

2024-01-11

## Evaluación de la eficacia analgésica del metamizol (dipirona) en comparación con meloxicam en el tratamiento del dolor posoperatorio en felinos sometidos a ovariectomía

Isabel Cristina Ruiz Sierra  
*Universidad CES, iruiz@ces.edu.co*

Jhon Didier Ruiz Buitrago  
*Universidad CES, jdruiz@ces.edu.co*

María del Pilar Martínez Zapata  
*Universidad CES, pimaza1210@gmail.com*

Juliana Marin Arellano  
*Universidad CES, julymmarin@gmail.com*

Jaime Humberto Londoño Puerta  
*Universidad CES, jvetua@hotmail.com*

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/mv>

---

### Citación recomendada

Ruiz Sierra IC, Ruiz Buitrago JD, Martínez Zapata Md, Marin Arellano J y Londoño Puerta JH. Evaluación de la eficacia analgésica del metamizol (dipirona) en comparación con meloxicam en el tratamiento del dolor posoperatorio en felinos sometidos a ovariectomía. Rev Med Vet. 2024;(48):. doi: <https://doi.org/10.19052/mv.vol1.iss48.14>

This Artículo de investigación is brought to you for free and open access by the Revistas científicas at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Revista de Medicina Veterinaria by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact [ciencia@lasalle.edu.co](mailto:ciencia@lasalle.edu.co).

# Evaluación de la eficacia analgésica del metamizol (dipirona) en comparación con meloxicam en el tratamiento del dolor posoperatorio en felinos sometidos a ovariectomía

Isabel Cristina Ruiz Sierra<sup>1</sup>/Jhon Didier Ruiz Buitrago<sup>2</sup>/  
María del Pilar Martínez Zapata<sup>3</sup>/Juliana Marin Arellano<sup>4</sup>/  
Jaime Humberto Londoño Puerta<sup>5</sup>

\* Artículo de Investigación.

- 1 MV, Esp Grupo de Investigación en Ciencias Animales (INCA-CES) Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia  
✉ [iruiz@ces.edu.co](mailto:iruiz@ces.edu.co)  
🌐 <https://orcid.org/0000-0007-3181-7872>
- 2 MV, MSc, PhD Grupo de Investigación en Ciencias Animales (INCA-CES) Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia.  
[jdruiz@ces.edu.co](mailto:jdruiz@ces.edu.co) ORCID: 0000-0007-3181-7872. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia  
✉ [jdruiz@ces.edu.co](mailto:jdruiz@ces.edu.co)  
🌐 <https://orcid.org/0000-0003-4410-4349>
- 3 MV, MSc. Grupo de Investigación en Ciencias Animales (INCA-CES) Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia  
✉ [pimaza1210@gmail.com](mailto:pimaza1210@gmail.com)  
🌐 <https://orcid.org/0009-0004-8823-2849>
- 4 MVZ. Grupo de Investigación en

## Resumen

Con el objetivo de determinar la eficacia analgésica y las posibles alteraciones hematólogicas y bioquímicas producidas durante el tratamiento del dolor posoperatorio con metamizol en felinos sometidos a ovariectomía, se realizó un estudio en treinta gatas que fueron divididas aleatoriamente en 3 grupos: 1) (n=10) fue tratado con metamizol a dosis de 30 mg/kg IV cada 12 horas durante 3 días; 2) (n=10) fue tratado con metamizol a dosis de 20 mg/kg IV cada 12 horas durante 3 días; y 3) (n=10) fue tratado con meloxicam a dosis de 0,1 mg/kg IV cada 24 horas durante 3 días. Se tomaron muestras sanguíneas para hemoleucograma, alaninoaminotransferasa, creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, fosfatasa alcalina, albúmina, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina, al tiempo 0, 24 y 96 horas después de la primera aplicación del analgésico asignado. La valoración del dolor se realizó a las 6, 12, 24, 30, 36, 48, 54 y 60 horas, aplicando la versión en inglés de la escala de dolor compuesta multidimensional para evaluar el dolor posoperatorio en gatos UNESP-Botucatu. En relación con la evaluación del dolor, se encontraron diferencias significativas entre los grupos a las 12, 24, 30, 36, 54 y 60 horas, siendo menores los puntajes de dolor en los grupos tratados con metamizol con respecto al grupo tratado con meloxicam. El metamizol, administrado en dosis de 20 a 30 mg/kg IV cada 12 horas durante 3 días, provee una adecuada analgesia posoperatoria en gatas sometidas a ovariectomía, comparado con el meloxicam.

**Cómo citar este artículo:** Ruiz Sierra IC, Ruiz Buitrago JD, del Pilar Martínez Zapata M, Marin Arellano J, Londoño Puerta JH. Evaluación de la eficacia analgésica del metamizol (dipirona) en comparación con meloxicam en el tratamiento del dolor posoperatorio en felinos sometidos a ovariectomía. *Rev Med Vet.* 2024;(48), e0004. <https://doi.org/10.19052/mv.vol1.iss48.14>

Ciencias Animales (INCA-CES) Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia  
✉ [julymarin@gmail.com](mailto:julymarin@gmail.com)  
🌐 <https://orcid.org/0009-0006-5601-6484>  
5 MV, MSc. Grupo de Investigación en Ciencias Animales (INCA-CES) Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia  
✉ [jvetua@hotmail.com](mailto:jvetua@hotmail.com)  
🌐 <https://orcid.org/0009-0003-0003-4198>

No se presentaron cambios hematológicos ni bioquímicos clínicamente significativos en la mayoría de pacientes tratados.

**Palabras clave:** analgesia; gatos; hematología; metamizol; dipirona

## **Evaluation of the analgesic efficacy of metamizole (dipyrone) compared with meloxicam in the treatment of postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy**

### **Abstract**

The aim of this study was determining the analgesic efficacy and the possible hematological and biochemical alterations produced during the treatment of postoperative pain with metamizole in cats undergoing ovariohysterectomy, a study was carried out in thirty cats, which were randomly divided into 3 groups: Group 1 (n=10) was treated with metamizole at a dose of 30 mg/kg IV every 12 hours for 3 days; Group 2 (n=10) was treated with metamizole at a dose of 20 mg/kg IV every 12 hours for 3 days and Group 3 (n=10) was treated with meloxicam at a dose of 0,1 mg/kg IV every 24 hours for 3 days. Blood samples for hemoleukogram, alanine aminotransferase, creatinine, blood urea nitrogen, alkaline phosphatase, albumin, prothrombin time, and partial thromboplastin time, were taken at time 0 and 24 and 96 hours after the first application of the assigned analgesic. Regarding the evaluation of pain, significant differences were found between the groups at hours 12, 24, 30, 36, 54 and 60, with lower pain scores in the groups treated with metamizole compared to the group treated with meloxicam. Metamizole, administered at doses of 20 to 30 mg/kg IV every 12 hours for 3 days, provides adequate postoperative analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy, compared to meloxicam. There were no clinically significant hematological or biochemical changes in the majority of treated patients.

**Keywords:** Analgesia, cats, hematology, metamizole, dipyrone.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia compleja multidimensional que involucra componentes sensoriales y emocionales que puede experimentarse incluso en ausencia de una estimulación nociva externa obvia (1). El reconocimiento del dolor no es una tarea simple en pacientes no verbales, pero la incapacidad de comunicarlo no niega la posibilidad de que un individuo lo esté experimentando y necesite de tratamiento para aliviarlo apropiadamente (2).

El manejo del dolor en perros y gatos ha tenido una gran evolución en la última década, y ha sido reconocido como un componente esencial del cuidado compasivo en la medicina canina y felina (3). Los enfoques actuales se centran en la anticipación y la prevención de este, así como en técnicas farmacológicas y no farmacológicas para su manejo (4,5).

Históricamente, el uso de analgésicos en los gatos ha recibido menor atención en comparación con otras especies (6, 7); las razones más probables son: el número reducido de analgésicos seguros para esta especie, el temor a los efectos adversos, la falta de información sobre su uso, y la dificultad para la evaluación del dolor (7, 8). En los últimos años esta situación ha cambiado, y la literatura publicada contiene varios estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos específicos para felinos, que involucran analgésicos en los que se han realizado investigaciones, mejorando el conocimiento del dolor y la farmacología para esta especie (5, 9–11).

Uno de los retos que se enfrentan en el ejercicio clínico es el metabolismo único de los felinos, ya que este determina la elección de los medicamentos a emplearse (7). Recientemente, se ha conseguido un considerable progreso en el entendimiento de las bases moleculares y genéticas para las diferencias en el metabolismo y la disposición de fármacos en felinos. Además, han sido exploradas en detalle las deficiencias en cuatro diferentes vías de eliminación de fármacos incluyendo: glucuronidación, acetilación, metilación y transporte activo,

las cuales pueden conducir a la lenta eliminación de ciertos medicamentos en los gatos (12). La deficiencia en la conjugación mejor comprendida es la glucuronidación reducida de compuestos fenólicos, y recientemente han sido identificadas las bases moleculares y genéticas para esta deficiencia: los gatos domésticos tienen pocas isoformas de glucuronosiltransferasa uridina difosfato-UGT. Se han identificado mutaciones de UGT y pseudogenes (7, 13).

Existen opciones limitadas de analgésicos aprobados para uso en gatos (6, 14, 15). Actualmente, están disponibles nuevos fármacos para el control del dolor de uso veterinario, de los cuales varios han sido investigados en gatos y ahora son ampliamente usados en el periodo perioperatorio. Estos incluyen: anestésicos locales, opioides, agonistas alfa-2, antiinflamatorios esteroideos (AIE) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (10, 16, 17). La evidencia presentada soporta el uso a corto plazo de medicamentos como robenacoxib, carprofen, flunixin, ketoprofeno, meloxicam, vedaprofeno, tepoxalin y ácido tolfenámico (10, 16–22). Solo el robenacoxib y el meloxicam son aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) como analgésicos seguros en esta especie (15). Otros medicamentos con potencial analgésico reportados incluyen: ketamina, amantadina, amitriptilina, clompamina, gabapentina, tramadol, maropitant, entre otros (10, 11, 16, 23).

La atención en los últimos años se ha centrado en la evaluación del dolor, convirtiéndose en parte elemental en la clínica de felinos como medio para mejorar su tratamiento y obtener el máximo beneficio para su salud y bienestar. De igual forma, herramientas como las escalas de dolor con validación reportada y estudios en el tema, han mejorado su reconocimiento en esta especie (2, 3, 5, 8, 24, 25).

El metamizol, también conocido como dipirona, es un fármaco analgésico no opioide derivado de pirazolona, que se utiliza en humanos y en medicina veterinaria.

En la actualidad, el metamizol se clasifica como un analgésico no opioide, aunque durante años se afirmó que pertenecía a los fármacos AINE (26–28). El mecanismo de acción del metamizol no está totalmente dilucidado. Se cree que su efecto puede basarse en la inhibición de la ciclooxigenasa-3 (COX-3) central, conduciendo a una reducción en la síntesis de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) (29). Como resultado del bloqueo de la síntesis de PGE<sub>2</sub> en el sistema nervioso central, la sensibilidad y la excitabilidad de los nociceptores periféricos del dolor disminuyen, logrando un efecto analgésico (27). Otros mecanismos que participan en la producción del efecto analgésico del metamizol están relacionados con la activación del sistema canabinoide, el cual desempeña un papel importante en la regulación de la sensación de dolor con la activación del sistema opioide endógeno (30, 31).

El metamizol es un profármaco que se hidroliza después de la administración. En humanos es rápidamente metabolizado a cuatro metabolitos principales: 4-metilaminoantipirina (MAA), 4-aminoantipirina (AA), 4-formilaminoantipirina (FAA) y 4-acetilaminoantipirina (AAA). Se ha encontrado que MAA y AA tienen efecto anti-pirético, antiinflamatorio y propiedades analgésicas, mientras que FAA y AAA son biológicamente insignificantes (6). Este analgésico ha sido retirado del mercado de algunos países porque se ha asociado con efectos adversos en humanos, que incluye toxicosis de la médula ósea y teratogenicidad (32). No se encontraron reportes en la literatura de la presentación de este tipo de efectos adversos en caninos y felinos. La dosis recomendada de metamizol en perros y gatos es de 25 mg/kg vía oral o intravenosa, cada 8 a 12 horas (33).

El objetivo de este estudio fue valorar la eficacia de metamizol en el control del dolor en dosis de 30 y 20 mg/kg, administradas cada 12 horas vía intravenosa, durante tres días. Asimismo, se buscó determinar las posibles alteraciones hematológicas y bioquímicas producidas durante el tratamiento en felinos sometidos a ovariectomía.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Aval del Comité de Ética para la experimentación animal

Otorgado por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de los Animales (CICUA) de la Universidad CES, mediante Acta N.º 22012.

### Tipo de estudio

Estudio experimental, ensayo clínico controlado, doble ciego.

### Localización

El estudio fue realizado en el Centro de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES, ubicado en el municipio de Envigado, Antioquia, Colombia, con temperatura promedio de 18 °C y humedad relativa del 70 %.

### Animales

Treinta hembras felinas (*felis catus*) de diferentes razas y con edades comprendidas entre 6 meses y 5 años, sanas, estado ASA I, sometidas a ovariectomía electiva, con fines de esterilización. La participación de los animales en el estudio fue aprobada por sus tutores mediante la firma de un consentimiento informado. Una vez se determinó mediante examen físico que los animales eran aptos para participar en el estudio, se tomaron 1,5 ml de sangre mediante punción en la vena yugular para hemoleucograma y bioquímica sérica, los cuales fueron distribuidos en tres tubos microtainer con EDTA, sin anticoagulante y con citrato de sodio. Se procesaron las muestras para hemoleucograma, alaninoaminotransferasa (ALT), creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN), fosfatasa alcalina (FA), albúmina, tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TPT). Las muestras fueron enviadas para análisis al laboratorio del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad CES, 24 horas antes de la realización del procedimiento.

## Criterios de inclusión

Solo fueron incluidos en el estudio pacientes con edades comprendidas entre 6 meses y 5 años, cuyos resultados en la hematología y bioquímica sérica fueron normales según la edad y estado fisiológico. No se incluyeron en el estudio pacientes que estuvieran recibiendo otros tratamientos farmacológicos.

## Protocolo anestésico

Con ayuno previo de 12 horas, los animales recibieron acepromacina a razón de 0,08 mg/kg de peso y tramadol a razón de 1 mg/kg de peso, vía intramuscular. La combinación de estos dos medicamentos a dichas dosis ha mostrado tener efecto neuroleptoanalgésico en gatos (34). 25 minutos más tarde, se cateterizó una vena cefálica, previo rasurado, con catéter intravenoso 22G, y se administró fluidoterapia con solución Hartmann a razón de 10 ml/kg/hora (35), velocidad de infusión que se mantuvo durante todo el procedimiento anestésico y quirúrgico. La anestesia fue inducida con ketamina a 3 mg/kg vía intravenosa y propofol a 2 mg/kg vía intravenosa. Para la intubación orotraqueal se aplicaron 0,1 ml de lidocaína al 2 % de manera tópica en los cartílagos aritenoides. La anestesia fue mantenida con ventilación asistida manual mediante sistema no circular (Jackson Rees), con sevoflurano en oxígeno al 100 %. Soporte analgésico intraoperatorio con remifentanilo en infusión continua a razón de 0,2 µg/kg/hora. La monitorización anestésica se realizó con monitor multiparámetros de signos vitales (Multiparametros Datex Ohmeda) mediante electrocardiograma, pulsioximetría, temperatura rectal y presión arterial no invasiva. La ventilación fue monitorizada mediante capnografía con monitor de gases (SurgiVet® V90040 Series Capnograph Monitor).

La técnica quirúrgica empleada fue ovariectomía por laparotomía ventral, realizada por el mismo cirujano en todas las pacientes del estudio. Durante la recuperación anestésica se aplicó amoxicilina de larga acción, a razón de 12,5 mg/kg vía subcutánea. Los pacientes que presentaron complicaciones que

podieran alterar las variables, tales como hemorragias intraquirúrgicas, fueron descartadas del estudio.

## Grupos de estudio

Las gatas fueron aleatorizadas utilizando el programa Epidat 3,1 para lograr grupos equivalentes, y fueron asignadas aleatoriamente a uno de los tres grupos de estudio. El grupo 1 (n=10) fue tratado con metamizol, a razón de 30 mg/kg vía intravenosa, cada 12 horas, durante tres días; el grupo 2 (n=10) fue tratado con metamizol, a razón de 20 mg/kg vía intravenosa, cada 12 horas durante tres días.

Debido a que existe evidencia científica acerca de la eficacia analgésica y de la seguridad y tolerancia del meloxicam en gatos, este medicamento fue escogido como analgésico para el grupo control. El grupo 3 (n=10) fue tratado con meloxicam, a razón de 0,1 mg/kg cada 24 horas, durante tres días, más un placebo de solución salina fisiológica al 0,9 %, a las 12 horas de cada aplicación, durante tres días.

## Seguimiento postquirúrgico

La primera dosis de los tratamientos analgésicos en los tres grupos fue aplicada inmediatamente finalizó el procedimiento quirúrgico. Las muestras sanguíneas para hemograma, ALT, creatinina, BUN, FA, albúmina, TP y TPT fueron tomadas a las 0, 24 y 96 horas después de la primera aplicación del analgésico.

La valoración del dolor se realizó a las 6, 12, 24, 30, 36, 48, 54 y 60 horas, aplicando la versión en inglés de la escala de dolor compuesta multidimensional para evaluar el dolor postoperatorio en gatos UNESP-Botucatu (24) (figura 1). Esta escala permite que el evaluador asigne un puntaje entre 0 y 3 a distintos aspectos relacionados con la expresión del dolor, cambios psicómotrices y variables fisiológicas en los felinos sometidos a cirugía. La puntuación del dolor fue realizada por dos evaluadores, los cuales desconocían los tratamientos aplicados.

Con base en el resultado de la suma de la puntuación obtenida en los diferentes ítems, se asignaron tres categorías para clasificar el nivel de dolor, así: 0, sin dolor; de 1 a 7, dolor leve; y mayor de 8, dolor más que leve. Las observaciones que coincidieron con el horario de aplicación de los analgésicos y con la toma de muestras fueron hechas antes de la realización de estos procedimientos.

La presión arterial fue tomada con un oscilómetro de alta definición (VET HDO High Definition Oscillometry®) en la arteria coccígea. Los animales fueron dados de alta a los 5 días de practicado el procedimiento quirúrgico.

### Análisis estadístico

Los datos obtenidos de las fuentes primarias, variables cualitativas y cuantitativas, fueron almacenados en una hoja de cálculo de Excel (Microsoft Office®). El análisis estadístico se realizó en el software *Statgraphics*®. El análisis estadístico se realizó para cada momento evaluado entre los grupos de estudio y en cada grupo. Asimismo, se hizo un análisis univariado para cada una de las variables, y se determinó la normalidad de los datos. Para las variables cuantitativas se utilizaron las medidas de tendencia central y de dispersión (media y DS), de acuerdo con las pruebas de normalidad realizadas previamente. El nivel de significancia para el estudio fue de  $p < 0,05$ . Luego, se realizó un análisis de varianza (ANOVA). Para las variables con diferencias estadísticamente significativas se realizó la prueba de rangos múltiples de Duncan, por ser muy sensible a las diferencias entre medias. Los resultados en la valoración del dolor fueron evaluados usando la prueba de independencia  $\chi^2$ . Los valores del dolor fueron considerados dependientes del analgésico si  $p < 0,05$ .

Para la comparación de las variables: eritrocitos, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, alaninoaminotransferasa, creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, fosfatasa alcalina, albúmina, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y valoración del dolor, se realizó una prueba de T de Student.

Para el estudio de la correlación entre dos variables cuantitativas se realizó una correlación de Pearson.

## RESULTADOS

Al realizar el análisis de la evaluación del dolor y de las variables hematológicas se encontró que no hubo diferencias clínicamente significativas entre los grupos 1 (metamizol 30 mg/kg IV cada 12 horas) y 2 (metamizol 20 mg/kg IV cada 12 horas), por lo cual, para la presentación del análisis estadístico, estos dos grupos fueron reunidos como uno solo denominado *metamizol*, mientras el grupo control fue nombrado *meloxicam*.

### Resultados evaluación del dolor

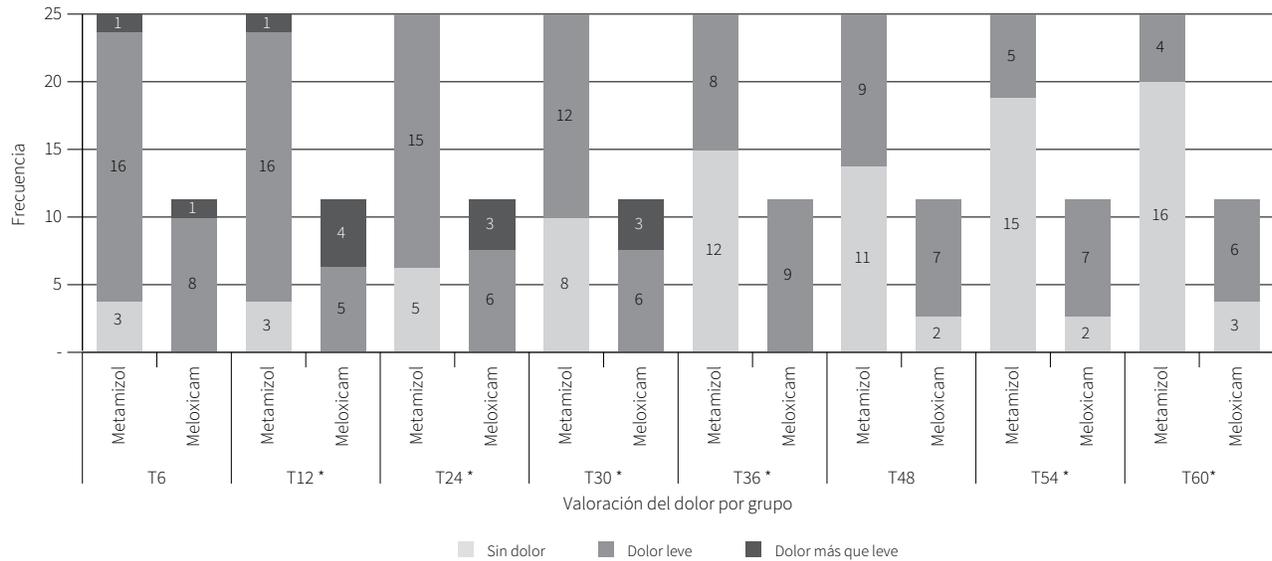
Debido a que existe evidencia científica acerca de la eficacia analgésica y de la seguridad y tolerancia del meloxicam en gatos, este medicamento fue escogido como analgésico para el grupo control. Inicialmente, el grupo *meloxicam* tuvo 10 pacientes, posteriormente uno de ellos fue excluido del análisis estadístico ya que la valoración del dolor se realizó con un método diferente al utilizado para los demás pacientes del estudio, quedando así el grupo control con 9 individuos.

Hubo diferencias estadísticas significativas ( $p < 0,05$ ) con relación a la evaluación del dolor entre el grupo *metamizol* y el grupo *meloxicam*, en los momentos T12, T24, T30, T36, T54 y T60. Los puntajes obtenidos mediante la aplicación de la escala de dolor (24) fueron más bajos en el grupo *metamizol* que los obtenidos en el grupo *meloxicam* (figura 1).

### Resultados evaluación de variables hematológicas

No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre el grupo *metamizol* y el grupo *meloxicam* con relación a las variables hematológicas evaluadas. Los resultados del análisis de las variables hematológicas se observan en la tabla 1.

Figura 1. Frecuencia de pacientes por categoría según resultados de la valoración del dolor



\*: Diferencias estadísticas significativas al 95 %.

Tabla 1. Valores promedios ± SD de las variables de química sérica durante la evaluación de la eficacia analgésica del metamizol y meloxicam en el control del dolor postoperatorio de ovariectomía en 30 felinos

Horas	Meloxicam			Metamizol		
	0	24	96	0	24	96
Creatinina (mg/dl)	1,088 ± 0,2484	1,02 ± 0,1369	1,381 ± 0,6258	1,0925 ± 0,183127 <sup>a,b</sup>	0,9325 ± 0,125315 <sup>a</sup>	1,347 ± 0,751974 <sup>b</sup>
BUN (mg/dl)	28,37 ± 2,6853 <sup>1,2</sup>	22,92 ± 3,9583 <sup>1</sup>	30,59 ± 10,24 <sup>2</sup>	24,38 ± 5,70149	21,315 ± 4,28735	28,775 ± 15,0866
FA (U/L)	75,4 ± 57,8316	36,1 ± 21,6099	37,5 ± 20,3865	79,45 ± 48,5565 <sup>a</sup>	53,6 ± 24,5923 <sup>b</sup>	32,6 ± 9,02278 <sup>b</sup>
ALT (U/L)	56,4 ± 13,0741	90,2 ± 86,5137	54,8 ± 29,2605	66,85 ± 29,4105	71,35 ± 23,7781	58,65 ± 24,6262
Albumina g/l	25,6 ± 2,1705	23,2 ± 2,3475	24,6 ± 2,1705	25,42 ± 3,27857	24,05 ± 2,48098	24,3 ± 3,70064
TP (segundos)	9,37 ± 0,6147	9,56 ± 0,8846	9,475 ± 0,4026	9,78 ± 0,648561	9,705 ± 0,764664	9,64737 ± 0,797474
TPT (segundos)	16,12 ± 1,9211	15,31 ± 1,8333	15,56 ± 1,1305	16,145 ± 1,39151	16,065 ± 1,93235	16,0789 ± 1,62603
Eritrocitos mil/μl	9,859 ± 1,0504	9,41 ± 1,1078	9,42 ± 0,7361	9,483 ± 1,29986	9,2255 ± 1,24699	9,392 ± 1,09728
Hematocrito %	40,1 ± 4,1753	38,9 ± 3,8715	39,7 ± 3,5292	38,5 ± 4,43075	38,55 ± 5,96017	40,55 ± 4,50117
Hemoglobina g/dl	13,25 ± 1,5834	12,56 ± 1,2185	12,54 ± 0,9395	12,55 ± 1,38165	12,34 ± 1,76259	12,835 ± 1,55944
Leucocitos mil/μl	10383 ± 3580,37	12252 ± 5644,11	11489 ± 3901,77	9897 ± 3276,16	12467,5 ± 5805,95	13176 ± 5965,93
Plaquetas x10 <sup>3</sup> /μl	413,4 ± 157,675	381,8 ± 128,295	393,3 ± 196,287	461,65 ± 163,714	383,15 ± 136,273	403,15 ± 154,889

Valores con numeral diferente indican diferencia estadística significativa entre los momentos evaluados dentro del grupo meloxicam (p < 0,05).

Valores con literal diferente indican diferencia estadística significativa entre los momentos evaluados dentro del grupo metamizol (p < 0,05).

Valores de referencia: eritrocitos: 5,0-10,0 mil/μl, hematocrito: 24-45 %, hemoglobina: 8,00-15,00 g/dl, plaquetas: 300-800 x 10<sup>3</sup>/μl, leucocitos: 5,500-19,500 mil/μl, ALT: 3,0-63 U/L, FA: 15 – 92 U/L, creatinina: 0,8 – 1,8 mg/dl, albumina: 21 – 33 g/l, BUN: 20–30 mg/dl.

Dentro de cada grupo se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) entre las medias de los momentos evaluados para las siguientes variables: en el grupo *metamizol* hubo diferencia para creatinina entre los momentos T24 y T96. Los resultados muestran en 17 pacientes de este grupo una disminución de los valores séricos de creatinina a las 24 horas con respecto al valor obtenido antes del estudio. A la hora 96, estas concentraciones vuelven a los valores basales en 11 animales y en 7 pacientes se incrementan dentro de los rangos establecidos. Solamente en 1 paciente aumenta fuera del rango establecido para la especie. Este comportamiento también pudo observarse en los animales del grupo tratado con meloxicam, en los mismos momentos.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la FA entre los momentos T0 y T96, en los que el valor de este analito disminuyó en 18 pacientes con respecto al valor inicial, y aumentó levemente en dos pacientes. Entre los momentos T0 y T24 del mismo grupo, también se encontraron diferencias; en todos los pacientes se reportó una disminución de los valores de FA con respecto a los datos iniciales.

Dentro del grupo *meloxicam* hubo diferencia para BUN entre los momentos T24 y T96; en todos los pacientes de este grupo los valores aumentaron levemente, permaneciendo dentro de los rangos considerados normales para la especie.

## DISCUSIÓN

La confiabilidad y la validez de los métodos para la valoración del dolor en felinos son vitales para permitir su reconocimiento, para cuantificar así su intensidad y evaluar la efectividad del tratamiento utilizado (22, 31, 32, 33). En medicina veterinaria el uso de escalas multidimensionales que contemplan la observación del comportamiento y la respuesta a la palpación de la herida son consideradas un buen método subjetivo para evaluar la analgesia y clasificar el dolor (38).

La escala compuesta multidimensional para la evaluación de dolor posoperatorio en gatos UNESP-Botucatu, usada en este estudio, ha demostrado ser un instrumento válido, fiable y sensible para evaluar el dolor agudo en felinos sometidos a ovariectomía (24, 39, 40).

A diferencia de la poca disponibilidad de estudios sobre metamizol en animales, existe evidencia científica acerca de la eficacia analgésica, seguridad y tolerancia del meloxicam en gatos (18, 41, 42), razón por la cual se escogió este medicamento como analgésico para el grupo control en la presente investigación.

Los resultados de este estudio muestran que las gatas tratadas con metamizol a dosis de 20 y 30 mg/kg cada 12 horas vía intravenosa, durante tres días, para el dolor posoperatorio de ovariectomía, tuvieron puntajes más bajos en la valoración del dolor comparados con el grupo control tratado con meloxicam a dosis de 0,1 mg/kg cada 24 horas vía intravenosa, durante el mismo periodo de tiempo.

La escala usada en este estudio sugiere que se aplique analgesia de rescate en puntajes de  $\geq 8$ . En este estudio, una paciente del grupo metamizol obtuvo puntajes  $\geq 8$  a la hora 6 y la hora 12. En el grupo meloxicam, 5 animales tuvieron puntajes  $\geq 8$  a la hora 12, 3 pacientes a la hora 24, y 3 pacientes a la hora 30.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a los puntajes obtenidos a las 12, 24, 30, 36, 54 y 60 horas; dichos resultados sugieren que fue más efectivo el metamizol controlando el dolor posoperatorio de ovariectomía que el meloxicam. Esta condición pudo obedecer a las altas concentraciones y mayor vida media de los metabolitos MAA y AA en la especie felina (6), y al complejo mecanismo responsable del efecto analgésico del metamizol, que resulta de la inhibición de la COX-3 central, la reducción en la síntesis de prostaglandina E2 (PGE2) en el sistema nervioso central, y la activación del sistema opioide y canabinoide (27).

Existen pocos estudios sobre farmacocinética del metamizol en felinos (6, 43). Lebkowska-Wieruszewska et al. evaluaron los perfiles farmacocinéticos de los dos metabolitos activos del metamizol: MAA y AA, después de su administración por diferentes vías: oral, intramuscular e intravenosa en seis gatos sanos. En dicho estudio se encontró que la vida media de ambos metabolitos fue más larga en todas las vías de administración evaluadas, en comparación con otras especies animales. Los resultados obtenidos sugieren que hay eliminación lenta de MAA o conversión de MAA en AA. En humanos, el metabolito AA es convertido a AAA por la enzima N-acetiltransferasa polimórfica (NAT2), que en los gatos es deficiente. Esto podría retrasar la conversión de AA a AAA en los felinos, aumentando sus concentraciones plasmáticas, haciendo que se obtenga una acción analgésica prolongada en estas especies (6).

Aunque se desconoce la acción exacta de estos metabolitos en gatos, el estudio realizado por Lebkowska-Wieruszewska et al. sugiere que la conversión del metamizol a sus metabolitos activos en los felinos es similar a la que ocurre en los humanos, coincidiendo con las conclusiones obtenidas por Veras de Paula y colaboradores en su estudio de farmacocinética del metamizol, el cual fue administrado por vía intravenosa a ocho gatos sanos. En ambos estudios se reportó salivación como efecto adverso (43). A diferencia de los estudios citados, en la presente investigación ningún paciente presentó salivación.

En el presente estudio no hubo diferencia en la valoración del dolor entre los dos grupos a las 6 y 48 horas. La similitud en los puntajes en la valoración del dolor a la hora 6 puede estar sustentada en el efecto antinociceptivo de los medicamentos usados en el protocolo anestésico. Se espera que la intensidad del dolor posoperatorio se reduzca a medida que transcurre el tiempo, como lo demuestra la disminución de los puntajes en relación con el tiempo obtenido en las pacientes del estudio. Sin embargo, vuelven a encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos a las 54 y 60 horas. Durante la realización de esta investigación, los gatos fueron retados con varios agentes generadores de estrés como

el periodo de hospitalización, punción yugular para la toma de las muestras, estrés social y confinamiento solitario en jaula con interacción humana esporádica, los cuales generan comportamientos que pudieron ocasionar confusiones en la evaluación del dolor.

En la literatura disponible hay pocos reportes sobre la eficacia analgésica del metamizol en pequeños animales. Texeira y colaboradores realizaron un estudio en el que evaluaron el control del dolor posoperatorio y algunos aspectos toxicológicos del uso de tramadol y metamizol en esta especie, administrando metamizol a dosis de 25 mg/kg, en diferentes intervalos: 24h, 12h y 8h, en combinación con tramadol a 2 mg/kg/8h, durante 5 días, a gatas sanas después de ovariectomía. Los investigadores evaluaron el dolor usando las escalas: análoga multidimensional UNESP y Glasgow a las 3, 6, 12, 24, 36 y 48 horas después de la extubación. Concluyeron que el metamizol combinado con tramadol no asegura mejor analgesia posoperatoria en comparación con el tramadol como terapia única, y que el metamizol no tuvo efecto significativo en los marcadores de estrés oxidativo o en las variables hematológicas y bioquímicas evaluadas (44). Al igual que en el estudio de Texeira y colaboradores, en el presente estudio no se encontraron efectos significativos en las variables hematológicas evaluadas.

Pereira y colaboradores evaluaron la inhibición de las ciclooxigenasas 1 y 2, y la eficacia analgésica del metamizol en gatas después de ovariectomía aplicado en diferentes dosis e intervalos (25 mg/kg cada 24 horas y 12,5 mg/kg cada 12 horas), comparándolo con el meloxicam. Los resultados obtenidos sugieren que el metamizol en ambas dosis provee una inhibición no selectiva de la actividad de COX-1 y 2, y proporciona analgesia efectiva sin causar efectos adversos significativos o alteraciones en las variables hematológicas y bioquímicas analizadas (29), coincidiendo con los resultados obtenidos en el presente estudio.

Los resultados de los estudios sobre el uso del metamizol en perros demuestran su eficacia en el control del dolor posoperatorio de ovariectomía electiva, sin

cambios significativos en la hematología, bioquímica hepática, renal ni agranulocitosis (28,45).

Al igual que en otros estudios de seguridad de analgésicos en felinos, la función renal se evaluó mediante la medición de las concentraciones séricas de BUN y creatinina (18, 19). En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables BUN y creatinina entre los dos grupos tratados. En la variable creatinina, en el grupo *metamizol*, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a las 24 y 96 horas. Los resultados mostraron en la mayoría de pacientes de este grupo una disminución de los valores séricos de creatinina a las 24 horas. A la hora 96 estas concentraciones volvieron a los valores basales y en algunos pacientes incrementaron, dentro de los límites establecidos. Este comportamiento también pudo observarse en los animales del grupo tratado con meloxicam, en los mismos momentos. Es importante recordar que los factores extrarrenales como el estado de hidratación, la dieta y la masa muscular pueden influenciar las concentraciones de creatinina sérica (41, 42), por lo tanto, la tendencia hacia la disminución de los valores de creatinina sérica descritos a las 24 horas en este estudio podrían estar sustentados por el cambio en el estado de hidratación originado por la fluidoterapia que recibieron los animales durante el procedimiento anestésico y quirúrgico.

En este estudio, en una paciente del grupo *meloxicam* y en una paciente del grupo *metamizol* aumentaron considerablemente los valores de creatinina sérica y BUN a las 96 horas. Los valores de creatinina y BUN de la paciente del grupo *metamizol* fueron de 4,47 mg/dl y 88,1 mg/dl, respectivamente; mientras que los valores de creatinina y BUN de la paciente del grupo *meloxicam* fueron de 3 mg/dl y de 58,2 mg/dl, en cada caso. Sin embargo, fue difícil determinar que esta condición hubiese sido originada exclusivamente por la aplicación de los analgésicos objeto de estudio, considerando factores adicionales como la aplicación de otros medicamentos usados en el protocolo anestésico y la posibilidad de que existiera alguna lesión renal sin signología clínica antes de la participación en el estudio.

Solo pocos casos de injuria renal aguda en seres humanos por metamizol han sido reportados en la literatura médica. Se conoce un reporte de 11 casos en pacientes adultos con buen pronóstico, cuyo tratamiento con hidratación fue suficiente para asegurar la recuperación espontánea de la función renal (48). No se conocen reportes similares en medicina veterinaria.

En futuros estudios sobre el metamizol en felinos se requiere de la inclusión de métodos como el uso de biomarcadores con más alta sensibilidad, que permitan la detección temprana de la injuria renal aguda. Esto, en orden de determinar la seguridad renal del uso de este analgésico en esta especie (47, 49), ya que la concentración de creatinina sérica es un biomarcador con baja sensibilidad para la detección temprana de la disminución en la tasa de filtración glomerular, especialmente en injuria renal aguda, porque la hipercreatininemia solo es identificada cuando aproximadamente el 75 % de la función renal se ha perdido, por lo que se considera un marcador tardío (46, 47).

En los resultados obtenidos en este estudio no se evidenciaron diferencias significativas en los valores de ALT, albumina, TP y TPT entre los grupos evaluados en los diferentes momentos. En el grupo *metamizol*, los valores de FA mostraron diferencias estadísticas significativas entre las horas 0 y 96, y entre las horas 0 y 24. Además, pudo evidenciarse la disminución de los valores de FA a las 24 y 96 horas, pero permaneciendo dentro del rango establecido por el laboratorio. Aunque no se mostraron diferencias estadísticas significativas en el grupo control tratado con meloxicam, el comportamiento de la FA fue similar. No se conocen reportes de hipofosfatasa en gatos asociada a anestesia y cirugía, y no se encuentran reportes de estudios científicos que soporten causas por las cuales los medicamentos analgésicos objeto de estudio puedan disminuir los valores séricos de fosfatasa alcalina en felinos. Las causas de disminución de la fosfatasa alcalina no son significativas (50).

En perros existe un estudio en el que se relata que el metamizol inhibe la agregación plaquetaria durante

tres horas, y que la inhibición se prolonga cuando se combina con meloxicam (51). En la literatura disponible en gatos no existe información de que el metamizol tenga un efecto sobre la agregación plaquetaria; no obstante, en el presente estudio no se evaluaron parámetros relacionados. Debido a que la relación de selectividad de COX 1 y 2 puede diferir entre especies, faltan estudios acerca de los efectos del metamizol en la hemostasia en gatos.

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticas significativas en el conteo de plaquetas, y tampoco se observaron hallazgos compatibles con anemia o agranulocitosis como ha sido reportado en seres humanos. En los reportes disponibles faltan datos acerca de la incidencia de agranulocitosis u otros efectos hematotóxicos atribuidos a la administración de metamizol en animales.

Más estudios sobre la farmacocinética del metamizol en el gato a través de su distribución y fases de eliminación son necesarios para confirmar la idoneidad del protocolo usado en este estudio. De igual manera, la implementación de estudios que incluyan biomarcadores que permitan la detección temprana de injuria renal inducida por fármacos son necesarios para establecer la seguridad de este analgésico en felinos.

## CONCLUSIÓN

Según los resultados de este estudio, el tratamiento con metamizol para el control dolor posoperatorio de ovariohisterectomía en hembras felinas es efectivo, utilizado a dosis de 20 a 30 mg/kg cada 12 horas vía intravenosa, durante 3 días, sin producir cambios significativos en la hematología y bioquímica sérica en la mayoría de las pacientes tratadas.

## REFERENCIAS

- Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract.* 2014;55(6):E10-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jsap.12200>
- Steagall PV, Monteiro BP. Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *J Feline Med Surg.* 2019;21(1):25-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1098612X18808103>
- Gruen ME, Lascelles BDX, Colleran E, Gottlieb A, Johnson J, Lotsikas P, et al. 2022 AAHA pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2022;58(2):55-76. Disponible en: <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-7292>
- Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G, Kadrlík J, Petty M, Robertson S, et al. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2015;51(2):67-84. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1098612X15572062>
- Steagall PV, Robertson S, Simon B, Warne LN, Shilo-Benjamini Y, Taylor S. 2022 ISFM consensus guidelines on the management of acute pain in cats. *J Feline Med Surg* 2022;24(1):4-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1098612X211066268>
- Lebkowska-Wieruszewska B, Kim TW, Chea B, Owen H, Poapolathep A, Giorgi M. Pharmacokinetic profiles of the two major active metabolites of metamizole (dipyrone) in cats following three different routes of administration. *J Vet Pharmacol Ther.* 2018;41(2):334-339. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvp.12471>
- Steagall PV. Analgesia: What makes cats different/challenging and what is critical for cats? *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2020;50(4):749-767. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.02.002>
- Feighelstein M, Shimshoni I, Finka LR, Luna SPL, Mills DS, Zamansky A. Automated recognition of pain in cats. *Sci Rep.* 2022;12(1):9575. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13348-1>
- Lees P, Toutain PL, Elliott J, Giraudel JM, Pelligand L, King JN. Pharmacology, safety, efficacy and clinical uses of the COX-2 inhibitor robenacoxib. *J Vet Pharmacol Ther.* 2022;45(4):325-51. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvp.13052>
- Bradbrook CA, Clark L. State of the art analgesia- recent developments in pharmacological approaches to acute pain management in dogs and cats. Part 1. *Vet J Lond*

- Engl 1997.2018;238:76-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.06.003>
11. Bradbrook C, Clark L. State of the art analgesia. Recent developments pharmacological approaches to acute pain management in dogs and cats: Part 2. *Vet J Lond Engl* 1997.2018;236:62-67. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.009>
  12. Court MH. Feline drug metabolism and disposition: pharmacokinetic evidence for species differences and molecular mechanisms. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2013;43(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.05.002>
  13. Kondo T, Ikenaka Y, Nakayama SMM, Kawai YK, Mizukawa H, Mitani Y, et al. Uridine Diphosphate-Glucuronosyltransferase (UGT) 2B subfamily interspecies differences in carnivores. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. 2017;158(1):90-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfx072>
  14. Sparkes AH, Heiene R, Lascelles BD, Malik R, Sampietro LR, Robertson S, et al. ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *J Feline Med Surg*. 2010;12(7):521-538. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2010.05.004>
  15. U.S. Food and Drug Administration. Get the facts about pain relievers for pets [Internet]. FDA. 2022. Disponible en: <https://shorturl.at/efgF8>
  16. Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, et al. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract*. 2014;55(6):E10-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jsap.12200>
  17. Sattasathuchana P, Phuwapattanachart P, Thengchaisri N. Comparison of post-operative analgesic efficacy of tolfenamic acid and robenacoxib in ovariohysterectomized cats. *J Vet Med Sci*. 2018;80(6):989-996. Disponible en: <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0443>
  18. Ingwersen W, Fox R, Cunningham G, Winhall M. Efficacy and safety of 3 versus 5 days of meloxicam as an analgesic for feline onychectomy and sterilization. *Can Vet J Rev Vét Can*. 2012;53(3):257-64.
  19. Khwanjai V, Chuthatep S, Durongphongtorn S, Yibchok-Anun S. Evaluating the effects of 14-day oral vedaprofen and tolfenamic acid treatment on renal function, hematological and biochemical profiles in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 2012;35(1):13-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2011.01282.x>
  20. Steagall PVM, Moutinho FQ, Mantovani FB, Passarelli D, Thomassian A. Evaluation of the adverse effects of subcutaneous carprofen over six days in healthy cats. *Res Vet Sci*. 2009;86(1):115-120. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2008.04.002>
  21. Kamata M, King JN, Seewald W, Sakakibara N, Yamashita K, Nishimura R. Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for peri-operative use in cats: results of a randomised clinical trial. *Vet J Lond Engl* 1997.2012;193(1):114-118. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.11.026>
  22. Speranza C, Schmid V, Giraudel JM, Seewald W, King JN. Robenacoxib versus meloxicam for the control of peri-operative pain and inflammation associated with orthopaedic surgery in cats: a randomised clinical trial. *BMC Vet Res*. 2015;11:79. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0391-z>
  23. Texeira LG, Vaccarin CV, Schimites PI, Gasparotto JC, Costa GP, Griesang JM, et al. Grapiprant or carprofen following ovariohysterectomy in the cat: analgesic efficacy, hematological, biochemical and urinalysis evaluation. *J Feline Med Surg*. 2022;24(8): e153-e162. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1098612X221097935>
  24. Brondani JT, Mama KR, Luna SPL, Wright BD, Niyom S, Ambrosio J, et al. Validation of the english version of the UNESP-Botucatu multidimensional composite pain scale for assessing postoperative pain in cats. *BMC Vet Res*. 2013;9:143. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-143>
  25. Hernandez-Avalos I, Mota-Rojas D, Mora-Medina P, Martínez-Burnes J, Casas Alvarado A, Verduzco-Mendoza A, et al. Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *Int J Vet Sci Med*. 2019;7(1):43-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1680044>
  26. Pogatzki-Zahn E, Chandrasena C, Schug SA. Nonopioid analgesics for postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(5):513-519. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000113>
  27. Jasiacka A, Maślanka T, Jaroszewski JJ. Pharmacological characteristics of metamizole. *Pol J Vet*

- Sci. 2014;17(1):207-214. Disponible en: <https://doi.org/10.2478/pjvs-2014-0030>
28. Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2011;38(4):385-393. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00617.x>
29. Pereira MA, Campos KD, Gonçalves LA, dos Santos RS, Flôr PB, Ambrósio AM, et al. Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrone at different doses or meloxicam in cats after ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2021;48(1):7-16. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.10.004>
30. Flôr PB, Yazbek KVB, Ida KK, Fantoni DT. Tramadol plus metamizole combined or not with anti-inflammatory drugs is clinically effective for moderate to severe chronic pain treatment in cancer patients. *Vet Anaesth Analg.* 2013;40(3):316-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/vaa.12023>
31. Crunfli F, Vilela FC, Giusti-Paiva A. Cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors mediate the effects of dipyrone. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2015;42(3):246-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12347>
32. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016;41(5):459-77. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12422>
33. Hanson PD, Maddison JE. Non steroidal antiinflammatory drugs and chondroprotective agents. En: Madison JE, Page S, Church DB, editores. In *small animal clinical pharmacology*. Nottingham: Saunders; 2008. 287-308. p. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-070202858-8.50015-4>
34. Steagall PVM, Taylor PM, Brondani JT, Luna SPL, Dixon MJ. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *J Feline Med Surg.* 2008;10(1):24-31. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2007.06.009>
35. Davis H, Jensen T, Johnson A, Knowles P, Meyer R, Rucinsky R, et al. 2013 AAHA/AAFP fluid therapy guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2013;49(3):149-159. Disponible en: <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5868>
36. Moody CM, Niel L, Pang DJ. Is training necessary for efficacious use of the Glasgow Feline Composite Measure Pain Scale? *Can Vet J.* 2022;63(6):609-616.
37. Belli M, de Oliveira AR, de Lima MT, Trindade PHE, Steagall PV, Luna SPL. Clinical validation of the short and long UNESP-Botucatu scales for feline pain assessment. *PeerJ.* 2021;9:e11225. Disponible en: <https://doi.org/10.7717/peerj.11225>
38. Evangelista MC, Silva RA, Cardozo LB, Kahvegian MAP, Rossetto TC, Matera JM, et al. Comparison of preoperative tramadol and pethidine on postoperative pain in cats undergoing ovariohysterectomy. *BMC Vet Res.* 2014;10:252. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0252-1>
39. Merola I, Mills DS. Systematic review of the behavioural assessment of pain in cats. *J Feline Med Surg.* 2016;18(2):60-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1098612X15578725>
40. Brondani JT, Luna SPL, Crosignani N, Redondo JI, Granados MM, Bustamante H, et al. Validez y confiabilidad de la versión en español de la escala multidimensional de la UNESP-Botucatu para evaluar el dolor postoperatorio en gatos. *Arch Med Vet.* 2014;46(3):477-486. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/S0301-732X2014000300020>
41. Carroll GL, Howe LB, Peterson KD. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226(6):913-919. Disponible en: <https://doi.org/10.2460/javma.2005.226.913>
42. Charlton AN, Benito J, Simpson W, Freire M, Lascelles BDX. Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. *J Feline Med Surg.* 2013;15(8):678-690. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1098612X12473994>
43. de Paula VV, Araújo-Silva G, Fernandes NS, Nunes Mouta A, Lins Nunes T, Lopes Correia de Paiva A, et al. Pharmacokinetic profiles of the two major active metabolites of Metamizole, 4-Methylaminoantipyrine (Maa) and 4-Aminoantipyrine (Aa), after intravenous injection in cats. *SSRN.* 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.2139/ssrn.4261931>
44. Teixeira LG, Martins LR, Schimites PI, Dornelles GL, Aiello G, Oliveira JS, et al. Evaluation of

- postoperative pain and toxicological aspects of the use of dipyrone and tramadol in cats. *J Feline Med Surg*. 2020;22(6):467-475. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1098612X19849969>
45. Zanuzzo FS, Teixeira-Neto FJ, Teixeira LR, Diniz MS, Souza VL, Thomazini CM, et al. Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Vet J Lond Engl* 1997. 2015;205(1):33-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.004>
46. Loane SC, Thomson JM, Williams TL, McCallum KE. Evaluation of symmetric dimethylarginine in cats with acute kidney injury and chronic kidney disease. *J Vet Intern Med*. 2022;36(5):1669-1676. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvim.16497>
47. Yerramilli M, Farace G, Quinn J, Yerramilli M. Kidney Disease and the nexus of chronic kidney disease and acute kidney injury: The role of novel biomarkers as early and accurate diagnostics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2016;46(6):961-993. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.06.011>
48. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail*. 2011;33(5):544-547. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.569107>
49. de Loor J, Daminet S, Smets P, Maddens B, Meyer E. Urinary biomarkers for acute kidney injury in dogs. *J Vet Intern Med Am Coll Vet Intern Med*. 2013;27(5):998-1010. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jvim.12155>
50. Willard MD, Twedt DC. 9–Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Disorders. En Willard MD, Tvedten H, editores. *Small animal clinical diagnosis by laboratory methods (5<sup>th</sup> Edition)*. Saunders; 2012. p. 191-225. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-0657-4.00009-0>
51. Zanuzzo FS, Teixeira-Neto FJ, Thomazini CM, Takahira RK, Conner B, Diniz MS. Effects of dipyrone, meloxicam, or the combination on hemostasis in conscious dogs. *J Vet Emerg Crit Care San Antonio Tex* 2001. 2015;25(4):512-520. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/vec.12336>