cuanto a las frecuencias, se encontraron entre 45 y 47 movimientos por minuto (Tabla 1).

Tabla 1. Promedio de la actividad bioeléctrica obtenida en dos equinos sanos a nivel de la base del ciego

TIEMPO	TIPO SONIDO auscultación	INTENSIDAD MÁXIMA. mV	INTENSIDAD MÍNIMA. mV	FRECUENCIA Ondas/min
0		15.25	20.73	70
1		16.45	10.95	45
2		4.90	7.45	64
3	Paso de contenido	20.08	19.45	64
4		25.08	18.83	58
5	Paso de contenido	13.98	17.3	74
6	Sonido suave	18.03	19.63	65
7		23.48	12.53	71
8	Sonido fuerte-suave	25.50	29.25	87
9		45.58	33.05	79
10		41.68	27.13	77
11		38.73	44.10	83
12		19.10	23.23	77
13		7.33	14.60	55
14		6.08	11.03	47
15	Sonido fuerte-suave	3.38	12.98	45
16	Sonido fuerte	5.80	13.88	53
17	Sonido fuerte-suave	6.05	9.28	56
18	Paso de contenido			
Sumatoria		336.48	345.40	1170
Promedio		18.69	19.19	65
Desviación estándar		12.93	9.40	13.14

Después de que se asumió la absorción del tramadol se hicieron mediciones durante 30 minutos; se observaron intensidades máximas entre 1 y 21 mV, e intensidades mínimas entre 3,33 y 45,9 mV. En

cuanto a la frecuencia de movimientos, hubo una oscilación entre 52 y 122 en un minuto. El tipo de sonidos detectados fue variado y se intercalaron entre suaves, inertes y pasos de contenido (Tabla 2).

Tabla 2. Promedio de la actividad bioeléctrica obtenido en dos equinos sanos a nivel de la base del ciego después de la administración de 1.2 mg/kg de tramadol

TIEMPO	TIPO SONIDO auscultación	INTENSIDAD MÁXIMA. mV	INTENSIDAD MÍNIMA. mV	FRECUENCIA Ondas/min
0				
7		21.18	35.98	103
8		11.03	15.25	110
9	Sonido fuerte-paso de contenido	18.55	15.03	106
10	"	11.10	7.08	122
11	"	31.60	15.63	101
12	"	6.20	15.38	106
13	"	9.83	8.68	105
14	"	8.53	7.50	97
15	"	4.78	7.50	94
16	"	6.53	10.65	94
17	"	7.55	9.78	113
18	"	7.45	8.95	94
19	"	6.85	11.30	92
20	Sonido suave	7.95	6.93	97
21	Sonido suave-fuerte, paso de contenido	6.25	4.88	92
22	Sonido suave-fuerte	3.33	6.05	70
23	Sonido suave-fuerte	3.50	4.93	84
24	Sonido suave	7.03	3.75	92
25	Sonido suave-fuerte	1.23	2.98	93
26	Sonido suave-fuerte paso contenido	1.48	4.98	79
27	Sonido suave-fuerte paso contenido	4.08	6.05	60
28	"	1.50	3.33	52
29		1.00	4.08	52
Sumatoria		188.53	216.67	2099
Promedio		8.20	9.42	91.26
Desv. estándar		7.14	7.05	18.75

Para las mediciones pretratamiento y postratamiento se observa cómo en los primeros minutos los valores fueron mayores a los registrados posteriormente, lo que se asoció con el estrés que causaba en los animales el inicio del registro, el cual se manifestaba con ciertos movimientos de intranquilidad. De manera uniforme se observó una progresiva disminución de la intensidad de las contracciones a medida que se adaptaban al medio.

Antes del tratamiento, hacia los minutos 13 y 18, en los animales del estudio se encontraron ondas estables generadas, seguramente, por las células de Cajal, que son las encargadas de mantener un tono muscular basal que garantiza la motilidad visceral, aun en momentos en los que no hay contenido de alimento pasando por la víscera (Satoshi y Kazuhide, 2006).

La administración de tramadol en una sola dosis permitió observar cambios moderados en la actividad mioeléctrica, en cuanto intensidad y frecuencia. Inicialmente, las intensidades estuvieron altas, lo cual puede explicarse por el estrés ya mencionado o porque el fármaco no había sido absorbido en su totalidad. Según la literatura, el tiempo de absorción del tramadol en humanos está alrededor de 10 minutos, con comportamiento muy similar al ocurrido en equinos, por lo que se espera que una vez absorbido comience a actuar (Shilo *et al.*, 2008).

Se considera que a partir del minuto 12, los cambios encontrados en el electromiograma fueron debidos al efecto del tramadol sobre los receptores *miu* del ciego, y se detectó una disminución leve de la intensidad de la onda con respecto a lo encontrado antes de administrar el tramadol. Sin embargo, la frecuencia de onda fue mayor, lo cual indica que, si bien el tramadol disminuye la intensidad de la contracción, en ningún momento la anula, y eso puede verse compensado con la presentación de un mayor número de contracciones cecales. Hacia el minuto 22 se observó un descenso más marcado en las ondas máximas, con respecto a lo encontrado en la última medición pretratamiento. Si se observa atentamente, se puede ver que el comportamiento de descenso de las ondas mínimas fue mucho mayor antes de la aplicación del tramadol que después.

Al estudiar el promedio de ondas máximas pre y postratamiento, se encuentra un descenso después del tramadol, de 14.03 mV a 8,20 mV. En tanto que las frecuencias mínimas pasan de -16.07 mV a -9.42 mV. La repercusión estadística de esta

diferencia no pudo ser valorada debido al bajo número de animales considerados.

El efecto del tramadol sobre los receptores *miu* en la base de ciego, al parecer, indujo una disminución leve de la actividad motora y de los potenciales de acción que mantienen el tono muscular visceral; sin embargo, ese descenso se detectó únicamente con el electromiógrafo, pero tal vez no fue lo suficientemente fuerte como para disminuir la presencia de movimientos intestinales, ya que en el tiempo de registro se detectaron movimientos durante la auscultación. De la misma manera, la disminución observada en la motilidad no alcanzó a alterar el proceso de defecación normal del animal.

Según la literatura, la administración de analgésicos opioides típicos produce atonía intestinal fuerte, manifestada no solo por una pobre actividad electromiográfica, sino también por ausencia de sonidos intestinales en la auscultación, estreñimiento y cólico; efectos que no se observaron en este estudio preliminar. Lo anteriormente mencionado fue algo que se esperaba, ya que la intensidad del efecto de los analgésicos opioides sobre la motilidad intestinal está directamente relacionada con el grado de estimulación de los receptores opiáceos viscerales. De esta manera, el tramadol, al ser un agonista opioide suave, no debe deprimir de manera marcada la motilidad intestinal (Fernández-Pacheco, 2011; Reyes, 2010; Adams, 2001).

Conclusiones

Con los resultados obtenidos se concluye que, bajo las condiciones planteadas en este trabajo, el tramadol disminuye levemente la actividad mioeléctrica en la base del ciego del equino, sin alcanzar a afectar los movimientos intestinales ni el proceso de defecación; de manera que no produce atonía, cólico, ni estreñimiento; tampoco produce efectos adversos de ningún tipo, y se corrobora su eficacia analgésica.

Los hallazgos logrados en este estudio preliminar dan un indicativo de lo que puede suceder con el tramadol en equinos; sin embargo, el bajo número de animales de experimentación impide ser más contundentes en las conclusiones obtenidas.

De esta experiencia surgen las siguientes recomendaciones para perfeccionar este tipo de estudios: contar con una longitud suficiente de los electrodos, que favorezca la manipulación; realizar los registros durante un tiempo más prolongado, aunque

no se recomienda excederse, ya que el animal, por cansancio, empieza a mostrar intranquilidad, y esto altera los registros; corroborar los resultados con diferentes sustancias conocidas que aumenten y disminuyan la motilidad intestinal, y, finalmente, probar el efecto del fármaco en la motilidad intestinal con otras dosis y esquemas en más de una aplicación. Vale la pena continuar con estos estudios para obtener más información sobre este fármaco que puede ser una opción eficaz para el control del dolor en equinos.

Agradecimientos

Los autores de este trabajo expresan sus sinceros agradecimientos al Dr. Jairo Jaramillo, M.V. Ms.C., Ph.D., por su colaboración en la realización de las intervenciones quirúrgicas, y a la Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (UDCA), por la disponibilidad de animales e instalaciones para su realización.

Literatura Citada

- Adams, H. R. (2001). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Segunda edición en español y octava edición en inglés. Zaragoza: Acribia.
- Blikslager, A.; Jones, S. (2005). "Veterinary review, NSAIDs". *Journal of Equine Veterinary Science*. 25(3): 98-102.
- Cox, S.; Villarino, N.; Doherty, T. (2010). "Determination of oral tramadol pharmacokinetics in horses". *Res Vet Sci*. 89(2): 236-241.
- Dhanjal, J.K.; Wilson, D.V.; Robinson, E.; Tobin, T.T.; Dirokulu, L. (2009). "Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties and pharmacokinetics in horses". *Vet Anaesth Analg*. 36(6): 581-590.
- Driessen, B. (2007). "Pain: from sign to disease. Physiology and Pathophysiology of pain". *Clinical Technique in Equine Practice*. El sevier Saunders. 6:120-125.
- Driessen, B.; Zarucco, L. (2007). "Pain from diagnosis to effective treatment". *Clinical Technique in Equine Practice*. El sevier Saunders. 10: 126-133.
- Dueñas, F.I. (2003). "Los antidepresivos como parte del arsenal terapéutico en el manejo del dolor". *Memorias del XXIII Congreso Nacional de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor*. 7-9 de marzo.
- Fernández-Pacheco, M. (2011). "Reacciones adversas a fármacos en medicina equina". *REDUCA*, 3(3): 102-105.
- Goodman and Gilman (2002). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Vol.1, Cap. 23. Décima edición. México: McGraw Hill Interamericana.
- Livingston, A. (2010). "Pain and analgesia in domestic animals". *Hanb Exp Pharmacol* (199): 159-189.
- Natalini, C.C. and Robinson, E.P. (2000). "Evaluation of the analgesic effects of epidurally administered morphine, alphentanil, butorphanol, tramadol and U50488 H, in horses". *Am J Vet, Res*. 61(12): 1579-86.
- Rahman, S. M. A.; Leeder, J.S. y Wilson J. T. (2002). "Análisis del metabolismo del tramadol y del dextrometorfano". 3, *Clin Phamarm*. 42: 24-29.
- Reyes, G. M. (2010). *Comparación del efecto analgésico de fenilbutazona o de la asociación tramadol-fenilbutazona en potros sometidos a orquiectomía*. Trabajo de grado para optar al título de Médico Veterinario. Facultad de Ciencias Veterinaria. Universidad Austral de Chile.
- Robertson, S.A. y Sánchez, L.C. (2010). "Treatment of visceral pain in horse". *Vet. Clin North A*. 26(3): 603-617.
- Rodríguez, R.F. y Bravo, L.E. (2003). "Determinación de la dosis oral inicial de opioides débiles en el alivio del dolor por cáncer". *Revista Colombiana de Anestesiología*. 31: 93-103.
- Satoshi, L. y Kazuhide, K. (2006). "Células intersticiales de Cajal en la neurotransmisión en el tracto gastrointestinal". *Acta Histochemica et Cytochemica*. 39(6): 145-153.
- Shilo, Y.; Britzi, M.; Eytan, B.; Lifschitz, T.; Soback, S.; Steiment, H. (2008). "Pharmacokinetics of tramadol in horses after intravenous, intramuscular and oral administration". *J. Vet. Pharmacol. Therp*. 31(1): 60-65.
- Torres, M. L. M. (2007). "Opioides de liberación retardada". *Revista Mexicana de Algología* (pp. 21-24). Recuperado de: http://www.intramed.net/sitios/mexico/dolor/vol4_6_4.pdf. [Acceso en marzo de 2010].

Fecha de Recepción: 19 de mayo de 2011
Fecha de Aceptación: 14 de agosto de 2012