

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Agropecuarias

Carrera de Medicina Veterinaria

Evaluación intra y postoperatoria del efecto del tramadol administrado en dosis única y en infusión continua en conejos (*Oryctolagus cuniculus*)

Trabajo de titulación previo
a la obtención del título de
Médico Veterinario

Autores:

Andrea Elizabeth Gavilanes Arias

Christian Clemente Rodríguez Pérez

Directora:

María Katherine Solano León

ORCID:  0009-0003-3335-1894

Cuenca, Ecuador

2023-07-25

Resumen

El tramadol es ampliamente usado en la clínica de animales de compañía; sin embargo, todavía existen pocos estudios que validen su eficacia en conejos, mascotas populares actualmente. Por ello, esta investigación evaluó el efecto analgésico intra y postoperatorio del tramadol administrado en dosis única y en infusión continua en conejos sometidos a orquiectomía. Para la evaluación intraquirúrgica se midieron los niveles de cortisol y glicemia en sangre pre y postquirúrgico; y los cambios en frecuencia cardiaca (FC) y respiratoria (FR) tomando 4 mediciones durante los 15 minutos de cirugía. En cambio, la evaluación postquirúrgica se realizó a través de la “Escala de expresiones faciales del conejo” (RbtGS) y de los cambios en frecuencia cardiaca (FC) y respiratoria (FR), cada 30 minutos hasta completar 4 mediciones. Se seleccionaron veintiún machos de raza “Cabeza de león”, con edad media de 5 ± 1 meses y con un proceso de adaptación de 1 mes para reducir el factor estrés. Se asignaron aleatoriamente a los animales ($n=7$) a 3 tratamientos diferentes (T1= control sin tramadol; T2= una sola dosis prequirúrgica de 5mg/kg/IV; T3= dosis carga de 2mg/kg/IV con una infusión continua de 0,022 mg/kg/min). Los resultados demostraron que usar tramadol en conejos, permite obtener medias significativamente inferiores ($P<0,05$) en la mayoría de los parámetros evaluados en comparación con T1. Sin embargo, T2 y T3 tienen efectos analgésicos comparables intraquirúrgicamente, pero siendo superior T2 en la evaluación postquirúrgica. En conclusión, el uso de tramadol a 5mg/kg IV prequirúrgico controla el dolor en conejos en cirugías sencillas como la orquiectomía.

Palabras clave: conejo, dolor, cortisol, tramadol, analgésico



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Tramadol is widely used in the companion animal clinic; however, there are still few studies validating its efficacy in rabbits, currently popular pets. Therefore, this research evaluated the intraoperative and postoperative analgesic effect of tramadol administered in single dose and continuous infusion in rabbits submitted to orchietomy. For the intraoperative evaluation, cortisol and blood glycemia levels were measured pre and post-surgery; and changes in heart rate (HR) and respiratory frequency (RF) were measured taking 4 measurements during the 15 minutes of surgery. On the other hand, the post-surgical evaluation was performed through the "Rabbit Grimace Scale" (RbtGS) and the changes in heart rate (HR) and respiratory frequency (RF), every 30 minutes until completing 4 measurements. Twenty-one "Lion's head" male rabbits were selected, with a mean age of 5 ± 1 months and with an adaptation process of 1 month to reduce the stress factor. Animals ($n=7$) were randomly assigned to 3 different treatments (T1= control without tramadol; T2= a single pre-surgical dose of 5mg/kg/IV; T3= loading dose of 2mg/kg/IV with a continuous infusion of 0.022 mg/kg/min). The results showed that using tramadol in rabbits, allows to obtain significantly lower means ($P<0.05$) in most of the evaluated parameters compared to T1. However, T2 and T3 have comparable analgesic effects intraoperatively, but T2 being superior in the postoperative evaluation. In conclusion, the use of tramadol at 5mg/kg preoperatively controls pain in rabbits in simple surgeries such as orchietomy.

Keywords: rabbit, pain, cortisol, tramadol, analgesic



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

1. Introducción.....	14
1.1 Objetivos.....	17
1.1.1 General.....	17
1.1.2 Específicos.....	17
1.1.3 Hipótesis.....	17
2. Revisión de literatura.....	18
2.1. El conejo como mascota.....	18
2.2. Constantes fisiológicas en conejos.....	18
2.2.1 Frecuencia cardíaca.....	18
2.2.2 Frecuencia respiratoria.....	19
2.3. Castración en conejos.....	19
2.3.1 Motivos para la castración.....	19
2.3.2. Edad ideal.....	19
2.3.3. Anatomía reproductiva del conejo.....	20
2.3.4. Abordajes quirúrgicos de la orquiectomía en conejos.....	20
2.4. Anestesia en conejos.....	21
2.5. Administración intravascular de medicamentos.....	22
2.5.1 Dosis única intravascular.....	22
2.5.2 Infusión continua con dosis inicial.....	23
2.6. Fisiopatología del dolor.....	23
2.6.1 Dolor en conejos.....	24
2.7. Analgésicos utilizados en estrategias anestésicas en conejos.....	25
2.7.1 Opioides.....	25
2.7.1.1 Butorfanol.....	27
2.7.1.2 Buprenorfina.....	28
2.7.1.3 Tramadol.....	28
2.8. Evaluación del dolor en conejos.....	30
2.8.1 Escala de expresiones faciales.....	30

2.8.2 Cortisol y glicemia	35
3. Materiales y métodos	37
3.1 Materiales	37
3.1.1 Materiales biológicos	37
3.1.2 Materiales físicos.....	37
3.1.3 Materiales químicos y farmacológicos	37
3.2 Métodos.....	38
3.2.1 Área geográfica del estudio.....	38
3.2.2 Diseño experimental	38
3.2.3 Procedimiento quirúrgico y monitorización analgésica.....	39
3.2.4 Evaluación posquirúrgica del efecto analgésico.....	41
3.3 Análisis estadístico.....	43
4. Resultados.....	44
4.1 Evaluación de los niveles de cortisol y glucosa.....	44
4.2 Evaluación de la frecuencia cardiaca y respiratoria.....	47
4.3 Evaluación del efecto analgésico del tramadol según la Escala de expresiones faciales del conejo	50
5. Discusión.....	53
6. Conclusiones.....	57
7. Recomendaciones.....	58
8. Referencias.....	59
9. Anexos.....	66

Índice de figuras

Figura 1. Ajuste orbital.....	31
Figura 2. Aplanamiento de mejillas	32
Figura 3. Forma de la fosa nasal.....	33
Figura 4. Forma y posición de los bigotes.....	34
Figura 5. Forma y posición de las orejas.....	35
Figura 6. Mapa satelital, ubicación geográfica Clínica Veterinaria ETOVET	38
Figura 7. Escala de expresiones faciales del conejo.....	42
Figura 8. Concentración sérica de cortisol en conejos sometidos a orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control.....	44
Figura 9. Concentraciones séricas prequirúrgicas y postquirúrgicas de cortisol en conejos sometidos orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control	45
Figura 10. Concentración sérica de glucosa en conejos sometidos a orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control.....	46
Figura 11 Concentraciones séricas prequirúrgicas y postquirúrgicas de glucosa en conejos sometidos orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control	46
Figura 12. Frecuencia cardíaca en conejos sometidos a orquiectomía y tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control.....	47
Figura 13. Frecuencia cardíaca intraquirúrgica y postquirúrgica en conejos sometidos orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control ...	48
Figura 14. Frecuencia respiratoria en conejos sometidos a orquiectomía y tratados con tramadol endosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control	49
Figura 15. Frecuencia respiratoria intraquirúrgica y postquirúrgica en conejos sometidos orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control..	50
Figura 16. Puntuación de la Escala de expresiones faciales en conejos sometidos a orquiectomía ytratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control.....	51
Figura 17. Puntuación postquirúrgica de la Escala de expresiones faciales en conejos sometidos aorquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control	52

Índice de tablas

Tabla 1. Características de los receptores opioides.....	25
Tabla 2. Clasificación de los opioides.....	26
Tabla 3. Puntuación acorde a la presencia de la expresión facial	30

Índice de acrónimos

ACTH= hormona adrenocorticotrópica

CRH= hormona liberadora de corticotropina

FC= frecuencia cardíaca

FR= frecuencia respiratoria

IM= intramuscular

IV= intravenoso

lpm= latidos por minuto

min= minuto

RbtGS= Escala de expresiones faciales del conejo

rpm= respiraciones por minuto

T1= tratamiento 1

T2= tratamiento 2

T3= tratamiento 3

Agradecimientos

Desde el inicio de la carrera a este momento, han transcurrido cinco años, en los cuales muchas han sido las personas que me han apoyado para seguir en el avance y culminación de mis estudios en la prestigiosa Universidad de Cuenca. Ahora, me honra en demasía agradecer.

Primero, agradecer a Dios por mantenerme enfocado y darme la virtud de la constancia.

A mi abuelo, llamado en vida como Loreto Pérez, quien fue la persona que me hizo reaccionar y recapacitar sobre seguir con mis estudios y además en encaminar mi decisión de estudiar Medicina Veterinaria, al observar sus acciones siempre compasivas y atentas a los animales.

A mis padres y hermanas que han estado atentos a mi estado académico y anímico a la distancia, pero con especial mención a mi madre, quien ha sido y será la persona que más cree en mis capacidades.

A la familia Tepán Fernández y en especial a Natalia, en los últimos 3 años me han incluido como uno más de su familia, lo que no me ha permitido sentirme solo.

A mi tía María y a su familia, quienes fueron los que me acogieron en un inicio en Cuenca y me permitieron acostumbrarme al radical cambio.

A mis amigos, especialmente a mi querida duetista en este trabajo, "Eli". La universidad además de brindarnos la oportunidad de aprender nos regala amigos para toda la vida, que son fundamentales en momentos malos y buenos.

Al Instituto de Fomento al Talento Humano por haber auspiciado la totalidad de los gastos generados en mi proceso de aprendizaje; con verdadero sentimiento de gratitud a mi asesor económico, por la ayuda brindada desde el momento en el que presenté la documentación requerida para obtener la beca.

Y finalmente, a cada uno de los docentes que fueron construyendo en mí el conocimiento y ética de trabajo profesional. Especialmente agradezco a mi tutora del proyecto investigativo, Dra. Katherine Solano, a los correspondientes revisores del mismo, Dra. Cristina Bernardi y Dr. Fernando Perea. Además, con igual sentimiento de gratitud, al Dr. Andrés Galarza por la ayuda brindada en la redacción de la presente investigación.

CHRISTIAN

Agradecimientos

Nada en este trabajo de investigación pudo haber sido posible sin la inmerecida ayuda de mi familia; mis adorados padres Anita y Marlon y mi querido hermano Esteban. Ellos fueron un pilar fundamental para no rendirme cuando sentía que no podía más, ellos que me levantaron y siempre han estado conmigo incondicionalmente. A mi compañero de vida Mateo Sebastián, quien ha sido mi gran amor y apoyo desde que nos conocimos y quien siempre ha estado dispuesto a darlo todo para ser el gran equipo que somos ahora.

Un agradecimiento muy grande para la mejor tutora, docente y amiga que puede haber en el mundo. Dra. Katherine Solano, una persona maravillosa que siempre me ha animado a no rendirme, además de incentivarme a confiar más en mí y en todo lo que soy capaz de hacer y lograr. Ha sido de las pocas personas, fuera de mi familia, que siempre ha estado dispuesta a darme la mano para seguirme superando y llegar a ser una buena veterinaria, una persona a la que admiro mucho y algún día espero poder imitar.

Asimismo, las palabras se quedan cortas para agradecer a la maravillosa Dra. Elisa Toledo. Sin su apoyo jamás esto habría sido posible. Muchas gracias por prestarnos sus instalaciones para el desarrollo de nuestro trabajo de investigación y su impecable colaboración en cada procedimiento. Su dedicación y ejemplo es algo que llevaremos siempre en nuestro corazón.

De igual manera, agradecemos infinitamente a la Dra. Cristina Bernardi y al Dr. Fernando Perea por haber aceptado ser parte de nuestra Comisión Revisora. Gracias a sus consejos y apoyo en el desarrollo de este trabajo, el día de hoy nos sentimos jubilosos por todo lo que se ha logrado. Asimismo, al gran apoyo del Dr. Andrés Galarza, quien con sus consejos nos ayudó a encaminar nuestro proyecto para obtener resultados de calidad. A mi compañero Christian. Un gran amigo y una persona fenomenal. Gracias por haber sido parte de este pequeño proyecto y de mi vida universitaria.

Finalmente, quiero agradecer a mis 12 conejitos que participaron en el estudio: Bad Bunny, Cachetón, Marco Antonio, Julio César, Snowball, Bunny, Bugs, Maestro Roshi, Tambor, Simba, Igor y Speedy González. Siempre los recordaré con mucho cariño y con mucha felicidad al saber que hoy en día se encuentran en buenos hogares.

ELIZABETH

Dedicatoria

Dedico este logro tan especial en primera instancia a mi abuelo, sus palabras y consejos han marcado mi vida y me han permitido tomar las mejores decisiones para mi vida, entre ellas estudiar Medicina Veterinaria. También, a mi familia y amigos que me han dado fortaleza en situaciones donde mi voluntad ha querido desvanecerse. Finalmente, al Instituto de Fomento al Talento Humano por el apoyo incondicional en el ámbito económico, el cual fue vital para enfocar mi tiempo y energías al estudio.

CHRISTIAN

Dedicatoria

Es increíble como el tiempo vuela, y hoy no puedo aún creer que me encuentro escribiendo estas palabras. Si pudiera redactar todo lo que esto ha implicado para mí, creo que el trabajo de investigación se quedaría corto a todo lo que me gustaría expresar. Poder estudiar Medicina Veterinaria ha sido el sueño de toda mi vida, el anhelo más grande que he tenido en mi corazón siempre y que tal vez en su momento no cumplí enseguida por haber seguido malos consejos en el pasado. Sin embargo, hoy puedo decir que nunca es tarde para seguir nuestros sueños y cumplir con nuestros más grandes anhelos.

Todo mi amor y mi agradecimiento va dedicado a la familia más maravillosa que me tocó tener. Soy muy afortunada de tener a la familia que tengo. A mi mamita Anita, quien durante toda la vida y en especial este 2023 me ha demostrado que es la mujer más luchadora y valiente que existe en el mundo; que a pesar de todo y que a veces ni ella misma tenía fuerzas, siempre ha sido mi mejor amiga y siempre ha estado para apoyarme en las buenas y en las malas. A mi papito Marlon, el mejor papá y hombre que he podido conocer. Quien siempre ha estado al frente luchando para sacar a su familia adelante, quien siempre me ha tratado con amor y siempre ha estado a mi lado en cada triunfo y caída. A mi querido hermano Esteban, mi pequeño a quien siempre cuidaré con todas mis fuerzas. Quien siempre ha estado dispuesto a ayudarme y darme la mano en todo momento. Mi querida familia, las palabras jamás serán suficientes para expresarles cuan agradecida estoy por todo lo que he conseguido a lo largo de mi vida. Si hoy soy lo que soy, es gracias a la maravillosa educación que me dieron y sobre todo el inmenso amor que siempre me han sabido brindar. Jamás olviden que todos mis logros son para ustedes y que los amo más que a mi propia vida.

Llegar a ser veterinaria tiene una dedicatoria especial a todas mis hermosas mascotas. Sassy, mi pequeña que me cuida desde el cielo felino; con quien inició el deseo de ser veterinaria. No pude salvarte, pero sé que ahora podré ayudar a muchos más animalitos en honor a ti. A mi cuarteto de demonios que hoy todavía me acompaña: Kiara, Cobu, Loki y Julieta. Los amo demasiado mis pequeñas mascotas, con todo lo que he aprendido me seguiré esforzando por darles la mejor vida que puedan tener hasta el día que sus corazoncitos llenos de amor ya no den más. Ustedes me inspiran cada día a ser la mejor veterinaria en el mundo y siempre me sentiré afortunada de sentir sus bigotes y narices frías en mi rostro. El amor que una mascota brinda es el más puro y sincero.

Finalmente, quiero agradecer y dedicar este trabajo a mi compañero de vida, al amor de mis 7 vidas: Mateo Sebastián. Gracias, muchas gracias amor mío por siempre haber estado ahí para mí, por jamás haberte rendido y por seguir luchando por todos los sueños que tenemos por cumplir. Tú me has enseñado en incontables ocasiones que jamás debo tirar la toalla, me animaste en los momentos en los que yo no creía ni en misma. Créeme si te digo que no tienes idea de muchas de las cosas de las que me salvaste. Todos mis logros también son para ti, porque siempre caminaremos juntos de la mano para conseguirlo todo y comernos el mundo.

Esta es para todos ustedes.

ELIZABETH

Introducción

El conejo (*Oryctolagus cuniculus*) posterior a su domesticación ha sido utilizado de diversas formas tales como fuente de alimento, animal de laboratorio o mascota. Miller et al. (2022) citan que sin importar cuál sea su uso, estos animales en algún momento de su vida serán sometidos a algún procedimiento que genere dolor; si ese dolor no es controlado puede llegar a comprometer el bienestar de los animales, crear una opinión negativa del público, disminuir la confiabilidad de los datos obtenidos en laboratorios y la calidad productiva en granjas. En los conejos, el dolor puede ser diagnosticado a través de fluctuaciones en la temperatura corporal, taquipnea, taquicardia, presión sanguínea elevada, unidades de expresión facial (ajuste orbital, aplaneamiento de mejillas, forma de la nariz, posición del bigote y posición de las orejas) y por cambios en las concentraciones sanguíneas de cortisol y glucosa; cabe recalcar que los conejos no vocalizan o rechinan los dientes a menos que sean dolores muy agudos (Varga, 2016).

Mundialmente el conejo ha ganado popularidad como mascota no convencional, por lo cual se ha vuelto más común la presencia de esta especie en las clínicas veterinarias (Caldas & Carchi, 2021). La esterilización es uno de los procedimientos dolorosos que con mayor frecuencia se realiza en las clínicas veterinarias a los conejos (Benato et al., 2020); por ello es una responsabilidad del médico veterinario, dentro del marco del bienestar animal, estar capacitado en el manejo del dolor ante cualquier estímulo (Mejía & Nova, 2014).

El estrés en los conejos puede causar: insuficiencia cardiaca y muerte, cardiomiopatía, movilidad gastrointestinal reducida que conduce a la estasis intestinal, aumento de la acidez gástrica que potencialmente puede terminar en úlceras gástricas, reducción de la perfusión y filtración renal, inmunosupresión, anorexia que puede resultar en lipidosis hepática y alteraciones en el metabolismo de carbohidratos que causan niveles elevados de glucosa en sangre (Varga, 2016). Por lo expuesto anteriormente resulta importante investigar más a fondo sobre el debido manejo analgésico en conejos ante procedimientos dolorosos, evitando de esta manera los problemas asociados al estrés y a la vez cumpliendo con el bienestar animal (Romero et al., 2016).

El tramadol, es un analgésico opioide muy utilizado en medicina veterinaria debido, posiblemente, a su bajo costo y fácil adquisición comparado con otros fármacos de la misma categoría. Por ejemplo, es posible encontrar en el mercado ecuatoriano un frasco de tramadol de 10ml por tan solo \$4,00, a diferencia de un frasco de butorfanol de 10ml por \$80.90. El

tramadol es metabolizado en el hígado, principalmente por las vías de N- y O- desmetilación y posterior conjugación de los productos de la O-desmetilación con ácido glucurónico. La unión a proteínas es de alrededor del 20 % y es casi por completo excretado conjuntamente con sus metabolitos por vía renal (QUIMEFA, 2010). Este opioide actúa principalmente en el sistema nervioso central sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina, que ejercen su acción inhibiendo la transmisión del dolor a nivel medular (Portilla, 2020). A pesar de usarse frecuentemente el tramadol en conejos y ratas (MediRabbit.com, n.d.), su efecto analgésico no ha sido estudiado ampliamente en conejos (Johnston, 2005).

En el presente proyecto investigativo se administró el tramadol de forma intravenosa de dos formas: dosis única e infusión continua. La dosis única empleada fue la descrita por Pérez y Rendón (2014) de 5 mg/kg por vía IV. Por otro lado, al no existir evidencia científica que respalde el uso de una dosis específica de infusión continua de tramadol en conejos, la dosis empleada en esta investigación (T3) fue adaptada de lo realizado por Fajardo et al. (2012) en su estudio, donde evaluaron el efecto analgésico postoperatorio de diversas infusiones medicamentosas que incluían el tramadol en perras sometidas a ovariectomía. La infusión continua se basó en una dosis choque de 2 mg/kg vía IV seguido de una infusión intravenosa continua de 0,022 mg/kg/min.

Al utilizar la infusión continua, se espera una concentración plasmática constante del medicamento, y por lo tanto un mejor manejo de los signos de dolor minimizando los efectos adversos (Soriano et al., 2009). Además, Fajardo et al. (2012) respaldan que la administración de agentes analgésicos vía intravenosa por infusión continua durante el período perioperatorio permite un mayor control del dolor y disminuye la dosis de anestésicos.

Por otra parte, considerando que la función anti nociceptiva del tramadol es de 15 minutos posterior a su inicio de acción, se podría considerar que el uso del tramadol no sería efectivo frente a procedimientos quirúrgicos de mayor duración; por lo cual, es necesario considerar si al aplicarlo en infusión continua se podría obtener un mejor manejo de la analgesia y limitar la sensación del dolor en conejos.

En virtud de lo antes mencionado por Soriano et al. (2009) y Fajardo et al. (2012) planteamos la hipótesis que, administrando el tramadol a través de una infusión continua controlaríamos con mayor eficiencia la analgesia intra y postquirúrgica en conejos. Para constatar dicho

planteamiento, evaluamos el efecto analgésico intra y postoperatorio del tramadol administrado a dosis única y en infusión continua en conejos sometidos a orquiectomía. La evaluación del efecto analgésico se realizó a partir de los cambios registrados en la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, niveles de cortisol sérico, concentración sanguínea de glucosa y escala de expresiones faciales.

1.1. Objetivos

1.1.1 General

Evaluar el efecto analgésico intra y postoperatorio del tramadol administrado en dosis única y en infusión continua en conejos.

1.1.2 Específicos

- Valorar el efecto analgésico intraoperatorio y postoperatorio del tramadol por los cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria.
- Valorar el efecto analgésico intraoperatorio del tramadol por los cambios detectados en la glicemia y cortisol en sangre.
- Evaluar el efecto analgésico posoperatorio del tramadol a través de la “Escala de expresiones faciales del conejo”.

1.1.3 Hipótesis

La administración de tramadol a través de una infusión continua controla con mayor eficiencia la analgesia intra y postquirúrgica en conejos frente a una dosis única prequirúrgica; al evaluar los cambios registrados en frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, niveles de cortisol sérico, concentración sanguínea de glucosa y escala de expresiones faciales.

2. Revisión de literatura

2.1. El conejo como mascota

El conejo (*Oryctolagus cuniculus*) del orden Lagomorpha y familia Leporidae es una especie doméstica muy inteligente, sociable y activa que desciende del conejo silvestre europeo, y que a raíz de su domesticación ha sido utilizado para diversos propósitos enfocados al beneficio de la humanidad (Vilcahuamán, 2018). Con el pasar de los años, ha ganado popularidad como mascota a nivel mundial debido a que requiere cuidados sencillos y se adapta al estilo de vida actual. Por ello, hoy en día se considera como la tercera mascota más popular, luego de perros y gatos (Clínica Veterinaria Kavuré, n.d.). Adicionalmente, la población humana ha empezado a tener preferencias específicas con respecto a las diferentes razas de conejos que se pueden adoptar; por ejemplo, en un estudio realizado en Europa en el 2019, se determinó que la raza Cabeza de león es la tercera más popular ocupando el 8,61% del total de las razas disponibles (Bodnar et al., 2019).

De igual manera, en Ecuador la comercialización de conejos como mascotas está creciendo cada día debido a lo sencillo y económico que es adquirir ejemplares de esta especie, sobre todo conejos de raza “Cabeza de León”. En consecuencia, debido al incremento de la popularidad del conejo como mascota, se ha vuelto común que estos animales sean llevados a consulta veterinaria para diferentes procesos médicos y quirúrgicos; entre ellos abordaje de heridas, recorte de dientes, cirugías de esterilización, etc.; procedimientos por los cuales es necesario anestesiarse al paciente (Portilla, 2020).

2.2. Constantes fisiológicas en conejos

2.2.1 Frecuencia cardíaca

La frecuencia cardíaca está definida por Álvarez et al. (2010) como “el número de latidos que realiza el corazón en la unidad de tiempo”. La frecuencia cardíaca se acopla, dentro de un gran margen, a lo más indicado según el escenario, dependiendo de las variaciones en el tono simpático o parasimpático. Cuando ambos sistemas se accionan simultáneamente, la frecuencia cardíaca resultante es “un tira y afloja” entre los componentes del sistema nervioso autónomo. El sistema parasimpático sobresale en momentos en los que la frecuencia es más baja, mientras la simpática lo hace en los momentos en los que es más alta (Klein, 2014).

Niubó y Tort (2008) mencionan que la frecuencia normal en conejos es de 180-250 latidos por minuto, a la vez que Detweiler y Erikson (2004) citan como normal un rango de frecuencia de

180 a 350 latidos por minuto; por otro lado, en el portal especializado House Rabbit Society (2013) disminuyen la frecuencia cardíaca a valores entre 120-150 latidos por minuto.

2.2.2 Frecuencia respiratoria

La frecuencia o también denominado ritmo respiratorio, está definida como el número de veces que un ser vivo respira por completo (inhalación y exhalación) en un período de tiempo de 1 minuto mientras descansa o duerme (BluePearl Pet Hospital, 2018). El aumento en la frecuencia respiratoria, conocido como taquipnea, se relaciona con la disminución del nivel de oxígeno en la sangre; mientras que la disminución de la frecuencia, conocido como bradipnea, se considera secundario a diferentes causas como: inhibición de los centros respiratorios, agotamiento muscular posterior a una taquipnea, y por un mecanismo multifactorial en animales en estado crítico (Vets & clinics, n.d.).

Martínez (2009) considera como normal una frecuencia de 40 a 60 respiraciones por minuto, pero que a menudo el estrés es capaz de ampliar el rango hasta las 200 respiraciones por minuto; por su parte, el sitio especializado House Rabbit Society (2013) considera como normal un rango de 30 a 60 respiraciones por minuto.

2.3. Castración en conejos

2.3.1 Motivos para la castración

La castración de conejos además de prevenir la reproducción y enfermedades cancerígenas relacionadas a las hormonas sexuales en hembras y en machos, reduce comportamientos no deseados como el rociado de orina, la agresión, pseudogestación y la monta excesiva (Rabbit Welfare Association & Fund, n.d.). En el área de producción resulta de interés castrar a los conejos para tener mejores índices de conversión alimenticia en ceba y pelajes de mayor calidad por la menor incidencia de mordiscos entre machos (la Cosecha, 1979).

2.3.2. Edad ideal

Se considera ideal castrar al conejo con menos de seis meses de edad, ya que, si un conejo se castra a una edad mayor a la recomendada, puede ser menos efectivo para reducir los comportamientos no deseados, ya que los habrían "aprendido". Cabe destacar que las hormonas sexuales no desaparecen en su totalidad con la castración y es considerado normal que los conejos demuestren ciertos patrones conductuales hormonales en los meses de primavera o verano que coinciden con las épocas de apareamiento (Rabbit Welfare Association & Fund, n.d.). La Cosecha (1979) menciona que el procedimiento de castración en conejos puede ser realizado

con relativa facilidad al tercer o cuarto mes de edad de los animales, antes de que estos logren llegar a la pubertad; que en razas ligeras es a los cuatro a cinco meses de edad (Onuoha, 2020).

2.3.3. Anatomía reproductiva del conejo

Los órganos reproductores no son incondicionalmente necesarios para la vida de un individuo, pero tienen un papel esencial en la reproducción. El sistema reproductivo del conejo está conformado por los testículos (en algunas razas alcanzan pesos superiores a los seis gramos y descienden alrededor de las doce semanas sin producirse el cierre del canal inguinal), epidídimo, ampollas, vasos deferentes, uretra, pene, glándulas prepuciales, glándulas accesorias, dos bolsas escrotales con buen desarrollo y sin pelos que están ubicadas adyacente al pene y la abertura urogenital (Onuoha, 2020).

Cogal (2003) menciona que “los conejos pueden ser exoanórquidos o exorquidos transitorios; es decir, bajo determinados estímulos pueden introducir los testículos en la cavidad abdominal o bien descenderlos al fondo de las bolsas testiculares”. Esta propiedad es dada por factores como posición del cuerpo, temperatura del cuerpo, actividad reproductiva, plenitud del tracto gastrointestinal y cantidad de grasa abdominal (Capello, 2005).

2.3.4. Abordajes quirúrgicos de la orquiectomía en conejos

La anatomía única de los conejos machos tiene implicaciones importantes para las técnicas quirúrgicas. Los canales inguinales abiertos deben ser efectivamente cerrados durante el procedimiento quirúrgico. Esto cierra la comunicación abierta entre los sacos escrotales y la cavidad abdominal y previene la herniación escrotal de vísceras abdominales (Capello, 2005).

La orquiectomía en conejos puede realizarse desde los siguientes abordajes:

- a. Abordaje preescrotal.
- b. Abordaje escrotal.
 - Técnica abierta.
 - Técnica cerrada.
- c. Abordaje abdominal.

2.3.4.1. Comparación de técnicas para castrar un conejo macho

Basado en los criterios de Capello (2005), los distintos abordajes presentan las siguientes características:

a. Abordaje preescrotal

- **Ventajas**

- Mejor técnica para el cierre del canal inguinal.
- Facilita el afeitado y la preparación estéril.
- No es necesario suturar la piel de los sacos escrotales.

- **Desventajas**

- Procedimiento más largo.

b. Abordaje escrotal – técnica abierta

- **Ventajas**

- Procedimiento más corto.

- **Desventajas**

- El cierre del canal inguinal es más difícil.
- Preparación difícil de lograr debido a un afeitado incompleto del área.

c. Abordaje escrotal – técnica cerrada

- **Ventajas**

- Procedimiento más corto.
- Facilidad para cerrar el canal inguinal.

- **Desventajas**

- El cordón espermático no es ligado directamente (está cubierto por túnicas).
- Verdadera técnica aséptica difícil de lograr debido a un afeitado incompleto.

d. Abordaje abdominal

- **Ventajas**

- Técnica apropiada para la reparación de hernias inguinales y escrotales o en casos de criptorquidismo verdadero.
- Permite una técnica con asepsia completa.

- **Desventajas**

- Procedimiento más largo.
- Cirugía más invasiva.

2.4. Anestesia en conejos

La anestesia se conoce como la pérdida de conciencia y sensibilidad, para que esto ocurra, se debe cumplir con los siguientes aspectos: hipnosis, analgesia y relajación muscular. La correcta interrelación de estos pilares permite aplicar técnicas quirúrgicas que al no cumplirse serían en extremo dolorosas y difíciles de soportar (Smith et al., 2008).

Por su parte, el conejo es considerado como un animal difícil de anestésiar debido a los siguientes aspectos: a) su elevada tasa metabólica provoca que los tiempos anestésicos sean cortos, b) al poseer la atropinasa sérica, la atropina podría no ser efectiva en ellos, c) no existe un orden específico para la desaparición de los reflejos, d) son extremadamente nerviosos por lo que la liberación de catecolaminas puede inducir a taquicardia o hasta un paro cardíaco, y e) la intubación endotraqueal suele ser complicada por las características anatómo-fisiológicas propias (Bimonte et al., 2007).

Adicional a esto, dentro del proceso anestésico la analgesia constituye un pilar fundamental, ya que el dolor persistente no garantiza el bienestar de los animales, por lo cual se genera un impacto negativo en la opinión popular. Asimismo, disminuye la confiabilidad de los datos obtenidos en laboratorios y la eficiencia productiva en las granjas (Miller et al., 2022).

2.5. Administración intravascular de medicamentos

La administración de medicamentos por vía intravenosa garantiza que toda la dosis acceda inalterada a la circulación sistémica, ya que se evita el proceso de absorción que necesariamente tiene lugar cuando se utilizan otras vías (Sánchez et al., n.d.). En la administración intravascular, no hay absorción, por lo que la fracción de absorción biodisponible es igual a 1 y, por lo tanto, la cantidad absorbida es igual a la administrada. Además, la penetración en el organismo puede considerarse instantánea (Flórez, 2014).

2.5.1 Dosis única intravascular

La administración de una inyección IV rápida (en 5 minutos máximo) no es el método de elección para medicamentos con estrecho margen terapéutico o con características cinéticas de multicompartmentalidad. Su utilización debe limitarse a situaciones clínicas en las que se requiere un efecto terapéutico inmediato (analgesia) o como dosis de choque (estado epiléptico), no siendo recomendable para regímenes de dosis múltiples, puesto que los efectos no deseados reaparecen con cada nueva dosis (Sánchez et al., n.d.)

Tras la administración de una dosis única, la concentración plasmática del fármaco aumenta hasta alcanzar un máximo en un tiempo del que dependerá la intensidad del efecto (Flórez, 2014), los parámetros farmacocinéticos que determinarán la duración de dicho efecto son el aclaramiento y el volumen de distribución; en consecuencia, la concentración plasmática del

medicamento disminuirá de forma exponencial en correspondencia al tiempo (Sánchez et al., n.d.).

2.5.2 Infusión continua con dosis inicial

La administración de fármacos mediante infusión intravenosa a través de un gotero o una bomba de infusión se utiliza para mantener un nivel plasmático constante de forma prolongada y para administrar dosis iniciales mediante infusiones cortas, como en el caso de fármacos irritantes o con un bajo índice terapéutico (Flórez, 2014).

La administración de una dosis de choque (dosis inicial) mediante inyección IV rápida del fármaco o por perfusión IV de corta duración, permite que la concentración plasmática terapéuticamente efectiva se alcance de manera inmediata, evitando de esta manera que el fármaco alcance por medio de un determinado número de semividas plasmáticas el estado de equilibrio y sea por ende farmacológicamente activo (Sánchez et al., n.d.).

2.6. Fisiopatología del dolor

Vanderah (2007) define al dolor como una sensación desagradable percibida en una parte específica del organismo. Se produce cuando existen procesos que dañan los tejidos y son detectados por los receptores sensitivos o nociceptores. Estos nociceptores responden a los estímulos nocivos, al transmitir mensajes a través de neurotransmisores como el glutamato, sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). A su vez, a través del proceso complejo de transducción, transmisión, modulación e integración de la función tálamo cortical, reticular y del sistema límbico, se consigue producir la sensación y experiencia emocional que provoca el dolor (Mejía & Nova, 2014).

Cuando el impulso doloroso llega a la médula espinal produce ciertas respuestas a este nivel, denominadas respuestas segmentarias. Las mismas, tienen un carácter reflejo y son el producto de la integración de la vía aferente nociceptiva con el sistema motor y simpático. La estimulación de estos grupos neuronales da lugar a cambios en el tono del músculo esquelético y del músculo liso visceral y vascular. De este modo se presenta espasmo de la musculatura lisa visceral que se manifiesta con hipomotilidad del tracto gastrointestinal, genitourinario y constricción bronquial. El espasmo del músculo esquelético provoca contracturas que aumentan el dolor y generan inmovilidad. El espasmo vascular predomina a nivel arteriolar y puede causar isquemia en diferentes órganos, lo cual resulta en anoxia que acrecienta el dolor y causa nuevamente isquemia, provocando un así círculo vicioso (Pérez & Castañeda, 2012).

El médico veterinario tiene la obligación de participar en el alivio del dolor de sus pacientes, ya que existen consecuencias fisiopatológicas que derivan del estímulo doloroso no controlado. Dentro de los efectos perjudiciales a los diferentes sistemas orgánicos se encuentran:

- a. **Sistema cardiovascular:** el dolor y estrés quirúrgico generan aumento de la frecuencia cardíaca y presión arterial que determina un incremento en los requerimientos de oxígeno, y, por ende, probabilidad de que ocurra isquemia e infarto (Rabah, 2003). Posterior al paso de la información nociceptiva por la médula, el estímulo alcanza el tallo cerebral y algunas porciones del diencefalo, especialmente el tálamo y el hipotálamo, aquí se producen las respuestas supra segmentarias. La estimulación de los centros circulatorios incrementa la resistencia vascular sistémica y aumenta la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco (Pérez & Castañeda, 2012).
- b. **Sistema respiratorio:** por la estimulación adrenérgica en el sistema cardiovascular y por la disminución de aporte de O₂ se provoca una hipoxia generalizada, acidosis respiratoria y metabólica (Henke & Erhardt, 2004). Además, simultáneamente a la estimulación de los centros cardíacos, el dolor también estimula el centro respiratorio, lo que genera hiperventilación, que de mantenerse por algún tiempo deviene en hipoventilación. Y finalmente, se produce bronquio constricción refleja (Pérez & Castañeda, 2012).
- c. **Sistema inmunológico:** algunos mediadores del estrés se caracterizan por ser potentes inmunosupresores; por lo que, al no controlarse el dolor, el paciente desarrolla infecciones postoperatorias (Chapman et al., 2008).

Por lo tanto, el balance homeostático general del organismo se ve alterado provocando retraso en la cicatrización de heridas, periodos de hospitalización prolongados, aumento de morbilidad y mortalidad, etc (Cambridge et al., 2000).

2.6.1 Dolor en conejos

Los conejos que experimentan sensaciones dolorosas realizan movimientos de balanceo, cierre de ojos, deglución, disminución de la actividad física, lamen el área del cuerpo intervenida, apoyan el abdomen sobre el suelo, y experimentan movimientos rápidos del pelaje de la espalda o temores observados en cabeza u orejas (Pinho et al., 2020).

En la mayoría de los casos, los analgésicos son empleados en los conejos durante el periodo posoperatorio, o incluso no se aplica ningún tipo de fármaco de este tipo. A causa del manejo

anestésico complejo en esta especie animal, existen pocos estudios que permitan reconocer y evaluar el dolor (Miller et al., 2022). Asimismo, esto ha obstaculizado el identificar si verdaderamente los analgésicos empleados mitigan el dolor completamente según las dosis recomendadas en la literatura farmacológica.

2.7. Analgésicos utilizados en estrategias anestésicas en conejos

Actualmente, la analgesia multimodal perioperatoria es considerada la mejor práctica para el manejo del dolor en muchas especies domésticas como el perro y el gato. Sin embargo, como ha sido mencionado, en conejos su uso no es muy conocido y las dosis explicadas en la literatura no han sido investigadas a profundidad; teniendo como consecuencia una ineficiente mejoría con respecto al dolor (Portal Veterinaria, 2019).

2.7.1 Opioides

Los opioides son empleados como analgésicos para el dolor agudo y crónico. Se dice que su mecanismo de acción es mediado por la interacción con cuatro receptores específicos: *mu*, *delta*, *kappa* y *nociceptina*. Estos receptores se encuentran en la materia gris periacueductal del cerebro, médula espinal y en la periferia como en los plexos mientéricos digestivos y las articulaciones (Álvarez, 2005).

Álvarez (2005) menciona que este tipo fármacos son capaces de actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno varios receptores opioides. Esto implica que dos opioides pueden actuar en diferentes receptores, pero ejerciendo el mismo efecto como es la analgesia. Aunque todos son similares estructuralmente, al ser receptores de membrana acoplados a proteína G, tienen diferentes ligandos endógenos que producen acciones similares y otras distintas (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los receptores opioides.

Nomenclatura	<i>Mu</i>	<i>Delta</i>	<i>Kappa</i>	<i>Nociceptina</i>
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	β-endorfina, endomorfina	Enkefalinas (met y leu-enkefalina)	Dinorfina A	Nociceptina/orfanina FQ
Precursor	POMC (ACTH, MSH, β-lipotropina)	Proencefalina	Prodinorfina	Pronociceptina/orfanina FQ
Analgesia: -Supraespinal -Espinal -Periférica	+++ ++ ++	-- ++ --	-/ hiperalgesia + ++	Hiperalgesia

Depresión respiratoria	+++	++	--	+
Miosis	++	--	+	
Reducción motilidad digestiva	++	++	+	
Sedación	++	--	++	
Euforia	+++	--	--	
Disforia	--	--	+++	
Dependencia	+++	--	+	
Agonista	Morfina	Morfina	Pentazocina	Ro 64-6198
Antagonista	Naloxona	Naloxona	Naloxona	
POMC= proopiomelanocortina; ACTH= corticotropina; MSH= melanotropina				

Fuente: (Álvarez, 2005)

Los efectos del opio se conocen desde hace más de 5000 años a.C., donde esta planta era cultivada para ser empleada para fines religiosos y medicinales. Como tal, el opio contiene diversos alcaloides naturales como la codeína, tebaína, morfina, papaverina y noscapina (Harkouk et al., 2018) . Los opioides se pueden clasificar de acuerdo con su estructura química, siendo que actualmente se han producido numerosos compuestos semisintéticos por la modificación de la morfina y compuestos sintéticos (Tabla 2).

Tabla 2. Clasificación de los opioides

Origen del opioide	Propiedad	Actividad
Naturales	Agonistas puros	Fuerte
Morfina	Morfina	Morfina
Codeína	Fentanilo	Fentanilo
Tebaína	Hidromorfona	Hidromorfona
Noscapina		
Semisintéticos	Agonistas parciales	Intermedia
Heroína	Buprenorfina	Buprenorfina
Derivados de la tebaína		Nalbufina
Dihidromorfona		
Sintéticos	Agonista-antagonistas	Débil
Benzomorfanos	Pentazocina	Codeína
Fenilpiperidinas (fentanilo y derivados, petidina, meperidina)	Nalbufina	Dextropropoxifeno
Difenilpropilamina (metadona)		
	Actividad mixta^a	
	Petidina	
	Tramadol	
	Tapentadol	

^aActividad mixta: opioide que también tiene otro mecanismo de acción que explica su acción analgésica.

Fuente: (Harkouk et al., 2018)

En conejos, a pesar de que existen escasos estudios sobre la eficacia de los diferentes analgésicos disponibles en el mercado, se han formulado pequeñas recomendaciones sobre algunos de los opioides más usados, basadas en ensayos de laboratorio y clínicos, los cuales se describen a continuación (Aurelie, n.d.).

2.7.1.1 Butorfanol

Es un opioide agonista/antagonista mixto que posee una duración de acción intermedia. Es un antitusivo potente siendo también efectivo para aliviar el dolor leve y moderado con escasos efectos colaterales. Los efectos analgésicos de este fármaco se alcanzan a los 15 minutos y se extienden hasta 3 horas (Tennant, 2008).

2.7.1.1.1 Farmacocinética

Al ser administrado por VO o IM tiene una absorción completa, pero por su efecto de primer paso, solo el 1/6 del fármaco va a llegar a la circulación sistémica. Asimismo, se distribuye en grandes concentraciones en el hígado, riñones e intestino. Siendo metabolizado principalmente en el hígado a través de hidroxilación o conjugación. Este fármaco se une a las proteínas plasmáticas en un 80% atravesando la barrera placentaria (Sumano & Ocampo, 2006).

2.7.1.1.2 Farmacodinamia

Ejerce su actividad agonista a nivel de los receptores *kappa* y *sigma*, y su acción analgésica en el sistema límbico a nivel subcortical y espinal (Plumb & Pharm, 2010).

2.7.1.1.3 Efectos adversos

Su umbral de acción puede alargarse si es administrado en dosis altas a pacientes con disfunción renal o hepática. Se presenta cierto grado de depresión respiratoria como en el caso de la morfina; asimismo, puede provocar sedación, ataxia, anorexia y en casos raros diarrea (Tennant, 2008).

2.7.1.1.4 Posología en conejos

Como analgésico postoperatorio se emplea una dosis de 0,4mg/kg/4-6 horas SC (Plumb & Pharm, 2010).

2.7.1.2 Buprenorfina

Es un fármaco agonista/antagonista parcial que se emplea para el dolor moderado. Su inicio de acción es lento, a los 15-30 minutos después de su administración y con un efecto variable desde 3 hasta 8 horas. Al actuar como agonista parcial, va a antagonizar los efectos de los agonistas totales (morfina/petidina); sin embargo, sus efectos sedantes y eufóricos son menos marcados que los de la morfina (Lewis, 1985).

2.7.1.2.1 Farmacocinética

Se concentra en el hígado, cerebro y placenta con un 96% de unión a proteínas plasmáticas. Su proceso de metabolismo se realiza a nivel hepático a través de la N-desalquilación y glucuronidación; cuyos metabolitos serán excretados en heces y orina (Ramsey, 2018).

2.7.1.2.2 Farmacodinamia

Se considera un agonista/antagonista mixto con una gran afinidad por receptores *mu* y *kappa*. Siendo determinado principalmente por el agonismo parcial en los receptores *mu* con su cinética lenta en estos receptores. Es un fármaco 30 veces más potente que la morfina y que produce acciones similares a los opioides agonistas. Al parecer, la afinidad que tiene por estos receptores se da a nivel del sistema nervioso central, con ello se sustenta su acción prolongada (Plumb & Pharm, 2010).

2.7.1.2.3 Efectos adversos

En casos de dolor grave este fármaco no es eficaz, y si se pretende subir la dosis sólo se consigue disminuir la calidad de la analgesia. En ocasiones, suele provocar depresión respiratoria; por lo que es importante tener precaución en pacientes con esta función comprometida. Por otro lado, se debe tener cuidado en su uso en pacientes con hipotiroidismo, debilitados, enfermedad renal y sobre todo enfermedad hepática por el metabolismo que este fármaco prescribe (Tennant, 2008).

2.7.1.2.4 Posología en conejos

Se emplea una dosis de 0,05-0,1mg/kg IM, SC cada 6-12 horas (Tennant, 2008).

2.7.1.3 Tramadol

El tramadol es un fármaco agonista opiáceo sintético de acción central de los receptores *mu*, que ha adquirido renombre en el campo veterinario, gracias a su efectividad en la mitigación del dolor

y bajo costo, aunque su aplicación en conejos aún es limitada (Johnston, 2005). El sitio web MediRabbit.com (n.d.) menciona que el tramadol es uno de los analgésicos narcóticos más seguros para conejos a dosis de 5 mg/kg vía IV o SC y capaz de tratar el dolor moderado o crónico en conejos.

2.7.1.3.1 Farmacocinética

El tramadol es metabolizado en el hígado, principalmente por las vías de N- y O- desmetilación y posterior conjugación de los productos de la O-desmetilación con ácido glucurónico. La unión a proteínas es de alrededor del 20 % y es casi por completo excretado juntamente con sus metabolitos por vía renal (QUIMEFA, 2010).

2.7.1.3.2 Farmacodinamia

El tramadol actúa principalmente en el sistema nervioso central sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina, que ejercen su acción inhibiendo la transmisión del dolor a nivel medular (Portilla, 2020). En cuanto a su potencia, se reporta que es de 1/10 a 1/6 de la morfina; si hablamos de su concentración sérica efectiva es generalmente de 100-300 ng/ml. Incluso se ha reportado que la administración por vía oral suele ser igual de eficaz que al aplicarlo de manera parenteral, llegando a ser un aspecto positivo frente a otros analgésicos de acción central que tienen una pérdida considerable del efecto al ser administrado por vía oral (QUIMEFA, 2010).

2.7.1.3.3 Efectos adversos

En conejos es posible constatar que el tramadol, a dosis de hasta 15 mg/kg, no ejerce un efecto depresor sobre los sistemas respiratorio y cardiovascular (Vilcahuamán, 2018). Sin embargo, en el portal especializado MediRabbit.com (n.d.) se recalca que el uso de dosis superiores a los 10 mg/kg en conejos podría generar efectos indeseables muy fuertes como somnolencia y depresión del sistema nervioso central.

2.7.1.3.4 Posología en conejos

Küçük et al. (2005) indican en su estudio sobre farmacocinética del tramadol, que a dosis de 10-30 mg/kg este fármaco tiene un inicio de acción a los 5 minutos y una duración anti nociceptiva de 15 minutos. Con esto, se podría considerar que el uso del tramadol no sería efectivo frente a procedimientos quirúrgicos de mayor duración. Por lo cual, sería necesario considerar si al

aplicarlo en infusión continua se podría obtener un mejor manejo de la analgesia y limitar la sensación del dolor en conejos.

2.8. Evaluación del dolor en conejos

2.8.1 Escala de expresiones faciales

El Dr. Matthew Leach y su equipo de la Universidad de Newcastle, demostraron que posterior a un estímulo doloroso, es posible detectar cambios en la expresión facial de los conejos y otros animales de laboratorio. Por lo tanto, decidieron crear la “Escala de muecas o expresiones faciales del conejo” con el objetivo de considerar su uso en la evaluación clínica de estos animales. Esta escala mide cinco unidades de acción que aumentan en intensidad acorde al nivel de dolor percibido (ajuste orbital, aplanamiento de mejillas, forma de la fosa nasal, forma y posición de los bigotes y forma y posición de las orejas) (Keating et al., 2012). En consecuencia, el uso de esta escala concede la oportunidad de identificar los diferentes niveles de dolor que experimenta el conejo, con lo cual se podrían tomar las medidas pertinentes que ofrezcan un mejor bienestar a estos animales. Las unidades de acción descritas deben ser empleadas únicamente en animales despiertos y ser observados durante un corto período de tiempo para evitar anotar expresiones que no se relacionan directamente con el bienestar del animal (NC3Rs, 2022).

2.8.1.1 Puntuación

Cada unidad de acción facial que compone la escala se debe puntuar en una escala de intensidad de máximo 3 puntos, la cual describe si la expresión está ausente, moderadamente presente y obviamente presente. (Tabla 3).

Tabla 3. Puntuación acorde a la presencia de la expresión facial

Clave de codificación de la acción facial	Escala
No presente	0
Moderadamente presente	1
Obviamente presente	2

Fuente: (NC3Rs, 2022)

Con la ayuda del manual descrito por la NC3Rs (2022) es posible tener una guía visual sobre cómo se debe realizar la respectiva puntuación para evitar errores de interpretación.

a. Ajuste orbital

Se produce un cierre o estrechamiento del área orbital con una arruga visible alrededor del ojo (Figura 1).

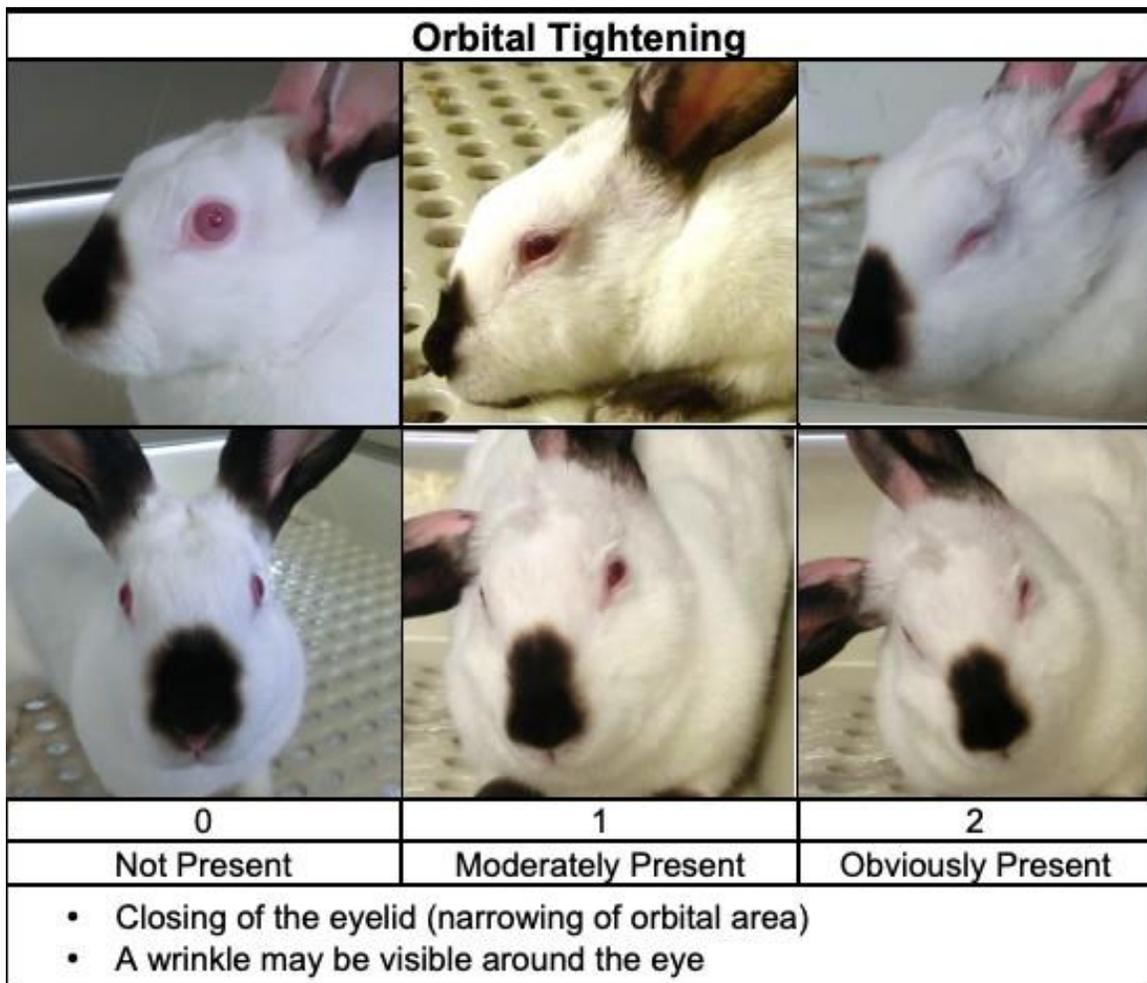


Fig. 1. Ajuste orbital.

Fuente: (NC3Rs, 2022)

b. Aplanamiento de mejillas

Las mejillas se ven con un hundimiento, el rostro se vuelve más anguloso y menos redondeado cuando la expresión está presente (Figura 2).

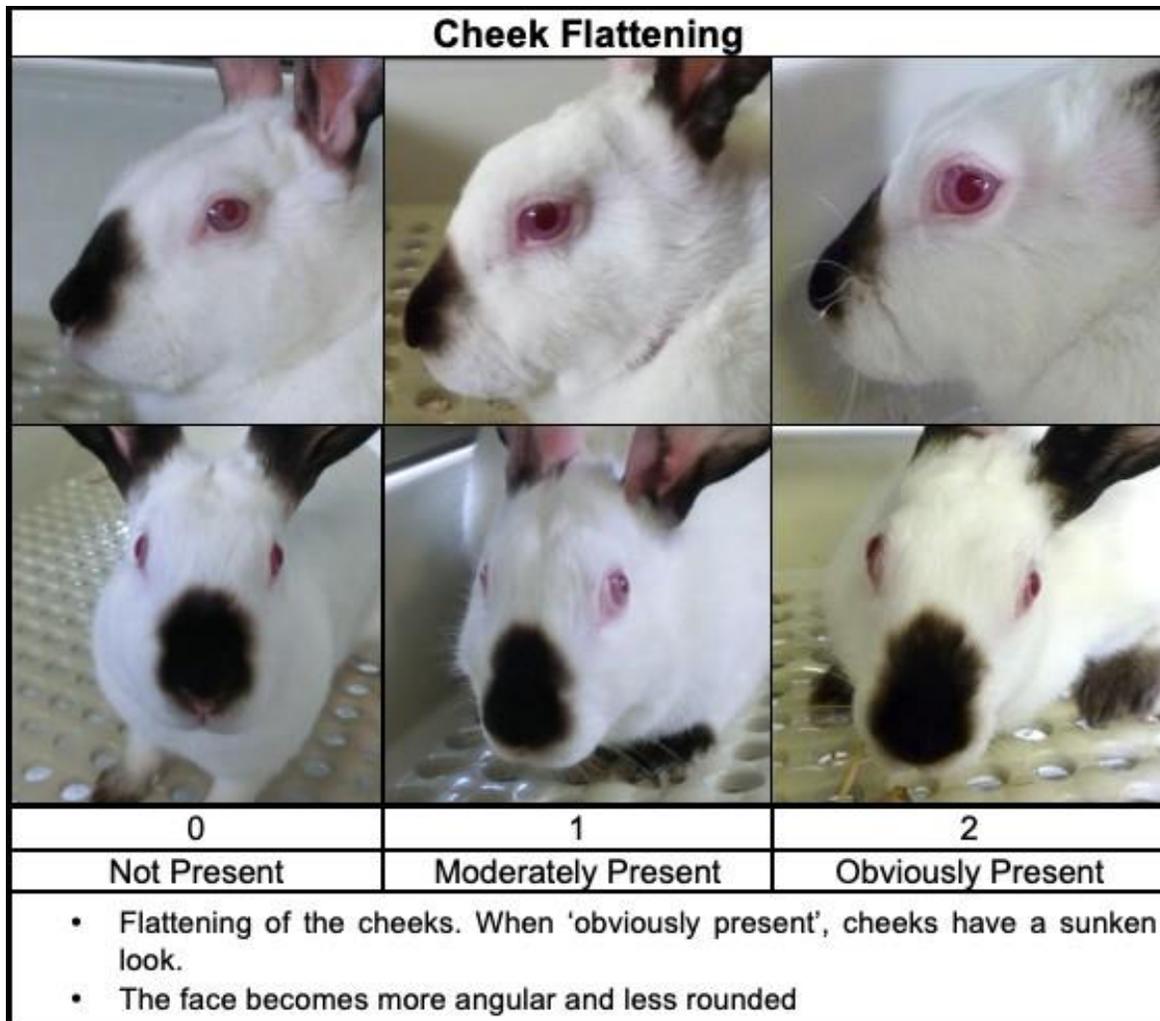


Fig. 2. Aplanamiento de mejillas.

Fuente: (NC3Rs, 2022)

c. Forma de la fosa nasal

Las narinas se dibujan de forma vertical formando una “V” en vez de una “U”. La punta de la nariz del conejo se dirige hacia el mentón (Figura 3).

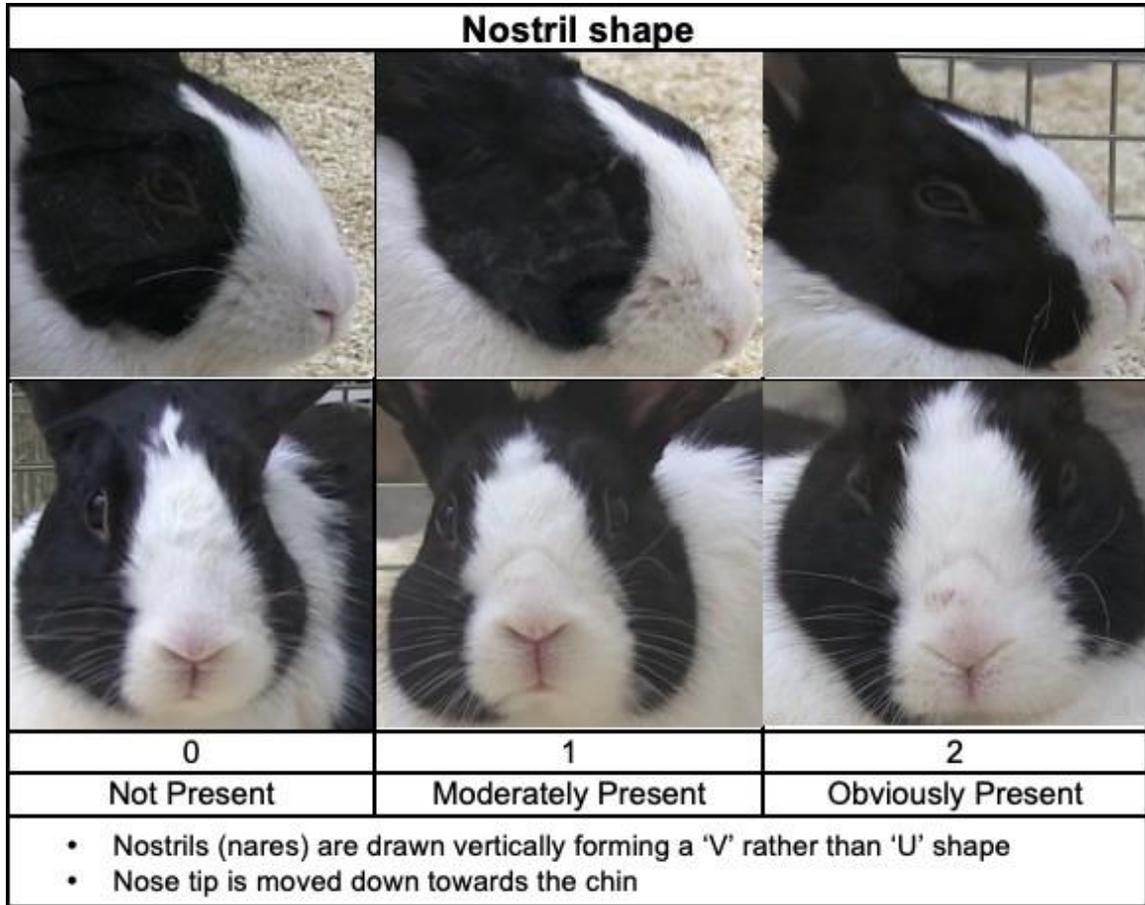


Fig. 3. Forma de la fosa nasal.

Fuente: (NC3Rs, 2022)

d. Forma y posición de los bigotes

Los bigotes se endurecen y pierden su curva natural y empiezan a ponerse de punta (Figura 4).

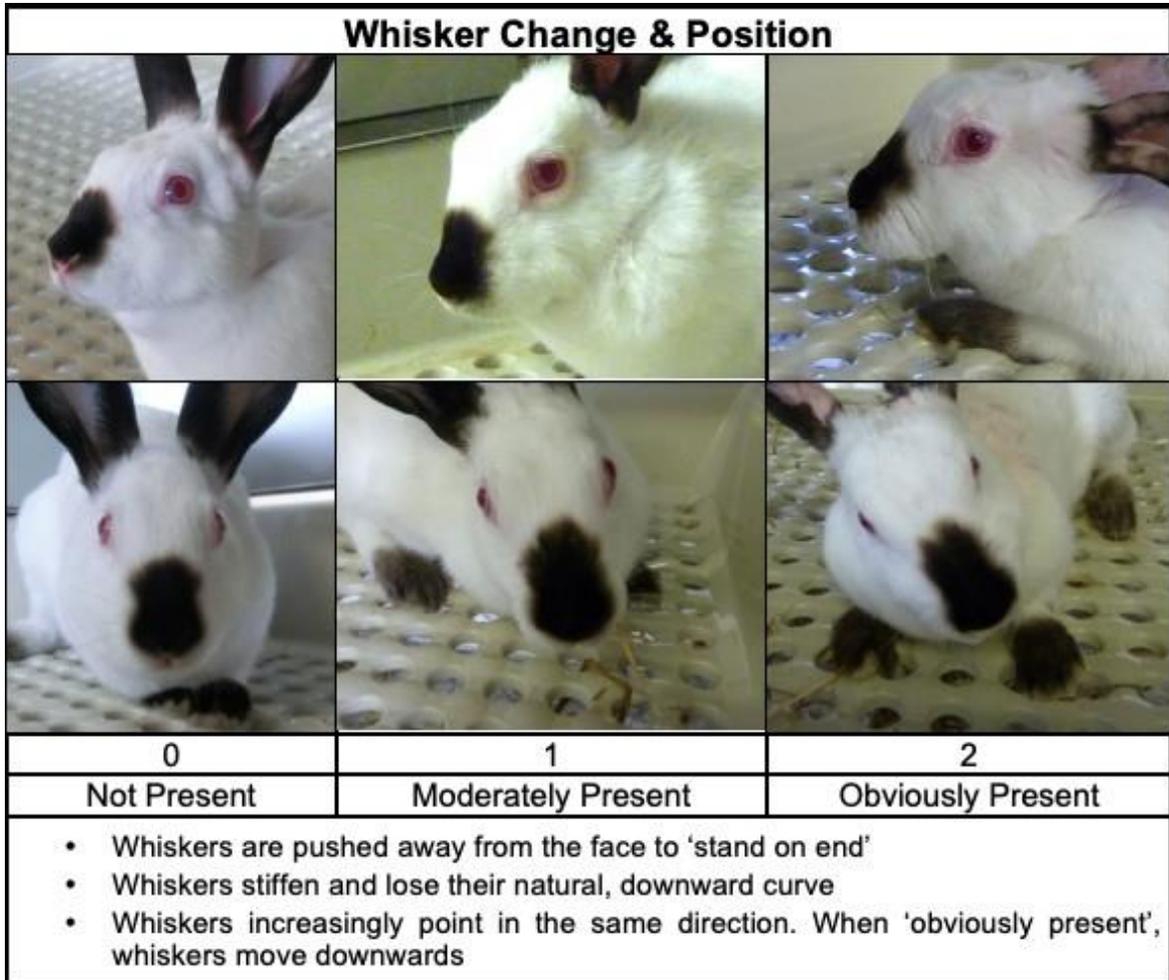


Fig. 4. Forma y posición de los bigotes.

Fuente: (NC3Rs, 2022)

e. Forma y posición de las orejas

Las orejas adquieren una forma plegada y pueden mantenerse cerca de los lados o parte posterior del cuerpo (Figura 5).

Ear Shape & Position		
		
		
0	1	2
Not Present	Moderately Present	Obviously Present
<ul style="list-style-type: none"> • Ears become more tightly folded / curled (more cylindrical) in shape • Ears rotate from facing towards the source of sound to facing towards the hindquarters • Ears may be held closer to the back or sides of the body 		

Fig. 5. Forma y posición de las orejas.

Fuente: (NC3Rs, 2022)

2.8.2 Cortisol y glicemia

El cortisol, también llamado hidrocortisona, es un glucocorticoide producido a partir del colesterol en la zona fascicular de las cortezas de las glándulas suprarrenales; es liberado por la acción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, integrado por las hormonas CRH, ACTH y glándulas suprarrenales como órgano diana respectivamente. Los glucocorticoides juntamente con las hormonas producidas por la zona medular de las glándulas suprarrenales conforman un grupo hormonal que permite al organismo acoplarse a situaciones ambientales contraproducentes (por ejemplo, el estrés); además de ser importantes en la regulación de todos los aspectos metabólicos, de forma directa o interaccionando con otras hormonas (Klein, 2014).

Uno de los efectos específicos sobresalientes de los glucocorticoides es la estimulación de la gluconeogénesis hepática, que consiste en la conversión de los aminoácidos en hidratos de carbono. El resultado final es el aumento del glucógeno hepático y una tendencia a elevar los niveles de glucosa en la sangre (Klein, 2014). En conejos los niveles referenciales de glucosa van desde los 75 hasta 155 mg/dl (Washington & van Hoosier, 2012). La secreción del cortisol en conejos mantenidos en ambientes controlados sigue un ritmo circadiano que llega a su pico en la tarde y se restablece su valor más bajo 6:00 de la mañana (Szeto et al., 2004).

La corticosterona posee acciones similares a la del cortisol, también es producida por la corteza suprarrenal y es un glucocorticoide importante en algunas especies, incluidos los roedores en los que no se produce cortisol por la falta de la enzima C17-hidroxilasa (Eurovet Veterinaria, 2018); sin embargo, en el caso de conejos ocurre lo contrario a lo visto en roedores, debido a que el principal glucocorticoide producido por las glándulas suprarrenales es el cortisol con concentraciones referenciales de 2,6-3,8 µg/dl (Washington & van Hoosier, 2012).

3. Materiales y métodos

3.1 Materiales

3.1.1 Materiales biológicos

Veintiún conejos machos de raza Cabeza de León.

3.1.2 Materiales físicos

1. Balanza
2. Jeringuillas de 1ml
3. Jeringuillas de 3ml
4. Esparadrapo
5. Tanque de oxígeno
6. Algodón
7. Catlones N° 24G
8. Rasuradora
9. Equipos de venoclisis
10. NaCl al 0,9% de 500ml
11. Gasas estériles y no estériles
12. Mesa mayo
13. Equipo quirúrgico (pinzas de campo Backhaus, mango de bisturí N°3, tijera Mayo, pinzas hemostáticas Kelly, portaagujas de Mayo-Hegar, pinza anatómica con dientes)
14. Campos estériles
15. Hojas de bisturí
16. Guantes estériles
17. Batas con toallas estériles
18. Gorros y cubre bocas
19. Suturas absorbibles de ácido poliglicólico 2-0
20. Estetoscopio
21. Termómetro
22. Cronómetro
23. Calculadora
24. Bomba de infusión
25. Pulsioxímetro
26. Bolsas con agua caliente
27. Tubos vacutainer rojos de 1ml
28. Cooler
29. Glucómetro (Accu-Chek Instant®, Suiza)
30. Analizador de inmunoensayo de fluorescencia (DRI-CHEM IMMUNO AU10V®, Fujifilm, España)

3.1.3 Materiales químicos y farmacológicos

1. Alcohol
2. Agua oxigenada
3. Clorhexidina
4. Ketamina 100mg/ml
5. Dexmedetomidina 0,5mg/ml

6. Propofol 20mg/ml
7. Tramadol 100mg/2ml
8. Doxapram 2%
9. Atropina 1g/100ml
10. Meloxicam 5mg/ml

3.2 Métodos

3.2.1 Área geográfica del estudio

La presente investigación se realizó en la Clínica Veterinaria ETOVET, localizada en la provincia del Azuay, situada al suroeste de la ciudad de Cuenca en las calles Carlos V y Primero de Mayo, latitud -2.913459189267924, longitud -79.01374575782104 y a una altura de 2540 msnm (Figura 6). Las muestras sanguíneas para medir cortisol fueron procesadas en el Laboratorio Clínico de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de Cuenca.



Fig. 6. Mapa satelital, ubicación geográfica Clínica Veterinaria ETOVET.

Fuente: Google Earth (2022).

3.2.2 Diseño experimental

La presente investigación evaluó el efecto analgésico intra y postoperatorio del tramadol administrado en dosis única o en infusión continua en conejos. Se consideraron como unidades experimentales a 21 conejos machos clínicamente sanos; los pacientes fueron asignados aleatoriamente a 3 tratamientos (n=7 conejos / tratamiento) independientes para recibir o no tramadol a dosis específicas.

- **T1=** Grupo Control (no recibieron tramadol)
- **T2=** Dosis prequirúrgica de 5mg/kg/IV de acuerdo a lo sugerido por Pérez-Rivero & Rendón-Franco, (2014)
- **T3=** Dosis carga de 2mg/kg/IV y una infusión continua de 0,022 mg/kg/min (Fajardo et al., 2012).

El efecto del tramadol fue valorado en las concentraciones de glucosa y cortisol antes y después de la cirugía. Asimismo, intraquirúrgicamente se evaluó la FC y FR a los 0, 5, 10 y 15 minutos del inicio de la cirugía; mientras que postquirúrgicamente se evaluaron la FC y FR y las expresiones faciales a los 0 (término de la cirugía), 30, 60 y 90 minutos.

3.2.3 Preparación de los pacientes

Se seleccionó un total de 21 conejos machos aparentemente sanos, de edad media de 5±1 meses, con peso de entre 1 y 1,5 kg, de raza Cabeza de León, todos procedentes de un mismo criadero. Estos animales fueron expuestos a un periodo de adaptación de 1 mes que incluyó la manipulación y sujeción de cada animal, realizando la medición de frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tiempo de llenado capilar y temperatura con el método estímulo-refuerzo positivo (Heidenreich, 2012). Esto con el objetivo de que los conejos se adaptasen al proceso de manipulación y los resultados del estudio no se vieran alterados, debido a que se estresan fácilmente (Anexo 1).

Luego del periodo de adaptación los animales fueron preparados para la orquiectomía. Previo al procedimiento, a cada conejo se le realizó un examen físico general para confirmar su óptimo estado de salud. En este estudio, las cirugías se realizaron entre las 09:00 y 12:00 de la mañana para asegurar que no hubiesen sesgos en los resultados debido a la influencia del ciclo circadiano sobre los niveles de cortisol (Szeto et al., 2004).

3.2.3 Procedimiento quirúrgico y monitorización analgésica

Los conejos de los 3 tratamientos recibieron la misma estrategia anestésica, la cual se describe a continuación:

- a. Premedicación:** dexmedetomidina a dosis de 0,05 mg/kg/IM y ketamina a dosis de 10mg/kg/IM (Ramsey, 2018).
- b. Inducción y mantenimiento:** propofol a dosis de 2mg/kg/IV (Ramsey, 2018)

El procedimiento inició con la premedicación al administrarse dexmedetomidina (0,05 mg/kg/IM) y 10 minutos después, ketamina (10mg/kg/IM) para facilitar el manejo y la colocación de un cateter N° 24G en la vena cefálica de los pacientes (Anexo 2). A continuación, el paciente fue inducido con la ayuda del propofol (2mg/kg/IV) e inmediatamente oxigenado con una máscara de oxígeno. Luego se realizó la tricotomía y el embrocado de la zona quirúrgica (Anexo 3). Posteriormente, se procedió a tomar las muestras de sangre para el análisis de glucosa y cortisol. Se extrajo 0,5 ml de sangre de la vena marginal de la oreja, que fue colocada en un tubo vacutainer rojo para su conservación; adicionalmente, se empleó una gota de sangre para determinar la concentración de glucosa en sangre con un glucómetro Accu-Chek (Anexo 4). Las muestras sanguíneas fueron enviadas al Laboratorio Clínico de la Facultad de Ciencias Agropecuarias de la Universidad de Cuenca para la cuantificación de los niveles de cortisol por inmunoensayo de fluorescencia. Finalmente, se aplicó a cada grupo la dosis de tramadol correspondiente (Anexo 5) y se realizó la monitorización anestésica regular, haciendo hincapié en la medición de las frecuencias cardíaca (FC) y respiratoria (FR) con el propósito de monitorizar la percepción de dolor (Anexo 6).

La técnica quirúrgica aplicada fue el abordaje escrotal-cerrado siguiendo el procedimiento descrito por Capello (2005), que consistió en:

1. Se realizó una incisión en la piel del saco escrotal.
2. El tejido subcutáneo se seccionó por disección roma hasta exponer el proceso vaginal. La disección se extendió hasta el polo caudal y alrededor de la cara dorsal del testículo.
3. El proceso vaginal, que contiene el testículo y el cordón espermático, se expuso por completo.
4. El proceso vaginal se ligó lo más proximal posible. Para ligar el paquete vascular del cordón espermático se utilizó el nudo Cirujano Simple.
5. Se seccionó el cordón espermático cubierto por el proceso vaginal y se extirpó todo el testículo.
6. La simple aposición de los márgenes de la incisión de la piel por sutura discontinua simple fue suficiente para una cicatrización adecuada.

Durante la cirugía (orquiectomía), el paciente permaneció con oxigenación constante y con el mantenimiento anestésico con propofol a dosis-reacción en caso de ser necesario.

3.2.4 Evaluación posquirúrgica del efecto analgésico

Una vez concluida la cirugía, antes que el paciente despertara, se volvió a realizar el mismo procedimiento anteriormente mencionado para la medición de glucosa y cortisol. Luego, el paciente fue trasladado a una zona tranquila para realizar la monitorización analgésica posquirúrgica (Anexo 7). Es importante recalcar que las mediciones postquirúrgicas fueron tomadas por la persona encargada del proceso previo de adaptación, con la finalidad de mantener tranquilos a los animales y evitar alteraciones en sus constantes fisiológicas por la presencia de un evaluador extraño.

Las unidades de expresión facial fueron evaluadas por medio de la “Escala de expresiones faciales del conejo” en la etapa postquirúrgica (Figura 7). Esta escala describe cinco unidades de acción que se puntuaron acorde a la intensidad de dolor observada. La puntuación según lo descrito va acorde a si la unidad de acción está o no presente: **0 = no presente, 1 = moderadamente presente y 2 = obviamente presente**. (Keating et al., 2012). Al sumar los puntajes obtenidos se obtuvo como resultado una puntuación que indica el grado de dolor experimentado por el paciente: **0-1 = sin dolor, 2-4 = malestar, 5-7 = dolor moderado, 8-10 = dolor severo** (Banchi et al., 2020). Con ello se consideró que, un puntaje superior a 5 nos indicó que el animal estaba experimentando dolor (Shaw et al., 2020).

Seguido a cada valoración de la tabla de expresiones faciales, se midieron la frecuencia cardiaca y respiratoria con el objetivo de monitorizar sus cambios y determinar la relación inmediata que existe con la percepción del dolor. Primero se efectuó la monitorización de la frecuencia respiratoria a distancia, contabilizando los movimientos costo-abdominales observables. Finalmente, la frecuencia cardiaca se obtuvo por auscultación directa con el estetoscopio una vez que el conejo se sentía tranquilo en las manos de su cuidador (Anexo 8 y 9).



National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research



Newcastle University

The Rabbit Grimace Scale

Research has demonstrated that changes in facial expression provide a means of assessing pain in rabbits.

The specific facial action units shown below comprise the Rabbit Grimace Scale. These action units increase in intensity in response to post-procedural pain and can form part of a clinical assessment alongside other validated indices of pain.

The action units should only be used in awake animals. Each animal should be observed for a short period of time to avoid scoring brief changes in facial expression that are unrelated to the animal's welfare.

	Action units		
	Not present "0"	Moderately present "1"	Obviously present "2"
Orbital tightening <ul style="list-style-type: none"> Closing of the eyelid (narrowing of orbital area) A wrinkle may be visible around the eye 			
Cheek flattening <ul style="list-style-type: none"> Flattening of the cheeks. When 'obviously present', cheeks have a sunken look. The face becomes more angular and less rounded 			
Nostril shape <ul style="list-style-type: none"> Nostrils (nares) are drawn vertically forming a 'V' rather than 'U' shape Nose tip is moved down towards the chin 			
Whisker shape and position <ul style="list-style-type: none"> Whiskers are pushed away from the face to 'stand on end' Whiskers stiffen and lose their natural, downward curve Whiskers increasingly point in the same direction. When 'obviously present', whiskers move downwards 			
Ear shape and position <ul style="list-style-type: none"> Ears become more tightly folded / curled (more cylindrical) in shape Ears rotate from facing towards the source of sound to facing towards the hindquarters Ears may be held closer to the back or sides of the body 			

Read the original paper: Keating SCJ, Thomas AA, Flecknell PA, Leach MC (2012) Evaluation of EMLA cream for preventing pain during tattooing of rabbits: Changes in physiological, behavioural and facial expression responses. PLOS ONE 7(9): e44437. doi:10.1371/journal.pone.0044437

For guidance on using the Rabbit Grimace Scale, additional images of each action unit, research papers that underpin this technique, and for grimace scales in other species, visit: www.nc3rs.org.uk/grimacescales

To request copies of this poster, please email: enquiries@nc3rs.org.uk
The NC3Rs provides a range of 3Rs resources at www.nc3rs.org.uk/resources
Images kindly provided by Dr Matthew Leach, Newcastle University

The Rabbit Grimace Scale would not have been developed without the continuing work of the Pain and Animal Welfare Sciences Group (PAWS) at Newcastle University

Fig. 7. Escala de expresiones faciales del conejo.

Fuente: (NC3Rs, 2022)

3.3 Análisis estadístico

Se aplicó un diseño completamente al azar (DCA). Los datos recolectados fueron tabulados en hojas de cálculo Excel y analizados en el software STATISTICA 64 para Windows, versión 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK, EE, UU). Previo a los análisis estadísticos, la variable cortisol fue transformada al *Log 10* debido que los datos no siguieron una distribución normal según la prueba de normalidad mediante Shapiro-Wilks. Los efectos del tramadol administrado en los diferentes tratamientos sobre los niveles plasmáticos de cortisol y glucosa antes y después de la intervención quirúrgica fueron comparados mediante ANOVA de una vía utilizando el procedimiento GLM (modelo lineal general) y las medias comparadas con la prueba de Tukey. Además, los efectos de los tratamientos de tramadol, los tiempos de medición intraoperatorio (0, 5, 10 y 15 min) y postoperatorio (0, 30, 60 y 90 min), así como su interacción en las FC, FR y expresiones faciales (RbtGS) se compararon mediante ANOVA de medidas repetidas utilizando el procedimiento GLM (modelo lineal general) y las medias comparadas con la prueba de Tukey. Los resultados están expresados como media \pm error estándar de la media (EEM). La significación se consideró en $P < 0,05$ y la tendencia estadística entre $P > 0,05$ y $P < 0,10$.

4. Resultados

4.1 Evaluación de los niveles de cortisol y glucosa

Las concentraciones séricas de cortisol y glucosa de los diferentes tratamientos de tramadol, antes y después de las intervenciones quirúrgicas se representan en las Figuras 8 – 11.

En el análisis se evidenció que la concentración de cortisol en los tratamientos con tramadol tanto en dosis única como en infusión continua fueron significativamente menores ($P < 0,001$) que su contraparte control ($2,8 \pm 0,6 \mu\text{g/dl}$ y $1,7 \pm 0,6 \mu\text{g/dl}$ frente a $7,6 \pm 0,6 \mu\text{g/dl}$, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos de tramadol administrados como dosis única o por infusión continua (Figura 8).

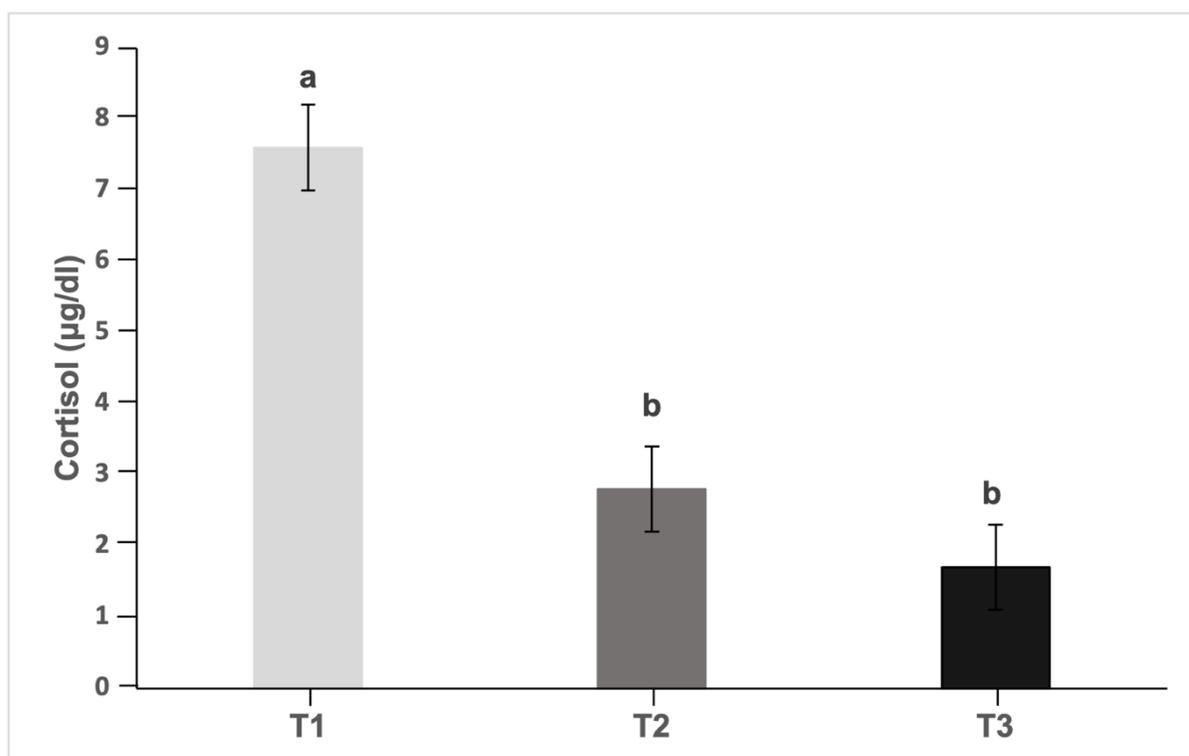


Fig. 8. Concentración sérica de cortisol en conejos sometidos a orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control. Letras diferentes entre tratamientos difieren ($P < 0,001$).

El análisis prequirúrgico de las concentraciones de cortisol de conejos intervenidos con diferentes tratamientos de tramadol evidenció que, la concentración de cortisol del tratamiento infusión continua fue significativamente menor ($P < 0,05$) que el tratamiento control ($1,53 \pm 0,1 \mu\text{g/dl}$ frente a $6,26 \pm 1,5 \mu\text{g/dl}$, respectivamente). En el análisis postquirúrgico, sin embargo, ambos

tratamientos de tramadol (dosis única e infusión continua) mostraron menores concentraciones de cortisol ($P < 0,01$) que el tratamiento control ($2,58 \pm 0,6 \mu\text{g/dl}$ y $1,96 \pm 0,2 \mu\text{g/dl}$ frente a $8,97 \pm 1,3 \mu\text{g/dl}$, respectivamente) (Figura 9). Estos resultados indican que los conejos que recibieron tramadol, sin importar el modo de administración, tuvieron niveles de cortisol significativamente más bajos al finalizar la cirugía.

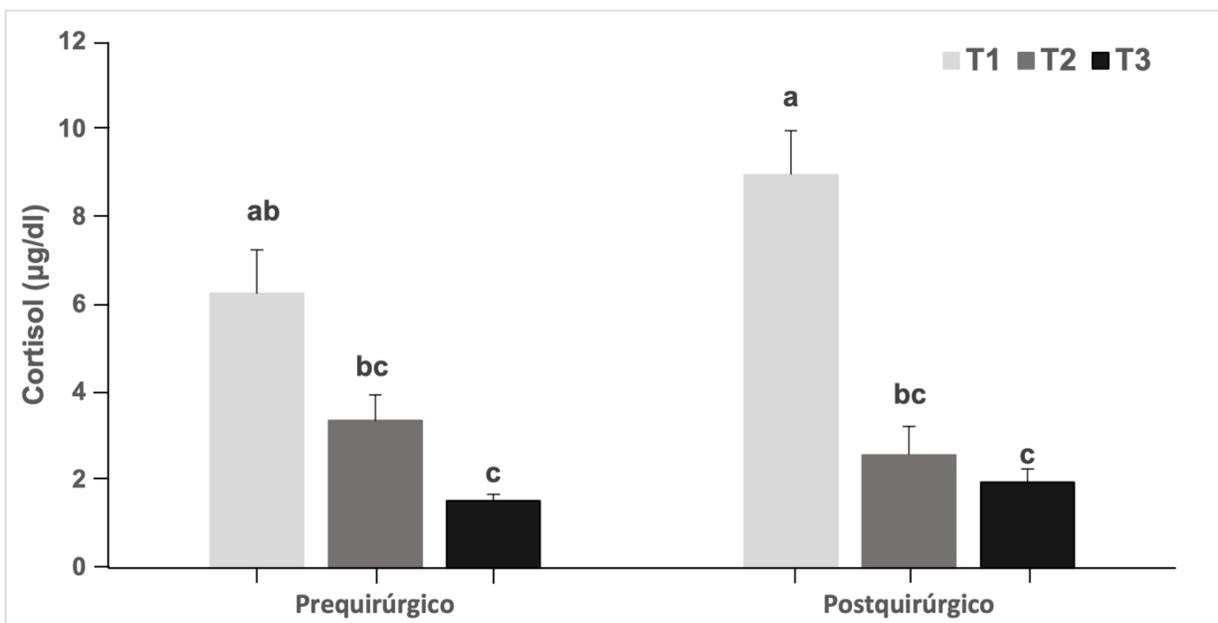


Fig. 9. Concentraciones séricas prequirúrgicas y postquirúrgicas de cortisol en conejos sometidos orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control. Letras diferentes entre tratamientos para un mismo muestreo difieren (a – b – c $P < 0,05$; a – c $P < 0,01$).

En el análisis de la concentración de glucosa los valores no difirieron entre los tratamientos de tramadol, ni en las concentraciones totales (T1= $131,9 \pm 9,4 \text{ mg/dl}$; T2= $133,0 \pm 9,4 \text{ mg/dl}$; T3= $150,9 \pm 9,4 \text{ mg/dl}$, Figura 10) ni en los valores prequirúrgicos y postquirúrgicos (Figura 11).

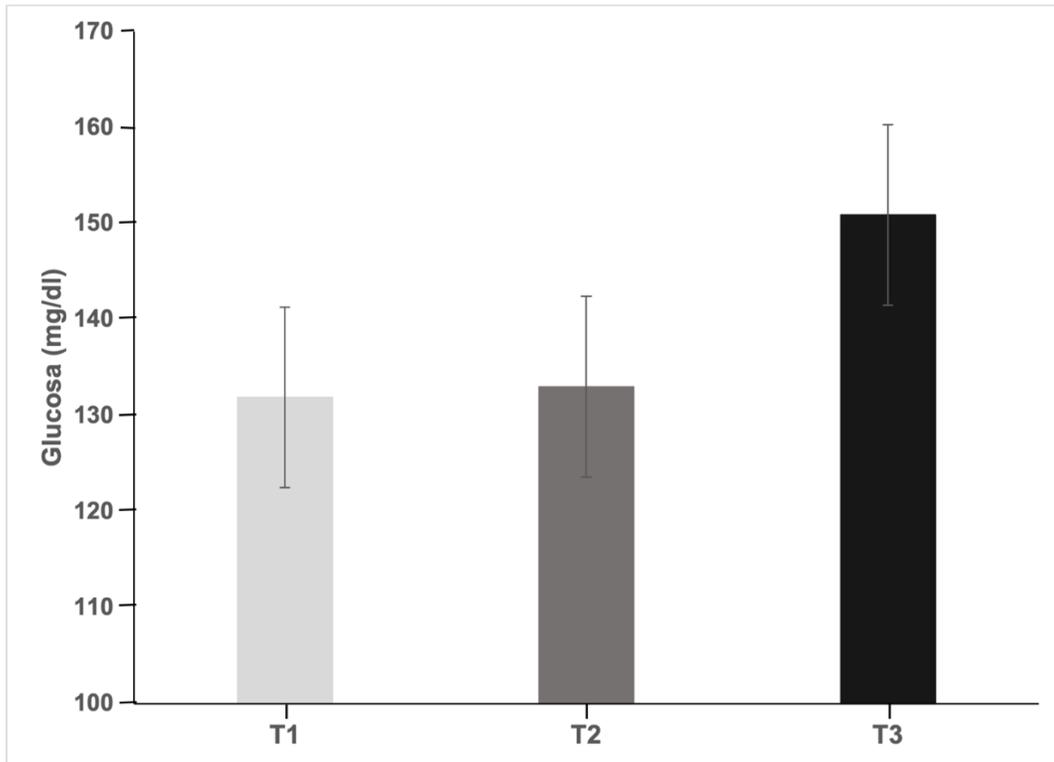


Fig. 10. Concentración sérica de glucosa en conejos sometidos a orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control.

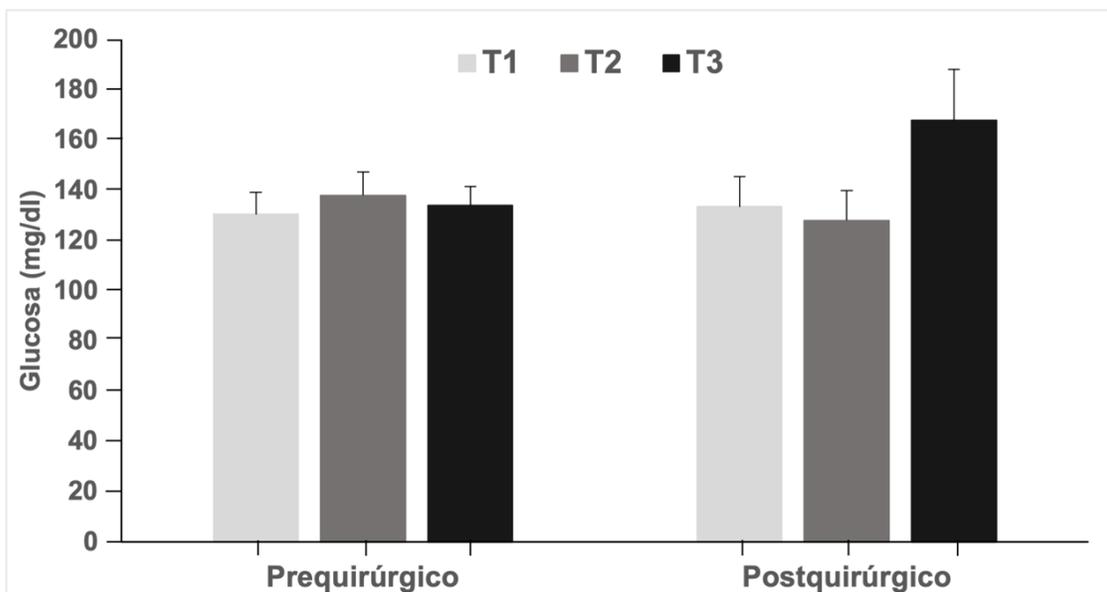


Fig. 11 Concentraciones séricas prequirúrgicas y postquirúrgicas de glucosa en conejos sometidos orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control.

4.2 Evaluación de la frecuencia cardíaca y respiratoria

Los valores de frecuencia cardíaca (FC) y respiratoria (FR) de los diferentes tratamientos de tramadol, antes y después de las intervenciones quirúrgicas se representan en las Figuras 12 – 15.

En el análisis total de la frecuencia cardíaca se evidenció que los latidos/minuto (lpm) en el tratamiento dosis única fueron significativamente menores ($P < 0,05$) al tratamiento control ($159 \pm 3,06$ lpm frente a $170 \pm 3,06$ lpm, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas entre el tratamiento infusión continua ($166 \pm 3,06$ lpm) y los otros tratamientos (Figura 12).

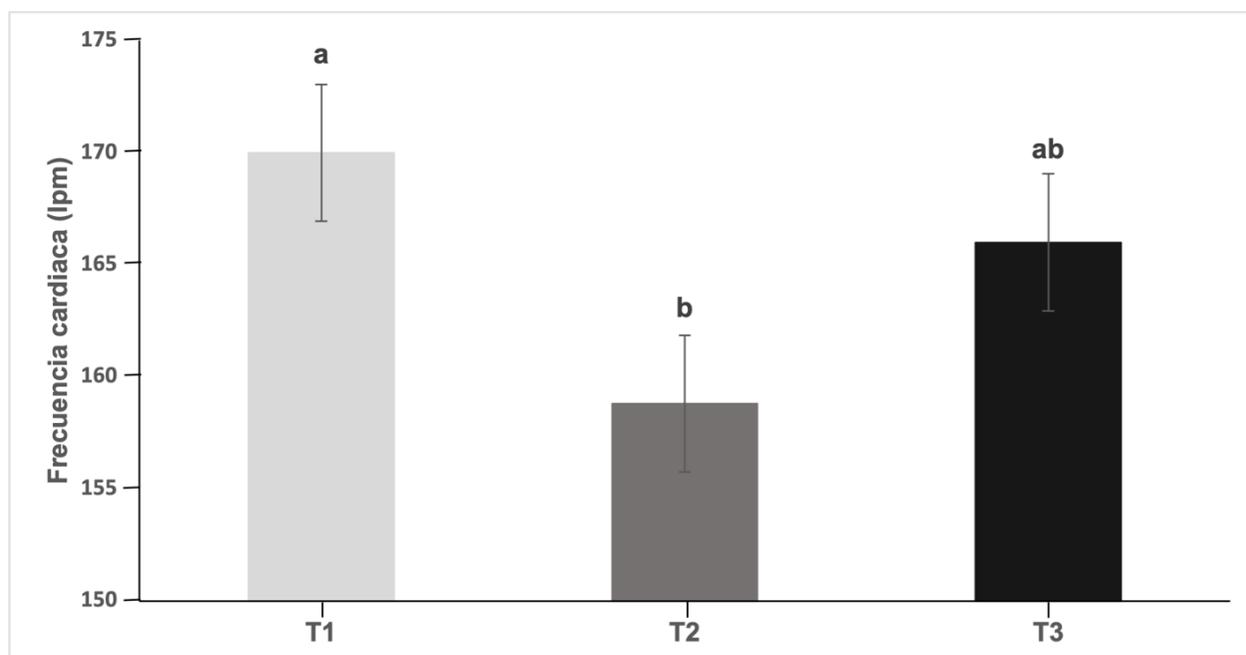


Fig. 12. Frecuencia cardíaca en conejos sometidos a orquiectomía y tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control. Letras diferentes entre tratamientos difieren ($a - b P < 0,05$).

En la evaluación intraquirúrgica de las frecuencias cardíacas de conejos intervenidos con diferentes tratamientos de tramadol se observó que en el minuto 5, la frecuencia cardíaca fue significativamente menor ($P < 0,05$) en el tratamiento infusión continua frente al tratamiento control ($152 \pm 5,8$ lpm; $184 \pm 5,8$ lpm, respectivamente); el tratamiento dosis única ($167 \pm 5,8$ lpm) no presentó diferencias significativas con ningún tratamiento en este muestreo. Por otra parte, en el minuto 15 intraquirúrgico se observó que las frecuencias cardíacas de los tratamientos con tramadol fueron menores ($P \leq 0,06$) que el control (T2= $160 \pm 8,1$ lpm y T3=

161 ± 8,1 lpm frente a T1= 188 ± 8,1 lpm). En la evaluación postquirúrgica de la frecuencia cardíaca no se evidenciaron diferencias estadísticas entre tratamientos en las diferentes mediciones realizadas (Figura 13).

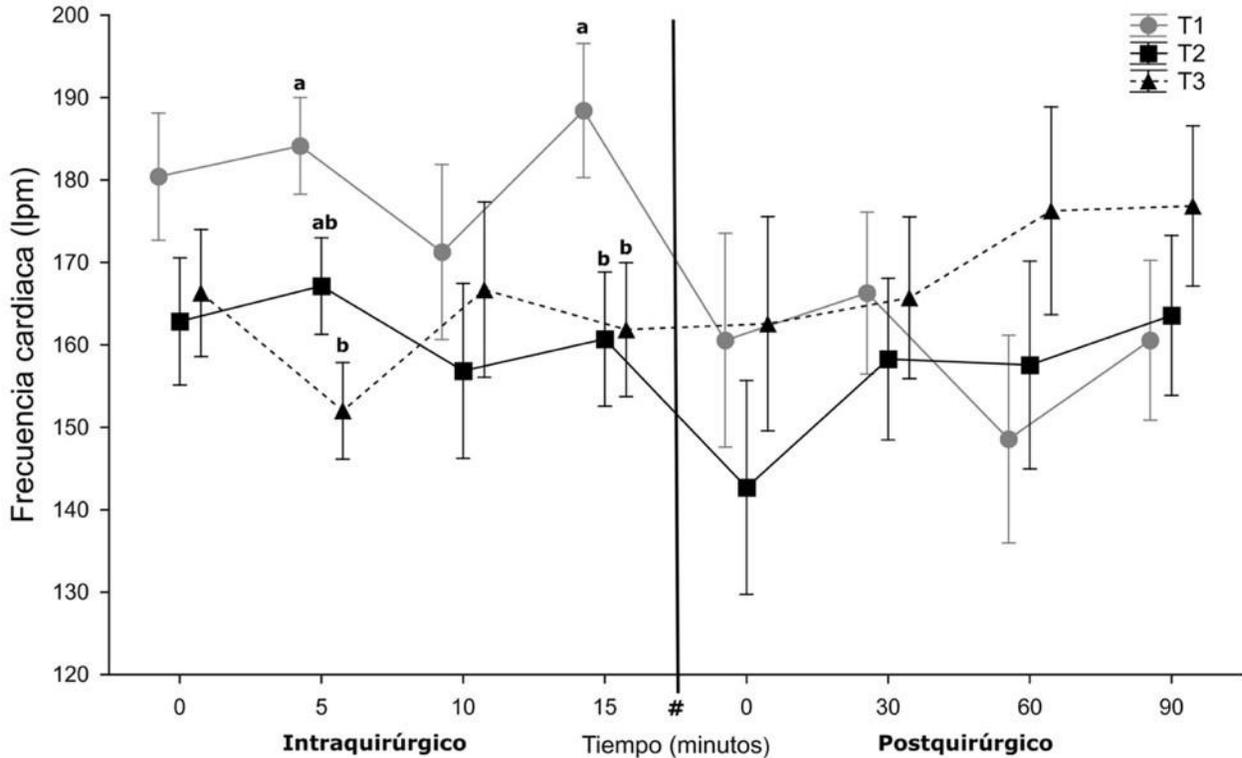


Fig. 13. Frecuencia cardíaca intraquirúrgica y postquirúrgica en conejos sometidos orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control. Letras diferentes entre tratamientos para un mismo muestreo difieren (a – b $P < 0,05$) o expresan tendencia estadística (a – b $P \leq 0,06$). “#” simboliza al periodo de recuperación anestésica del paciente.

El análisis de la frecuencia respiratoria evidenció que los tratamientos con tramadol, tanto en dosis única como infusión continua, fueron significativamente menores ($P < 0,01$) que su contraparte control ($93 \pm 3,8$ rpm y $100 \pm 3,8$ rpm frente a $116 \pm 3,8$ rpm, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas ($P > 0,05$) entre los tratamientos de tramadol administrados como dosis única o por infusión continua (Figura 14).

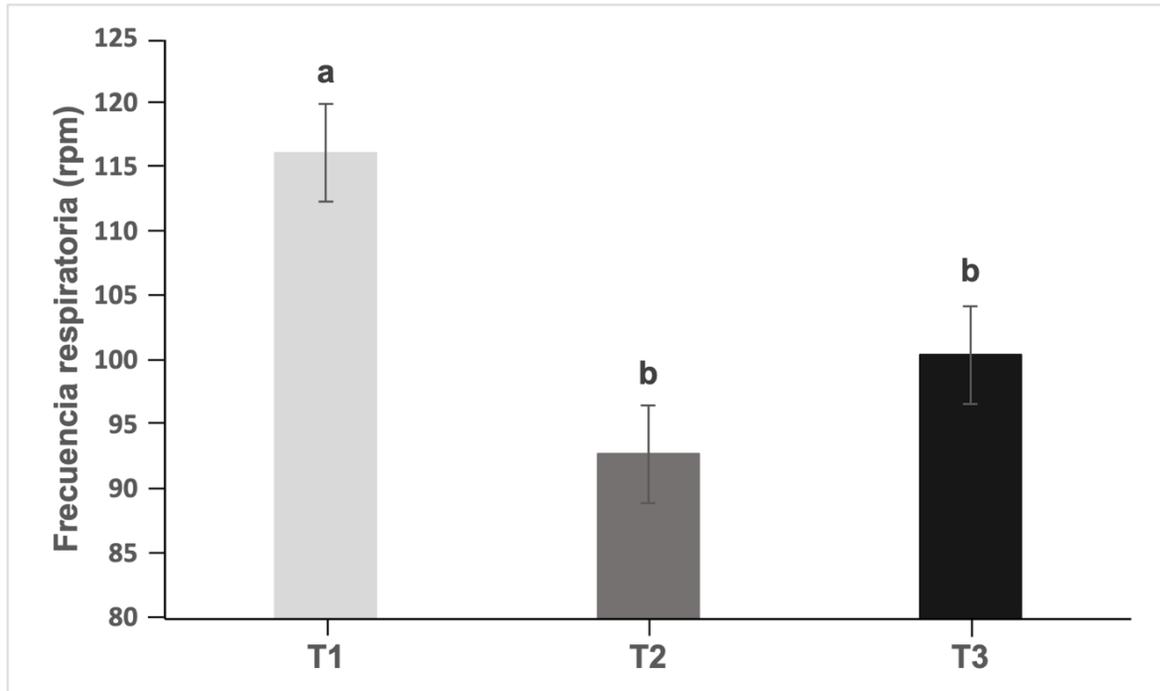


Fig. 14. Frecuencia respiratoria en conejos sometidos a orquiectomía y tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control. Letras diferentes entre tratamientos difieren ($a - b P < 0,01$).

En la evaluación intraquirúrgica de la frecuencia respiratoria de conejos intervenidos con diferentes tratamientos de tramadol se observó que en el minuto 10 las respiraciones/minuto (rpm) tendieron a ser significativamente menores ($P < 0,08$) al comparar el tratamiento de dosis única frente a los tratamientos control e infusión continua ($80 \pm 12,7$ rpm frente a $112 \pm 11,6$ rpm y $111 \pm 9,4$ rpm, respectivamente). Por otra parte, en el minuto 15 intraquirúrgico la frecuencia respiratoria de los conejos tratados con dosis única de tramadol fue menor que el control ($P < 0,05$) y que el tratamiento de infusión continua ($P < 0,08$) ($73 \pm 11,8$ rpm frente a $108 \pm 12,3$ rpm y $103,7 \pm 7,9$ rpm, respectivamente); además, no existieron diferencias estadísticas entre el control y el tratamiento infusión continua en este muestreo. En la evaluación postquirúrgica de la frecuencia respiratoria no se evidenciaron diferencias estadísticas entre tratamientos en las diferentes mediciones realizadas (Figura 15).

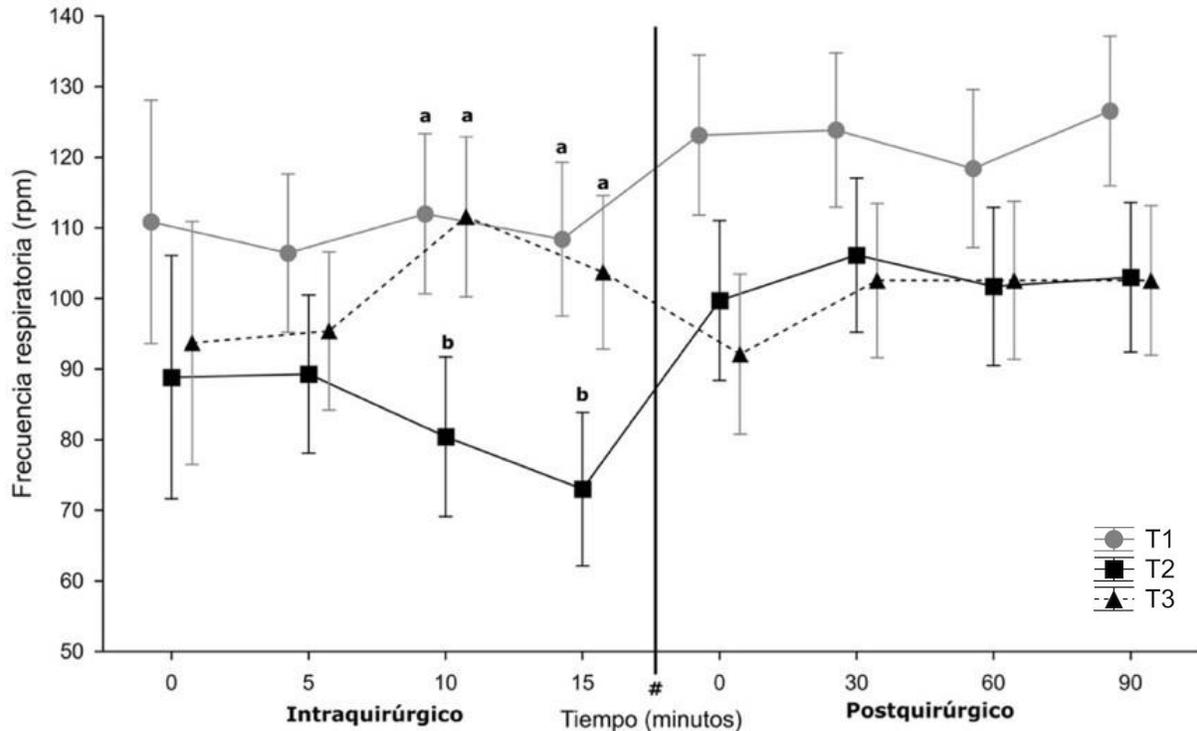


Fig. 15. *Frecuencia respiratoria* intraquirúrgica y postquirúrgica en conejos sometidos orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control. Letras diferentes entre tratamientos para un mismo muestreo difieren ($a - b P < 0,05$) o expresan tendencia estadística ($a - b P \leq 0,08$). “#” simboliza al periodo de recuperación anestésica del paciente.

4.3 Evaluación del efecto analgésico del tramadol según la Escala de expresiones faciales del conejo

Los valores de la Escala de expresiones faciales del conejo (RbtGS) de los diferentes tratamientos de tramadol, después de las intervenciones quirúrgicas se representan en las Figuras 16 – 17.

En el análisis total de la RbtGS se evidenció que la puntuación en el tratamiento dosis única fue significativamente menor ($P < 0,05$) a los tratamientos control e infusión continua ($1,78 \pm 0,32$ frente a $2,54 \pm 0,38$ y $2,39 \pm 0,38$, respectivamente). Según la puntuación establecida por la “Escala de Expresiones Faciales del Conejo”, se considera que los conejos que participaron de la dosis única no manifestaron señales evidentes de dolor ($< 2/10$); frente a los animales del

control e infusión continua cuyas puntuaciones oscilan entre 2-4/10 que se considera “malestar” con respecto al estímulo doloroso (Figura 16).

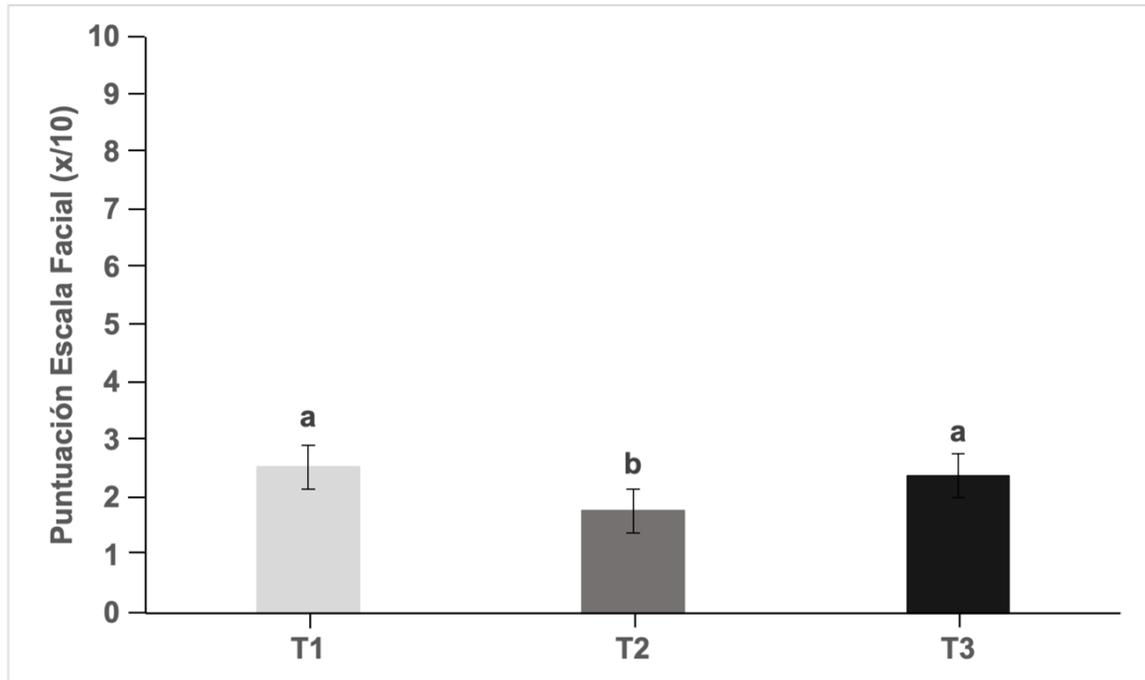


Fig. 16. Puntuación de la Escala de expresiones faciales en conejos sometidos a orquiectomía y tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control. Letras diferentes entre tratamientos difieren (a – b $P < 0,05$).

En la evaluación postquirúrgica de la Escala de expresiones faciales de conejos intervenidos con diferentes tratamientos de tramadol, no se obtuvieron diferencias significativas ($P > 0,05$) entre tratamientos en las diferentes mediciones realizadas (Figura 17).

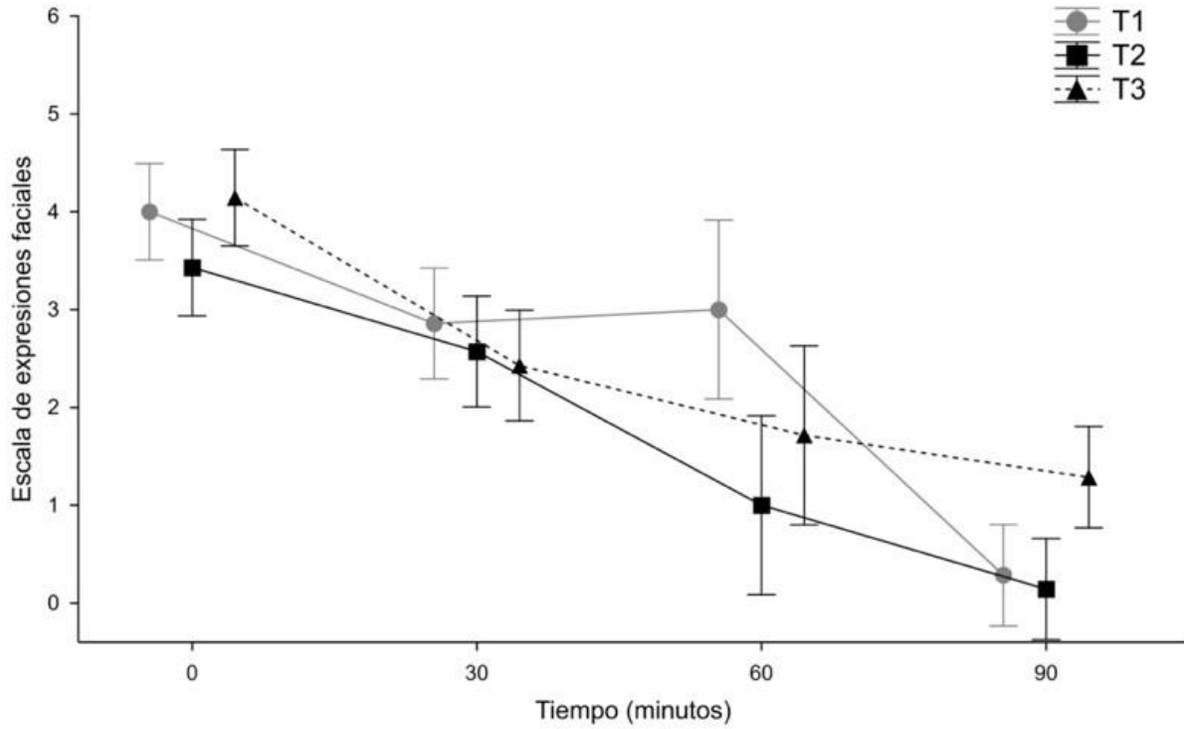


Fig. 17. Puntuación postquirúrgica de la Escala de expresiones faciales en conejos sometidos a orquiectomía, tratados con tramadol en dosis única (T2) o infusión continua (T3). T1: control.

5. Discusión

En este estudio fue posible constatar que los estímulos dolorosos generados por la orquiectomía elevaron las concentraciones séricas de cortisol, coincidiendo con lo expresado por González De Mejía (2005) en su artículo de revisión sobre analgesia multimodal postoperatoria en humanos. En esta revisión se explica que el trauma quirúrgico y el dolor provocan una respuesta endocrina que aumenta la secreción de catecolaminas, cortisol y demás hormonas del estrés, jugando un papel importante en la morbi-mortalidad durante el periodo postoperatorio.

Se verificó que el uso de tramadol, sin importar el modo de administración, resultó en concentraciones séricas de cortisol postquirúrgicas inferiores al compararlo con el tratamiento control (sin tramadol); lo que concuerda con los resultados obtenidos por Udegbunam et al. (2015) en su estudio sobre el efecto del tramadol en conejos administrado de forma subcutánea a dosis de 10 y 20 mg/kg en el periodo preoperatorio. Esto ratificaría que el uso de una analgesia perioperatoria disminuye la percepción del estímulo doloroso y con ello las respuestas fisiopatológicas en el organismo relacionadas al dolor como el aumento de los niveles de cortisol (González De Mejía, 2005).

Los animales ingresaron a cirugía con niveles de glucosa dentro del rango normal (75-155mg/dl), lo que es consistente con lo expuesto por Hunt & Harrington (1974) quienes consideran a los conejos como una especie capaz de mantener sus niveles de glucosa normales incluso después de un ayuno prolongado de hasta 96 horas, debido al proceso fisiológico de la cecotrofia.

Al considerar las medidas de glucosa postquirúrgicas, no se detectaron diferencias estadísticas entre los 3 tratamientos, difiriendo con los resultados de Udegbunam et al. (2015) quienes observaron, posterior a la gastrotomía realizada para inducir el estímulo doloroso, un incremento significativo en la concentración de glucosa en sangre en el grupo control comparado a los grupos tratados con tramadol. Lo anterior puede sustentarse basado en el estudio de Benato et al. (2020) en el que les pidieron a enfermeras veterinarias, que atendían cotidianamente conejos, puntuar de 1 a 7 el dolor que ellas percibían de los conejos posterior a los procedimientos quirúrgicos más comunes (1= no doloroso; 7= muy doloroso). Con los datos obtenidos los autores obtuvieron una mediana de 4 para la castración y de 6 para la laparotomía exploratoria (procedimiento quirúrgico comparable a la gastrotomía), por lo que se podría pensar que el mayor dolor postquirúrgico generado por una gastrotomía elevó la glucosa en sangre, mientras que un procedimiento de menor complejidad, como la castración, no provocó el dolor suficiente para incrementar la glucosa, hallazgo que se constató en este estudio.

En la evaluación cardiaca, las unidades experimentales del tratamiento 2 tuvieron un promedio de latidos/minuto (lpm) inferior al del grupo control ($159 \pm 3,06$ lpm frente a $170 \pm 3,06$ lpm, respectivamente), lo cual es semejante a lo observado por Pérez-Rivero & Rendón-Franco (2014), quienes obtuvieron una frecuencia cardiaca media intraquirúrgica inferior en el tratamiento con tramadol (154 lpm) frente al grupo considerado como control (214 lpm). Ellos realizaron laparotomías exploratorias en 25 conejos de raza Nueva Zelanda para evaluar la función cardiorrespiratoria al combinar tramadol (5 mg IV/Kg), acepromacina ($0,5$ mg/Kg), xilazina (5 mg/Kg) y ketamina (50 mg/Kg). Estos autores encontraron una diferencia significativamente menor al minuto 10 de cirugía sobre la FC, mientras que, en nuestra investigación, con la misma dosis de tramadol en el tratamiento dosis única, obtuvimos al minuto 15 de cirugía frecuencias cardíacas significativamente menores frente al grupo control, lo que también se cumplió en el tratamiento infusión continua.

Lo mencionado anteriormente coincide con Oguntoye et al. (2018) quienes demostraron que la inclusión de tramadol disminuyó la frecuencia cardiaca en un plan anestésico en el que se utilizó midazolam y ketamina en cirugías en conejos. En cuanto a la valoración postquirúrgica de la FC, en esta investigación no se detectaron diferencias entre tratamientos, lo cual difiere con lo encontrado por Udegbunam et al. (2015) quienes observaron que la frecuencia cardiaca postquirúrgica disminuyó significativamente en los tratamientos en los que se administró tramadol en el preoperatorio.

En la evaluación respiratoria intraquirúrgica, el tratamiento de tramadol dosis única obtuvo en los minutos 10 ($80 \pm 12,7$ rpm) y 15 ($73 \pm 11,8$ rpm) frecuencias respiratorias considerablemente inferiores a los otros dos tratamientos. Sobre todo, en el minuto 15 el tratamiento 2 fue significativamente inferior al tratamiento 1 ($T1=108 \pm 12,3$ rpm). Estos resultados fueron diferentes a los determinados por Pérez-Rivero & Rendón-Franco (2014), quienes obtuvieron en el minuto 10 una depresión respiratoria significativa del 48% (min 0= 126 ± 35 rpm a min 10= 63 ± 33 rpm), mientras que en nuestro estudio la mayor depresión respiratoria se suscitó en el tratamiento de tramadol a dosis única en el minuto 15, generándose una depresión respiratoria del 16 % (min 0= $89 \pm 7,8$ rpm a min 15= $73 \pm 11,8$ rpm). Las marcadas diferencias al comparar ambos protocolos pudieron deberse al manejo previo de los animales, ya que Pérez-Rivero & Rendón-Franco (2014) no sometieron a sus unidades experimentales a un proceso previo de adaptación; lo cual pudo influir directamente en la elevada frecuencia respiratoria inicial. Por otro lado, Al-Redah & Hassan (2011) documentaron que el tramadol no causó depresión respiratoria

a dosis de hasta 15 mg/kg. Como en ambos estudios se usó una dosis menor a la indicada previamente, es poco probable que las diferencias en las frecuencias respiratorias hayan sido causadas por el tramadol.

Las medias de las frecuencias respiratorias postquirúrgicas de los diferentes tratamientos no difirieron estadísticamente, aunque es de resaltar que los tratamientos tramadol mantuvieron frecuencias respiratorias inferiores al control. Las frecuencias respiratorias en los 3 tratamientos estuvieron sobre lo catalogado como normal por House Rabbit Society (2013) (30-60 rpm), pero dentro de lo aceptado en situaciones estresantes según Martínez (2009) que amplía el rango hasta 200 rpm.

Udegbunam et al. (2015) observaron frecuencias respiratorias postquirúrgicas más elevadas en el tratamiento en el que emplearon tramadol por vía subcutánea a dosis de 20 mg/kg en comparación al grupo control y el grupo tramadol a dosis de 10 mg/kg. Estos autores indicaron que a dosis altas de tramadol puede existir una mayor excitación del sistema respiratorio en el período postquirúrgico, considerando que el tramadol no causa depresión respiratoria (Al-Redah & Hassan, 2011). Dichos hallazgos no se observaron en esta investigación, posiblemente por las dosis de tramadol empleadas: 5 mg/Kg en el tratamiento de dosis intravenosa única y 2 mg/Kg intravenoso como dosis choque en el tratamiento de infusión continua. Por otra parte, la frecuencia respiratoria superior en el grupo control del presente estudio pudo deberse a que estos animales no recibieron analgesia, por lo tanto, posiblemente experimentaron dolor con mayor intensidad (Udegbunam et al., 2015). Esto probablemente provocó la liberación de catecolaminas, motivo por el cual los animales de este grupo probablemente estuvieron más excitados en el postquirúrgico que los conejos de los otros dos grupos.

En la valoración postquirúrgica del dolor, a través de las expresiones faciales, se pudo observar puntuaciones más altas en T2 y T3 en los primeros 30 minutos posteriores a la cirugía, mientras que las medias de dichos tratamientos descendieron por debajo de 2 (2=malestar) 60 minutos luego de la cirugía, y en el grupo control esto ocurrió en el minuto 90 (no significativo estadísticamente). En el trabajo realizado por Miller et al. (2022), el dolor postquirúrgico de dos lotes de conejos sometidos a orquiectomía fue evaluado por medio de la escala de expresiones faciales. Como resultado observaron que, independientemente del protocolo analgésico empleado, los conejos mostraron comportamientos activos de dolor y puntuaciones más altas 1 hora posterior a la cirugía.

Keating et al. (2012) determinó que 1 hora después del estímulo doloroso (tatuaje en la oreja) no observaron comportamientos de dolor identificables entre los diferentes grupos de conejos analizados, posiblemente debido a que el estímulo doloroso no fue suficiente para desencadenarlos. En nuestro estudio pudimos determinar que el estímulo provocado por la cirugía fue lo suficientemente fuerte para causar dolor en todos los grupos experimentales, 30 minutos posterior a la cirugía. Al parecer, el tramadol ejerció su acción analgésica, debido a que el grupo control fue el único que mantuvo puntuaciones relacionadas al dolor 60 min postcirugía.

La infusión continua demostró efectos comparables, o incluso mejores en ciertas mediciones, a la dosis única en el muestreo intraquirúrgico. Entonces, el tramadol a una dosis inicial IV de 2 mg/kg, seguida de una infusión continua 0,022 mg/kg/min, mantuvo un buen control del dolor intraquirúrgico, pero mantuvo una tendencia a no equiparar los efectos del tratamiento dosis única IV (5 mg/kg) en el manejo postquirúrgico del dolor, basado en la evaluación de las expresiones faciales. Esto sugiere que las dosis empleadas en el tratamiento infusión continua alcanzaron, posiblemente, solo efectos subterapéuticos, pero aun así en una valoración global demostró ser mejor que no aplicar tramadol.

Conclusiones

- La aplicación prequirúrgica de tramadol en conejos sometidos a orquiectomía, independientemente del método empleado, redujo significativamente la mayoría de los parámetros evaluados en comparación con el grupo control; por lo tanto, en base a los resultados obtenidos el tramadol ejerció un efecto analgésico en los conejos.
- Los conejos tratados con tramadol tuvieron concentraciones significativamente inferiores de cortisol frente al control luego de las cirugías.
- El tramadol a dosis única de 5 mg/kg IV fue el tratamiento que promedió la menor cantidad de latidos/minuto en la evaluación de la frecuencia cardíaca. Al finalizar la cirugía (minuto 15), este tratamiento obtuvo frecuencias respiratorias significativamente inferiores al control y a la infusión continua. Además, este grupo, en la evaluación postquirúrgica a través de las expresiones faciales, demostró puntuaciones estadísticamente menores a los otros dos tratamientos.

Recomendaciones

- Se recomienda utilizar un mayor número de unidades experimentales en próximos estudios para discernir estadísticamente la posible superioridad del tratamiento a dosis única en comparación al de infusión continua.
- Probar dosis choque más altas (5-10 mg/kg IV) en la infusión continua y dosis únicas intravenosas también más altas (10-20 mg/kg) en procedimientos catalogados por Benato et al. (2020) como más dolorosos, debido que se reporta no hay riesgos de daño renal o hepático al utilizar estas dosificaciones (Udegbumam et al., 2015).
- La Escala de expresiones faciales (RbtGS) fue un método medianamente fiable en este estudio, por lo que se recomienda utilizar a futuro una escala de dolor multidimensional, específica para conejos, como lo es la escala de dolor de conejo de Bristol (BRPS) (Benato et al., 2021); o a su vez el uso de RbtGS a través de una video cámara para evitar en lo posible comportamientos de "congelamiento" por la presencia del observador (Miller et al., 2022).
- En pacientes que reciben una analgesia perioperatoria con tramadol, a pesar de que no demuestren señales de dolor luego del procedimiento, se recomienda usar analgesia postoperatoria para garantizar su correcta recuperación.

Referencias

- Al-Redah, A., & Hassan, N. (2011). Efficacy of tramadol as analgesic and mixed with ketamine, xylazine as anesthetic in rabbits. *Kufa Journal For Veterinary Medical Sciences*, 2(1). <https://journal.uokufa.edu.iq/index.php/kjvs/article/view/4039/3695>
- Álvarez, Y. (2005). Farmacología de los Opioides. *Adicciones*, 17(2), 21–40.
- Aurelie, T. (n.d.). *Manejo del dolor en pequeños mamíferos (segunda parte)*. Retrieved March 18, 2023, from <https://alivira.es/manejo-del-dolor-en-pequenos-mamiferos-2/>.
- Ávarez, C., Pérez, H., & Quincosa, Jorge. (2010). *Fisiología animal básica*. Editorial Félix Varela.
- Banchi, P., Quaranta, G., Ricci, A., & von Degerfeld, M. M. (2020). Reliability and construct validity of a composite pain scale for rabbit (CANCRS) in a clinical environment. *PLOS ONE*, 15(4), e0221377. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0221377>
- Benato, L., Murrell, J., Blackwell, E., Saunders, R., & Rooney, N. (2020). Pain and analgesia in pet rabbits: a survey of the attitude of veterinary nurses. *Journal of Small Animal Practice*, 61(9), 576–581. <https://doi.org/10.1111/JSAP.13186>
- Benato, L., Murrell, J., Knowles, T. G., & Rooney, N. J. (2021). Development of the Bristol Rabbit Pain Scale (BRPS): A multidimensional composite pain scale specific to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *PLoS ONE*, 16(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0252417>
- Bimonte, D., Rodríguez, C., & Vedovatti, E. (2007). Anestesia general en el conejo. *Revista Electrónica de Veterinaria*, 8(7), 1–7. <https://www.redalyc.org/pdf/636/63612662021.pdf>
- BluePearl Pet Hospital. (2018). *Monitoring Respiratory Rate*. <https://bluepearlvet.com/medical-articles-for-pet-owners/monitoring-your-pets-respiratory-rate/>
- Bodnar, K., Sontra, B., Paraszat, M., & Sipos, K. (2019). *Study of animal welfare aspects among pet rabbit owners*. <https://www.researchgate.net/publication/338124091>
- Caldas, C., & Carchi, M. (2021). *Valoración de tres protocolos anestésicos en base a constantes fisiológicas y evaluación de la profundidad de la sedación en conejos (Oryctolagus cuniculus)* [Universidad de Cuenca]. <http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/37535/1/Trabajo%20de%20Titulacion.pdf>

- Cambridge, A., Tobias, K., Newberry, R., & Sarkar, D. (2000). Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *Journal of Animal Veterinary Medicine Association*, 5, 685–690. <https://doi.org/DOI: 10.2460/javma.2000.217.685>
- Capello, V. (2005). Surgical Techniques for Orchiectomy of the Pet Rabbit. In *Exotic a practical resource for clinicians* (Vol. 7, pp. 23–32). <https://www.capello.vet/assets/surgical-techniques-for-orchiectomy-of-the-pet-rabbit.pdf>
- Chapman, R., Tuckett, R., & Woo Songq, C. (2008). Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *Journal of Pain*, 122–125. <https://doi.org/DOI: 10.1016/j.jpain.2007.09.006>
- Clínica Veterinaria Kavuré. (n.d.). *Conejos*. Retrieved August 4, 2022, from <http://clinicaveterinariakavure.es/consejos/conejos/>.
- Cogal. (2003). *Manual de Producción de Conejos*. http://cogal.net/pdf/manual_produccion.pdf
- Detweiler, D., & Erikson, H. (2004). *Table: Resting Heart Rates - MSD Veterinary Manual*. <https://www.msdsvetmanual.com/multimedia/table/resting-heart-rates>
- Eurovet Veterinaria. (2018). *Corticosterone Rat/Mouse ELISA*. Eurovet Veterinaria. <https://www.euroveterinaria.com/corticosterona/1413-corticosterone-ratmouse-elisa.html>
- Fajardo, M. A., Lesmes, M. A., & Cardona, L. A. (2012). Evaluación del efecto analgésico postoperatorio de infusiones intraoperatorias de tramadol y tramadol/lidocaína/ketamina en comparación con morfina/lidocaína/ketamina en hembras caninas sometidas a ovariectomía. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 44(2), 145–153. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2012000200008>
- Flórez, J. (2014). *Farmacología humana* (ELSEVIER, Ed.; 6ta ed.).
- González De Mejía, N. (2005). Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 12, 112–118.
- Harkouk, H., Pares, F., Daoudi, K., & Fletcher, D. (2018). Farmacología de los opioides. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 44(2), 1–24. [https://doi.org/10.1016/S1280-4703\(18\)89443-9](https://doi.org/10.1016/S1280-4703(18)89443-9)

- Heidenreich, B. (2012). An introduction to the application of science-based training technology. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, 15(3), 371–385. <https://doi.org/10.1016/J.CVEX.2012.06.006>
- Henke, J., & Erhardt, W. (2004). *Control del dolor en pequeños animales y mascotas* (Mansson, Ed.).
- House Rabbit Society. (2013). *Temperature, Heart and Respiration Rates*. <https://rabbit.org/2013/02/temperature-and-respiration-rates/>
- Hunt, C., & Harrington, D. (1974). *Nutrition and nutritional diseases of the rabbit*. (The Biology of the Laboratory Rabbit, Ed.).
- Johnston, M. S. (2005). Clinical Approaches to Analgesia in Ferrets and Rabbits. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 14(4), 229–235. <https://doi.org/10.1053/J.SAEP.2005.09.003>
- Keating, S. C. J., Thomas, A. A., Flecknell, P. A., & Leach, M. C. (2012). Evaluation of EMLA Cream for Preventing Pain during Tattooing of Rabbits: Changes in Physiological, Behavioural and Facial Expression Responses. *PLOS ONE*, 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044437>
- Klein, B. G. (2014). Cunningham. Fisiología Veterinaria. In *Cunningham. Fisiología Veterinaria*. <https://doi.org/10.1016/B978-84-9022-317-8/00056-7>
- Küçük, A., Kadioğlu, Y., & Çelebi, F. (2005). Investigation of the pharmacokinetics and determination of tramadol in rabbit plasma by a high-performance liquid chromatography–diode array detector method using liquid–liquid extraction. *Journal of Chromatography B*, 816(1–2), 203–208. <https://doi.org/10.1016/J.JCHROMB.2004.11.031>
- la Cosecha. (1979, February). *Castración de conejos*. Universidad Autónoma de Barcelona. https://ddd.uab.cat/pub/cunicultura/cunicultura_a1979m2v4n17/cunicultura_a1979m2v4n17p31.pdf
- Lewis, J. (1985). Buprenorphine. *Drug and Alcohol Dependence*, 14(3–4), 363–372. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0376-8716\(85\)90067-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0376-8716(85)90067-5)

- Martinez, M. (2009). ANAESTHETISING RABBITS SAFELY. *Vet Times*.
<https://www.vettimes.co.uk>
- MediRabbit.com. (n.d.). *Analgesics drugs for use in rabbits*. Retrieved August 4, 2022, from
http://www.medirabbit.com/Safe_medication/Analgesics/safe_analgesics.htm
- Mejía, M., & Nova, D. (2014). *Evaluación intraoperatoria y postoperatoria del efecto analgésico de infusiones intravenosas de tramadol, ketamina, lidocaína y su combinación, en hembras sometidas a ovariectomía* [Universidad de La Salle].
https://ciencia.lasalle.edu.co/cgi/viewcontent.cgi?article=1042&context=medicina_veterinaria
- Miller, A. L., Clarkson, J. M., Quigley, C., Neville, V., Krall, C., Geijer-Simpson, A., Flecknell, P. A., & Leach, M. C. (2022). Evaluating Pain and Analgesia Effectiveness Following Routine Castration in Rabbits Using Behavior and Facial Expressions. *Frontiers in Veterinary Science*, 0, 112. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2022.782486>
- NC3Rs. (2022). *Grimace scale: Rabbit*. <https://www.nc3rs.org.uk/3rs-resources/grimace-scales/grimace-scale-rabbit>
- Niubó, M., & Tort, A. (2008). Animales Exóticos. *ATV*, 373–380.
[https://www.berri.es/pdf/MANUAL%20DEL%20ATV/9788496344223#:~:text=CONEJOS%20\(Oryctolagus%20Cuniculus\)&text=La%20temperatura%20corporal%20oscila%20entre,60%20respiracio%2D%20nes%2Fmin](https://www.berri.es/pdf/MANUAL%20DEL%20ATV/9788496344223#:~:text=CONEJOS%20(Oryctolagus%20Cuniculus)&text=La%20temperatura%20corporal%20oscila%20entre,60%20respiracio%2D%20nes%2Fmin).
- Oguntoye, C., Oyewande, O., & Afolabi, O. (2018, December 30). *Evaluación de la anestesia con tramadol-midazolam-ketamina en conejos*. *Pub Med*.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30837767/>
- Onuoha, C. (2020). *Reproductive Physiology of Male Rabbits: A Key Factor in Buck Selection for Breeding*. Scientific Research Publishing.
https://www.scirp.org/pdf/arsci_2020033011144807.pdf
- Pérez, T., & Castañeda, J. (2012). Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos. *Rev Cuba Anestesiol Reanim*, 11(1).
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182012000100004

- Pérez-Rivero, J. J., & Rendón-Franco, E. (2014). Evaluación cardiorrespiratoria de conejos (*Oryctolagus cuniculus*) anestesiados con una combinación de tramadol, acepromacina, xilazina y ketamina. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 46(1), 145–149. <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2014000100020>
- Pinho, R. H., Leach, M. C., Minto, B. W., del Lama Rocha, F., & Luna, S. P. L. (2020). Postoperative pain behaviours in rabbits following orthopaedic surgery and effect of observer presence. *PLOS ONE*, 15(10), e0240605. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0240605>
- Plumb, D., & Pharm, D. (2010). *Manual de farmacología veterinaria* (Intermédica editorial, Ed.; 6th ed.).
- Portal Veterinaria. (2019). *El reto de la analgesia en conejos*. <https://www.portalveterinaria.com/animales-de-compania/articulos/30654/el-reto-de-la-analgesia-en-conejos.html>
- Portilla, G. (2020). *Protocolos anestésicos en conejos (Oryctolagus cuniculus): una revisión bibliográfica* [Universidad Científica del Sur]. <https://repositorio.cientifica.edu.pe/handle/20.500.12805/1230>
- QUIMEFA. (2010). Tramadol, tabletas revestidas. *Rev Cubana Farm*, 44(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152010000200016
- Rabah, E. (2003). Dolor agudo. *Guías Del Dolor Fedelat*.
- Rabbit Welfare Association & Fund. (n.d.). *Hormonal Behaviour In Neutered Rabbits*. Retrieved August 4, 2022, from <https://rabbitwelfare.co.uk/rabbit-care-advice/behaviour/hormonal-behaviour-neutered-rabbits/>
- Ramsey, I. (2018). *Vademécum farmacológico para animales exóticos* (LEXUS, Ed.; 9th ed.).
- Romero, W., Batista, Z., de Lucca, M., Ruano, A., García, M., Ricera, M., García, J., & Sánchez, S. (2016). El 1, 2, 3 de la experimentación con animales de laboratorio. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 33(2), 288–299. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=36346797015>

- Sánchez, A., Merino, M., & Jiménez, V. (n.d.). *Administración intravenosa de medicamentos: aspectos farmacocinéticos*. Retrieved March 20, 2023, from <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/mivyna/miv06.pdf>
- Shaw, D., Parkes, J., & Reynolds, H. (2020). Assessing pain in rabbits: how well does the Rabbit Grimace Scale work in the veterinary practice? *The Veterinary Nurse*, 11(6), 282–287. <https://doi.org/10.12968/VETN.2020.11.6.282>
- Smith, R., Muir, W., Hubbell, J., Bednarski, R., & Skarda, R. (2008). *Manual de anestesia veterinaria* (Diorki Servicios Integrales de Edición, Ed.).
- Soriano, H., Rodenas, L., Moreno, D., Roldán, B., Castaño, E., & Palazón, E. (2009). Utilización de la Vía Subcutánea en Atención Primaria. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 2(8), 426–433. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2009000300008
- Sumano, H., & Ocampo, L. (2006). *Farmacología Veterinaria* (3rd ed.). Interamericana.
- Szeto, A., Gonzales, J. A., Spitzer, S. B., Levine, J. E., Zaias, J., Saab, P. G., Schneiderman, N., & McCabe, P. M. (2004). Circulating levels of glucocorticoid hormones in WHHL and NZW rabbits: circadian cycle and response to repeated social encounter. *Psychoneuroendocrinology*, 29(7), 861–866. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00153-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00153-7)
- Tennant, B. (2008). *Vademécum Farmacológico de pequeños animales y exóticos*. LEXUS.
- Udegbumam, R. I., Onuba, A. C., Okorie-Kanu, C., Udegbumam, S. O., Anyanwu, M. U., & Ifeanyi, O. L. (2015). Effects of two doses of tramadol on pain and some biochemical parameters in rabbits post-gastrotomy. *Comparative Clinical Pathology*, 24(4), 783–790. <https://doi.org/10.1007/S00580-014-1982-Y/METRICS>
- Vanderah, T. (2007). Fisiopatología del dolor. *Clínicas Médicas de Norteamérica*, 91, 1–12. <https://centromedicoclinico.com/wp-content/uploads/2017/01/dolor-fisiopatologia-clin-med-nort-america-2007.pdf>
- Varga, M. (2016). Analgesia and pain management in rabbits. *Veterinary Nursing Journal*, 31(5), 149–153. <https://doi.org/10.1080/17415349.2016.1164449>

vets & clinics. (n.d.). *Frecuencia respiratoria perros: rango normal según raza*. Retrieved February 27, 2023, from <https://vetsandclinics.com/es/frecuencia-respiratoria-perros-rango-normal-segun-raza>

Vilcahuamán, G. (2018). *Monitoreo anestésico en conejos (Oryctolagus cuniculus) con un protocolo de acepromazina, propofol y tramadol* [Universidad Ricardo Palma]. https://repositorio.urp.edu.pe/bitstream/handle/URP/1679/Vilcahuaman_g.pdf?sequence=1&isAllowed=y

Washington, I. M., & van Hoosier, G. (2012). Clinical Biochemistry and Hematology. In *The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents* (pp. 57–116). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380920-9.00003-1>

Anexos

Anexo A. Proceso de adaptación de los conejos a través del método estímulo-refuerzo positivo.



Anexo B. Canalización del paciente.



Anexo C. Tricotomía y embrocado del paciente.



Anexo D. Toma de muestra sanguínea para medición de glucosa y cortisol.



Anexo E. Aplicación de los tratamientos correspondientes (infusión continua).



Anexo F. Monitorización de la percepción del dolor.



Anexo G. Evaluación posoperatoria del dolor a través de la “Escala de expresiones faciales del conejo” y parámetros fisiológicos.



Anexo H. Hoja de puntuación de la "Escala de Expresiones Faciales"



Rabbit Grimace Scale (RbtGS) Score Sheet

Developed by Dr Matt Leach and the Pain and Animal Welfare (PAWS) group at Newcastle University.

Instructions

The Rabbit Grimace Scale describes five action units that should be scored. These action units have been shown to increase in intensity in response to post-procedural pain (Keating et al. 2012.) These action units **should** only be used in awake animals. Each animal should be observed for a short period of time to avoid scoring brief changes in facial expressions that are unrelated to the animal's welfare.

Observe the rabbit considering each of the facial action units outlined in this sheet to assign a score. To assist with scoring, use the scoring sheet alongside the poster and manual which contain visual and text descriptions of each action. This scoring sheet **should** always be used alongside other validated indices of pain.

Rabbit's Name					ID No	
Condition					Date	

Time of assessment					
Vet / Nurse initials					
Observation	Observation 1	Observation 2	Observation 3	Observation 4	

- Is there a narrowing of the orbital area with a closing of the eyelid? Over 1/2 closed is a score of '2'.
- A score of '2' can include an eye squeeze (contraction of muscles around the eye).

1 Orbital Tightening	Not present	0	0	0	0
	Moderately present	1	1	1	1
	Obviously present	2	2	2	2

- Have the cheeks lost their rounded (bulging) shape and become flatter? At a score of '2' cheeks have a sunken look.
- Have the edges of the cheek muscles lost their definition (i.e. visibility)? At a score of '2' they are not very visible.
- Has the general face shape changed from rounded to angular and have the edges of the cheek muscles become less visible?

2 Cheek Flattening	Not present	0	0	0	0
	Moderately present	1	1	1	1
	Obviously present	2	2	2	2

- Has the upper edge of the nostrils lost its 'U-shaped' profile and formed a more 'V-shaped' profile?
- Has the lower edge of the nostrils lost its curved profile and become straighter and more vertical?
- Please note, the openness of the nostrils is NOT related to the nostril shape.

3 Nostril (Nare) Shape	Not present	0	0	0	0
	Moderately present	1	1	1	1
	Obviously present	2	2	2	2

- Have the whiskers lost their relaxed, natural curved profile to become increasingly straight?
- Have the whiskers clumped together?
- Do most of the whiskers point in the same direction? At a score of '2', most of the whiskers seem to point downwards.

4 Whisker Shape & Position	Not present	0	0	0	0
	Moderately present	1	1	1	1
	Obviously present	2	2	2	2

- Have the ear apertures lost their open (dish-shaped) appearance and become folded/curled inwards (more cylindrical)?
- Has the distance between the lower inside edges of the ears decreased? At a score of '2' they are almost touching.
- Have the ears moved from standing vertically to the back or side of the rabbit? At a score of '1', the ears are at a 45° angle relative to the back or sides. At a score of '2', the ears are held closer to the back or sides of the body.

5 Ear Shape & Position	Not present	0	0	0	0
	Moderately present	1	1	1	1
	Obviously present	2	2	2	2

Totals					
--------	--	--	--	--	--



PACRGP1701



Anexo I. Conejos con distintas expresiones faciales que denotan su grado de dolor