



**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA**



Facultad de Veterinaria

Departamento de Medicina y Cirugía Animal

**TESIS DOCTORAL**

**INFUSIÓN DE LA ROPIVACAINA  
PREPERITONEAL COMPARADA CON  
ROPIVACAÍNA MÁS MORFINA EPIDURAL  
PARA LA ANALGESIA POSTOPERATORIA  
EN PERRAS  
OVARIOHISTERECTOMIZADAS – ENSAYO  
CLÍNICO ALEATORIZADO**

*PREPERITONEAL ROPIVACAINE INFUSION COMPARED TO  
ROPIVACAINE PLUS EPIDURAL MORPHINE FOR POSTOPERATIVE  
ANALGESIA IN OVARIOHYSTERECTOMIZED DOGS - A RANDOMIZED  
CLINICAL TRIAL*

DAVID FERNANDO LATORRE GALEANO

CÓRDOBA, 28 de Marzo, 2023

TITULO: *Infusión de la ropivacaína preperitoneal comparada con ropivacaína más morfina epidural para la analgesia postoperatoria en perras ovariectomizadas ? ensayo clínico aleatorizado*

AUTOR: *David Fernando Latorre Galeano*

---

© Edita: UCOPress. 2023  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A  
14071 Córdoba

<https://www.uco.es/ucopress/index.php/es/>  
[ucopress@uco.es](mailto:ucopress@uco.es)

---



# UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Facultad de Veterinaria

Departamento de Medicina y Cirugía Animal

**Memoria de Tesis Doctoral** presentada por  
**David Fernando Latorre Galeano**, Médico  
Veterinario, **para optar al grado de DOCTOR**

Programa de Doctorado en Biociencias y Ciencias  
Agroalimentarias

Los directores,

Dra. Rocío Navarrete Calvo  
Dpto. Medicina y Cirugía Animal  
Facultad de Veterinaria  
Universidad de Córdoba

Dr. Juan Morgaz Rodríguez  
Dpto. Medicina y Cirugía Animal  
Facultad de Veterinaria  
Universidad de Córdoba

Fecha de depósito en Idep: marzo del 2023





**TÍTULO DE LA TESIS: INFUSIÓN DE LA ROPIVACAINA PREPERITONEAL COMPARADA CON ROPIVACAÍNA MÁS MORFINA EPIDURAL PARA LA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PERRAS OVARIOHISTERECTOMIZADAS – ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO**

**DOCTORANDO/A: DAVID FERNANDO LATORRE GALEANO**

**INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

En enero del 2018, David Fernando Latorre Galeano comenzó sus estudios de doctorado en la Universidad de Córdoba. Durante este período el doctorando ha realizado las tareas pertinentes a su tesis doctoral, formando parte del equipo de anestesia en todos los perros reclutados para el registro de datos, siendo una pieza fundamental para la valoración analgésica postoperatoria durante 24 horas. El doctorando, bajo la supervisión de los directores de tesis, se responsabilizó de la sedación y analgesia de los animales, anestesia y monitorización intraoperatoria y valoración analgésica postoperatoria.

La parte experimental ya finalizó en diciembre del 2019, reclutando unos 38 animales en total. A partir de ese momento, el doctorando junto con sus directores de tesis, llevaron a cabo tareas como la preparación y gestión de muestras, preparación de la base de datos para el análisis estadístico y preparación y redacción del artículo.

El artículo fue enviado a la revista *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* y finalmente aceptado y publicado en noviembre del 2021: “Preperitoneal ropivacaine infusion versus epidural ropivacaine-morphine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a randomized clinical trial. Morgaz J, Latorre DF... Navarrete-Calvo R. Volumen 48: 935-942.

Una vez publicado el artículo, el doctorando, junto con sus directores de tesis, han estado preparando el manuscrito de Tesis Doctoral para ser presentada y defendida públicamente durante el año 2023.

Ambos directores queremos resaltar el gran esfuerzo que ha supuesto para el doctorando realizar la parte experimental de la tesis doctoral. Ha estado viviendo y trabajando en Colombia gran parte del desarrollo del Doctorado, pero desde octubre del 2019 hasta

mediados de febrero del 2020 estuvo viviendo en Córdoba para terminar la fase experimental de la tesis doctoral. El tiempo que ha pasado el doctorando en el Departamento de Medicina y Cirugía Animal de la UCO ha sido intermitente pero siempre ha mostrado una actitud muy positiva, es organizado, meticoloso y siempre está dispuesto a ayudar en otras tareas del Departamento.

Aprende con rapidez, decisión e ilusión.

Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en formato tipo póster en el Congreso Internacional “Association of Veterinary Anaesthetist Spring Meeting 2019”, los días 21 al 22 de marzo del 2019 en Bristol (Inglaterra).

### Observaciones

En primer lugar, resaltar la dificultad de dirigir una tesis a “distancia”. En mi opinión y con respecto a otras tesis dirigidas, el tiempo invertido para la redacción del artículo y su corrección por parte de los directores, es mucho mayor. Esto se realizó por medios digitales como el correo electrónico y reuniones vía online. Hay que considerar que parte de la redacción del artículo transcurrió durante el año 2020-2021, año de la pandemia COVID-19 y el doctorado estaba en Colombia. La redacción de la tesis doctoral también se realizó por las mismas vías anteriormente mencionadas.

En segundo y último lugar, hay que destacar la siempre disponibilidad del doctorando pese a la distancia, el querer siempre ayudar en todo lo que pueda, en su perseverancia y su inquietud por aprender.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 28 de marzo de 2023

Firma del/de los director/es

NAVARRET  
E CALVO  
ROCIO -  
78686367D  
Firmado digitalmente por  
NAVARRETE  
CALVO ROCIO -  
78686367D  
Fecha: 2023.03.28  
11:34:22 +02'00'

MORGAZ  
RODRIGUEZ  
JUAN -  
53275823A  
Firmado digitalmente  
por MORGAZ  
RODRIGUEZ JUAN -  
53275823A  
Fecha: 2023.03.27  
21:39:57 +02'00'

**Fdo.:** Rocio Navarrete Calvo

**Fdo.:** Juan Morgaz Rodriguez



A mis abuelos, a mis padres  
A mis hermanos, a mis perritos  
y a mí.



## *Agradecimientos*

Luego de un largo camino hoy termina un paso muy importante en mi vida profesional, la culminación del Doctorado. Este proceso a pesar de su exigencia y a pesar de las dificultades y retos, finalmente ha llegado a buen puerto, nada de esto hubiera sido posible sin la presencia de seres maravillosos en mi vida, quienes me dieron las herramientas para poder comprender el valor de la riqueza espiritual a partir del saber y el impacto que ejerce esta fuerza del conocimiento en el entorno.

A Celina Latorre e Hipólito Latorre, abuelos, quizás no lo mencioné la cantidad de veces que debí, pero todo lo bueno que puedo ser como persona, ha sido gracias a ustedes dos, fueron mi bastión a lo largo de mi niñez, mi adolescencia y adultez. Gracias a su ejemplo aprendí del amor incondicional, de amor al descubrir, a dar sin esperar nada a cambio, aprendí de la bondad, aprendí que los seres humanos soñamos, caemos y nos levantamos, aprendí del amor a la vida. No hay palabras para terminar de escribir todo lo que han sido y son en mi vida, por esta razón y con todo mi amor les dedico este trabajo, el cual ha sido un reflejo del sacrificio y el empeño para alcanzar una meta, confío que puedan sentirse satisfechos con este logro que también es de ustedes.

Fidel Latorre Latorre y Dolly Galeano Salazar, Padres a pesar de las circunstancias difíciles de la vida y jugadas del destino, yo les agradezco siempre el apoyo y compañía, en todos los aspectos más complejos y sensibles de mi vida.

Papá, primero que todo te quiero agradecer por ser la persona que me brindó la educación de principio a fin, de no ser por ti, tal vez nada de lo que en mi vida profesional he logrado no hubiera sido posible y gracias a ello, tendré la oportunidad de vivir dignamente al igual que mi familia (si es q algún día la tengo), del mismo modo, aprovecho para decirte que te

quiero y te admiro muchísimo, de igual forma, haz sido el mayor ejemplo de cariño, esfuerzo, trabajo, dedicación, humanidad, respeto y coherencia, te agradezco infinitamente, por todo ello.

Mamá, Madre a ti te quiero agradecer por ser la mamá amorosa que eres. Sé que desde las dificultades de la vida siempre has intentado hacer todo lo mejor por mí y mi hermano, y dar todo lo que puedes y más desde las pequeñas cosas, hasta las más grandes posibles.

Para mi eres el reflejo de la resistencia, de la fuerza espiritual, del no desfallecer, eres el reflejo de lo que significa, soñar, desear, y siempre tener esperanza. Te agradezco que siempre has tenido palabras de amor, de complicidad, de dulzura y que con las dificultades que ha traído la vida has hecho todo lo que has podido por estar aquí presente siempre en mi vida.

Hermanos, Jorge Latorre Gualteros, Camilo Latorre Contreras, Andres Rojas Galeano, Nicolas Latorre Contreras, mis hermanitos, ustedes son parte de mí, hacen parte de mi mente, de mi espíritu, de no ser por ustedes no hubiese podido adquirir los valores hermosos que un ser humano puede tener, con ustedes crecí, lloré, reí, bailé, aprendí, compartí, amé, Aprendimos juntos que es la diferencia y la diversidad, siempre con la base del amor profundo y el respeto. Somos un apoyo mutuo siempre hasta que la vida nos lo permita, donde las palabras de aliento, abrazos y secretos siempre estarán entre nosotros, ustedes son muy importantes en mi vida y siempre los necesitare.

A mis primitas, Melisa Latorre, Camila Latorre, Lina Rueda, ustedes son el reflejo del valor de la mujer, ejemplo de pasión, dedicación, representan la dulzura y valentía de las mujeres en un contexto de lucha y desarrollo constante en un mundo complejo y cargado de muchas dificultades para las mujeres, y deben saber que yo siempre estaré presente para ustedes apoyándolas siempre que lo necesiten.

A mis tutores, Juan Morgaz y Rocío Navarrete, mis queridos directores, a los dos, les quiero agradecer de manera infinita el haber decidido acompañarme de manera permanente en este proceso, que sabemos bien, que no resulta nada sencillo y el cual acarrea mucho trabajo, pasión y dedicación. Les agradezco haber aceptado este compromiso a pesar de las circunstancias, asociadas a la distancia, a la pandemia, a sus múltiples ocupaciones.

Gracias por ser mis guías para alcanzar este importante objetivo profesional en mi vida, definitivamente sin todo su conocimiento, experiencia, dedicación y paciencia, no hubiera sido posible de ninguna manera, Graciassss.

A Sarah Boveri y Gabrielle Giuliani, “mis angelitos”, nos conocimos hace poco, pero se han convertido en seres muy importantes en mi vida, gracias por ser tan buenos, por abrirme las puertas de su vida y su corazón, por haberme permitido alcanzar este giro fantástico que ha dado mi vida, aquí en Europa y gracias a ustedes, esto ha traído consigo experiencias maravillosas. Han abierto un camino lleno de conocimiento y posibilidades a nivel profesional y a nivel humano, Gracias por sus palabras y apoyo en todos los momentos difíciles. Ustedes se han convertido más que en mis amigos y colegas, se han convertido en mi familia. Quiero que, si alguna vez pueden leer este trabajo, sepan que conmigo siempre podrán contar en las “buenas y en las malas”, y siempre estaré para ustedes cuando lo necesiten.

A mis maestros referentes, Maria del M. Granados, Pablo Otero, Angela Briganti. Profesores, con ustedes, he tenido la fortuna de compartir espacios de distinta índole, pero unos de los más representativos han sido los espacios académicos. Los tres, siempre mi guía profesional en mi desarrollo profesional en la Anestesiología Veterinaria, ustedes me

han enseñado a partir de su labor impecable, ejemplarizante y calidad. Del mismo modo, en las oportunidades que he tenido de conversar con cada uno de ustedes, el aprendizaje es exponencial, lo conservo siempre presente en mi mente. Gracias por su ejemplo como seres humanos, muchas gracias y mucha admiración siempre.

A mis perritos/as, Venus, Ganya, Lenon, Pirulo, Procer, Aquiles, Marduk, Ulises, y a los amores de mi vida, Dahara y Mi Gaviota, mis perritos gracias a ustedes he conocido el amor puro, la inocencia, la lealtad, el silencio, la ternura, su comunicación con las palabras de sus miradas, ustedes me han acompañado con todo su amor en los momentos más felices y algunos no tantos de mi vida. Siempre me han dado todo de su ser, gracias a ustedes no me arrepiento en un minuto del camino que escogí, el de poder ayudar con mi profesión y trabajo a todos los animalitos del mundo. Quisiera que fueran eternos para no perder su amor, sus enseñanzas, su paz y su compañía. Gracias mis bebes por estar y haber estado en mi vida y en mi corazón, siempre los amaré desde lo más profundo de mi espíritu.

*“Todo el conocimiento, la totalidad de preguntas  
y respuestas se encuentran en el perro”.*

***Franz Kafka***





## **TÍTULO**

**INFUSIÓN DE LA ROPIVACAÍNA PREPERITONEAL  
COMPARADA CON ROPIVACAÍNA MÁS MORFINA  
EPIDURAL PARA LA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN  
PERRAS OVARIOHISTERECTOMIZADAS – ENSAYO CLÍNICO  
ALEATORIZADO**

## **OBJETIVO**

**COMPARAR LA INFUSIÓN DE ROPIVACAÍNA  
PREPERITONEAL CON CATÉTER DE IRRIGACIÓN  
CONTINUA, DURANTE 24 HORAS, CON LA MEZCLA DE  
ROPIVACAÍNA MAS MORFINA POR VÍA EPIDURAL, EN  
PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMIA.**



# ÍNDICE



<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
1.1. Dolor y nocicepción.....	3
1.2. Clasificación del dolor.....	5
1.3. Fisiología del dolor.....	6
1.4. Diagnóstico del dolor.....	11
1.4.1. Escalas semicuantitativas del dolor.....	11
1.4.2. Determinación del cortisol sérico.....	16
1.4.3. Determinación glucosa en sangre.....	17
1.4.4. Medición de umbrales mecánicos de dolor.....	18
1.5. Tratamiento de dolor.....	21
1.5.1. AINEs.....	22
1.5.1.1. Mecanismo de acción de los AINEs.....	24
1.5.1.2. Metamizol.....	27
1.5.1.3. Dexketoprofeno.....	27
1.5.1.4. Meloxicam.....	27
1.5.1.5. Robenacoxib.....	28
1.5.2. Inhibidores Cox no AINEs.....	29
Paracetamol.....	29
1.5.3. Opioides.....	30
1.5.3.1. Morfina.....	31
1.5.3.2. Hidromorfona.....	33
1.5.3.3. Fentanilo.....	34
1.5.3.4. Metadona.....	35
1.5.4. Antagonistas N-metil-D-aspartato .....	36
Ketamina	

1.5.5.	Alfa 2 agonistas.....	37
1.5.6.	Anestésicos locales.....	38
1.5.6.1.	Mecanismo de acción.....	39
1.5.6.2.	Efectos adversos de los	
1.5.6.3.	anestésicos locales.....	40
1.5.6.4.	Clorhidrato de Lidocaína.....	42
1.5.6.5.	Clorhidrato de Bupivacaína.....	43
1.5.6.6.	Clorhidrato de Levobupivacaína.....	44
1.5.6.7.	Clorhidrato de Mepivacaína.....	45
1.5.6.8.	Clorhidrato de Ropivacaína.....	45
1.6.	Anestesia epidural.....	49
1.6.1.	Definición.....	49
1.6.2.	Ventajas .....	49
1.6.3.	Técnicas.....	50
1.6.4.	Desventajas.....	55
1.7.	Catéteres de irrigación continua (CIC).....	56
<b>2.</b>	<b>Materiales y Métodos.....</b>	<b>61</b>
<b>2.1.</b>	<b>Materiales.....</b>	<b>63</b>
<b>2.1.1.</b>	<b>Anestesia.....</b>	<b>63</b>
2.1.1.1.	Fármacos.....	63
2.1.1.2.	Monitores y control anestésico.....	66
2.1.1.3.	Acceso vascular.....	67
2.1.1.4.	Electroestimulador de nervios periféricos.....	68
2.1.1.5.	Bomba elastomérica y difusor.....	68
<b>2.1.2.</b>	<b>Material quirúrgico.....</b>	<b>69</b>
2.1.2.1.	Suturas.....	69
2.1.2.2.	Catéter de irrigación continua de heridas.....	70

2.1.2.3.	Material de sección y retracción	
2.1.2.4.	de tejidos.....	71
2.1.2.5.	Materiales para muestras de Laboratorio.....	71
2.1.2.6.	Sistemas de monitoreo analgésico posquirúrgico.....	72
<b>2.2.</b>	<b>Métodos.....</b>	<b>73</b>
2.2.1.	Animales y muestra.....	73
2.2.2.	Protocolo anestésico.....	73
2.2.3.	Grupos de estudio.....	77
2.2.4.	Evaluación del dolor y analgesia de rescate.....	83
2.2.5.	Evaluación de la sedación, bloqueo motor y respuesta al clampaje.....	85
2.2.6.	Determinación de cortisol, glucosa y concentraciones plasmáticas de ropivacaína.....	86
2.2.7.	Análisis estadístico.....	88
<b>3.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>91</b>
3.1.	Datos de animales y exclusiones.....	93
3.2.	Resultados obtenidos durante el mantenimiento anestésico.....	94
3.3.	Evaluación del dolor y analgesia de rescate.....	95
3.4.	Evaluación de la sedación, bloqueo motor y respuesta al clampaje.....	108
3.5.	Determinación de la glucosa, cortisol y concentraciones plasmáticas de ropivacaína.....	110
<b>4.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>119</b>
4.1.	Técnica epidural.....	121
4.2.	Catéteres de irrigación continua (CIC).....	124
4.3.	Comparación entre la ropivacaína por vía epidural y por medio de los CIC.....	126
4.4.	Limitaciones.....	131

<b>5. Conclusión y proyección futura del estudio</b> .....	133
5.1. Conclusión.....	135
5.2. Proyección futura del estudio.....	135
<b>6. Resumen/Abstract</b> .....	137
<b>7. Bibliografía</b> .....	143
<b>8. Anexos</b> .....	175

**GLOSARIO DE  
ABREVIATURAS,  
ILUSTRACIONES,  
TABLAS, IMÁGENES Y  
GRÁFICAS**



**Glosario de abreviaturas:**

- AINE: antiinflamatorio no esteroideo
- ASA: asociación americana de anestesiología. Clasificación del riesgo anestésico
- CAM: concentración alveolar mínima
- CMPS: escala compuesta de medición del dolor de Glasgow
- CMPS-SF: forma simplificada de la escala de Glasgow de dolor
- COX: enzima ciclooxigenasa
- DIVAS: escala del dolor dinámica, visual e interactiva analógica
- FC: frecuencia cardíaca
- FR: frecuencia respiratoria
- TR: temperatura rectal
- GABA: neurotransmisor inhibidor
- pKa: Constante de disociación de las moléculas anestésicas
- IM: vía intramuscular
- IV: vía intravenosa

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS, TABLAS, ILUSTRACIONES,  
GRAFICAS, IMAGENES**

- GEpidural: grupo epidural ropivacaína más morfina
- GCatéter: grupo catéter de irrigación con ropivacaína
- NDMA: tipo de receptor del SNC (N-metil-D-aspartato)
- SNC: sistema nervoso central
- MWT: umbrales mecánicos en heridas
- LOC: longitud occipitococcigea
- CIC: catéteres de Irrigación continua
- N: Newtons
- SNP: sistema nervioso periférico

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS, TABLAS, ILUSTRACIONES,  
GRAFICAS, IMAGENES**

**Tablas**

*Página:*

- Tabla 1. Terminología y definiciones asociadas al dolor.....4
- Tabla 2. Características de las principales fibras implicadas en la transmisión del dolor.....8
- Tabla 3. Familias químicas de los AINEs.....23
- Tabla 4. Propiedades de los anestésicos locales.....39
- Tabla 5. Toxicidad de los anestésicos locales, signos y síntomas.....42
- Tabla 6. Efectos de las diferentes familias farmacológicas administradas por vía epidural.....50
- Tabla 7. Dosis de fármacos administrados por vía epidural en perros.....55
- Tabla 8. Fármacos usados en el protocolo anestésico en la fase experimental.....77
- Tabla 9. Media y desviación típica del peso y la edad de los animales en el GCatéter y GEpidural.....93
- Tabla 10. Media y desviación típica de los tiempos de anestesia, cirugía y longitud de la incisión .....94

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS, TABLAS, ILUSTRACIONES,  
GRÁFICAS, IMÁGENES**

- Tabla 11. Animales que presentaron hipotensión y disforia en la recuperación.....95
- Tabla 12. Estadística descriptiva de la evaluación (DIVAS, MWT-miembro, MWT-incisión).....96
- Tabla 13. Puntuación DIVAS entre grupos por tiempo.....97
- Tabla 14. DIVAS y horas de evaluación.....97
- Tabla 15. Puntuación CMPS-SF entre grupos por tiempo.....99
- Tabla 16. CMPS-SF y horas de evaluación.....100
- Tabla 17. Puntuación MWT-incisión entre grupos por tiempo.....101
- Tabla 18. MWT-incisión y horas de evaluación.....101
- Tabla 19. Estadística descriptiva de la FC, FR, TR.....103
- Tabla 20. Puntuación FC e interacción de los grupos por tiempos.....104
- Tabla 21. FC y horas de evaluación.....105
- Tabla 22. Puntuación FR e interacción de los grupos por tiempos.....106
- Tabla 23. Puntuación TR e interacción de los grupos por tiempos.....107

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS, TABLAS, ILUSTRACIONES,  
GRAFICAS, IMAGENES**

- Tabla 24. TR y horas de evaluación.....108
- Tabla 25. Evaluación de la sedación, bloqueo motor y  
respuesta al clampaje.....109
- Tabla 26. Puntuación cortisol e interacción de  
los grupos por tiempos.....112
- Tabla 27. Puntuación de los niveles plasmáticos de ropivacaína e  
interacción de los grupos por tiempos .....115
- Tabla 28. Tabla agrupada de datos de las variables de  
evaluación e interacciones de los grupos en relación  
con los tiempos de medición.....117

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS, TABLAS, ILUSTRACIONES,  
GRAFICAS, IMAGENES**

**Ilustraciones**

*Página:*

- Ilustración 1. Vías de conducción nociceptiva .....10
- Ilustración 2. Fármacos que intervienen en la regulación de la conducción nociceptiva sobre las vías neurofisiológicas del dolor.....48
- Ilustración 3. Espacio de inserción de la aguja en el espacio epidural lumbosacro en perros.....51
- Ilustración 4 y 5. Esquemas del diseño metodológico del ensayo clínico para el Grupo Epidural y el Grupo Catéter .....87-88

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS, TABLAS, ILUSTRACIONES,  
GRAFICAS, IMAGENES**

**Gráficas**

*Página:*

- Gráfica 1. Normograma de la longitud Occipitococcígea.....54
- Gráfica 2. Variaciones de la glucosa en sangre en el Grupo Epidural y Grupo Catéter.....110
- Gráfica 3. Variaciones del cortisol en el Grupo Epidural y Grupo Catéter.....113
- Gráfica 4. Concentraciones plasmáticas de la ropivacaína a diferentes tiempos en el Grupo Epidural y Grupo Catéter.....116

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS, TABLAS, ILUSTRACIONES,  
GRAFICAS, IMAGENES**

<b>Imágenes</b>	<i>Página:</i>
Imagen 1, Algómetro de presión de fuerza.....	21
Imagen 2, Técnica de anestesia epidural guiada por neuroestimulador.....	53
Imagen 3, (Materiales usados para las anestias realizadas en la investigación).....	63
a. Dexmedetomidina.....	63
b. Morfina.....	63
c. Ringer Lactato.....	64
d. Propofol.....	64
e. Isoflurano.....	65
f. Fentanilo.....	65
g. Ropivacaína.....	66
h. Monitor multiparamétrico de signos vitales.....	66
i. Maquina anestésica.....	67
j. Catéter venoso.....	67
k. Electroestimulador de nervios periféricos.....	68
l. Bomba elastomérica y difusor del fármaco.....	68

**GLOSARIO DE ABREVIATURAS, TABLAS, ILUSTRACIONES,  
GRAFICAS, IMAGENES**

Imagen 4, (Materiales usados para las cirugías realizadas en investigación).....	69
a. Suturas.....	69
b. Catéter de irrigación continuo (CIC).....	70
c. Retractor Alexis.....	70
d. Sistema Ligasure.....	71
Imagen 5, (dispositivo de medición de la glucosa y tubos de recolección de muestras para los analices de laboratorio).....	71
a. Glucómetro.....	74
b. Pipeta pasteur, tubo de vacutainer con heparina de sodio, tubo eppendorf.....	72
Imagen 6, Algómetro de presión.....	72
Imagen 7, (Fotografías del desarrollo experimental del ensayo clínico).....	74
a. Examen clínico.....	74
b. Premedicación anestésica.....	74
c. Acceso vascular venoso periférico.....	74
d. Peroxigenación.....	75
e. Inducción anestésica.....	75
f. Intubación endotraqueal.....	75
g. Incisión quirúrgica.....	78

h. Longitud de la herida quirúrgica.....	78
i. Retracción de tejidos con dispositivo Alexis.....	79
j. Fenestración manual del CIC.....	79
k. Cierre del peritoneo parietal e inserción del catéter.....	79
l. Administración del bolo de ropivacaína dentro del CIC.....	80
Ll. Inserción de la infusión al CIC.....	81
m. Inserción de la aguja en el espacio lumbosacro.....	82
n. Uso de la neuroestimulación para el bloqueo epidural.....	82
o. Toma de muestras de sangre de la vena yugular.....	85

# 1. INTRODUCCIÓN



### 1.1. Dolor y Nocicepción

El dolor es una experiencia sensorial y emocional no placentera, que está asociada a un daño tisular potencial (Aydede, 2019). Es un sistema reflejo de alerta del grado de lesión celular y se caracteriza por tener bases fisiopatológicas genéticas, de género y sociales (Michaelides & Zis, 2019). El dolor se caracteriza por ser una condición inmunosupresora, catabólica y debilitante y, además, acarrea graves consecuencias para el sistema cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal y neuroendocrino. Por lo tanto, su manejo inadecuado puede traer consigo efectos negativos sobre la conservación de la homeostasis neuro-fisiológica (Pieper, 2016).

La nocicepción y el dolor son manifestaciones biológicas diferentes. La nocicepción es la respuesta biológica al daño tisular, resultado de las lesiones de alguno de los sistemas orgánicos. En los mamíferos, los receptores sensoriales cutáneos se encuentran presentes desde la gestación, los cuales aumentan gradualmente hasta el nacimiento, buscando tener una cantidad equivalente y proporcional entre nociceptores y fibras nerviosas (Dinakar & Stillman, 2016). Por otro lado, el dolor es la manifestación comportamental y consciente al daño tisular, por lo que no solamente implica la activación nociceptiva, sino además un componente emocional y afectivo negativo, que puede interferir en la calidad de vida de los animales y los humanos (Sneddon, 2018).

Actualmente, disponemos de diferentes sistemas de evaluación del dolor, a través de instrumentos subjetivos y objetivos. Dicha evaluación es esencial, ya que permite evitar los efectos negativos asociados al dolor, como la ansiedad y la depresión y reduce los gastos asociados a los efectos secundarios inducidos por el dolor, como el uso de los servicios de

urgencias y el consumo excesivo de analgésicos. La correcta atención y exploración del paciente con dolor, permite un manejo holístico que repercute en beneficios psíquicos y físicos para los individuos (Orr et al., 2017). Para un estudio más amplio del dolor sería necesario conocer los diferentes términos, recogidos en la tabla 1.

**Tabla 1.** Terminología y definiciones asociadas al dolor. Tomado y adaptado de: *Pain, Pathways and Physiology, Clinics in Plastic Surgery Lee and Neumeister 2020.*

<b>Terminología</b>	<b>Definición</b>
<b>Alodinia</b>	Dolor a estímulos que normalmente no provocan dolor.
<b>Disestesia</b>	Sensación dolorosa no placentera, espontánea o evocada.
<b>Hiperalgnesia</b>	Incremento del dolor a estímulos que normalmente provocan dolor.
<b>Dolor Neuropático</b>	Dolor causado por lesión o enfermedad del sistema somatosensorial.
<b>Dolor Fantasma</b>	Percepción asociada a un miembro u órgano que físicamente ya no forma parte del cuerpo.
<b>Dolor Nociceptivo</b>	Respuesta normal del organismo a una injuria que tiene por objetivo prevenir mayor daño.
<b>Dolor Agudo</b>	Dolor menor de 3 meses, directamente relacionado a la lesión tisular, involucra la recuperación de los tejidos.
<b>Dolor Crónico</b>	Dolor de duración mayor de 3 meses, mediado por las fibras C y puede implicar fenómenos de sensibilización central.
<b>Sensibilización</b>	Mayor capacidad de respuesta de las neuronas nociceptivas en su iniciación, lo que resulta en el reclutamiento de nuevos nociceptores con estímulos de menor intensidad.

### 1.2. Clasificación del Dolor

Estudios en medicina humana han generado diversas clasificaciones del dolor, según la zona anatómica, la duración, el origen, la intensidad y la fisiopatología, favoreciendo un enfoque diagnóstico y terapéutico multimodal. En medicina veterinaria, una de las clasificaciones más empleada se centra en la evaluación de la duración del dolor, ya que son múltiples los trastornos identificables que promueven el dolor de corta y larga persistencia en el tiempo. Según dicha clasificación, el dolor puede ser agudo o crónico (Hansen, 2000).

El dolor agudo normalmente se caracteriza por ser de aparición rápida, con un componente de respuesta fisiológica centrada en la recuperación de una lesión tisular y el cual cesa con el tiempo. Un ejemplo es el dolor tras un procedimiento quirúrgico. Es la respuesta a la activación de la cascada del ácido araquidónico y la liberación de eicosanoides derivados del estrés oxidativo en situaciones de injuria tisular (Hansen, 2000). El dolor agudo también surge como resultado de traumas o infecciones, causantes de trastornos inflamatorios que generan cambios en la conducta y activación catecolaminérgica que inducen cambios hemodinámicos, ventilatorios y cognitivos (Mathews et al., 2015).

El dolor de más de tres meses de duración puede ser considerado como crónico. La permanencia del dolor en el tiempo promueve fenómenos bioquímicos que resultan en la sensibilización de fibras nerviosas periféricas y centrales que juegan un papel importante en la cronificación de este (Mathews et al., 2015). El dolor crónico se define como una manifestación de incomodidad continua o intermitente, que se extiende en el tiempo, posterior al tiempo de recuperación de los tejidos, hasta más de un año y dónde los factores psicológicos inherentes a ese

dolor, dificultan la identificación y el manejo más apropiado (Orr et al., 2017). Este tipo de dolor implica la interacción dinámica de diversos sistemas biológicos tales como el neurológico, endocrino e inmunológico (Michaelides & Zis, 2019).

Según su origen, el dolor también puede clasificarse en:

1. Dolor somático, hace referencia a un daño sobre el sistema musculoesquelético, incluido el tegumento (Pieper, 2016).
2. Dolor visceral, se conoce también con el nombre de dolor referido, producido por la estimulación de nociceptores localizados en las vísceras a nivel torácico y abdominal.
3. Dolor neuropático, se asocia a un daño o enfermedad que afecta al tejido nervioso periférico o central (Orr et al., 2017).

### **1.3. Fisiología del Dolor**

El sistema nervioso ejerce su acción a partir de señales autonómicas generadas por la síntesis de componentes bioquímicos macro- y micro-moleculares del sistema neuroendocrino, para la realización de funciones vitales, tales como la respiración, tono muscular, actividad eléctrica del corazón y percepción a través de los órganos de los sentidos (Morone & Weiner, 2013).

El sistema nervioso presenta dos grandes componentes de conducción de estímulos aferentes y eferentes, siendo el sistema nervioso central (SNC) compuesto por el encéfalo, cerebelo, médula oblonga y cordón espinal y el sistema nervioso periférico (SNP), que se origina

## INTRODUCCIÓN

desde el cordón espinal hasta su finalización en ramas neuronales que inervan el tejido somático y visceral (Schlereth & Birklein, 2008).

Existen receptores celulares especializados para la captación de señales dolorosas, son los llamados nociceptores periféricos, siendo el primer componente en la arquitectura celular para la recepción de estas señales (Horch, 2017; Dong & Dong, 2018).

Ante la presencia de un estímulo, se libera el neurotransmisor glutamato, y otras sustancias como las prostaciclina, neurotrofinas y factor de crecimiento nervioso, desencadenando la activación de los canales de  $\text{Na/K}^+$  y generando una fase de despolarización celular en el nociceptor. Este evento se conoce como la “sopa proinflamatoria”, el cual genera una disminución del umbral para la activación de otros receptores (Ji, 2016). El fenómeno por el cual un estímulo nociceptivo es convertido en un impulso nervioso en los nociceptores se denomina **transducción**.

Los nociceptores reclutados y activados liberan la sustancia P desde los terminales nerviosos periféricos promoviendo a su vez vasodilatación, migración de moléculas proteicas y fluidos al espacio extracelular de la zona lesionada con la activación de la línea leucocitaria y la consecuente activación de células de Mast. Estas células liberan sus granulocitos y aminas vasoactivas que excitan a más nociceptores conllevando a la activación sostenida de las fibras A- $\delta$  y C (Lefaucheur, 2019).

Las señales nociceptivas se transmiten desde la periferia hasta la médula espinal mediante las fibras nerviosas (neuronas de primer orden), es lo que se conoce como **transmisión**, siendo la segunda fase dentro del proceso neurofisiológico del dolor. Existen tres grandes tipos de fibras de carácter somatosensorial (Tabla 2). Las primeras que se destacan son las A- $\alpha$ , A- $\beta$ , A- $\gamma$ , las cuales se caracterizan por ser de conducción rápida,

centrándose su función en los procesos propioceptivos. En segundo lugar, se encuentran unas fibras más delgadas, y por tanto de conducción algo más lenta, estas son conocidas como las A- $\delta$ . Estas fibras se subdividen en dos tipos, las de tipo I se encargan de responder a estímulos mecánicos y químicos, mientras que las de tipo II de responder a estímulos térmicos. Todas las anteriores se asocian al dolor agudo (Lee & Neumeister, 2020).

El tercer grupo de fibras son las C, estas son las de menor diámetro y de conducción más lenta, ya que son fibras que carecen de vaina de mielina. La mayoría de las fibras C, tienen un carácter polimodal y responden a estímulos irritantes, químicos, térmicos, mecánicos y señales pruriginosas (Lee & Neumeister, 2020).

**Tabla 2.** *Característica de las principales fibras implicadas en la transmisión del dolor. Tomado y Adaptado de, Pain: Pathways and Physiology, Clinics in Plastic Surgery Lee and Neumeister 2020.*

<b>Tipo de Fibra:</b>	<b>A<math>\beta</math></b>	<b>A<math>\delta</math></b>	<b>C</b>
<b>Mielinización</b>	Sí	Sí	No
<b>Diámetro</b>	6-12 $\mu$ m	1-5 $\mu$ m	0.02- 1.5 $\mu$ m
<b>Velocidad</b>	>20m/s	2-20m/s	< 2m/s
<b>Sensibilidad</b>	No	Sí/No	Sí/No
<b>térmica</b>			
<b>Función</b>	Propio/mecanorreceptor	Nocicepción/Tacto	Nocicepción/Tacto
<b>Modalidad</b>	Tacto y Presión / Piel	Mecanotérmica/piel	Polimodal (Mecánica, Térmica, Química)

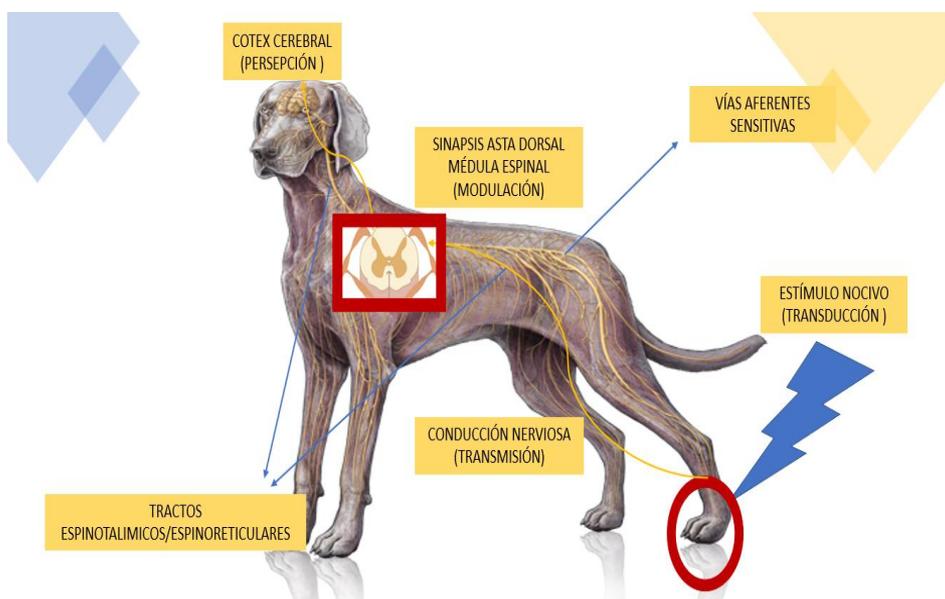
## INTRODUCCIÓN

La llegada de axones mielínicos y amielínicos a las láminas I, II y IV del asta dorsal de la médula espinal inducen la liberación de somatostatina, péptido génico de calcitonina y sustancia P, activando las neuronas de tercer orden que a su vez activan los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Lee & Neumeister, 2020). La lamina IV se caracteriza por poseer gran cantidad de sustancia P y receptores opiáceos, importantes para la modulación e interpretación en la información sensitiva (Dinakar & Stillman, 2016). La **modulación** sería la tercera fase dentro del proceso neurofisiológico del dolor, participando mecanismos inhibitorios y/o excitatorios que alteran la transmisión del impulso nervioso. Puede ocurrir en cualquier punto de la ruta nociceptiva en la que exista transmisión sináptica, por lo tanto, puede producirse a nivel central o periférico.

El estudio del sistema endógeno opioide surgió cuando se encontraron receptores sensibles al opio, encontrados en diferentes zonas del SNC, médula espinal y laminas I y II. Las encefalinas, dinorfinas y endorfinas fueron los 3 grupos de sustancias opiáceas encontradas dentro de los sistemas de interpretación de una señal dolorosa. La sinapsis de las fibras nerviosas con la médula espinal transmiten el potencial de acción, a través de los tractos espinobraquiales y espinotalámicos, hacia la corteza cerebral, último eslabón del proceso neurofisiológico del dolor evocando la fase consciente de la señal dolorosa, conociéndose como la **percepción** (Dinakar & Stillman, 2016). Las vías fisiológicas de conducción nociceptiva se esquematizan en la ilustración 1.

Dentro de la red de sinapsis cerebral, se incluyen estructuras como el bulbo raquídeo parabraquial, tálamo, amígdala, sistema límbico y la corteza somatosensorial (Dinakar & Stillman, 2016). La identificación consciente del dolor permite al individuo comprender las señales sensoriales del estímulo como el inicio, localización, intensidad y características de potencial de acción evocado (Hernandez-Avalos et al., 2019).

**Ilustración 1.** *Vías de conducción de la señal nociceptiva. Tomado y Modificado de: Pain, Pathways and Physiology, Clinics in Plastic Surgery Lee and Neumeister 2020.*



### **1.4. Diagnóstico y evaluación del dolor**

La evaluación del dolor está sujeto a los niveles de estrés, al estado físico del paciente y al tipo de dolor, y su correcto manejo puede impactar de forma temporal o permanente en el bienestar del paciente. Para tratar un paciente con dolor de manera correcta se han construido diferentes herramientas para identificar la intensidad y el origen a través de la evaluación de parámetros fisiológicos comportamentales y niveles de ansiedad (Hernandez-Avalos et al. 2019, Steagall and Monteiro 2019).

#### **1.4.1. Escalas Semicuantitativas para el diagnóstico de dolor**

En medicina veterinaria se han desarrollado varias escalas validadas para evaluar el dolor, la Escala Visual Analógica (VAS) (Cline. et al., 1992), la Escala Dinámica Interactiva Visual análoga (DIVAS) (Lascelles et al., 1998) y la forma corta de la Escala Compuesta de Medición del Dolor de Glasgow (GCMPS-SF) (Barletta & Raffe, 2016).

La diferencia entre las escalas radica en cómo se asigna la puntuación. En la VAS, la puntuación se basa únicamente en la observación del animal, mientras que en la DIVAS primero se observa al animal desde la distancia y luego el evaluador se acerca al animal, animándole a caminar. Finalmente se palpa el área circundante a la herida quirúrgica. Con el uso de esta escala, se aporta una puntuación a la intensidad del dolor, pero, al igual que otras escalas, es subjetiva y algunos autores la han considerado poco fiable (Holton et al., 1998). Sin embargo, se sigue utilizando en medicina veterinaria para evaluar el dolor de manera práctica y rutinaria en hospitales veterinarios y en investigaciones (Shih et al., 2008, Hunt et al., 2014). Estudios recientes han demostrado un acuerdo moderado entre DIVAS y GCMPS-SF en perros hospitalizados

por diferentes procedimientos (Shih et al., 2008). Las principales ventajas del DIVAS incluyen un alto grado de sensibilidad derivado de la naturaleza continua de la escala, una relación lineal directa entre el dolor leve y moderado y su simplicidad (Myles et al., 1999).

El GCMPS-SF es un sistema basado en cuestionario. Es el único método en el que se utilizaron principios psicométricos sólidos en su creación y resulta en menos sesgo que las escalas unidimensionales, es decir, escalas que centran la cuantificación del dolor únicamente sobre variables fisiológicas de tipo clínico, dejando de un lado las manifestaciones conductuales y de respuesta comportamental ante la realización de uno o varios estímulos (Barletta et al., 2016).

La creación de las escalas de dolor se centra en el reconocimiento clínico de una condición dolorosa, principalmente en pacientes con dolor agudo postquirúrgico, para mejorar su bienestar clínico a través de terapias analgésicas individualizadas. La escala GCMPS-SF, es la versión corta de la escala *Glasgow Composite Measure Pain Scale*, y logra concretar aspectos importantes referentes a la nocicepción y percepción del dolor en perros y gatos que experimentan dolor agudo posterior al acto quirúrgico (Della Rocca et al., 2018). Esta escala no es un “*gold standard*” en la evaluación del dolor, pero permite realizar un diagnóstico presuntivo, a partir de cambios psicomotores, cambios de expresión y cambios comportamentales a través de un examen clínico. Esta escala, comparada con otras tales como, la DIVAS o la VAS, ha logrado disminuir la subjetividad en la evaluación y aproximación correcta al paciente con dolor ya que es una escala multidimensional, que incluye, no solo aspectos clínicos, sino también emocionales, ya que analiza las reacciones espontáneas y comportamientos evocados por el evaluador en la interacción con el animal (Fritton et al., 2017, Della Rocca et al., 2018).

## INTRODUCCIÓN

La GCMPS-SF es una herramienta útil en la evaluación de dolor postquirúrgico en perros y gatos. Es interesante conocer que esta escala se ha traducido a diferentes idiomas, para evitar la interpretación inadecuada a las preguntas incluidas en el cuestionario y por tanto disminuir los sesgos en la puntuación (Testa et al., 2021). Del mismo modo, es importante destacar, que el uso de formas complementarias de valoración de dolor, tales como la evaluación de variables clínicas como la frecuencia cardiaca, presión arterial sistémica y frecuencia respiratoria y la evaluación instrumentalizada con algómetros de presión y pruebas hematobioquímicas, complementan de manera objetiva los resultados obtenidos con el uso de la GCMPS-SF (Srithunyarat et al., 2016).

La GCMPS-SF, se encuentra dividida en 6 categorías diferentes de evaluación:

- Vocalización
- Atención a la herida
- Movilidad
- Respuesta al tacto
- Comportamiento
- Postura y Actividad

La puntuación máxima es de 24 o de 20 en caso de no ser posible la evaluación de la movilidad. Se considera que si la puntuación obtenida es igual o superior a 5 (sobre 20) o 6 (sobre 24), el paciente debe recibir analgesia de rescate (Della Rocca et al., 2018).

El cuestionario de la GCMPS-SF comienza con una breve reseña del paciente, incluido el tipo de procedimiento que se ha realizado y posteriormente, contiene la primera sección del cuestionario con preguntas asociadas a las reacciones espontáneas, tales como:

- *¿Como se encuentra el perro en la jaula de recuperación?*
- *¿Qué respuesta tiene frente a la herida?*

La segunda sección está relacionada con la interacción del evaluador con el perro, para ello, se solicita poner el perro fuera de la jaula y responder a la siguiente pregunta:

- *Al poner el perro fuera, ¿cómo se encuentra su capacidad para caminar?*

A continuación, el formulario solicita que se palpe y se ejerza presión de manera amable sobre la zona adyacente de la herida, a dos pulgadas de distancia alrededor de la herida, y responder:

- *¿Qué hace el perro, en relación con el estímulo evocado?*

Finalmente, el cuestionario evalúa la respuesta cognitiva y el estado mental en su última sección, dónde se solicita responder, cómo es la evaluación general del perro en la inspección clínica del evaluador, al momento de realizar la aproximación al perro, y se solicita responder al siguiente cuestionamiento:

- *En general el perro, ¿cómo se encuentra?*

El cuestionario, con la finalidad de limitar los sesgos en la evaluación asociados a la interpretación de las preguntas, asigna una serie de opciones de respuesta para cada una de las preguntas y a cada respuesta le otorga una puntuación preestablecida por la GCMPS-SF. Esta puntuación, es la que al final de la evaluación se debe sumar para obtener el resultado cuantitativo del cuestionario y el punto de corte, en cuanto a

## INTRODUCCIÓN

los requerimientos de analgesia de rescate (Friton et al., 2017, Pacheco et al., 2020).

El uso de esta herramienta es muy frecuente en estudios clínicos en perros que evalúan diferentes terapias analgésicas para el dolor agudo postquirúrgico. De esta manera disminuyen la subjetividad de los resultados y verifican adecuadamente la respuesta clínica del tratamiento analgésico en estudio (Bendinelli et al., 2019, Ferrero et al., 2021). El GCMPS-SF ha mostrado una buena correlación entre observadores en la evaluación del dolor posterior a un procedimiento quirúrgico, pero puede estar sesgada por la sedación (Murrell et al. 2008). Sin embargo, la GCMPS-SF es menos intuitiva que la escala DIVAS para evaluadores sin experiencia (Barletta et al., 2016).

La necesidad de formación en la evaluación del dolor está bien documentada en medicina humana (Lal et al., 2009, Murinson et al., 2011, Keefe & Wharrad, 2012, Keefe, 2012). Mientras que en medicina veterinaria, no existe suficiente bibliografía científica que aborde el aprendizaje de la correcta utilización de los instrumentos diseñados para la evaluación de dolor en animales (Turnwald et al., 2008, Kerr, 2013). Las herramientas de aprendizaje asistidas por computadora pueden mejorar la capacidad de los estudiantes de veterinaria para evaluar el bienestar animal (Kerr, 2013). Sin embargo, debido a la complejidad del dolor y el impacto sobre la condición física y emocional, la decisión de administrar analgesia debe basarse en una evaluación clínica completa del animal y no limitarse a un único valor de corte (Hofmeister et al., 2018).

#### **1.4.2. Determinación del cortisol sérico**

Con el paso del tiempo se ha buscado lograr que la información obtenida en cuanto a la evaluación del dolor sea lo más objetiva posible para así lograr un mejor abordaje terapéutico. Para ello, la información que procede del sistema neuroendocrino ha aportado validez cuando está asociada a situaciones de estrés emocional y tisular, cuando las manifestaciones clínicas de activación adrenérgica, como el aumento de la frecuencia cardíaca y de la frecuencia respiratoria pueden estar asociadas al dolor (Marana et al., 2013; Gruet et al., 2013).

Cuando se activa el sistema nervioso simpático por situaciones de estrés o dolor, aumenta la concentración de cortisol, por tanto es una herramienta útil en la evaluación objetiva del dolor (Bagnato et al., 2018). La medición del cortisol sérico por tanto permite identificar el grado de estrés o dolor (Marana et al., 2013). Diversas investigaciones han demostrado que el cortisol puede ser obtenido de muestras del pelo, saliva o suero (Bagnato et al., 2018).

Algunos investigadores han intentado establecer los valores de corte de cortisol asociados con dolor en perros. El estudio llevado a cabo por Feldsien et al., en 2010, demostró que un valor de cortisol sérico por debajo de 1,6 µg/dL se asocia a que el animal no presenta dolor articular en perros. Valores por encima o iguales a 1,6 µg/dL podrían indicar que el paciente siente dolor. En el caso de dolor en perros por gastritis, el valor medio serológico de cortisol en perros sin dolor estaba situado entre  $0,25 \pm 0,05$  µg/dL, y aquellos con dolor por gastritis estaba alrededor de  $5,59 \pm 1,9$  µg/dL, indicando que el cortisol serológico puede utilizarse como biomarcador del dolor (Monika et al., 2018). Por otra parte, se reportó que los niveles séricos de cortisol se correlacionaban débilmente con el dolor diagnosticado por otros métodos subjetivos empleados para

evaluar el dolor tras una reparación de ligamento cruzado craneal en perros (Reese et al. 2000; Egger et al. 2007).

### **1.4.3. Determinación de la glucosa en sangre**

El trauma quirúrgico activa al sistema nervioso simpático como respuesta al estrés metabólico, con la liberación de cortisol, catecolaminas, glucagón y somatostatina (Aroor et al., 2013, Guedes & Rude, 2013). Esta liberación de sustancias induce la producción de glucosa endógena y la disminución de su eliminación, promoviendo estados hiperglucémicos. Del mismo modo, los niveles excesivos de citocinas como el TFN, IL1 e IL6, provocan resistencia a la insulina, incrementando los niveles de glucosa en sangre (Borazan & Binici, 2010, Moldal et al., 2018). Esta resistencia a la insulina es mayor en el postoperatorio, durante el primer día y puede persistir durante días posteriores (Borazan & Binici, 2010). La sensibilidad a la respuesta a la insulina se ve reducida en un 50 % hasta 5 días tras el procedimiento quirúrgico y su normalización no se alcanza hasta los 9 y 21 días posteriores al procedimiento quirúrgico (Borazan & Binici, 2010, Vogt & Bally, 2020).

La zona anatómica afectada, los fármacos empleados, el grado de invasividad, la duración del daño tisular y las condiciones patológicas previas, también generan cambios en la respuesta metabólica de la glucosa, por lo tanto, la evaluación de la glucosa es individual y se deben realizar mediciones pre-, peri-, y posquirúrgicas a intervalos de 20 minutos hasta 2 horas (Burrin & Price, 1985, Rice et al., 2010, Guedes & Rude, 2013).

Como referencia, en medicina humana se establece un rango perquirúrgico desde 100,8 a 180,1mg/dl (Vogt & Bally, 2020), siendo los valores normales de glucosa en sangre en perros sanos entre 80 y 120 mg/dL (Hagley et al., 2020).

#### **1.4.4. Medición de Umbrales Mecánicos para el diagnóstico del dolor**

Al ser el dolor una complicación habitual posterior a una intervención quirúrgica es imprescindible identificar su intensidad y el grado de impacto sobre el individuo para prevenir todas las consecuencias negativas derivadas del disconfort postoperatorio. Para ello, se deben conocer los conceptos de umbral y tolerancia al dolor, los cuales están vinculados entre sí, debido a que son indicativos del grado de sensibilización nociceptiva, y de la respuesta a la actividad molecular que interviene en la inflamación. Del mismo modo, estos dos conceptos son un reflejo de la respuesta neuroendocrina al dolor en la transmisión de las señales bioquímicas, desde las vías nerviosas periféricas, hasta alcanzar el SNC (Buckingham & Richardson, 2021).

El umbral al dolor es definido como la intensidad mínima en la cual un estímulo se considera como doloroso, mientras que la tolerancia, hace referencia al tiempo de exposición máxima en la cual es tolerado un estímulo antes de ocasionar la retirada del sujeto de la fuente de estímulo. Sin embargo, la determinación y cuantificación del umbral y de la tolerancia al dolor en los animales no es sencillo, ya que involucra muchos aspectos inherentes al individuo, como el nivel de estrés, aprehensión, incomodidad emocional y otros factores ambientales y dietarios (Dufton et al., 2008, Buckingham & Richardson, 2021).

## INTRODUCCIÓN

A pesar de ello, la búsqueda constante de herramientas para su determinación ha logrado el desarrollo de dispositivos conocidos como algómetros, que han permitido la cuantificación del umbral del dolor en cada individuo a partir de un estímulo sostenido sobre fibras sensitivas, motoras y propioceptivas relacionadas al tacto y que han permitido una aproximación numérica del umbral del dolor en pacientes con un daño tisular (Kamińska et al., 2020, Ko et al., 2021).

Dentro de los dispositivos desarrollados para la determinación del umbral y tolerancia al dolor, se encuentra el dinamómetro de fuerza, el cual funciona a partir de la presión ejercida de forma sostenida sobre una zona dolorosa por medio de una asta vertical que es apoyada de forma perpendicular sobre la zona en cuestión y el cual es dependiente de la fuerza ejercida por un evaluador. El dispositivo censa cada incremento gradual de la presión que es ejercida por el evaluador hasta observar una respuesta evocada en el sujeto (Kamińska et al., 2020), momento en el cual el evaluador para de ejercer presión, quedándose reflejada en la pantalla del dispositivo la fuerza a la cual el animal ha reaccionado. La medición de la fuerza de presión se realiza de forma habitual en Newtons (N).

Esta herramienta ha sido ampliamente usada en humanos, y paulatinamente su uso también se ha extendido en medicina veterinaria para la valoración del dolor. Sin embargo, se requiere una formación previa del evaluador con el uso de esta herramienta, para la correcta interpretación de las respuestas evocadas por parte del paciente, como son la observación de la zona de estímulo, el jadeo, las vocalizaciones y la retirada. Estas respuestas están ampliamente vinculadas a la actividad del sistema nervioso y a la sensibilidad superficial y profunda del paciente evaluado (Melia et al., 2019, Sylwander et al., 2021).

Para el uso del dispositivo en pacientes con dolor agudo postquirúrgico, se requiere una presión sostenida y ascendente de la herramienta en la zona adyacente a la herida hasta observar una respuesta del individuo. El incremento de la fuerza de presión debe ser gradual para permitir la adaptación del paciente al equipo, normalmente debe ser 1N por cada 2 segundos (Harris et al., 2018). En perros se ha descrito que valores inferiores a 20 N, son pacientes que padecen dolor, por lo tanto, a menor fuerza de presión tolerada, menor umbral al dolor (Melia et al., 2015, Tallant et al., 2016).

Para mejorar la interpretación de los resultados del dinamómetro de fuerza, se debe realizar una prueba de resistencia a la presión, como parte de una evaluación de control en una zona no álgida, con la cual se puedan contrastar los resultados con los obtenidos en la zona de la herida. Las zonas recomendadas para la evaluación de control son: el carpo, el tarso y los dedos, ya que contienen gran número de receptores que responden a estímulos mecánicos, químicos y térmicos. La prueba de control se debe realizar de la misma manera que cuando empleamos el dispositivo en la zona dolorosa, debiéndose realizar por el mismo evaluador (Coleman et al., 2014).

Por tanto, el dinamómetro de fuerza (Imagen 1), es una herramienta que permite la identificación de la intensidad del grado de dolor (Jessica D. Brileya, 2014; Pacheco et al., 2020), mediante la verificación numérica de cuanta presión puede tolerar el sujeto con dolor al momento de realizar la presión sobre el tejido afectado (Coleman et al., 2014, Sanchis-Mora et al., 2017).

**Imagen 1.** *Algómetro de presión de fuerza*



## 1.5. Tratamiento del dolor agudo

El dolor agudo es considerado una respuesta normal a un daño quirúrgico, y si no se trata correctamente puede causar un aumento en el tiempo de recuperación, insatisfacción de los pacientes en medicina humana (Hansen, 2000), aumento en la probabilidad de contaminación de las heridas, alteraciones cardiovasculares, digestivas y respiratorias, disminución del sueño, pérdida de la actividad emocional afectiva positiva y una limitación en la respuesta inmunológica (Lovich-Sapola et al., 2015).

Dentro de los esquemas terapéuticos para el control del dolor, encontramos diferentes herramientas farmacológicas como es el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), antagonistas de los receptores NMDA, antidepresivos, inhibidores de la recaptación de serotonina, anticonvulsivantes, bloqueantes de los canales de sodio, agonistas  $\alpha 2$  adrenérgicos, opiáceos y anestésicos locales (Hansen 2000, Bruchim & Kelmer, 2014, Bradbrook & Clark, 2018).

### **1.5.1. AINEs**

El uso de los AINEs es una de las estrategias más frecuentemente usadas para el tratamiento de dolor agudo en pequeños animales. Su efecto se centra en diferentes puntos de la cascada del ácido araquidónico (Gruet et al., 2013; Hernández-Avalos et al., 2020).

Es frecuente combinarlos con otros analgésicos, como los opioides, para aumentar la eficacia en el tratamiento del dolor, al actuar cada fármaco en un punto diferente de la ruta nociceptiva (Fowler et al., 2003). Adicionalmente, la interacción sinérgica de varios fármacos con efectos analgésicos logra reducir las dosis de cada una de las moléculas y del mismo modo se logran disminuir así sus efectos secundarios. Esto se conoce como analgesia multimodal (Monteiro & Steagall, 2019). Los AINEs se utilizan por sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos (Lovich-Sapola et al., 2015).

Las familias de los diferentes químicos de AINEs se recogen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Las familias de los diferentes de AINEs. Tomada y adaptada de: Khan and McLean 2012.

Ácidos Carboxílicos	Ácidos Enólicos	Inhibidores COX-2
<p><b><u>Ácidos Salicílicos</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirina</li> <li>• Diflunisal</li> <li>• Salsalato</li> </ul> <p><b><u>Ácidos Acéticos</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofenaco</li> <li>• Indometacina</li> <li>• Etodolaco</li> <li>• Ketorolaco</li> </ul> <p><b><u>Ácidos propiónicos</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibuprofeno</li> <li>• Naproxeno</li> <li>• Flurbiprofeno</li> <li>• Ketoprofeno</li> <li>• Carprofeno</li> <li>• Dexketoprofeno</li> <li>• Loxoprofeno</li> </ul> <p><b><u>Ácidos Fenámicos</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido flufenámico</li> <li>• Ácido meclofenámico</li> <li>• Ácido niflúmico</li> <li>• Ácido tofenámico</li> </ul>	<p><b><u>Piazolonas</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxifenbutazona</li> <li>• Fenilbutazona</li> <li>• Azapropazona</li> <li>• Metamizole</li> <li>• Mofebutazona</li> </ul> <p><b><u>Oxicamas</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Piroxicam</li> <li>• Isoxicam</li> <li>• Droxicam</li> <li>• Tenoxicam</li> <li>• Meloxicam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Celecoxib</li> <li>• Deracoxib</li> <li>• E tirocoxib</li> <li>• Firocoxib</li> <li>• Mevacoxib</li> <li>• Robenacoxib</li> </ul>

A pesar de ser los AINEs una buena estrategia en el manejo del dolor agudo, no ofrecen un control completo sobre la ruta de nocicepción en animales con dolor moderado a severo (Lovich-Sapola et al., 2015).

La administración de AINEs no está exenta de efectos adversos, siendo los más frecuentes aquellos asociados al sistema gastrointestinal, por lo tanto, antes de administrar estos fármacos en un paciente debemos descartar la presencia de patologías digestivas primarias (Monteiro-Steagall et al., 2013, Lovich-Sapola et al., 2015).

### **1.5.1.1. Mecanismo de acción de los AINEs**

Los eventos traumáticos que desencadenan la activación de la cascada del ácido araquidónico promueven la expresión de enzimas de tipo Ciclooxygenasa (COX), sobre las membranas celulares y de las cuales existen al menos 2 tipos, COX-1 y COX-2. Estas enzimas tienen un papel indispensable para la liberación de prostaglandinas de la cascada inflamatoria (Vane & Botting, 1998, Monteiro-Steagall et al., 2013).

Los AINEs buscan inhibir la biosíntesis de este complejo enzimático desencadenado en respuesta al daño tisular. Del mismo modo, las COX se encargan de la regulación de múltiples procesos fisiológicos y homeostáticos, que regulan la actividad biológica global (Monteiro & Steagall, 2019).

La COX-1 tiene un papel principalmente de carácter constitutivo y presenta un rol importante sobre la función cardiovascular con la biosíntesis del tromboxano, sobre la función gastrointestinal, con la biosíntesis de prostaciclina, que promueven la liberación de moco y bicarbonato, protegiendo así la mucosa digestiva y sobre la función renal, ya que favorece la perfusión renal, principalmente en estados hipotensivos (Vane & Botting, 1998).

La COX-2 es una isoforma que se expresa en el sitio de la lesión tisular y favorece la liberación de mediadores inflamatorios, como las endotoxinas, citocinas y factores de crecimiento, sustancias que desencadenan la manifestación de los signos cardinales de la inflamación (calor, dolor, rubor, tumor), incluyendo la fibrosis y pérdida de la función de la zona afectada (Vane & Botting, 1998). Sin embargo, la COX-2 también tiene un papel constitutivo dentro del sistema reproductivo, nervioso, renal y del tracto gastrointestinal (Vane & Botting, 1998, Monteiro-Steagall et al., 2013).

## INTRODUCCIÓN

Hoy en día, se intentan emplear aquellos fármacos que inhiben de forma más o menos preferencial y selectiva la COX-2, ya que esto disminuye los efectos deletéreos sobre la función renal, cardiovascular, plaquetaria y digestiva (Bendinelli et al., 2019).

Los efectos adversos de la administración de los AINES pueden incluir lesiones gastrointestinales como ulceración, diarrea, anorexia, nefropatías, inhibición de la agregación plaquetaria, enteropatía perdedora de proteínas y perforación gastroduodenal. Estos efectos adversos suelen producirse por dosis excesivas, tratamientos prolongados, mezcla concomitante con corticoesteroides, pacientes con patologías digestivas, renales o hepáticas previas al uso de estos fármacos y uso de preparados y concentraciones destinadas a humanos (Bacchi & Palumbo 2012, Khan & McLean, 2012).

En términos generales, la glucuronidación es el principal sistema de biotransformación hepática en la mayoría de las especies para la mayoría de los fármacos, pero también existen otros mecanismos de biotransformación como son, la hidrólisis, oxidación, desaminación y reducción de moléculas (Bindu et al., 2020). La excreción de estos fármacos se produce principalmente por vía biliar o urinaria y a pesar de que tienen una vida media corta, se acumulan en los tejidos inflamados durante más tiempo, siendo su efecto antiinflamatorio dependiente de la selectividad, la frecuencia de administración, la especie y ruta de administración (Monteiro & Steagall, 2019).

La administración de AINES en el periodo preoperatorio continúa siendo algo controvertida debido a su posible acción negativa a nivel gastrointestinal o renal. Sin embargo, su utilización preoperatoria es una práctica habitual, pues se ha demostrado que la administración preventiva de AINEs, antes de que tenga lugar el trauma tisular, es beneficiosa para

los pacientes. Esto es gracias a que los niveles plasmáticos terapéuticos pueden ser alcanzados antes de la realización del procedimiento quirúrgico, lo que inhibe parcialmente la transmisión periférica nociceptiva que llega a la medula espinal. Esto se traduce en un mayor confort del paciente durante la recuperación posquirúrgica (Mwangi et al., 2018).

En perros sanos, han demostrado que la administración de AINES en el periodo perioperatorio es tolerada sin graves efectos secundarios, especialmente si se mantiene un balance hidroelectrolítico adecuado, una temperatura corporal dentro de los límites fisiológicos de la especie y una presión arterial adecuada para mantener la perfusión tisular. En cualquier caso, se debe prestar una especial atención a aquellos pacientes que presenten alteraciones relevantes y que puedan verse influenciadas por los AINES, como en caso de hipotensión, hipoperfusión renal o ante el riesgo de hemorragias perioperatorias. Por tanto, el uso de AINES, así como el momento adecuado para su administración, deberán ser valoradas de manera precisa en cada paciente (Pieper, 2016, Monteiro & Steagall, 2019, Gallaher et al., 2019).

La selección de la ruta de administración de los AINES debe ceñirse a los estudios farmacocinéticos de la molécula y a la especie de destino. Habitualmente se usan rutas de administración parenterales, como la subcutánea, intramuscular, e intravenosa, durante el período perioperatorio (Anfossi et al., 1997), mientras que en el posoperatorio, se usa la ruta enteral ya que la mayoría de los AINES tienen una buena palatabilidad y biodisponibilidad por esta ruta. Sin embargo, se debe analizar cada caso ya que la biodisponibilidad puede verse modificada por fenómenos hemodinámicos vasculares en respuesta a la hipotermia tales como la vasoconstricción o eventos clínico patológicos como el vómito y la regurgitación, que afectan a la absorción correcta de las moléculas (Monteiro & Steagall, 2019).

### 1.5.1.2. *Metamizol*

Se considera un AINE atípico, de bajos efectos antiinflamatorios, pero con efectos analgésicos potentes para el control del dolor agudo. Sus efectos se relacionan con la actividad sobre el sistema enzimático COX-3 (Watson et al., 1996, Zanuzzo et al., 2015, Schütter et al., 2016). En humanos se conoce su impacto sobre los receptores opioides y cannabinoides. En la actualidad se utiliza junto con otros AINES y con sustancias opioides (Reist et al., 2018).

### 1.5.1.3. *Dexketoprofeno*

Es un AINE de última generación, siendo el principal enantiómero de la mezcla racémica del ketoprofeno, con menos efectos adversos secundarios (Hanna & Moon, 2019). El mecanismo de acción del dexketoprofeno, se centra en la inhibición de la COX-1 y COX-2, bloqueando la síntesis de prostaglandinas en tejidos inflamados y sanos (Gaskell et al., 2017, Hanna & Moon, 2019). El dexketoprofeno posee una respuesta analgésica superior que la buprenorfina durante el postoperatorio en perras sometidas a una ovariectomía (Morgaz et al., 2013). Los requerimientos de isoflurano administrando dexketoprofeno a 1mg/kg vía intravenosa previo a un procedimiento quirúrgico ortopédico, fueron similares a los obtenidos empleando metadona a una dosis de 0,2 mg/kg (Navarrete-Calvo et al., 2016, Gutiérrez-Bautista et al., 2018).

### 1.5.1.4. *Meloxicam*

Es un fármaco ampliamente usado en clínica veterinaria para el manejo del dolor agudo y crónico, que a diferencia de otros AINES, tiene

una mayor actividad inhibidora sobre la enzima COX-2, interviniendo en el control de la inflamación postquirúrgica y en el dolor crónico de patologías musculoesqueléticas (Pacheco et al., 2020).

La vida media del meloxicam es aproximadamente de 20 horas, dónde el pico plasmático terapéutico se encuentra entre 5 y 10 horas (Bendinelli et al., 2019, Kaye et al., 2020). Presenta una biodisponibilidad del 89%, posterior a la absorción oral, rectal e intramuscular y una unión a proteínas del 99%. Es metabolizado por el sistema microsomal citocromo P450 (CYP450 2c) y es eliminado por vía urinaria y biliar, dónde se excreta de manera inalterada un 1,85% de la sustancia, con un aclaramiento entre 0,42-0,48 l/hr (Colditz et al., 2019, Kaye et al., 2020).

El meloxicam, además de tener propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, ha demostrado en otras especies tener efectos antiendotóxicos con la dosis recomendadas (Bekker et al., 2018).

#### **1.5.1.5. *Robenacoxib***

El robenacoxib es un AINE de nueva generación que ha sido probado para el control del dolor, la inflamación y la hipertemia en perros y gatos. Pertenece a la familia de los Coxib, muestra una amplia selectividad por la enzima COX-2 (Tacconelli et al., 2005, Bendinelli et al., 2019). Comparado con otros AINES, incluso dentro de la familia de los coxib, el robenacoxib, mostró una mayor potencia sobre la inhibición de la COX2, y del mismo modo, es el que presenta una menor potencia relativa sobre la COX1.

El robenacoxib se absorbe y se elimina de manera rápida, con una vida media de 0,6-0,9 horas, posee una alta afinidad a proteínas plasmáticas, cercana al 98% (King et al., 2009) y se distribuye eficazmente sobre los tejidos inflamados debido a su fracción ácida, lo

que permite su permanencia en el tejido traumatizado (Fritton et al., 2017, Kongara & Chambers, 2018). Gracias a su rápida eliminación brinda una efectividad mayor que el meloxicam cuando es utilizado en el período preoperatorio (Kongara & Chambers, 2018), y no se han descrito lesiones renales cuando se ha administrado de forma concomitante con fármacos nefrotóxicos en perros sanos (Desevaux et al., 2017, Kongara & Chambers, 2018, Toutain et al., 2018).

### **1.5.2. Inhibidores COX, No Antiinflamatorios**

#### ***1.5.2.1. Paracetamol***

El paracetamol es un fármaco que actúa inhibiendo la acción de las ciclooxigenasas, pero sin desarrollar un efecto antiinflamatorio, presentando un mecanismo de acción similar al de los salicilatos (Remy et al., 2006, Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014, Gelman et al., 2018, Serrano-Rodríguez et al., 2019). El hecho de que carezca de efectos antiagregantes plaquetarios lo convierte en una alternativa interesante en aquellos pacientes que presenten algún tipo de coagulopatía o riesgo trombótico (Jozwiak-Bebenista & Nowak, 2014, Pacheco et al., 2020). Se puede administrar por vía oral, intravenosa o intrarectal. A pesar de que presenta un 30% menos de acción analgésica que algunos AINES, debido a su débil respuesta antiinflamatoria, es una molécula que reduce el consumo de opioides. Por ello, es un fármaco que considerar para el control del dolor agudo postquirúrgico, dentro de los esquemas de analgesia multimodal (González-Blanco et al., 2020, Hernández-Avalos et al., 2020). El paracetamol presenta un rango terapéutico elevado, presentando menos efectos adversos que la mayor parte de los AINEs, aunque se han descrito casos de hepatotoxicidad por sobredosificación (Bradbrook & Clark, 2018, López-Longarela et al., 2020)

### **1.5.3. Opioides**

Los opioides se han considerado durante décadas la mejor estrategia en el manejo del dolor agudo de tipo postquirúrgico, por su potencia, por su actividad intrínseca y por su eficacia farmacológica, regulando la transmisión y modulación del impulso doloroso (Nafziger & Barkin, 2018, Corder et al., 2019).

Los opioides se clasifican en 4 subfamilias, los agonistas puros, agonistas parciales, agonistas antagonistas, y antagonistas (Rowbotham et al., 2002, Trescot et al., 2008). Cada subfamilia posee características particulares, en afinidad, potencia, actividad y eficacia (Goodman et al., 2007, Trescot et al. 2008). Las diferencias farmacocinéticas de estos subtipos moleculares responden a los diferentes tipos de receptores de la membrana celular, con los cuales el fármaco opioide interacciona (Kongara, 2018). Los receptores opiáceos que se encuentran en las membranas celulares de neuronas periféricas y centrales y que determinan las respuestas clínicas son: Mu, Delta Kappa, Sigma y Epsilon (Kongara, 2018, Stein, 2018, Colvin et al., 2019)

En la actualidad se han aceptado múltiples vías de administración de estos fármacos: la ruta enteral, intramuscular, subcutánea, endovenosa y transdérmica (Pekcan & Koc, 2010, Epstein et al., 2015, Di Cesare et al., 2019). La administración de fármacos opioides puede acarrear la manifestación de efectos adversos dependientes de la ruta de administración y la dosis. Dentro de los efectos adversos se destaca la liberación de histamina, sobre todo tras la administración intravenosa de petidina y algo menos de morfina, esta condición puede inducir la presentación de reacciones pruriginosas o de tipo hemodinámico tal como la hipotensión moderada (Smith, 2011, Azzam & McDonald, 2019).

Es frecuente la administración de medicamentos opioides en combinación con otros fármacos de carácter analgésico y sedante (Mwangi et al., 2018, Bell et al., 2020). Esta combinación ofrece una alternativa analgésica e hipnótica de carácter sinérgico, limitando la presentación de efectos adversos para los pacientes con dolor agudo postquirúrgico (Bitti et al., 2017, Trimble et al., 2018, Di Cesare et al., 2019). Intraoperatoriamente y en el período de recuperación postanestésico, los opioides pueden administrarse en bolos o en infusión continua, dependiendo de las características propias de cada fármaco opioide y de las necesidades del paciente (Pei et al., 2014, Beardsley & Zhang, 2018).

Los opioides, además de presentar beneficios respecto a la seguridad y eficacia en el control del dolor agudo, tienen la posibilidad de ser revertidos con fármacos como la naloxona, aportando un mayor margen de seguridad. Finalmente, para la elección de un fármaco u otro deben considerarse particularidades individuales tales como la variabilidad individual, grado de tolerancia y aspectos farmacocinéticos de cada una de las moléculas opioides (Simon & Steagall, 2017). También sería recomendable conocer su modelo Pk/Pd, el cual permite aproximarse de manera acertada a la relación dosis respuesta (Azzam & McDonald, 2019).

### **1.5.3.1. *Morfina***

La morfina es la molécula más representativa dentro de los agonistas opioides Mu puros para el tratamiento del dolor. Se caracteriza por poseer efectos sedantes y muy buena potencia analgésica (Christrup 1997, Wittwer and Kern 2008, Sverrisdóttir et al., 2015). Su vida media es de 2 horas y su duración es aproximadamente de 5 horas. Sus

metabolitos, algunos con actividad intrínseca, son excretados vía renal principalmente (Christrup, 1997, Kukanich et al., 2005). Por lo tanto, en los pacientes con enfermedad renal, podrían permanecer más tiempo en el organismo, pudiendo prolongar su efecto farmacológico (Kögel et al., 2014, Lovich-Sapola et al., 2015).

Los efectos adversos más frecuentes con el uso de morfina en perros y gatos son: depresión respiratoria, náuseas, vómito, constipación y estreñimiento (Lucas et al., 2001. Koh et al., 2014). En equinos, es sabido que la morfina puede promover efectos paradójicos tales como la disforia, por tanto se debe evaluar objetivamente la dosis y las necesidades del fármaco, en función del riesgo-beneficio (Figueiredo et al., 2012, Sanchez & Robertson 2014). Para evitar estos efectos disfóricos en caballos, la morfina suele administrarse después de la aplicación de un alfa-2 agonista, una vez se observen signos clínicos de sedación.

Su unión a proteínas plasmáticas es cerca de un 15 a 30%, y presenta un absorción del 100% a través el tracto gastrointestinal, aunque con una biodisponibilidad del 20 al 30%, debido al extenso proceso metabólico inducido por el sistema enzimático Citocromo P450 y al grado de conjugación hepática con el ácido glucurónico (Kukanich et al., 2005, Wittwer & Kern 2008). Se producen dos metabolitos principales, en un 45%, el M3G, y en un 10-15%, el M6G, el cual es responsable de los efectos analgésicos (Mabuchi et al., 2004). Aproximadamente el 10% de la morfina se excreta de forma inalterada, el 45-55% en forma de M3G y 5% de M6G (Sverrisdóttir et al., 2015).

Las vías de administración más frecuentemente empleadas en perros son, la subcutánea, intramuscular, intravenosa y epidural (Steagall et al., 2017, Garcia-Pereira 2018). La morfina se puede emplear junto con otros fármacos como la ketamina, la lidocaína, o el sulfato de magnesio,

reduciendo así su dosis y del mismo modo, sus efectos secundarios adversos asociados a la actividad sobre los receptores Mu (Chiavaccini et al., 2017, Bahrenberg et al., 2015).

### **1.5.3.2. *Hidromorfona***

A pesar de que la morfina es el analgésico opioide de elección para el dolor moderado postquirúrgico, un porcentaje minoritario de pacientes humanos no alcanzan un nivel adecuado de analgesia con esta sustancia, razón por la cual, el uso de un opioide semisintético como la hidromorfona es una alternativa de uso clínico en humanos introducido en 1920 (Quigley & Wiffen, 2003).

La hidromorfona es un opioide agonista puro con efectos y estructura molecular similares a la morfina, pero con un inicio de acción más rápido y una duración de sus efectos más corta. Es 7 veces más potente que la morfina y en pacientes con fallo renal, puede ser una opción más segura que la morfina (KuKanich et al., 2008, Biello et al., 2018). Del mismo modo, la hidromorfona induce menor respuesta depresora y sedante (Hofmeister et al., 2010, Lovich-Sapola et al., 2015).

La popularidad del uso de la hidromorfona ha crecido paulatinamente en los últimos años para su aplicación en el control del dolor en perros y gatos. En la actualidad se han desarrollado estudios empleando hidromorfona mediante la técnica de la farmacopuntura en perras ovariectomizadas, evidenciándose resultados positivos durante el postoperatorio por la inhibición en la transmisión nociceptiva, comparables a los obtenidos con los analgésicos de uso rutinario en perros (Scallan et al., 2021).

### **1.5.3.3. *Fentanilo***

El fentanilo es un agonista  $\mu$  de carácter sintético 50 a 80 veces más potente que la morfina. Su inicio de acción oscila entre 5 a 7 minutos, con una duración aproximadamente de 1 hora (Stanley 2005, Schug & Ting 2017). Es útil para la realización de intervenciones analgésicas inmediatas, en periodos perioperatorios, postoperatorios o en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Iizuka & Nishimura, 2015; Bennett et al., 2019).

En el periodo perioperatorio la administración del fentanilo se realiza con la aplicación de bolos intravenosos o con el uso de infusiones continuas por vía intravenosa (Bennett et al., 2019). En caso de administrar este fármaco mediante infusión continua, la dosis va a depender de los requerimientos del paciente según el momento de la cirugía, intentando ajustarla para disminuir sus efectos secundarios adversos como el aumento del tono vagal, con reducción del cronotropismo y aparición de bradicardia y arritmias (Keating et al. 2013 Iizuka & Nishimura 2015, Romano et al., 2019). La administración de infusiones continuas de fentanilo, logra concentraciones estables y predecibles en el plasma en perros, y por tanto su uso es una herramienta valiosa para el tratamiento del dolor intraoperatorio en cirugías mayores y en la UCI (Biello et al., 2018).

El fentanilo también tiene la capacidad de ser absorbido de manera transdérmica. Para ello se utilizan parches de liberación lenta, que distribuyen la salida de la molécula a través de una membrana microporosa de manera regulada (Schug & Ting, 2017). Sin embargo, la dosificación por esta vía no es predecible, ya que situaciones tales como el aumento de la temperatura ambiental o a nivel local, favorece una mayor tasa de absorción del fármaco, lo que predispone al paciente a la

posible presentación de efectos secundarios adversos (Lovich-Sapola et al., 2015).

### 1.5.3.4. *Metadona*

Es agonista puro sobre Mu. Su mezcla racémica se constituye de dos isómeros (Ferrari et al., 2004), los efectos analgésicos son derivados del isómero-l, el cual se liga al receptor opioide, mientras que el isómero-d, actúa antagonizando los receptores NMDA de forma no competitiva, evitando las respuestas hiperestésicas, debido a que inhibe la acción directa del glutamato y sus efectos excitatorios sobre el sistema nervioso. La metadona también inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina, al igual que del receptor nicotínico  $\alpha3\beta4$ , lo cual ofrece una disminución en el riesgo de sensibilización periférica y central (Toombs & Kral 2005, Kreutzwiser & Tawfic 2020). Actualmente, la metadona está ganando gran interés en la clínica diaria al ofrecer un control analgésico polimodal (Amon et al., 2021).

La metadona posee una vida media prolongada, cerca de 24 a 36 horas y con la administración de dosis bajas, genera un efecto analgésico de entre 4 a 6 horas (Kreutzwiser & Tawfic, 2020). Esta molécula posee una potencia similar a la morfina, con una menor liberación de aminas vasoactivas y, por tanto, disminuyendo el riesgo de hipotensión en la administración intravenosa (Shah et al., 2018).

La evidencia ha demostrado que la metadona induce una mejor respuesta analgésica en perras ovariectomizadas que otros fármacos opioides como la buprenorfina, (Shah et al., 2018), proporcionando un efecto sedante sinérgico junto con alfa 2 agonistas en perros (Trimble et al., 2018).

#### **1.5.4. Antagonistas de los receptores NMDA**

Los receptores NMDA son compuestos macromoleculares de membrana, donde el glutamato ejerce su acoplamiento, representando esta unión un rol importante en el procesamiento nociceptivo. Por tanto, su inhibición en los periodos peri- y postoperatorios proporcionan un aporte analgésico no opioide. Estos receptores pueden ser antagonizados a partir de sustancias como la metadona, el sulfato de magnesio, el dextrometorfano o la ketamina (Epidemic, 2017).

Los receptores NMDA han cobrado un papel importante dentro del estudio del dolor (Peltoniemi et al., 2016, Zanos et al., 2018). Se encuentran dentro y fuera del SNC e intervienen con los procesos de carácter neurológico como la plasticidad, la memoria y el aprendizaje, fenómenos que impactan de manera importante en la percepción del dolor (Zanos et al., 2018). Los receptores NMDA favorecen la presentación de los eventos de sensibilización periférica y el dolor visceral (Kreutzwiser & Tawfic, 2019).

##### ***1.5.4.1. Ketamina***

La ketamina es una fenciclidina, anestésico disociativo el cual induce efectos antihiperálgicos en dosis subanestésicas, sin causar deterioro cognitivo, ni alucinaciones, tal como ocurre cuando se usa a dosis anestésicas (Wagner et al., 2002, Pieper, 2016). Además, es un potente antagonista no competitivo de los receptores NMDA en la médula espinal, que desde el año 2002 cobró relevancia en medicina humana para el control del dolor postquirúrgico en procedimientos abdominales, como discectomías y nefrectomías. La ketamina proporciona analgesia con mínima depresión cardiovascular y respiratoria, manteniendo los reflejos laríngeos (Wagner et al., 2002).

La administración de ketamina conjuntamente con agonistas opioides puros sobre  $\mu$ , ofrece buena respuesta analgésica (Chuang et al., 2020), disminuyendo la intensidad del dolor al bloquear la transmisión y modulación nociceptiva (Lovich-Sapola et al., 2015).

### **1.5.5. Alfa 2 agonistas**

Los receptores alfa 2 adrenérgicos son receptores transmembrana acoplados a la proteína G, con amplia distribución en el SNC y SNP (Trimble et al., 2018). Inhiben y disminuyen las cantidades de adenilciclase y de AMPc, que se subdividen en 3 subtipos, alfa 2a, 2b y 2c (Ruffolo & Hieble, 1994). Al estimularse los receptores alfa 2 agonistas se activan los canales de K lo que favorece el bloqueo de la señal nociceptiva y su modulación (Valverde & Skelding, 2019b).

Los alfa 2 agonistas actúan sobre el proceso de modulación del dolor, tanto a nivel espinal y supraespinal, con un intenso impacto sobre el dolor de tipo visceral (Ruffolo & Hieble 1994, Karna et al., 2021).

Estos fármacos se usan en la actualidad no solo por sus efectos sedantes, sino también como alternativa al manejo del dolor agudo postquirúrgico en humanos y animales (Raillard et al., 2017, Ryota & Yukihiro 2017).

Dentro de los alfa 2 agonistas, la dexmedetomidina y medetomidina, son los fármacos más representativos de este grupo para el control del dolor agudo (Keating, 2015, Gutierrez-Blanco et al., 2015, Ronagh et al., 2020). La dexmedetomidina y medetomidina se diferencian de los demás alfa 2 agonistas por el mayor grado de selectividad sobre los receptores, siendo el isómero d-dexmedetomidina el que presenta una

mayor afinidad, potencia y actividad intrínseca que la medetomidina (Valverde & Skelding, 2019b).

En estudios meta-analíticos en humanos, se ha observado que la dexmedetomidina presenta una mayor eficacia analgésica en las primeras 24 horas postquirúrgicas en comparación con sustancias opioides como el remifentanilo. De igual forma se evidenció que hay una disminución en la presentación de náuseas, vómitos, fenómenos hipotensivos y escalofríos en periodos postoperatorios (Grape et al., 2019).

### **1.5.6. Anestésicos Locales**

En las últimas décadas los anestésicos locales se han considerado como una de las estrategias farmacológicas más importantes para el control del dolor, especialmente en escenarios de dolor agudo a nivel peri- y postoperatorios en humanos y animales (Yanagidate & Strichartz, 2007, Eng et al., 2014).

Se caracterizan por ser bases débiles con un rango de pKa que oscila entre 7,5 – 9. Se encuentran ionizados principalmente a pH fisiológico, y su fracción no ionizada posee la capacidad de atravesar la bicapa fosfolipídica de las membranas celulares de los nervios y de esta forma llegar hasta el axón (Yanagidate & Strichartz, 2007).

Las propiedades farmacológicas de los anestésicos locales se recogen en la tabla 4.

**Tabla 4.** *Propiedades de los anestésicos locales. Tomado y adaptado de: IžmárikovÁi et al., 2020.*

Nombre Genérico	Toxicidad	Unión a Proteínas Plasmáticas %	Duración	pKa	Inicio de Acción
Procaína	Baja	6	Breve	8,9	Lento
Mepivacaína	Baja	78	Intermedia	7,6	Rápido
Lidocaína	Baja	77	Intermedia	7,9	Rápido
Bupivacaína	Alta	95	Prolongada	8,1	Lento
Tetracaína	Intermedia	76	Prolongada	8,6	Rápido
Etidocaína	Intermedia	95	Prolongada	7,7	Rápido
Ropivacaína	Intermedia	94	Prolongada	8,1	Lento

### 1.5.6.1. Mecanismo de acción

Los anestésicos locales logran el bloqueo selectivo de las fibras nerviosas de carácter sensitivo y motor, cuando bloquean al menos 3 nódulos de Ranvier, logrando la inhibición de la transmisión nociceptiva y el aumento del tiempo en la transmisión de la señal nociceptiva interganglionar entre los nervios de mayor diámetro (Lemke & Dawson, 2000).

Su mecanismo de acción se centra en la inhibición selectiva de los nociceptores, por medio del bloqueo de los canales dependientes de sodio, evitando la despolarización y reclutamiento sostenido de fibras nerviosas implicadas en el proceso de nocicepción (Yanagidate & Strichartz 2007, Golembiewski, 2013).

Los anestésicos locales se encargan de bloquear el inicio de la señal nociceptiva y la transmisión del dolor, inhibiendo el potencial de acción eléctrico, al igual que la propagación a través de las vías periféricas

y centrales del SNP y SNC (Mazoit, 2012, Lovich-Sapola et al., 2015, Grubb & Lobprise 2020a).

Los anestésicos locales son usados como parte fundamental en la terapia analgésica multimodal (Lemke & Dawson 2000, Grubb & Lobprise 2020a). Se ha demostrado su eficacia analgésica a través de diferentes escalas de valoración visual (Strazar, et al., 2013, Bai et al., 2020), al igual que la disminución de la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos volátiles en el periodo anestésico y del mismo modo, reduciendo los requerimientos analgésicos de acción sistémica en el periodo postoperatorio (Panousis et al., 2009, Cicirelli et al., 2021, Portela et al., 2021).

El grado de liposolubilidad, pH y porcentaje de unión a proteínas de los anestésicos locales juegan un papel importante en el tiempo de acción, duración, tasa de difusión y grado de toxicidad (Wadlund, 2017). En relación al pKa de los anestésicos locales, cuanto mayor es este valor, mayor es la concentración de su forma ionizada, lo que a su vez disminuye la capacidad de difusión a través de la membrana celular, limitando sus efectos en la inhibición de la transducción de la señal nociceptiva (Bagshaw et al., 2015). Para el uso de los anestésicos locales, existen múltiples rutas y formas de administración (Bagshaw et al., 2015). En la actualidad, se destaca los catéteres de irrigación de heridas en el periodo postoperatorio, siendo usados sobre todo las primeras 24 horas, y hasta 72 horas en perros (Garcia-Pereira, 2018, Bai et al., 2020).

#### **1.5.6.2. Efectos adversos de los anestésicos locales**

El uso de los anestésicos locales puede acarrear efectos adversos de severidad variable, estos surgen de la administración intravenosa accidental, por el uso de un bolo rápidamente administrado y a dosis altas

## INTRODUCCIÓN

(Dickerson & Apfelbaum, 2014). Por lo tanto, la administración intravascular accidental, o un mal uso de la técnica puede resultar en fenómenos tóxicos graves para el paciente (Gitman et al., 2019, Grubb & Lobprise 2020b). Los signos y síntomas de la toxicidad por los anestésicos locales se recogen en la tabla 5.

El grado de liposolubilidad de los anestésicos locales favorece su potencia y al mismo tiempo, el grado de toxicidad. Del mismo modo, un mayor porcentaje de unión a las proteínas plasmáticas aumenta la duración en su tiempo de acción (Dickerson & Apfelbaum, 2014).

A concentraciones séricas moderadas, la lidocaína causa depresión de las neuronas de carácter inhibitorio, lo que resulta en la aparición de fasciculaciones, temores musculares, alteraciones visuales, hiperexcitabilidad y convulsiones (Verlinde et al., 2016, Gitman et al., 2019). Las concentraciones elevadas de lidocaína pueden causar depresión neurológica y ventilatoria, estupor y estados de coma (Drasner, 2002, Verlinde et al., 2016).

La bupivacaína es un anestésico local más cardiotoxico que la lidocaína, por tanto, las manifestaciones cardiovasculares pueden ocurrir de forma simultánea a las neurológicas. Este efecto es dependiente de la intensidad de bloqueo sobre los canales de sodio y calcio. Una administración accidental de bupivacaína por vía intravenosa pueden ocasionar colapso circulatorio y depresión miocárdica severa (Graf, 2005, Gao et al., 2020),

Para el manejo de la toxicidad de los anestésicos locales se sugiere la suplementación de emulsiones lipídicas al 20%, esto busca el acoplamiento del anestésico a la emulsión de rescate, por su carácter lipofílico, hasta su completa eliminación (Kaplan & Whelan 2012, Grubb & Lobprise 2020b).

Los anestésicos locales también pueden llevar a la presentación de anafilaxias, estas se pueden presentar por la mezcla de conservantes de tipo éster como el metilparabeno (Jacobsen et al., 2005, Gitman et al., 2019). Del mismo modo, las cápsulas liposomales que recubren los anestésicos locales, puede inducir reacciones de metahemoglobinemia (Guay, 2009).

**Tabla 5.** *Toxicidad de los anestésicos locales, signos y síntomas. Tomado y Adaptado de Gitman et al., 2019*

<b>Pródromo</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entumecimiento perioral</li> <li>• Tinnitus</li> <li>• Confusión</li> <li>• Disforia</li> <li>• Mareo</li> <li>• Somnolencia</li> <li>• Disgeusia</li> </ul>
<b>Neurológico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitación</li> <li>• Pérdida de consciencia</li> <li>• Letargo</li> </ul>
<b>Cardiovascular</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmias (bradicardia, taquicardia, ventricular ectópica / taquicardia / fibrilación)</li> <li>• Hipotensión o hipertensión</li> <li>• Alteraciones de la conducción (p. Ej., Complejo QRS ensanchado)</li> <li>• Paro cardíaco (asistolia, actividad eléctrica sin pulso)</li> </ul>

### 1.5.6.3. *Clorhidrato de Lidocaína*

La lidocaína fue el primer anestésico local de tipo aminoamida comercializado desde 1948. Su acción está dirigida al bloqueo de los canales de sodio a dosis bajas, mientras que, a dosis altas, induce bloqueo también de los canales dependientes de potasio. Tiene la particularidad de

almacenarse en la membrana celular y la capacidad de proveer efectos antiinflamatorios y antitrombóticos (Pharmakologie, 2011).

La lidocaína presenta un inicio de acción menor a 5 minutos y posee una duración máxima de 2 horas (J. A. Pieper et al., 1982). Se emplea para la realización de bloqueos locorreregionales, mejorando los resultados en las escalas empleadas para la cuantificación del dolor agudo (Choquette et al., 2017). También puede administrarse vía intravenosa favoreciendo la analgesia sistémica (Hermanns et al., 2019), demostrándose su capacidad para reducir la CAM de los anestésicos halogenados (Pypendop & Ilkiw 2005, Rezende et al., 2011, Reed & Doherty 2018a, Reed & Doherty 2018b). Por esta misma vía, su uso está ampliamente extendido por sus efectos antiarrítmicos en pacientes con alteraciones en la conductividad eléctrica entre los marcapasos naturales del miocardio (Wright et al., 2019).

La dosis de lidocaína recomendada en perros se encuentra en un rango desde 2 a 6 mg/kg. Dosis superiores a 20 mg/kg, pueden favorecer la presentación de convulsiones y dosis mayores a 22 mg/kg promueve cardiotoxicidad en perros (Grubb & Lobprise, 2020a).

#### **1.5.6.4. Clorhidrato de Bupivacaína**

La bupivacaína ha sido el anestésico local de acción prolongada más usado en las últimas décadas, se caracteriza por ser de alta liposolubilidad y por poseer un porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del 95% (Casati & Putzu, 2005a). Presenta un período de latencia de 5 a 10 minutos, con una duración de 4 hasta 6 horas (Reader, 2020), la dosis recomendada varía en un rango de 1 a 2 mg/kg en perros (Hashimoto et al., 2010).

El uso de bupivacaína por vía intraperitoneal en perros ha demostrado reducir las necesidades de analgesia de rescate para el control del dolor posquirúrgico, aunque se ha evidenciado que los efectos cardiotóxicos y neurotóxicos son mayores a los de la ropivacaína (Lambertini et al., 2018).

En perros, la toxicidad de la bupivacaina es dosis dependiente, recomendándose no emplear dosis superiores a 3,4 mg/kg o no alcanzar concentraciones plasmáticas más allá de 3,5-4 µg/ml, pudiendo ocasionar temores de la cabeza, convulsiones, cardiotoxicidad y muerte (Bubenik et al., 2007).

#### **1.5.6.5. *Clorhidrato de Levobupivacaína***

La levobupivacaína es un anestésico local de duración prolongada, usado para el soporte anestésico y analgésico en pacientes con dolor agudo, bloqueando fibras nerviosas motoras y sensitivas.

El inicio de acción y las dosis son similares a las de la bupivacaína, sin embargo, el bloqueo de tipo motor es de menor duración, mientras el sensitivo es un 13 % más eficaz que el de la bupivacaina racémica (Grubb & Lobprise, 2020).

La levobupivacaína presenta un mejor nivel de tolerancia, mayor margen de seguridad y menor cardiotoxicidad que la bupivacaína en humanos y perros. Los efectos tóxicos a nivel neurológico y sobre en el miocardio en perros se presentan con dosis entre 4 a 8 mg/kg (Zhang et al., 2021).

### **1.5.6.6. *Clorhidrato de Mepivacaína***

La mepivacaína es un anestésico local de tipo amino amida, que está aprobado para su uso en caballos y perros, siendo la mepivacaína una molécula de baja toxicidad al igual que la lidocaína, pero con una vida media de eliminación mayor, tiempo que oscila entre 2 y 4 horas. En cuanto al uso de la mepivacaína intraarticular, esta reportado que posee menores efectos condrotóxicos que la lidocaína, del mismo modo, en perros sometidos a cirugías artroscópicas se ha demostrado que la administración de mepivacaína logra mitigar las respuestas hemodinámicas, al igual que disminuir los requerimientos de analgésicos sistémicos (Dutton et al., 2014, IžmárikovĀi et al., 2020).

La mepivacaína posee un inicio de acción de 3 a 5 minutos, con una duración de una hora (Schumacher, J. et al., 2000). Este anestésico local es utilizado para procedimientos dentales en medicina humana, para procedimientos ortopédicos en perros y para orquidectomías en caballos (Snyder C., & Snyder L., 2013, Bruchim & Kelmer 2014, Crandall et al., 2020).

En perros, las dosis tóxicas de mepivacaína que pueden inducir colapso cardiovascular y la muerte, es de 80 mg/kg por vía intravenosa (Dutton et al., 2014, Crandall et al., 2020).

### **1.5.6.7. *Clorhidrato de Ropivacaína***

La ropivacaína es una amida empleada para la realización de anestesia regional, de estructura molecular y acción similar a la bupivacaina. Ambas sustancias fueron sintetizadas en el año 1957, pero a raíz de publicaciones que observaron casos de asistolia en pacientes humanos con el uso de la bupivacaina en Estados Unidos, el uso de la

ropivacaína también se detuvo; y nuevamente se reintrodujo a la investigación para su uso clínico en el año 1996 (Hansen, 2004).

A diferencia de otras amidas, la ropivacaína fue el primer enantiómero puro sintetizado, y se demostró que era menos cardiopélica que la bupivacaína y con menor impacto sobre el bloqueo motor comparado con el efecto bloqueante sobre las fibras de conducción sensitiva. Estas ventajas le han supuesto una mayor superioridad con respecto a la bupivacaína (Hansen, 2004).

La ropivacaína, al igual que otros anestésicos locales, genera una inhibición reversible de la conducción nerviosa a partir del bloqueo de los canales de sodio dependientes. La ropivacaína posee un peso molecular levemente menor a la bupivacaína, siendo de 274 g/mol, su valor de pKa es igual a 8,2, posee un volumen de aclaramiento plasmático de 404 ml/min, un aclaramiento renal de 11,5 ml/min y un volumen de distribución en la fase estacionaria de 59,6 l/kg. Del mismo modo posee una  $t_{1/2}$  de 2,46 horas y un 94% de unión a proteínas plasmáticas, tras la administración intravenosa en humanos sanos (Casati & Putzu, 2005, Pere et al., 2011). Esta sustancia presenta un inicio de acción que oscila entre 5 a 10 minutos posterior a su administración (Porterfield, 2005, Simpson et al., 2005).

La ropivacaína es menos liposoluble que la bupivacaína con un cociente de liposolubilidad de 2,8, por este motivo, la ropivacaína no alcanza a penetrar fácilmente las fibras nerviosas mielinizadas como las A $\alpha$  o las fibras A $\beta$ , las cuales son fibras motoras de conducción rápida. El grado de bloqueo motor que presenta la ropivacaína es dosis y edad dependiente (Casati & Putzu, 2005). Por otra parte, posee un carácter hidrofílico, lo cual le permite tener mayor tropismo por las vías de

## INTRODUCCIÓN

conducción lenta de carácter sensitivo como son las fibras nerviosas A $\delta$  y C, ya que estas no están recubiertas por bandas de mielina.

La ropivacaína es un anestésico local de acción prolongada con mayor margen de seguridad sobre el miocardio y sobre el sistema nervioso que la bupivacaína. Su potencia es 3 veces mayor que la de la lidocaína. Las dosis tóxicas de la ropivacaína en perros sobre el SNC por administración intravenosa accidental, son mayores o iguales a 4.88 mg/kg (Feldman et al., 1989). Mientras que las dosis que pueden causar cardiotoxicidad en perros bajo sedación, esta descrita en 42 mg/kg, con menor riesgos de colapso cardiovascular, comparada con la lidocaína y bupivacaína (Porter et al., 2000, Graf, 2005).

Es frecuente la realización de mezclas farmacológicas de la ropivacaína con fármacos opioides y alfa 2 agonistas para la realización de la anestesia epidural, ya que estas sustancias logran aumentar significativamente la duración del bloqueo sensitivo respecto al uso de ropivacaína sola (Bosmans et al., 2012, de Albuquerque et al., 2015).

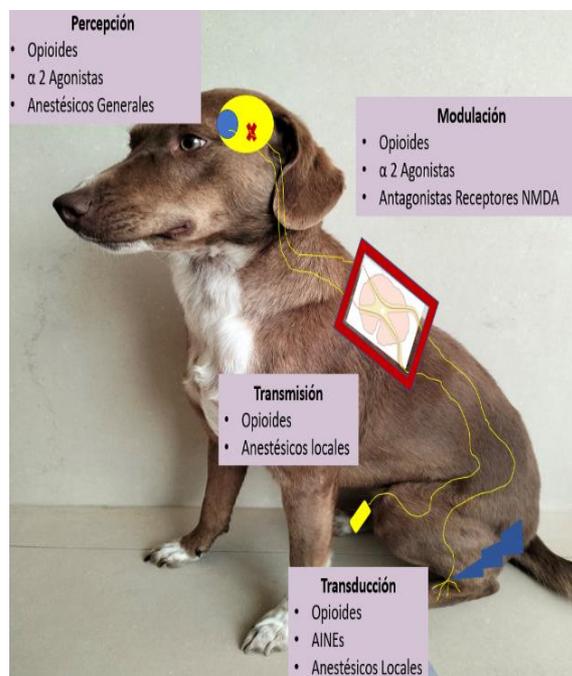
Los estudios del uso de la ropivacaína en perros se iniciaron a principios de los años 90, sin embargo, no se ha empezado a utilizar a nivel clínico hasta la primera década de los años 2000 (Nakamura et al., 1993). Actualmente, la ropivacaína se utiliza para bloqueos de nervios periféricos, neuroaxiales e interfaciales, con la finalidad de proveer analgesia peri- y postquirúrgica en procedimientos invasivos de diferente índole (Sakonju et al., 2009, Marolf et al., 2015, Sarotti et al., 2022).

El uso de la ropivacaína en perras sometidas a una ovariectomía por diferentes vías de administración, intraperitoneal, epidural o en el espacio preperitoneal utilizando catéteres de irrigación continua, ha demostrado tener efectos beneficiosos en el control

analgésico (Lambertini et al., 2018, Gomes et al., 2020, Morgaz et al., 2021).

Todos los fármacos analgésicos descritos buscan mejorar la gestión del manejo del dolor, actuando cada uno de ellos sobre diferentes puntos de la vía de nocicepción, tal como se puede observar en la ilustración 2.

**Ilustración 2.** *Fármacos que intervienen sobre la transmisión nociceptiva en las vías fisiológicas del dolor. Tomado de: The Veterinary Nurse UK. ( Kemp, 2021)*



### **1.6. Anestesia Epidural**

#### **1.6.1. Definición**

Las técnicas de anestesia epidural se han usado en medicina veterinaria desde 1950 para el soporte analgésico de procedimientos quirúrgicos y analgesia postquirúrgica, mediante el uso de anestésicos locales y sus posibles mezclas sinérgicas con fármacos opioides y  $\alpha 2$  agonistas, principalmente (Campoy & Read 2013, Martin-Flores, 2019). Sin embargo, a través de la vía epidural, es posible la administración de otros grupos de fármacos como son corticoides, antagonistas NMDA, o sales como el sulfato de magnesio para incrementar los efectos analgésicos de los anestésicos locales (Valverde, 2008).

#### **1.6.2. Ventajas**

La realización de técnicas locorreregionales neuroaxiales, como lo es la anestesia epidural, para la realización de procedimientos invasivos en perros presenta como ventaja la de proporcionar una analgesia sostenida durante periodos prolongados, entre 2 y 24 horas, lo cual va a depender del fármaco usado, de la precisión de la técnica, de las dosis empleadas y de la combinación de diferentes fármacos. Se ha demostrado que el empleo de otros fármacos junto con los anestésicos locales por vía epidural, reducen hasta en un 47% las dosis de los anestésicos inhalados en perros. Así mismo, esta combinación de fármacos nos permite reducir la dosis de anestésico local empleado, y por tanto reducir los efectos directos sobre las fibras nerviosas implicadas en el bloqueo sensitivo y motor (Gonçalves Dias et al., 2018)., El grado de impacto de los fármacos

sobre las fibras de conducción nerviosa en el bloqueo epidural son recogidos en la tabla 6.

**Tabla 6.** *Efectos de diferentes familias farmacológicas administradas por vía epidural, Tomada y Adaptado de: Epidural Analgesia and Anesthesia in Dogs and Cats, Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, Valverde 2008.*

<b>Acciones de los fármacos utilizados por vía epidural sobre las fibras nerviosas</b>				
	Bloqueo simpático (Fibras B)	Bloqueo Motor (fibras A- $\alpha$ )	Bloqueo sensorial (fibras C y A- $\alpha$ )	Bloqueo sensorial táctil (fibras A- $\beta$ )
Anestésicos Locales	+++	+++	+++	+++
Opioides	-	+/-	++	-
Alfa 2 agonistas	-	+	+++	++
Ketamina	-	++	++	++

-, sin efecto; +/-, a dosis toxicas; +, ++, +++, mínimo, moderado y máximo efecto, respectivamente.

### 1.6.3. Técnica

La anestesia epidural se realiza buscando bloquear un dermatoma específico para promover la analgesia en pacientes con dolor somático y visceral (Garcia-Pereira 2018, Grubb & Lobprise 2020a).

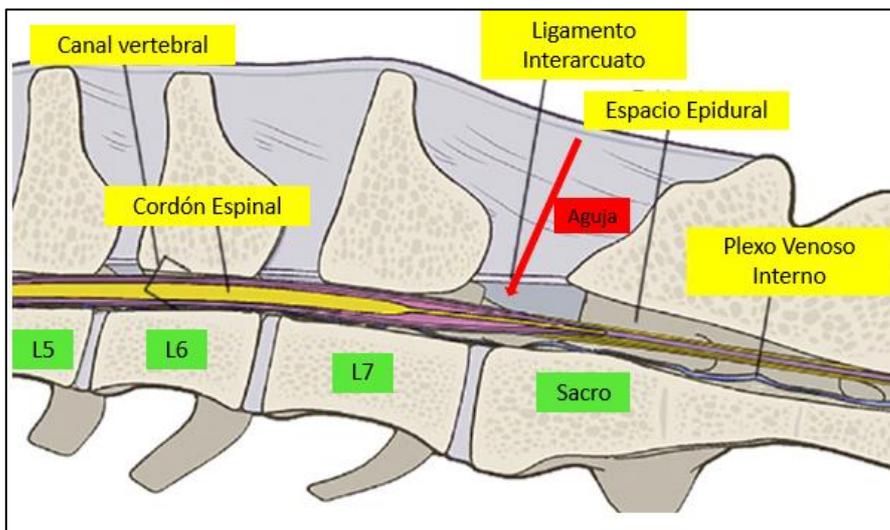
El posicionamiento adecuado del paciente para la realización de la técnica es primordial para la correcta inserción de la aguja (Steagall et al., 2017). La evidencia científica ha demostrado que la extensión craneal de los miembros posteriores en perros posicionados en decúbito esternal aumenta el espacio entre las vértebras lumbosacras (Steagall et al. 2017, Garcia-Pereira 2018).

## INTRODUCCIÓN

Para la realización de la técnica epidural en perros es necesario atravesar el ligamento interespinoso y ligamento amarillo, en el espacio lumbosacro (LS), concretamente entre la L7 y S1. La perforación del ligamento amarillo es bastante característica en el desarrollo de la técnica, debido a que su estructura es principalmente tejido conectivo, el cual sella la pared dorsal del espacio epidural a nivel LS, generando el característico “pop” de la aguja en su inserción (Valverde, 2008). El esquema de la zona de inyección en el espacio epidural se muestra en la ilustración 3.

La técnica epidural LS, es validada y aceptada en perros ya que en perros de talla mediana y grande este espacio oscila entre 2 a 4 mm, mientras que en perros de tallas pequeñas y gatos, es menor a 3 mm y se recomienda por tanto realizar la técnica de abordaje al espacio epidural a nivel sacrococcígeo (Campoy & Read 2013, Martin-Flores, 2019, Martinez-Taboada et al., 2020).

**Ilustración 3.** *Espacio de inserción de la aguja en la anestesia epidural en perros. Tomada y modificada de: Martin-Flores, 2019*



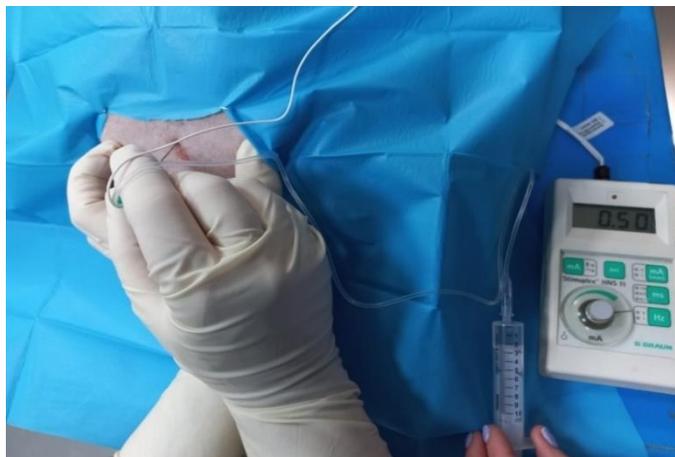
L5, L6, L7: vértebras lumbares 5, 6 y 7, respectivamente.

Para la identificación del espacio epidural tradicionalmente se han usado dos sistemas de verificación, la gota pendiente y la pérdida de resistencia. Sin embargo, existe controversia acerca de su precisión para determinar la posición exacta de la aguja en espacio epidural (Grubb & Lobprise 2020a, Martínez-Taboada et al., 2020). En la actualidad la ultrasonografía y la neurolocalización a partir de la estimulación eléctrica de nervios, se destacan como alternativas de alta sensibilidad y especificidad para la localización del espacio epidural (García-Pereira 2018).

En la ultrasonografía, la obtención de imágenes parasagitales de corte transversal es una forma eficaz que ha permitido la ubicación correcta del espacio epidural. Esta técnica ha sido verificada y apoyada por la evidencia científica mostrando buenos resultados; sin embargo, se requiere una gran destreza por parte del operador, que pueden limitar la eficacia y la seguridad de la técnica (García-Pereira 2018).

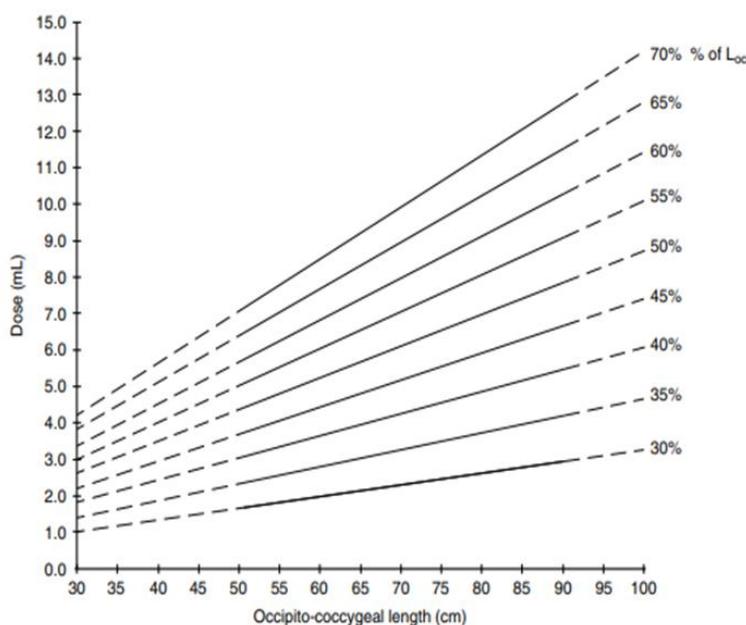
Por otro lado, la neuroestimulación se ha descrito como una estrategia fiable y rápida para la correcta identificación del espacio epidural (Martínez-Taboada et al., 2020). Esto es posible a partir del empleo de ondas eléctricas de baja intensidad, aproximadamente de 0,4 mA. La especificidad y sensibilidad de esta técnica oscila en un rango entre 80-95%. Adicionalmente, se considera que es una técnica que implica una rápida curva de aprendizaje, favoreciendo el resultado en la ubicación correcta del espacio epidural en perros (Otero et al., 2017, García-Pereira, 2018 Natali Verdier et al., 2021). La imagen 2, ilustra el uso de la técnica de la neuroestimulación.

**Imagen 2.** *Técnica epidural guiada por neuroestimulación*



Quizás uno de los anestésicos locales más ampliamente empleados en la técnica epidural es la ropivacaína. La dosis sugerida de la ropivacaína en perros es de 1,3 mg/kg. Esta dosis debe ser ajustada a un volumen final, en función de la extensión que se pretende alcanzar con el bloqueo anestésico (Valverde 2008, García-Pereira 2018). Para bloquear las ramas nerviosas que inervan los ovarios, se debe extender la proyección del anestésico hasta alcanzar los forámenes intervertebrales torácicos 10° al 9° (T10-T9), zona en la cual emergen las fibras nerviosas encargadas de la conducción de las señales nociceptivas de los ovarios en perras (Campoy & Read, 2013). Para que esto sea posible y así, tener una buena calidad en el efecto analgésico, a la vez que limitar los riesgos de toxicidad en perras sometidas a una ovariectomía, es requerido el uso del normograma de la distancia occipitococcígea con ropivacaína desarrollado por Otero et al. 2009 (gráfica 1). Es una gráfica que permite determinar un volumen final de dilución del anestésico local con la mezcla de NaCl al 0,9%, para alcanzar los forámenes T10-T9, y de esta forma no incurrir en riesgos de sobredosificación (Campoy & Read, 2013).

**Grafica 1.** Normograma de la distancia occipitococcígea. Tomado de: *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia, Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia, Campoy and Read 2013.*



La actual evidencia ha demostrado que el volumen inyectado a nivel epidural varía de manera significativa según la manera en la que sea éste calculado, en base a la distancia occipitococcígea o según el peso corporal del paciente (Valverde & Skelding, 2019).

La elección del anestésico local o combinaciones farmacológicas, deben ser individualizados y ajustados a cada paciente. De la misma manera, en la anestesia epidural se debe promover la búsqueda de un bloqueo sensitivo mayor al bloqueo motor, y de esta forma favorecer la calidad en la recuperación de los pacientes en el periodo posquirúrgico (Valverde 2008, Adami et al. 2012, Lardone et al. 2017, Rayhel et al. 2021). Las dosis de fármacos usados en la vía epidural se recopilan en la tabla 7.

**Tabla 7.** *Dosis de fármacos usados por vía epidural en perros. Tomada y Adaptado de: Epidural Analgesia and Anesthesia in Dogs and Cats, Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice, Valverde 2008.*

<b>Dosis de drogas usadas por vía epidural en perros y gatos</b>				
	<b>Droga</b>	<b>Dosis (mg/kg)</b>	<b>Inicio (minutos)</b>	<b>Duración(horas)</b>
Anestésicos Locales	Lidocaína 2%	4-5	<10	1,5
	Bupivacaína 0,25%, 0,5%, 0,75%	1-1,65	<15	2,4
	Ropivacaína 0,5%, 0,75%	1-1,65	<15	2,4
Opioides	Morfina	0,1	30-60	12-24
	Hidromorfona	0,02	<30	6-12
	Metadona	0,3	<20	7
	Buprenorfina	0,005	NA	NA
	Butorfanol	0,25	<30	2-4
	Fentanilo	0,004	<10	0,5
Alfa 2 agonistas	Xilacina	0,1-0,4	<15	1-3
	Medetomidina	0,005-0,01	<20	4-6

### 1.6.4. Desventajas

La técnica epidural también puede acarrear complicaciones tales como: trastornos neurológicos, depresión cardiorrespiratoria, inserción de la aguja en senos venosos, retención urinaria y trastornos de hipersensibilidad (Gonçalves Dias et al., 2018, Martín-Flores 2019). El éxito de la técnica depende del tipo de paciente y la familiaridad del operador con el desarrollo de la maniobra (Valverde 2008, Steagall et al., 2017).

## **1.7. Catéteres de Irrigación Continua (CIC)**

Tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, los efectos deletéreos del dolor han dado lugar a la búsqueda de estrategias para lograr el control de la señal nociceptiva, y así reducir los riesgos biológicos asociados al dolor. Es por ello, que en las últimas décadas ha crecido el interés sobre el uso de los anestésicos locales a través de catéteres fenestrados sobre heridas quirúrgicas que permiten la irrigación continua de la herida con fármacos anestésicos locales (Small & Laycock 2020, Grubb & Lobprise 2020b, Bradbrook & Clark 2018).

Los anestésicos locales poseen un tiempo de duración variable y relativamente corto, en relación con el tiempo de recuperación de procesos inflamatorios. Para ello, la administración postquirúrgica y continua de anestésicos locales en las zonas manipuladas quirúrgicamente a través de catéteres surgió como una alternativa para incrementar el tiempo de permanencia de los anestésicos locales en el tejido y que de esta manera puedan promover durante más tiempo el bloqueo de la señal nociceptiva (Abelson et al., 2009).

A través de los orificios de estos catéteres (Polglase et al., 2007) se va filtrando el anestésico local según la velocidad de irrigación previamente preestablecida, lo que no conlleva picos plasmáticos tóxicos del anestésico en los pacientes. Con esta técnica se reduce la tasa de accidentes, tales como la administración intravascular que puede dar lugar a fenómenos de toxicidad hemodinámica y neurológica (Campolo et al. 2012, Raines et al., 2014). Adicionalmente, está descrito que los niveles plasmáticos tóxicos de los anestésicos locales empleando esta técnica, son menores que si son administrados vía epidural, reduciéndose así la posibilidad de presentarse efectos tóxicos (Mungroop et al., 2017, Wagner-Kovacec et al., 2018).

## INTRODUCCIÓN

En medicina humana, está ampliamente documentado el beneficio que supone la colocación de estos catéteres fenestrados en los lechos incisionales, a través de los cuales se administran anestésicos locales después de la cirugía. Su uso ofrece un manejo locorregional postoperatorio del dolor del paciente gracias a la insensibilización que se obtiene en la zona intervenida (Chalmers et al., 2015, Mungroop et al., 2017, Wagner-Kovacec et al., 2018). Estos catéteres de flexibilidad parcial se colocan en la herida en el momento del cierre quirúrgico y permiten la administración de anestésicos locales en bolos o en infusión continua por medio de bombas elastoméricas, buscando la acción constante de los anestésicos locales en el lugar de la intervención, lo que ayuda a reducir el dolor agudo postquirúrgico (Liu et al., 2019, Abelson et al., 2009, Campolo et al., 2012).

Estos catéteres de irrigación continua han demostrado ser un buen aliado para paliar el dolor agudo postoperatorio en humanos en diferentes procedimientos quirúrgicos. Aunque se conoce que en las cirugías laparoscópicas se reduce el trauma tisular vs una cirugía convencional, existen tres importantes mecanismos de generación de dolor: el efecto irritativo que genera el CO<sub>2</sub> residual sobre el peritoneo, la presión de insuflado, que acarrea sobre el estiramiento muscular de la pared abdominal y el dolor a raíz de la manipulación visceral en el procedimiento. El estudio de Chan et al., 2021, demostró el beneficio analgésico proporcionado por estos catéteres cuando fueron insertados a nivel interfacial posterior a cirugías laparoscópicas de colon. En otro estudio, también se evidenció el beneficio de estos catéteres cuando se colocaban en el espacio preperitoneal posterior a una cirugía colorrectal. Se observó un mejor resultado en las escalas de valoración visual del dolor en aquellos pacientes que recibían anestésicos locales a través de los

catéteres vs aquellos que recibían analgesia sistémica (Procházka et al, 2019)

Los catéteres de irrigación continua en el espacio interfacial en humanos ha demostrado que después de 48 horas de irrigación continua del anestésico a través del catéter, se redujo el requerimiento de morfina de rescate, así como los eventos nocivos asociados al uso de opioides agonistas puros, acortándose además, la estancia hospitalaria (Telletxea et al., 2016). Estas ventajas con el uso de catéteres de irrigación, también se han observado en pacientes a los cuales se les realizó la angioplastia de una extremidad y en pacientes con resección de tumor pancreático, dónde se evidenció la reducción del uso de fármacos narcóticos (Shutze et al., 2018, Kone, 2020).

A pesar de las ventajas que supone el uso de los catéteres de irrigación, en la actualidad son escasos los trabajos en medicina veterinaria que hayan evaluado los beneficios de esta técnica en la clínica de pequeños animales. Sin embargo, se trata de una línea de investigación que está en auge y en los últimos años son varios los trabajos que han analizado los efectos que el uso de estos catéteres ofrece para el control del dolor agudo en perros y gatos (Abelson et al., 2009; Morgaz et al., 2014). Más recientemente, las ventajas de estos catéteres fueron demostradas por los resultados derivados de la presente tesis doctoral (Morgaz et al., 2021). Los catéteres de irrigación ofrecen la ventaja de poder administrar de manera continuada los anestésicos locales en el postoperatorio, siendo además una técnica sencilla para el operador y que resulta bien tolerada por los pacientes a los cuales se les adapta el catéter de irrigación continua. Se ha evidenciado que esta técnica es equiparable a otras estrategias de analgesia sistémica y técnicas de analgesia locorreional, como lo es la técnica epidural en perras ovariectomizadas (Morgaz et al., 2021).

# INTRODUCCIÓN



## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**



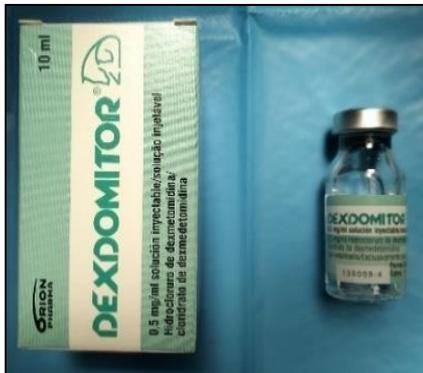
## 2.1. Materiales

### 2.1.1. Material Anestesia

#### 2.1.1.1. Fármacos Usados

### Imágenes 3. Anestesia

- a. Dexmedetomidina (Dexdomitor 0,5mg/ml, Orion Pharma, Finlandia)



- b. Morfina (Morfina 10mg/ml, - 20mg/ml, B. Braun, Alemania)



c. Ringer Lactato (Lactato Ringer -Vet, VetCare, B.Braun, España)



d. Propofol (Lipuro 10mg/ml, B. Braun, Alemania)



## MATERIALES Y METODOS

e. Isoflurano (IsoVet, B. Braun, Alemania)



f. Fentanilo (Fentanest 0,05mg/ml, Kern Pharma, España)

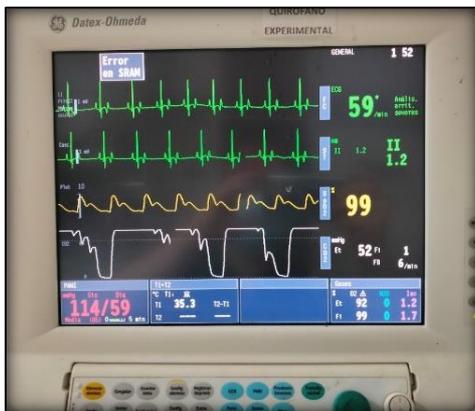


g. Ropivacaína (Ropivacaina 1% B. Braun, Alemania)



### 2.1.1.2. Monitoreo y Control Anestésico

h. Monitor Multiparamétrico de Signos Vitales (Datex Ohmeda, GE, USA)



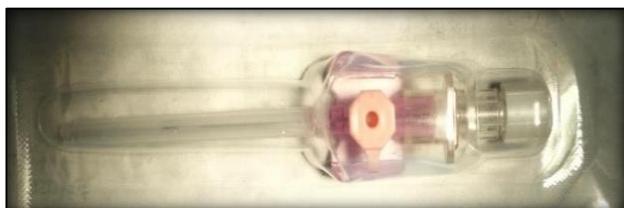
## MATERIALES Y METODOS

- i. Maquina Anestésica (Datex Ohmeda GE, S/5- Avance)



### 2.1.1.3. Acceso Vascular,

- j. Catéter venoso (20G, Vasovet, B. Braun, Alemania)



#### 2.1.1.4. Electroestimulador de Nervios Periféricos

k. Neuroestimulador (Stimuplex HNS 11. B. Braun, Alemania)



#### 2.1.1.5. Bomba Elastomérica y Difusor

l. Bomba (Administration Pump, Mila International INC, KY, USA)



## 2.1.2. Material Quirúrgico

### Imágenes 4. Cirugía

#### 2.1.2.1. Material de Sutura

- a. Sutura Absorbible Monofilamento (Monosyn 2/0, B.Braun, España)



- b. Sutura Absorbible Monofilamento (MonoPlus 2/0, B.Braun, España)



c. Sutura No Absorbible (Dafilon 3/0, B. Braun, España)



2.1.2.2. Catéter de Irrigación Continua

a. CIC (Sonda Nasogástrica de 5 F, Securmed, Italia)



2.1.2.3. Material de Sección y Retracción de Tejidos

a. Retractor de Tejidos (Alexis, Applied Medical, USA)



## MATERIALES Y METODOS

### c. Sistema de Termosellado (Ligasure, Covidien, Irlanda)



### 2.1.3. Materiales para las Muestras de Laboratorio

#### Imágenes 5. Laboratorio

#### a. Glucómetro, Contour XT, España)



- b. Tubos de Recolección y Preparación de Muestras para la Determinación de Cortisol y Ropivacaína en Plasma



#### 2.1.4. Sistema de Monitoreo Analgésico, mediante la resistencia de presión

- a. Algómetro de Presión (PCE-FM50, PCE Instruments, España)



### 2.2. Métodos

#### 2.2.1. Animales y Muestra

Esta investigación fue aprobada por el Comité Ético de Bienestar Animal del Hospital Clínico Veterinario de la Universidad de Córdoba (número de acceso: NRS7 / 2019). Además, los propietarios dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio se realizó de acuerdo con las directrices CONSORT para la experimentación animal.

Fue un estudio paralelo, aleatorizado, clínico, prospectivo y no ciego. Para el estudio se incluyeron perras hembras adultas galgas ASA I o II, que iban a ser sometidas a una ovariectomía programada. A todas las perras se les realizó un examen hematológico, bioquímico y electrocardiográfico como evaluación preanestésica. Se excluyeron de la investigación perras gestantes, lactantes o con coagulopatías, arritmias, enfermedades sistémicas o que hubiera recibido medicación analgésica en los 10 días previos a la cirugía.

Se realizó un análisis estadístico de cálculo para el tamaño muestral para determinar el número de perras necesarias para evidenciar una diferencia entre grupos de tres puntos en la forma corta de la escala de dolor de Glasgow (CMPS-SF), con una desviación típica (DE) de 3,3 (Morgaz et al., 2014). Los resultados de este análisis confirmaron que con un nivel de significancia de 0,05 y un poder estadístico de 0,8, se requeriría un mínimo de 16 perras en cada grupo. Al tratarse de un ensayo clínico, se estableció una pérdida potencial del 15% durante el estudio, por lo que finalmente se incluyeron un total de 19 perras en cada grupo.

#### 2.2.2. Protocolo Anestésico

Los animales se mantuvieron en un ayuno sólido de 12 horas, antes del procedimiento quirúrgico. Tras una exploración general, previa al

inicio del procedimiento (Imagen 7a), las perras fueron premedicadas con dexmedetomidina a 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y morfina a 0,3  $\text{mg}/\text{kg}$ , administradas ambas en la misma jeringa por vía intramuscular (IM) (Imagen 7b).



7.a. Examen clínico preanestésico



7.b. Premedicación anestésica

Una vez se observaban signos clínicos de sedación en el animal, se colocó un catéter de calibre 20G en una de las venas cefálicas para la administración de fármacos y fluidoterapia, solución de Lactato de Ringer, a 5  $\text{ml}/\text{kg}/\text{hora}$  durante la cirugía (Imagen 7c)



7.c. Acceso vascular venoso

A los 20 minutos de la premedicación, los animales se preoxigenaron mediante una mascarilla (A.M.Bickford, NY, USA)

## MATERIALES Y METODOS

durante 5 minutos. La inducción anestésica se realizó con propofol a dosis efecto administrado por vía intravenosa (IV) hasta la pérdida de los reflejos palpebral y de deglución (imagen 7d y 7e)



7.d. Preoxigenación



7.e. Inducción anestésica

A continuación, se realizó la intubación orotraqueal y los animales se conectaron a un sistema de circuito de reinhalación de gases de tamaño adulto (McKinley tipo 3, Everest Veterinary Technology, España) para continuar con isoflurano vaporizado en una mezcla de aire (40%) y oxígeno (60%) (imagen 7f).



7.f. Intubación endotraqueal

Una persona experimentada en la materia valoraba el grado de profundidad anestésica ajustando la dosis de isoflurano según las

condiciones clínicas del paciente (reflejo palpebral, tono mandibular, respuesta simpática a un estímulo nociceptivo como aumento de la frecuencia cardíaca, de las presiones arteriales, de la frecuencia respiratoria) para mantener un plano anestésico adecuado durante el procedimiento (en la tabla 8 se recopilan los fármacos empleados durante el acto anestésico en sus diferentes fases). Durante la intervención quirúrgica se instauró el uso de ventilación mecánica por presión positiva intermitente si el dióxido de carbono espiratorio final (EtCO<sub>2</sub>) era superior a 45 mmHg (6 kPa). Se monitorizó la temperatura corporal con un termómetro digital vía rectal (TR). Se intentó mantener una temperatura estable y cercana a la normotermia de los pacientes entre 37°C y 38,5°C, utilizando un sistema de calentamiento de aire forzado (Equator<sup>TM</sup>, Smiths Medical ASD, ON, Canadá).

Durante el mantenimiento de la anestesia, se monitorizaron las siguientes variables mediante un monitor multiparamétrico de signos vitales:

- Frecuencia cardíaca (FC, latidos por minuto).<sub>2</sub>
- Frecuencia respiratoria (FR, respiraciones por minuto).<sub>2</sub>
- EtCO<sub>2</sub> (mmHg).<sub>2</sub>
- Temperatura corporal (°C).<sub>2</sub>
- Saturación parcial de oxígeno en sangre arterial periférica (%).<sub>2</sub>
- Presiones arteriales sistémicas (PAS) no invasivas (Sistólica, Media, Diastólica mmHg), mediante el uso de oscilometría de alta sensibilidad.

En caso de existir un cambio brusco en la FC, FR o PAS como signos de respuesta nociceptiva en la cirugía, se administró una dosis de 2 µg /kg IV de fentanilo. En cada grupo se registró el número de veces que fue necesaria la analgesia de rescate intraoperatoria. En caso de presentarse

## MATERIALES Y METODOS

hipotensión (PAM < 60 mmHg), los animales recibieron dopamina en infusión continua a una dosis de 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , IV. A todos los animales se les administró una dosis de 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IV de dexmedetomidina al final de la cirugía para evitar una recuperación disfórica del paciente. Se registró así mismo el número de pacientes que mostraron disforia en la recuperación. Estos individuos recibieron una segunda dosis de dexmedetomidina a la misma dosis. Durante la recuperación anestésica los animales se dejaban tranquilos y aislados en una jaula de la UCI del Hospital Clínico Veterinario.

Se registró la duración de la anestesia (desde la inducción intravenosa con propofol hasta el fin de la administración de isoflurano), y de cirugía (desde el inicio hasta el final del procedimiento quirúrgico).

**Tabla 8.** *Fármacos usados en el protocolo anestésico*

FASES DEL PERIODO ANESTESICO	FÁRMACO	DOSIS	RUTA DE ADMONITRACIÓN
Premedicación	Dexmedetomidina	4 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Intramuscular
	Morfina	0,3 mg/kg	Intramuscular
Inducción	Propofol	Efecto dependiente	Intravenosa
Mantenimiento	Isoflurano	1,3-1,5 %	Inhalatoria
	Fentanilo(rescate)	2 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Intravenosa
Recuperación	Dexmedetomidina	0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	Intravenosa

### 2.2.3. Grupos de estudio

Los animales se dividieron en dos grupos aleatorios utilizando un generador de posiciones al azar (<https://www.randomizer.org>. Fecha de acceso: 10 de diciembre de 2019), formando una secuencia aleatoria de 38 números asignados en dos conjuntos, el grupo Epidural (GEpidural) y el grupo Catéter (GCatéter) de 19 números únicos. Cada número de la

secuencia correspondía al número de entrada del individuo al estudio. Cada número del uno al 38 se asignó a uno de los dos grupos y, después de la asignación, se creó una lista con el grupo al que se asignó cada perra. La ovariectomía fue realizada por dos cirujanos experimentados utilizando una incisión en la línea media ventral, desde la placa umbilical hasta 3-4 centímetros craneal al borde prepúbico (Imagen 7g y 7h)



7.g. Incisión quirúrgica

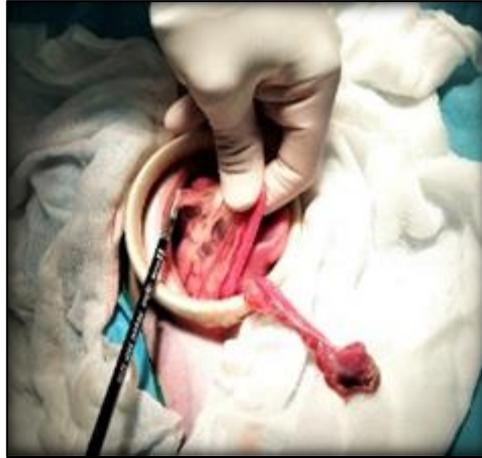


7.h. Longitud herida

Tras realizar la disección del tejido subcutáneo, se procedió a la incisión en la aponeurosis de los dos músculos rectos abdominales, accediendo al interior de la cavidad abdominal, tras incidir el peritoneo parietal. De manera discrecional fue empleado un retractor de heridas Alexis, de dimensiones variables y adaptadas a la longitud de la incisión para mejorar la visualización durante el procedimiento quirúrgico (Imagen 7i). Se localizó en primer lugar el ovario izquierdo, procediéndose a la ligadura doble del pedículo ovárico mediante material de sutura monofilamento absorbible de ácido poliglicólico Monosyn, y seguidamente se realizó una ligadura al mesometrio. Se procedió de igual manera con el ovario contralateral. Finalmente se realizó una ligadura mediante un nudo de Miller modificado del cuello uterino Monosyn, procediéndose a la extirpación de la pieza completa de

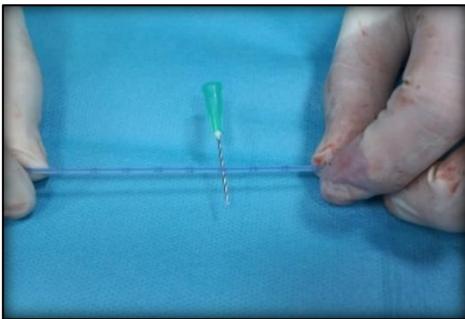
## MATERIALES Y METODOS

ovariohisterectomía. Ocasionalmente el procedimiento quirúrgico fue realizado mediante el uso de un termosellado vascular Ligasure.



7.i. Retractor quirúrgico Alexis

Para el cierre de la celiotomía en el GCatéter, se realizó un cierre por capas, comenzando por el peritoneo parietal que fue suturado con un patrón continuo simple Monosyn (Imagen 7j). A continuación, se introdujo un catéter de irrigación continua de heridas entre el peritoneo parietal y la musculatura abdominal (espacio preperitoneal) a través de una pequeña incisión cutánea craneal a la incisión quirúrgica. El catéter de infusión de la herida fue fenestrado manualmente por el cirujano y de manera aséptica con una aguja de calibre 21 G (Sterican, B Braun, Alemania) a intervalos de 10 mm. El catéter colocado ocupó toda la longitud de la incisión (Imagen 7k)



7.j. Fenestración manual CIC



7.k. Cierre peritoneo parietal y CIC

Se suturó la aponeurosis y el músculo recto del abdomen con un patrón continuo simple, con sutura absorbible monofilamento Monoplus, cubriendo así el catéter de la herida. El tejido subcutáneo fue suturado con un patrón continuo simple Monosyn y la piel con puntos discontinuos, simples o en X según la preferencia del cirujano. Posteriormente, se administró un bolo de carga de ropivacaína (Imagen 7I) de 1 mg/kg, seguida de una infusión a velocidad continua de 0,8 mg/kg/hora, utilizando una bomba elastomérica. La bomba elastomérica se rellenó con el volumen calculado de ropivacaína para una infusión de 24 horas, mezclándose con solución salina hasta la capacidad máxima de la bomba elastomérica (Imagen 7LI). La velocidad de infusión fue de 2,5 ml/kg en todos los casos durante 24 horas.



7.I. Bolo ropivacaína al CIC

## MATERIALES Y METODOS



7.L1. Inserción de la infusión al CIC

En el GEpidural, tras la inducción anestésica, el animal se colocó en decúbito esternal con las extremidades pélvicas extendidas cranealmente para identificar mejor el espacio lumbosacro. Previo a la inyección epidural, se rasuró y preparó asépticamente el área lumbosacra. Todas las punciones epidurales fueron llevadas a cabo por la misma persona con experiencia en dicha técnica. Se utilizó un neuroestimulador para identificar el espacio epidural (García-Pereira et al. 2010). Una vez identificado el espacio entre las apófisis espinosas de la séptima vértebra lumbar y primera vértebra sacra, se introdujo la aguja perpendicularmente a la columna vertebral utilizando una corriente eléctrica de 0,7 mA. La punción en el espacio epidural se confirmó por la contracción de los miembros pélvicos y la cola. La respuesta fue positiva con una corriente eléctrica de 0,4 mA y negativa con 0,2 mA. Una vez identificado correctamente el espacio epidural, y comprobado la ausencia de líquido cefalorraquídeo o sangre en la aguja, se administró lentamente ropivacaína al 1% (1,3 mg/kg) y morfina 10 mg/ml (0,1 mg/kg) diluidas con solución salina. Para saber qué volumen de solución salina emplear en cada caso, se midió la longitud total de la columna vertebral (LOC)

(*distancia desde el cóndilo occipital hasta la primera vértebra coccígea*), calculando el volumen final de la solución (Valverde & Skelding, 2019). Este volumen epidural se consideró el adecuado para alcanzar la inervación de los ovarios, dado que son órganos que están inervados por el nervio hipogástrico (T10-L1). La concentración final de ropivacaína obtenida estaba en torno al 50%. Los animales se mantuvieron en decúbito esternal durante 15 minutos tras la administración para asegurar una correcta distribución. El procedimiento quirúrgico al que fueron sometidas las perras de este grupo fue idéntico al realizado en el grupo GCateter, con la excepción que en este caso no se procedió a realizar la sutura continua del peritoneo parietal (Imagen 7m y 7n)



7.m. Inserción aguja de neuroestimulación en espacio lumbosacro



7.n. Inyección ropivacaína

### 2.2.4. Evaluación del Dolor y Analgesia de Rescate

La evaluación del dolor y la medición de FC, FR y TR se realizaron al inicio del estudio, previo a la premedicación (basal) y a las 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación. La extubación orotraqueal (tiempo 0) se realizó después de que los animales recuperaran el reflejo de deglución.

Se utilizaron varios sistemas de evaluación del dolor:

- Escala analógica visual dinámica e interactiva (DIVAS). Esta escala contó con tres secciones de 10 cm de longitud cada uno, que se correspondieron con el estado general del paciente y su relación con el entorno (DIVAS I), la actitud del paciente al ser paseado o al sacarse de la jaula (DIVAS II) y la respuesta a la presión a lo largo de la incisión (DIVAS III). A continuación, se hacía una media de las tres mediciones:

$$(DIVAS I + DIVAS II + DIVAS III) / 3$$

- CMPS-SF, siendo una escala de 20 o 24 puntos como máximo, dependiendo de si el animal podía realizar movimientos y caminar o no en la evaluación. Por la naturaleza del procedimiento se estableció como norma de evaluación los 24 puntos totales.
- Medición de los umbrales mecánicos de la herida (MWT) mediante el uso de un dinamómetro de fuerza con el algómetro de presión. El estímulo mecánico se aplicó perpendicularmente a la piel, con una punta redonda de 1 cm<sup>2</sup>. Para esta medición, el investigador aumentó lenta y progresivamente la fuerza aplicada manualmente en la punta. Un mismo investigador, con experiencia en el uso del dinamómetro, fue el responsable de todas las mediciones con este dispositivo. Con el uso del algómetro se obtuvieron un total de tres mediciones (craneal, intermedia, caudal

con respecto a la incisión) muy cerca de la herida quirúrgica (MWT-herida). Como control negativo, para asegurar el correcto funcionamiento del dispositivo y para detectar una respuesta excesiva al estímulo por parte del animal no relacionado con dolor, se realizaron tres mediciones en el cuarto hueso metacarpiano del miembro torácico (MWT-miembro). En ambos casos se obtuvo un valor medio de las tres medidas. Cualquier movimiento repentino del animal, como sacudir la cabeza, retirar la extremidad, vocalizar o intentar morder, se consideró una respuesta positiva y el punto final de la medición, registrándose el valor en Newton aportado por el dinamómetro en el momento de la respuesta positiva. Para evitar lesiones a los animales, el investigador detuvo la medición cuando la fuerza aplicada era de 20 N. Los valores superiores a 15 N se consideraron una ausencia total de dolor.

Si la puntuación de CMPS-SF era  $\geq 5/20$  (animales incapaces de caminar) o  $\geq 6/24$  (animales capaces de caminar), se les administro 0,2 mg/kg de metadona IV (Metasedin, 10mg/ml, Esteve Pharmaceuticals, España) como analgésico de rescate y el animal era excluido del estudio. La evaluación del dolor fue realizada por la misma persona experimentada y en la misma secuencia: DIVAS, CMPS-SF, MWT-herida, MWT-miembro, medición de FC, FR y TR. Justo tras la valoración de estos parámetros siguiendo la secuencia descrita se extrajeron 2-3 ml de sangre mediante incispunción en la vena yugular (Imagen 7o). La sangre fue introducida en varios botes con heparina sódica (Aquisel heparina 1 ml, Aquisel, España) y fue empleada para la determinación de glucosa, cortisol y, en el caso del grupo GCatéter, de los niveles plasmáticos de la ropivacaína. La presencia del catéter de la herida impidió la evaluación cegada del dolor.



7.o. Toma de muestra de sangre yugular

### **2.2.5. Evaluación de la sedación, bloqueo motor y respuesta al clampaje**

Se evaluó el nivel de sedación, bloqueo motor y respuesta al clampaje a las 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación. Para la evaluación de la sedación, se utilizó una escala semicuantitativa (Bell et al. 2011) siendo 0, la ausencia de sedación y 3 sedación profunda. El grado de bloqueo motor se evaluó en tres categorías: normal (con la capacidad de incorporarse en cuadrípedestación), bloqueo motor moderado (debilidad en las extremidades) y bloqueo motor completo (parálisis completa de las extremidades).

La respuesta a un estímulo doloroso controlado como método de evaluación de la acción de la epidural fue evaluado mediante el clampaje interdigital utilizando un fórceps. Para ello, se utilizó una pinza Halsted (Aesculap, Alemania), en el espacio interdigital entre el segundo y tercer dedo de las extremidades pélvicas. El pinzamiento siempre fue realizado

por el mismo investigador, que determinó la respuesta del paciente al estímulo.

Los eventos adversos tales como vómitos, temblores, ataxia, bradicardia (FC < 40 latidos por minuto), hipotensión (PAM < 60 mmHg), convulsiones, o retención urinaria fueron registrados, así como cualquier otra complicación que hubiera sido detectada durante el periodo postoperatorio del estudio.

#### **2.2.6. Determinación de cortisol, glucosa y concentración plasmática de ropivacaína**

Como se ha indicado anteriormente, en ciertos periodos temporales se tomaron un total de 2-3 mL de sangre venosa mediante punción de la vena yugular. Concretamente para la determinación de la glucosa tomaron muestras en basal, y a las 2, 18 y 24 horas desde la extubación y para el cortisol se tomaron muestras en basal, y a las 2, 6, 18 y 24 horas, mientras que para las muestras plasmáticas de ropivacaína se tomaron muestras a 1, 2, 6, 18 y 24 horas tras la extubación. Los niveles de glucosa fueron determinados por medio de glucometría inmediatamente después de la extracción de la sangre. El resto de la muestra fue centrifugada durante 5 minutos a 3000 rpm (Centrifuga Rotofix, HETTICH GmbH, Alemania) para la obtención de plasma. En cada uno de los periodos temporales de medición, con la excepción de la muestra de 1 hora post-extubación, las muestras plasmáticas fueron repartidas en dos tubos de eppendorf, que fueron congelados y almacenados a -80°C. Con la muestra de 1 hora solo se obtuvo un tubo de plasma, que fue empleado en la determinación de los valores de ropivacaína.

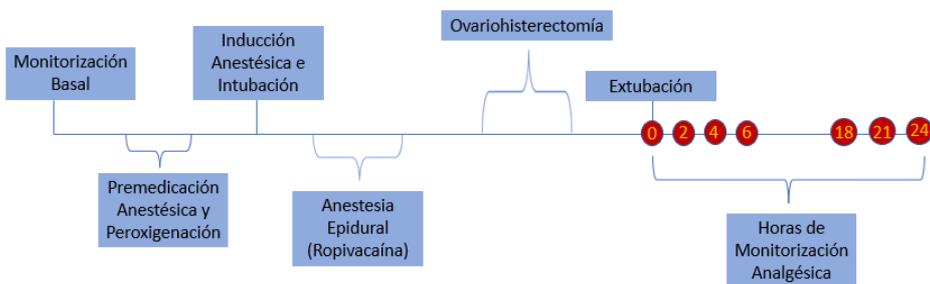
## MATERIALES Y METODOS

Cuando la parte experimental de la presente tesis doctoral fue concluida, las muestras fueron descongeladas. Uno de los tubos de eppendorf fue empleado para la determinación de los niveles de cortisol, los cuales fueron determinados mediante un inmunoensayo enzimático de fase sólida competitivo quimioluminiscente (Inmmulite, Siemens Medical Solutions Diagnostics, Alemania) en un laboratorio externo. El otro tubo fue empleado en la determinación de los niveles plasmáticos de ropivacaína utilizando un método de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) modificada, siguiendo la metodología empleada por Gaudreault et al., 2009. Los límites inferiores de cuantificación y detección de ropivacaína de la técnica fueron 25 ng/mL y 10 ng/mL.

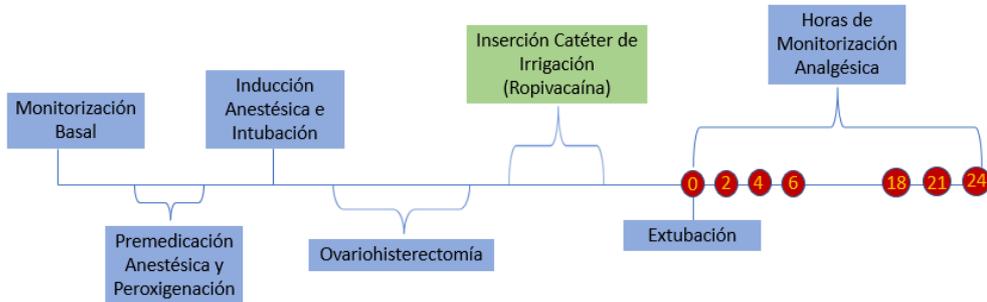
Las ilustraciones 4 y 5, esquematizan el diseño metodológico desarrollados para el GEpidural, y del GCatéter en la fase de experimentación.

**Ilustración 4, 5.** *Diseño metodológico del ensayo clínico para el GEpidural y GCatéter*

### Grupo epidural



## Grupo catéter



### 2.2.7. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando IBM SPSS *Statistics* para Windows 25.0 (IBM Corp, NY, EE. UU.) y con el software libre R (R 4.1.2). La normalidad de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Un análisis de la posible presencia de valores atípicos fue realizado para cada una de las variables cuantitativas del estudio. Las variables distribuidas normalmente fueron evaluaron mediante un modelo lineal general mixto, utilizando el grupo de estudio como factor inter-sujetos y el tiempo como factor intra-sujetos. Una prueba de Bonferroni fue empleada como análisis post-hoc en aquellos casos en los que se detectaron diferencias significativas, comparando efectos principales y principales simples. Para la evaluación intra-sujetos de la variable tiempo se determinará la esfericidad mediante el test de W de Mauchly. En el caso de que no se cumpliera este requisito se optó por una corrección mediante la índice  $\epsilon$  obtenido por el test de Huynh-Feldt. Se determinó la homogeneidad de covarianzas mediante la prueba M de Box.

## MATERIALES Y METODOS

Los datos no distribuidos normalmente por la presencia de periféricos se analizaron mediante un análisis de la varianza mixto de dos vías robusto con la función *bwtrim* de la librería *WRS2*. Si se detectó interacción entre la variable tiempo y grupo, se realizó un análisis post hoc para detectar las diferencias, mientras que cuando no hubo interacción, un ANOVA robusto fue aplicado para la variable tiempo, con la función *rmanova* de la librería *WRS2*, y un test de Yuen para la variable grupo con la función *yuen* de la librería *WRS*. Los animales que requirieron de analgesia de rescate fueron excluidos de los análisis posteriores.

Se utilizó una prueba T de muestras independientes para detectar diferencias entre los grupos en los tiempos anestésicos y quirúrgicos, pesos, edad y en la longitud de la incisión. Un test de Levene fue realizado para comprobar la homocedasticidad de las varianzas. En aquellos casos en los que este requisito no se cumplió, se sustituyó la realización de la prueba en T para muestra independientes por un test de Welch.

Se utilizó una prueba de chi-cuadrado para comparar el número de animales que recibieron fentanilo intraoperatorio, animales que recibieron dopamina para tratar hipotensión, casos de disforia en la recuperación, analgesia de rescate en el postoperatorio, puntuaciones de sedación, bloqueo motor o tasas de complicaciones entre los grupos. Con aquellas variables en las que en las tablas de contingencia se detectaron recuadros con valores esperados inferiores a 5, con un porcentaje de recuento inferior al 20%, se realizó una prueba exacta bilateral de Fisher. Las variables con distribución normal se representaban como media  $\pm$  SD, las variables con distribución no normal como mediana (percentil 25-75) y las variables categóricas como porcentajes. La significancia estadística se estableció en  $p < 0.05$ .



# 3.RESULTADOS



**3.1. Datos animales y exclusiones**

Un total de 39 perras participaron inicialmente en el estudio. Una de las perras del GCatéter fue excluida porque el animal se quitó el catéter en el período postoperatorio temprano, concretamente a los 20 minutos después de la extubación y, por lo tanto, no se pudieron realizar evaluaciones postoperatorias. Por esta razón, el siguiente perro que participó en el estudio ocupó el lugar del animal excluido en la lista de asignaciones de grupos aleatorizados. En la tabla 9, se recopilan la media  $\pm$  desviación típica, el intervalo de confianza de la media, y los datos mínimos y máximos del peso y la edad de las perras incluidas en el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio (Peso:  $p = 0,821$ ; Edad:  $p = 0,856$ ).

**Tabla 9.** Media y desviación típica del peso y la edad de los animales en los grupos catéter (GCatéter) y epidural (GEpidural).

	Media $\pm$ SD	IC95% media		Mínimo	Máximo
		Límite Inferior	Límite Superior		
<b>Peso (kg)</b>					
GEpidural	21,51 $\pm$ 2,62	20,35	23,12	15,70	25,40
GCatéter	22,30 $\pm$ 3,46	19,67	24,18	16,6	26,50
<b>Edad (años)</b>					
GEpidural	3 $\pm$ 0,5	2,7	3,1	2,2	3,5
GCatéter	3 $\pm$ 1	2,6	4,1	2,4	4,3

GEpidural: Grupo epidural; GCatéter: Grupo catéter; SD: Desviación típica; IC95%: Intervalo de confianza de la media del 95%.

### 3.2. Resultados obtenidos durante el mantenimiento anestésico

En el GEpidural, el valor medio de LOC fue de  $83,8 \pm 1,9$  cm (IC95%: 81,8-85,1 cm) y el volumen total medio administrado por vía epidural fue de  $9,2 \pm 0,2$  ml (IC95%: 8,8-9,4 ml). Durante la anestesia, tres animales en el GEpidural y siete en GCatéter necesitaron una dosis de fentanilo, coincidiendo con la ligadura de los ovarios. No se detectaron diferencias significativas entre grupos ( $p = 0,141$ ). No se detectaron diferencias en la duración de la anestesia entre grupos (GEpidural:  $89,2 \pm 24,8$  minutos, IC95%: 64,3-110,2; GCatéter:  $79,1 \pm 39,6$  minutos, IC95%: 38,2-100,1;  $p = 0,551$ ) y en el tiempo de cirugía (GEpidural:  $33,9 \pm 9,6$  minutos; IC95%: 28,1-42,5; GCatéter:  $28,8 \pm 6,5$  minutos, IC95%: 25,2-39,4;  $p = 0,364$ ). En la tabla 10, se presenta la estadística descriptiva de los tiempos de anestesia y cirugía y la longitud de la herida, para ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en la longitud de la incisión entre grupos (Levene:  $F=1,920$ ;  $p=0,176$ ), ( $p=0,813$ ).

**Tabla 10.** Media y desviación típica de los tiempos de anestesia, cirugía y longitud de la incisión, en los grupos catéter (GCatéter) y epidural (GEpidural).

		Media $\pm$ SD	IC95% media		Mínimo	Máximo
			Límite Inferior	Límite Superior		
<b>Tiempo anestesia (min)</b>						
GEpidural		89,2 $\pm$ 24,8	64,3	110,2	50	125
GCatéter		79,1 $\pm$ 39,6	38,2	100,1	45	120
<b>Tiempo cirugía (min)</b>						
GEpidural		33,9 $\pm$ 9,6	28,1	42,5	26	50
GCatéter		28,8 $\pm$ 6,5	25,2	39,4	25	53
<b>Longitud de la incisión (cm)</b>						
GEpidural		9,3 $\pm$ 1,8	7,9	10,6	7	12
GCatéter		9,2 $\pm$ 0,8	8,8	9,6	8	11

GEpidural: Grupo epidural; GCatéter: Grupo catéter; SD: Desviación típica; IC95%: Intervalo de confianza de la media del 95%.

## RESULTADOS

En la tabla 11, se recoge el número de animales que presentaron hipotensión (PAM < 60mmHg) durante la cirugía o disforia en la fase de recuperación anestésica en los diferentes grupos de estudio. La hipotensión se corrigió con una infusión continua de dopamina a 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , IV. Todos los animales que presentaron disforia en la recuperación anestésica fueron controlados con la segunda dosis de dexmedetomidina a 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , IV. No se detectaron diferencias significativas entre grupos, ni para los pacientes que mostraron hipotensión intraoperatoria ( $p=0,486$ ), ni los que tuvieron disforia en la recuperación anestésica ( $p=0,999$ ).

**Tabla 11.** Número de animales que presentaron hipotensión y disforia en la recuperación en los grupos catéter (GCatéter) y epidural (GEpidural).

Complicaciones Intraoperatorias	Hipotensión	Disforia en la recuperación
GEpidural	0/19 (0)	4/19 (21,1%)
GCatéter	2/19 (10,5%)	3/19 (15,8%)

GCatéter: grupo catéter; CEpidural: grupo epidural.

### 3.3. Evaluación del dolor y analgesia de rescate

No hubo diferencias significativas respecto al requerimiento de analgesia de rescate postquirúrgica entre los grupos ( $p=0,999$ ), ya que solo un animal de cada grupo necesitó la administración de metadona a las 2 horas posteriores de la extubación. Los valores descriptivos de las variables DIVAS, CMPS-SF, MWT-incisión y MWTs-miembro se muestran en la tabla 12. No se detectaron diferencias para la puntuación DIVAS entre grupos ( $p = 0,620$ ), o para la interacción grupo x tiempo ( $p=0,679$ ;  $\eta^2$  parcial<sup>2</sup>= 0,031), tabla 13. Sin embargo, si se detectaron diferencias en cuanto al tiempo ( $p=0,001$ ;  $\eta^2$  parcial<sup>2</sup>= 0,316) debido a

que los valores a las 2 horas fueron significativamente más elevados que el valor basal (2,1 cm: IC95% 0,4-3,8 cm; p=0,008), tabla 14.

**Tabla 12.** Estadística descriptiva de los valores obtenidos por los diferentes métodos de evaluación del dolor (DIVAS, CMPS-SF y MWT) en los grupos catéter (GCatéter) y epidural (GEpidural).

	Basal	2 horas	4 horas	6 horas	18 horas	21 horas	24 horas
<b>DIVAS (cm)</b>							
GEpidural	0 ± 0	1.8 ± 1.7	1.8 ± 1.8	1.8 ± 2.0	1.0 ± 1.3	1.0 ± 1.8	0.5 ± 0.9
GCatéter	0 ± 0	2.5 ± 2.7	1.5 ± 1.7	1.3 ± 1.6	1.1 ± 1.6	1.1 ± 1.5	0.8 ± 1.3
<b>CMPS-SF</b>							
GEpidural	0 (0)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	1(0-2.25)	1 (0-1)
GCatéter	0 (0)	2.5 (0-4)	1 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)
<b>MWT- incisión (Newton)</b>							
GEpidural	19.5 ± 4.7	16.2 ± 4.7	15.8 ± 5.2	14.5 ± 6.4	14.8 ± 4.2	16.8 ± 4.7	16.4 ± 5.5
GCatéter	20.8 ± 5.6	15.5 ± 3.3	14.6±4.6†	15.5 ± 4.4	16.4 ± 3.8	17.1 ± 3.8	17.4 ± 3.4
<b>MWTs- miembro (Newton)</b>							
GEpidural	21.7 ± 7.7	19.9 ± 7.9	20.5 ± 7.7	18.3 ± 9.5	20.0 ± 9.6	18.5 ± 7.5	19.7 ± 8.8
GCatéter	23.7 ± 9.9	21.8 ± 8.4	19.1 ± 7.6	21.4 ± 8.9	19.2±10.2	21.5 ± 9.5	21.2 ± 8.2

GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; DIVAS: Escala analógica visual dinámica e interactiva; CMPS-SF: Forma corta de la escala de dolor de Glasgow; MWTs-incisión: Medición de los umbrales mecánicos de la herida; MWTs-miembro: Medición de los umbrales mecánicos en el cuarto hueso metacarpiano del miembro torácico; Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal.

## RESULTADOS

**Tabla 13.** Puntuación de la Escala analógica visual dinámica e interactiva (DIVAS), entre grupos x Tiempos.

TIEMPO	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p <sup>a</sup>	IC95% para diferencia <sup>a</sup>	
						Límite inferior	Límite superior
Basal	GEpidural	GCatéter	0	0	.	0	0
	GCatéter	GEpidural	0	0	.	0	0
2 horas	GEpidural	GCatéter	-1,050	0,626	0,227	-5,515	1,415
	GCatéter	GEpidural	1,050	0,626	0,227	-1,415	5,515
4 horas	GEpidural	GCatéter	0,150	1,102	0,894	-2,199	2,499
	GCatéter	GEpidural	-0,150	1,102	0,894	-2,499	2,199
6 horas	GEpidural	GCatéter	0,071	0,902	0,938	-1,850	1,993
	GCatéter	GEpidural	-0,071	0,902	0,938	-1,993	1,850
18 horas	GEpidural	GCatéter	0,086	0,835	0,920	-1,693	1,865
	GCatéter	GEpidural	-0,086	0,835	0,920	-1,865	1,693
21 horas	GEpidural	GCatéter	0,300	0,625	0,638	-1,031	1,631
	GCatéter	GEpidural	-0,300	0,625	0,638	-1,631	1,031
24 horas	GEpidural	GCatéter	0,029	0,405	0,945	-0,834	0,891
	GCatéter	GEpidural	-0,029	0,405	0,945	-0,891	0,834

Se basa en medias marginales estimadas. <sup>a</sup>. Ajuste para varias comparaciones por Bonferroni. Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; Desv. Error: Desviación del error de la diferencia; IC95%: Intervalo de confianza de la diferencia del 95%.

**Tabla 14.** Escala analógica visual dinámica e interactiva (DIVAS) – Horas de evaluación.

TIEMPO	Media	Desviación típica	IC95% media	
			Límite inferior	Límite superior
Basal	0	0	0	0
2 horas	2,103	0,477	1,097	3,109
4 horas	1,703	0,502	0,643	2,762
6 horas	1,361	0,410	0,497	2,225
18 horas	1,100	0,376	0,306	1,894
21 horas	0,739	0,282	0,143	1,334
24 horas	0,367	0,180	-0,012	0,746

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; IC95%: Intervalo de confianza de la media del 95%.

Un análisis similar se detectó para el CMPS-SF en el que no se detectaron diferencias significativas entre grupo ( $p=0,512$ ) o para la interacción grupo x tiempo ( $p=0,600$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,024$ ), tabla 15. Aunque sí se detectaron diferencias significativas para la variable tiempo ( $p=0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,719$ ). Esto fue debido a que los valores basales fueron significativamente más bajos que los obtenidos a las 2 horas (2: IC95% 1-3;  $p=0,001$ ), a las 4 horas (2: IC95% 1-2;  $p=0,001$ ), a las 6 horas (2: IC95% 1-2;  $p=0,001$ ), a las 18 horas (1: IC95% 0-2;  $p=0,001$ ), y a las 21 horas (2: IC95% 0-1;  $p=0,017$ ), tabla 16. Así mismo, los valores a las 24 horas fueron significativamente más bajos que los obtenidos a las 2 horas (1: IC95% 0-2;  $p=0,019$ ), 4 horas (1: IC95% 0-1;  $p=0,041$ ) y 6 horas (1: IC95% 0-1;  $p=0,036$ ). En cualquier caso, estas diferencias carecieron de significancia clínica con valores menores a 2 unidades.

## RESULTADOS

**Tabla 15.** Puntuación de la Forma corta de la escala de dolor de Glasgow (CMPS-SF), entre grupos x tiempos.

TIEMPO	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p <sup>a</sup>	IC95% para diferencia	
						Límite inferior	Límite superior
<b>Basal</b>	GEpidural	GCatéter	0	0	.	0	0
	GCatéter	GEpidural	0	0	.	0	0
<b>2 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,183	0,654	0,781	-1,520	1,154
	GCatéter	GEpidural	0,183	0,654	0,781	-1,154	1,520
<b>4 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,371	0,529	0,489	-0,711	1,453
	GCatéter	GEpidural	-0,371	0,529	0,489	-1,453	0,711
<b>6 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,013	0,503	0,980	-1,042	1,017
	GCatéter	GEpidural	0,013	0,503	0,980	-1,017	1,042
<b>18 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,408	0,440	0,361	-0,492	1,308
	GCatéter	GEpidural	-0,408	0,440	0,361	-1,308	0,492
<b>21 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,658	0,469	0,171	-0,302	1,619
	GCatéter	GEpidural	-0,658	0,469	0,171	-1,619	0,302
<b>24 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,383	0,503	0,452	-0,645	1,411
	GCatéter	GEpidural	-0,383	0,503	0,452	-1,411	0,645

Se basa en medias marginales estimadas: <sup>a</sup> Ajuste para varias comparaciones: Bonferroni.

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; Desv. Error: Desviación del error de la diferencia; IC95%: Intervalo de confianza de la diferencia del 95%.

**Tabla 16.** Forma corta de la escala de dolor de Glasgow (CMPS-SF) – Horas de evaluación.

TIEMPO	Media	Desviación típica	IC95%	
			Límite inferior	Límite superior
Basal	0	0	0	0
2 horas	2,158	0,327	1,490	2,827
4 horas	1,748	0,265	1,207	2,289
6 horas	1,806	0,252	1,292	2,321
18 horas	1,329	0,220	0,879	1,779
21 horas	1,204	0,235	0,724	1,684
24 horas	0,942	0,251	0,428	1,456

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; IC95%: Intervalo de confianza de la media del 95%.

En el caso de las mediciones de MWT-incisión no se detectaron diferencias en los valores medios en la zona craneal, media y caudal de la incisión en ningún tiempo, (tabla 17), lo que indicaría una distribución uniforme de la ropivacaína en el caso del grupo GCatéter. Al no detectarse diferencias, se trabajó con el valor promedio de las tres mediciones en el análisis. El análisis fue similar al observado para DIVAS y CMPS-SF, pues no se detectaron diferencias para MWT-incisión entre grupos ( $p=0,285$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,095$ ) ni interacción entre las dos variables ( $p=0,393$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,081$ ), pero si aparecieron diferencias significativas para la variable tiempo ( $p=0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,353$ ), (tabla 17). Las diferencias se debieron a que los valores basales fueron significativamente más altos que los obtenidos a las 4 horas (4,5 N: IC95% 1,7-7,3 N;  $p=0,001$ ), 6 horas (4,7 N: IC95% 0,4-7,9 N;  $p=0,027$ ) y a las 18 horas (4,4 N: IC95% 0,7-8,1 N;  $p=0,015$ ). Sin embargo, los valores medios de presión alcanzados en la MWT-incisión se mantuvieron alrededor de los 15 N durante el período postoperatorio y los animales se sintieron cómodos cuando se realizaban las mediciones (tabla18).

**Tabla 17.** Puntuación de la Medición de los umbrales mecánicos de la herida (MWT – incisión), entre grupos x tiempos.

## RESULTADOS

TIEMPO	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p <sup>a</sup>	IC95% para diferencia	
						Límite inferior	Límite superior
Basal	GEpidural	GCatéter	-2,804	1,634	0,112	-6,364	0,755
	GCatéter	GEpidural	2,804	1,634	0,112	-0,755	6,364
2 horas	GEpidural	GCatéter	0,083	1,846	0,965	-3,938	4,105
	GCatéter	GEpidural	-0,083	1,846	0,965	-4,105	3,938
4 horas	GEpidural	GCatéter	-0,868	1,535	0,582	-4,213	2,476
	GCatéter	GEpidural	0,868	1,535	0,582	-2,476	4,213
6 horas	GEpidural	GCatéter	-2,778	1,665	0,121	-6,406	0,850
	GCatéter	GEpidural	2,778	1,665	0,121	-0,850	6,406
18 horas	GEpidural	GCatéter	-1,508	1,179	0,225	-4,076	1,061
	GCatéter	GEpidural	1,508	1,179	0,225	-1,061	4,076
21 horas	GEpidural	GCatéter	-0,674	1,641	0,689	-4,249	2,902
	GCatéter	GEpidural	0,674	1,641	0,689	-2,902	4,249
24 horas	GEpidural	GCatéter	0,696	1,356	0,617	-2,259	3,651
	GCatéter	GEpidural	-0,696	1,356	0,617	-3,651	2,259

Se basa en medias marginales estimadas<sup>a</sup>. Ajuste para varias comparaciones: Bonferroni. Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; Desv. Error: Desviación del error de la diferencia; IC95%: Intervalo de confianza de la diferencia del 95%.

**Tabla 18.** *Medición de los umbrales mecánicos de la herida (MWT – incisión) – Horas de evaluación.*

TIEMPO	Media	Desviación típica	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Basal	19,785	0,817	18,906	20,965
2 horas	16,042	0,923	15,031	16,952
4 horas	15,240	0,767	14,567	15,912
6 horas	14,911	0,833	14,197	15,825
18 horas	15,382	0,589	14,097	15,666
21 horas	16,526	0,821	15,738	17,314
24 horas	16,219	0,678	15,741	16,696

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; IC95%: Intervalo de confianza de la media del 95%.

En relación con MWT-miembro, los valores no mostraron diferencias ni para el tiempo ( $p=0,563$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,030$ ), ni para el grupo ( $p=0,193$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,093$ ), ni tampoco hubo interacción entre

las variables ( $p=0,502$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,039$ ). En todo momento los valores observados indicaron ausencia de estimulación externa a la realizada por el estímulo y la incisión quirúrgica.

El análisis de los parámetros relacionados con la evaluación del dolor, indicaron de manera consistente la existencia de valores indicativos de analgesia adecuada tanto en el grupo GCatéter como el GEpidural, a lo largo del periodo de evaluación.

En la tabla 19 aparecen los valores descriptivos de las variables FC, FR y TR. En relación a la FC, no se observaron diferencias significativas entre los grupos ( $p = 0,250$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,073$ ), ni hubo interacción ( $p=0,816$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,016$ ), (tabla 20), pero si se detectaron diferencias en relación al tiempo ( $p=0,004$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,161$ ) debido a que los valores a las 2 horas fueron significativamente más bajos que los obtenidos en el basal (14 lpm: IC95% 1-18 lpm;  $p=0,039$ ), (tabla 21).

En relación con al FR no se detectaron diferencias significativas ni para el grupo ( $p=0,239$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,085$ ), ni para el tiempo ( $p=0,612$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,045$ ), ni hubo interacción entre las dos variables ( $p=0,548$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,049$ ), (tabla 22).

En relación con la temperatura, no se detectaron diferencias significativas ni para el grupo ( $p=0,380$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,023$ ), ni tampoco existió interacción entre la variable tiempo y grupo ( $p=0,565$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,021$ ), (tabla 23). Sin embargo, si se detectaron diferencias para el tiempo ( $p=0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}} = 0,393$ ) debido a que los valores a las 2 horas fueron significativamente más bajos que el valor basal (1,0 °C: IC95% 0,5-1,5 °C;  $p=0,001$ ), 4 horas (0,7 °C: IC95% 0,2-1,1 °C;  $p=0,001$ ), 6 horas (1,0 °C: IC95% 0,4-1,4 °C;  $p=0,001$ ), 18 horas (0,9 °C: IC95% 0,4-1,3 °C;  $p=0,001$ ), 21 horas (0,8 °C: IC95% 0,4-1,3 °C;  $p=0,001$ ) y 24 horas (0,8 °C: IC95% 0,3-1,3 °C;  $p=0,001$ ), (tabla 24).

## RESULTADOS

**Tabla 19.** Valores descriptivos de las variables de frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y temperatura rectal (TR) en los diferentes puntos de registro.

	Basal	2 horas	4 horas	6 horas	18 horas	21 horas	24 horas
<b>FC (lpm)</b>							
GEpidural	87 ± 12	76 ± 12	71 ± 15	79 ± 18	87 ± 26	89 ± 26	84 ± 21
GCatéter	97 ± 20	79 ± 17	80 ± 17	81 ± 18	87 ± 25	76 ± 15	80 ± 15
<b>FR (rpm)</b>							
GEpidural	22 ± 5	22 ± 8	20 ± 6	20 ± 5	24 ± 7	20 ± 8	20 ± 6
GCatéter	24 ± 6	24 ± 8	22 ± 6	22 ± 7	22 ± 8	22 ± 7	26 ± 11
<b>TR (°C)</b>							
GEpidural	38,2 ± 0,4	37,1 ± 0,6	37,6 ± 0,7	38,1 ± 0,5	37,9 ± 0,4	37,9 ± 0,5	37,8 ± 0,5
GCatéter	38,2 ± 0,4	37,3 ± 0,7	38,0 ± 0,4	38,2 ± 0,4	38,1 ± 0,4	38,0 ± 0,4	38,0 ± 0,3

GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; FC: Frecuencia cardiaca; FR: Frecuencia respiratoria; TR: Temperatura rectal; Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal.

**Tabla 20.** Puntuación de la frecuencia cardiaca (FC), entre grupos x tiempo.

TIEMPO	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p <sup>a</sup>	IC95% para diferencia <sup>a</sup>	
						Límite inferior	Límite superior
<b>Basal</b>	GEpidural	GCatéter	-4,566	3,865	0,081	-13,089	1,958
	GCatéter	GEpidural	4,566	3,865	0,081	-1,958	13,089
<b>2 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-6,374	8,507	0,463	-24,246	11,498
	GCatéter	GEpidural	6,374	8,507	0,463	-11,498	24,246
<b>4 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-13,293	7,778	0,105	-29,634	3,048
	GCatéter	GEpidural	13,293	7,778	0,105	-3,048	29,634
<b>6 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-6,172	7,761	0,437	-22,476	10,133
	GCatéter	GEpidural	6,172	7,761	0,437	-10,133	22,476
<b>18 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,545	11,500	0,963	-24,705	23,614
	GCatéter	GEpidural	0,545	11,500	0,963	-23,614	24,705
<b>21 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-5,455	9,821	0,585	-26,089	15,180
	GCatéter	GEpidural	5,455	9,821	0,585	-15,180	26,089
<b>24 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-6,323	9,263	0,504	-25,783	13,137
	GCatéter	GEpidural	6,323	9,263	0,504	-13,137	25,783

Se basa en medias marginales estimadas. <sup>a</sup> Ajuste para comparaciones: Bonferroni.

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; Desv. Error: Desviación del error de la diferencia; IC95%: Intervalo de confianza de la diferencia del 95%.

**Tabla 21.** Frecuencia cardiaca (FC) – Horas de evaluación

## RESULTADOS

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; IC95%: Intervalo de confianza de la media

TIEMPO	Media	Desviación típica	IC95%	
			Límite inferior	Límite superior
Basal	90,828	3,933	82,566	99,090
2 horas	75,369	4,253	67,433	85,305
4 horas	76,465	3,889	67,294	83,635
6 horas	81,359	3,880	73,206	89,511
18 horas	91,727	5,750	79,647	103,807
21 horas	81,273	4,911	70,956	91,590
24 horas	80,616	4,631	70,886	90,346

del 95%.

**Tabla 22.** *Puntuación Frecuencia respiratoria (FR), entre grupos x tiempo.*

TIEMPO	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p <sup>a</sup>	IC95% para diferencia <sup>a</sup>	
						Límite inferior	Límite superior
<b>Basal</b>	GEpidural	GCatéter	-2,556	2,757	0,368	-8,399	3,288
	GCatéter	GEpidural	2,556	2,757	0,368	-3,288	8,399
<b>2 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-3,444	4,185	0,423	-12,317	5,428
	GCatéter	GEpidural	3,444	4,185	0,423	-5,428	12,317
<b>4 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-6,778	3,420	0,065	-14,028	0,473
	GCatéter	GEpidural	6,778	3,420	0,065	-0,473	14,028
<b>6 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-4,778	3,555	0,198	-12,313	2,758
	GCatéter	GEpidural	4,778	3,555	0,198	-2,758	12,313
<b>18 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,444	4,143	0,916	-8,337	9,226
	GCatéter	GEpidural	-0,444	4,143	0,916	-9,226	8,337
<b>21 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-2,667	3,881	0,502	-10,894	5,561
	GCatéter	GEpidural	2,667	3,881	0,502	-5,561	10,894
<b>24 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-5,222	4,131	0,224	-13,980	3,536
	GCatéter	GEpidural	5,222	4,131	0,224	-3,536	13,980

Se basa en medias marginales estimadas. <sup>a</sup> Ajuste para comparaciones: Bonferroni.

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; Desv. Error: Desviación del error de la diferencia; IC95%: Intervalo de confianza de la diferencia del 95%.

**Tabla 23.** Puntuación Temperatura rectal (TR), entre grupos x tiempo

## RESULTADOS

TIEMPO	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p <sup>a</sup>	IC95% para diferencia <sup>a</sup>	
						Límite inferior	Límite superior
<b>Basal</b>	GEpidural	GCatéter	0,067	0,139	0,636	-0,217	0,350
	GCatéter	GEpidural	-0,067	0,139	0,636	-0,350	0,217
<b>2 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,261	0,283	0,362	-0,835	0,313
	GCatéter	GEpidural	0,261	0,283	0,362	-0,313	0,835
<b>4 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,294	0,194	0,139	-0,690	0,101
	GCatéter	GEpidural	0,294	0,194	0,139	-0,101	0,690
<b>6 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,061	0,166	0,715	-0,398	0,276
	GCatéter	GEpidural	0,061	0,166	0,715	-0,276	0,398
<b>18 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,106	0,154	0,498	-0,419	0,208
	GCatéter	GEpidural	0,106	0,154	0,498	-0,208	0,419
<b>21 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,039	0,165	0,816	-0,375	0,297
	GCatéter	GEpidural	0,039	0,165	0,816	-0,297	0,375
<b>24 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,061	0,152	0,690	-0,370	0,247
	GCatéter	GEpidural	0,061	0,152	0,690	-0,247	0,370

Se basa en medias marginales estimadas. <sup>a</sup> Ajuste para comparaciones: Bonferroni. Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; Desv. Error: Desviación del error de la diferencia; IC95%: Intervalo de confianza de la diferencia del 95%.

**Tabla 24.** *Temperatura rectal (TR) -Hora de evaluación.*

TIEMPO	Media	Desv. Error	IC95%	
			Límite inferior	Límite superior
Basal	38,156	0,070	38,014	38,297
2 horas	37,108	0,141	36,821	37,395
4 horas	37,797	0,097	37,600	37,995
6 horas	38,125	0,083	37,957	38,293
18 horas	37,975	0,077	37,818	38,132
21 horas	37,936	0,083	37,768	38,104
24 horas	37,908	0,076	37,754	38,063

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; IC95%: Intervalo de confianza de la media del 95%.

### 3.4. Evaluación de la sedación, bloqueo motor y respuesta al clampaje

En el GEpidural seis animales mostraron signos de sedación leve a las 2 horas después de la extubación (n = 6/19; 31,6%), uno de los cuales permaneció sedado hasta las 6 horas. Ningún animal en el GCatéter mostró signos de sedación en el postoperatorio. Por ello existieron diferencias significativas entre los dos grupos a las 2 horas (p=0,020), pero no en el resto de los tiempos.

A las 2 horas de la extubación, nueve animales en GEpidural mostraron bloqueo motor parcial (n = 9/19; 47,3%) y cinco, bloqueo motor total (n = 5/19; 26,3%). A las 4 horas, cuatro animales tenían bloqueo motor parcial (n = 4/19; 21,1%) y dos, bloqueo motor total (n = 2/19: 10,5%), mientras que a las 6 horas solo tres presentaban bloqueo motor parcial (n = 3/19; 17,8%) y uno, bloqueo motor completo (n = 1/19;

## RESULTADOS

5,2%). A partir de las 18 horas posteriores a la extubación, los animales en el GEpidural ya no mostraron ningún signo de bloqueo motor, mientras que ningún animal en GCatéter tuvo déficits motores durante todo el período postoperatorio. Hubo diferencias significativas entre grupos en la presencia de bloqueo motor a las 2 horas ( $p=0,001$ ), a las 4 horas ( $p=0,020$ ) y a las 6 horas ( $p=0,046$ ) de la extubación.

Se observaron respuestas negativas al clampaje interdigital en algunos perros a las 2 horas ( $n = 15/19$ ; 78,9%), 4 horas ( $n = 4/19$ ; 21,1%) y 6 horas ( $n = 1/19$ ; 5,2%) en GEpidural. A partir de entonces, todos los animales mostraron respuestas positivas. En GCatéter no se detectaron respuestas negativas después del pinzamiento interdigital en ningún momento. Hubo diferencias significativas entre grupos en la ausencia de respuesta al clampaje solo a las 2 horas ( $\chi^2=24,783$ ;  $p=0,001$ ), (tabla 25).

**Tabla 25.** Evaluación sedación, bloqueo motor y respuesta al clampaje.

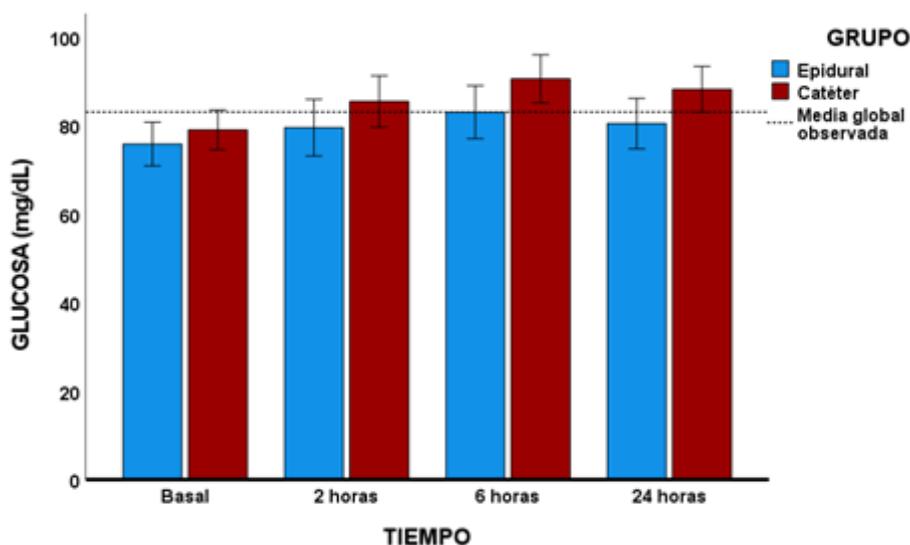
	Basal	2 horas	4 horas	6 horas	18 horas	21 horas	24 horas
<b>SEDACIÓN (n)</b>							
GEpidural	0	6/19; (31,6%)	1/19 (5,3%)	1/19 (5,3%)	0	0	0
GCatéter	0	0	0	0	0	0	0
<b>BLOQUEO MOTOR (n)</b>							
GEpidural	0	14/19 (73,7%)	6/19 (31,6%)	4/19 (21,1%)	0	0	0
GCatéter	0	0	0	0	0	0	0
<b>RESPUESTA NEGATIVA AL CLAMPAJE (n)</b>							
GEpidural	0	15/19 (78,9%)	4/19 (21,1%)	1/19 (5,2%)	0	0	0
GCatéter	0	0	0	0	0		

GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; n: número de animales; Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal.

### 3.5. Determinación de glucosa, cortisol y concentración plasmática de ropivacaína

En cuanto a la glucosa no se detectaron diferencias significativas entre grupos ( $p=0,067$ ;  $\eta^2$  parcial<sup>2</sup> $=0,111$ ), aunque los valores en el grupo GCateter fueron ligeramente más elevados que en el grupo GEpidural, Tampoco hubo interacción ( $p=0.595$ ;  $\eta^2$  parcial<sup>2</sup> $=0,020$ ), pero si existieron diferencias entre los tiempos ( $p=0,001$ ;  $\eta^2$  parcial<sup>2</sup> $=0,226$ ). Estas diferencias se debieron a que los valores basales fueron significativamente, aunque de manera ligera, más bajos que los valores a las 2 horas (5,1 mg/dL : IC 95% 0,7-9,5 mg/dL;  $p = 0,017$ ), 6 horas (9,4 mg/dL : IC 95% 4,8-13,9 mg/dL;  $p = 0,001$ ) y las 24 horas (6,9 mg/dL : IC 95% 1,7-12,1 mg/dL;  $p = 0,005$ ), (grafica 2).

**Gráfica 2.** Variaciones de la glucosa sanguínea en el GEpidural y GCatéter.



No se detectaron diferencias en los niveles de cortisol plasmático entre los grupos ( $p = 0,878$ ;  $\eta^2$  parcial<sup>2</sup> $=0,002$ ) y tampoco hubo

## RESULTADOS

interacción entre las dos variables tiempo y grupo ( $p = 0,910$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,005$ ). Se detectaron diferencias en cuanto al tiempo ( $p = 0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,500$ ). Se detectó un aumento significativo de cortisol a las 2 horas en comparación con el valor basal en el GEpidural ( $3,74 \mu\text{g/dL}$  : IC 95%  $0,87-6,60 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,006$ ) y en comparación con el valor a las 24 horas ( $3,30 \mu\text{g/dL}$  : IC 95%  $0,55-6,16 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,012$ ). Así mismo, el valor de cortisol plasmático en GEpidural a las 6 horas fue significativamente más alto que el valor basal ( $2,01 \mu\text{g/dL}$ : IC 95%  $0,66-3,37 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,001$ ) y el valor a las 24 horas ( $1,63 \mu\text{g/dL}$  : IC 95%  $0,17-3,10 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,021$ ). Una situación similar se observó para el Gcatéter, donde los valores a las 2 horas fueron significativamente más elevados con respecto el valor basal ( $3,30 \mu\text{g/dL}$ : 95% CI  $0,28-6,31 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,026$ ) y que el valor a las 24 horas ( $2,94 \mu\text{g/dL}$  : IC 95%  $0,49-5,40 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,011$ ), (tabla 26). Así mismo, los valores a las 6 horas fueron significativamente más elevados que los valores basales ( $1,90 \mu\text{g/dL}$  : IC 95%  $0,71-3,18 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,001$ ) o los valores a las 24 horas ( $1,80 \mu\text{g/dL}$  : IC 95%  $0,31-2,89 \mu\text{g/dL}$ ;  $p = 0,008$ ). Como se observa en la gráfica 3, los valores más altos se detectaron a las 2 horas y a partir de este punto se produjo una disminución progresiva de tal manera que a las 24 horas, estos valores no fueron significativamente diferentes de los registrados en basal ( $p = 0,999$ ).

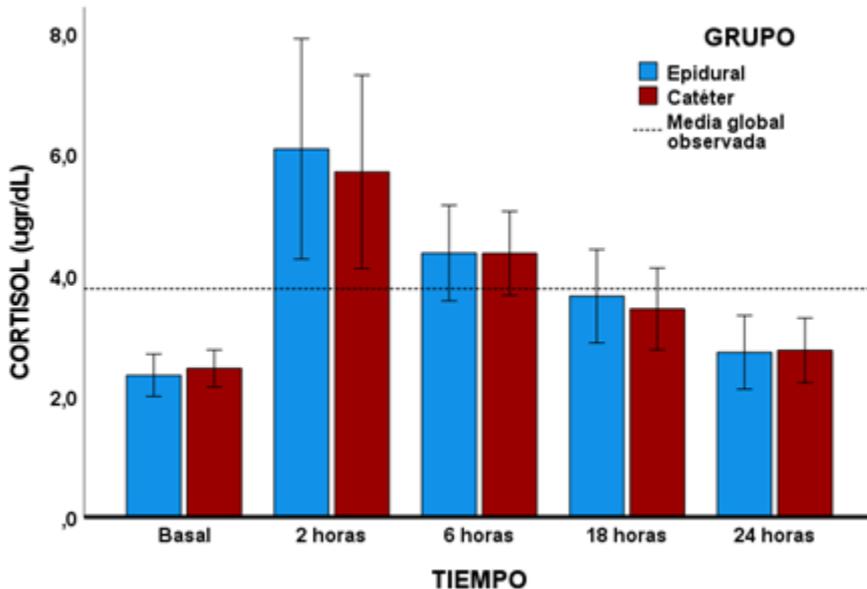
**Tabla 26.** Puntuación Cortisol en la interacción, grupos x tiempo.

TIEM PO	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p <sup>a</sup>	IC95% para diferencia <sup>a</sup>	
						Límite inferio r	Límit e super ior
<b>Basal</b>	GEpidural	GCatéter	-0,114	0,236	0,635	-0,605	0,377
	GCatéter	GEpidural	0,114	0,236	0,635	-0,377	0,605
<b>2 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,380	1,236	0,761	-2,189	2,950
	GCatéter	GEpidural	-0,380	1,236	0,761	-2,950	2,189
<b>4 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,004	0,536	0,994	-1,110	1,118
	GCatéter	GEpidural	-0,004	0,536	0,994	-1,118	1,110
<b>6 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,212	0,523	0,690	-0,877	1,300
	GCatéter	GEpidural	-0,212	0,523	0,690	-1,300	0,877
<b>18 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,032	0,413	0,938	-0,890	0,826
	GCatéter	GEpidural	0,032	0,413	0,938	-0,826	0,890
<b>21 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,114	0,236	0,635	-0,605	0,377
	GCatéter	GEpidural	0,114	0,236	0,635	-0,377	0,605
<b>24 horas</b>	GEpidural	GCatéter	0,380	1,236	0,761	-2,189	2,950
	GCatéter	GEpidural	-0,380	1,236	0,761	-2,950	2,189

Se basa en medias marginales estimadas. <sup>a</sup> Ajuste para comparaciones: Bonferroni. Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; Desv. Error: Desviación del error de la diferencia; IC95%: Intervalo de confianza de la diferencia del 95%.

## RESULTADOS

**Gráfica 3.** Variaciones del cortisol en el grupo epidural (GEpidural) y grupo catéter (GCatéter).



Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal

Los valores medios de las concentraciones plasmáticas de ropivacaína después de la administración epidural e infusión intraperitoneal se muestran en la gráfica 4. Los valores medios durante el postoperatorio de ropivacaína plasmática fueron  $0,475 \pm 0,164$  ng/mL y  $0,184 \pm 0,213$  ng/mL en GCatéter y GEpidural, respectivamente.

Existe una interacción entre la variable tiempo y el grupo para los valores plasmáticos de ropivacaína ( $p=0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,364$ ). Al valorar los efectos principales simples se observa que las diferencias entre grupos se producen a las 2 horas, puesto que en el grupo GCatéter los valores son más constantes gracias a la infusión continua (sin diferencias significativas entre periodos sin contabilizar el basal,  $p=0,060$ ), mientras que en el GEpidural progresivamente los valores se van haciendo más pequeños. Esto determina que los valores de ropivacaína sean

significativamente más elevados a las 2 horas (0,279  $\mu\text{gr/dL}$ : IC95% 0,168-0,391  $\mu\text{gr/dL}$ ;  $p=0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,485$ ), a las 6 horas (0,369  $\mu\text{gr/dL}$ : IC95% 0,300-0,438  $\mu\text{gr/dL}$ ;  $p=0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,811$ ), a las 18 horas (0,396  $\mu\text{gr/dL}$ : IC95% 0,309-0,484  $\mu\text{gr/dL}$ ;  $p=0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,754$ ) y a las 24 horas (0,430  $\mu\text{gr/dL}$ : IC95% 0,380-0,480  $\mu\text{gr/dL}$ ;  $p=0,001$ ;  $\eta^2_{\text{parcial}}=0,918$ ), en el GCatéter (tabla 27).

En la tabla 28, se agrupan todos los datos de las evaluaciones realizadas de las diferentes variables en los distintos grupos en relación con el tiempo de medición y obtención de datos.

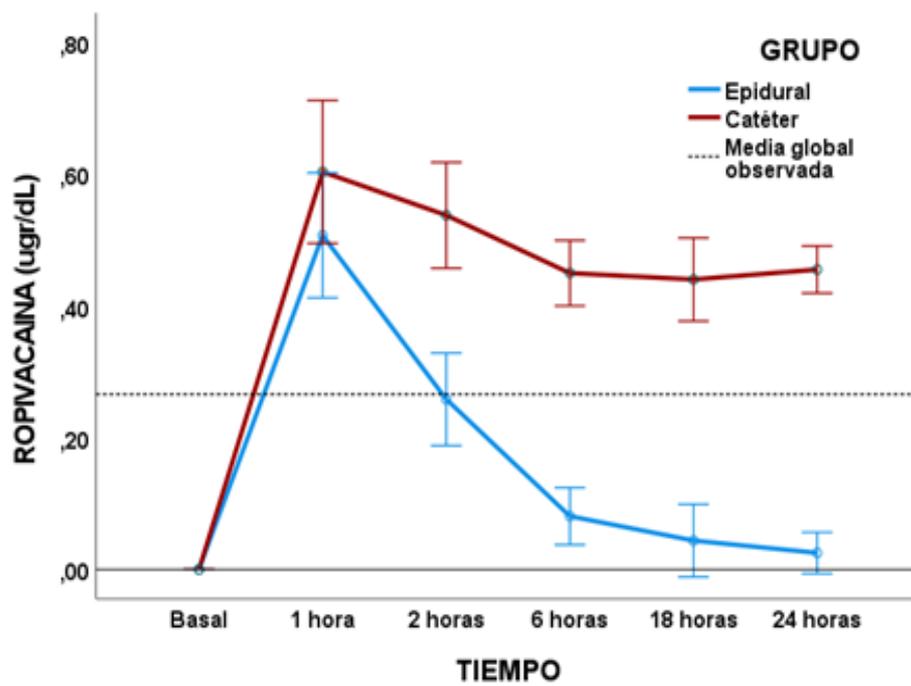
## RESULTADOS

**Tabla 27.** Puntuación de los niveles plasmáticos de ropivacaína en la interacción, grupos x tiempo.

TIEMPO	(I) grupo	(J) grupo	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	p. <sup>a</sup>	IC95% para diferencia <sup>a</sup>	
						Límite inferior	Límite superior
<b>Basal</b>	GEpidural	GCatéter	0	0	.	0	0
	GCatéter	GEpidural	0	0	.	0	0
<b>1 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,096	0,074	0,201	-0,247	0,054
	GCatéter	GEpidural	0,096	0,074	0,201	-0,054	0,247
<b>2 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,279*	0,054	<0,001	-0,391	-0,168
	GCatéter	GEpidural	0,279*	0,054	<0,001	0,168	0,391
<b>6 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,369*	0,034	<0,001	-0,438	-0,300
	GCatéter	GEpidural	0,369*	0,034	<0,001	0,300	0,438
<b>18 horas</b>	Epidural	GCatéter	-0,396*	0,043	<0,001	-0,484	-0,309
	Catéter	GEpidural	0,396*	0,043	<0,001	0,309	0,484
<b>24 horas</b>	GEpidural	GCatéter	-0,430*	0,024	<0,001	-0,480	-0,380
	GCatéter	GEpidural	0,430*	0,024	<0,001	0,380	0,480

Basal: medición antes de la premedicación; 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas: 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación orotraqueal; GCatéter: Grupo catéter; GEpidural: Grupo epidural; Desv. Error: Desviación del error de la diferencia; IC95%: Intervalo de confianza de la diferencia del 95%.

**Gráfica 4.** Concentraciones plasmáticas de la ropivacaína a diferentes tiempos en el grupo epidural (GEpidural) y grupo catéter (GCatéter).



## RESULTADOS

**Tabla 28.** *Tabla agrupada de datos de las variables de evaluación e interacciones de los grupos en relación con los tiempos de medición.*

Variable	Grupo	Basal	2 horas	4 horas	6 horas	18 horas	21 horas	24 horas
FC (lat./min.)	Epidural	87±12	76±12	71±15	79±18	87±26	89±26	84±21
	Catéter	97±20	79±17	80±17	81±18	87±25	76±15	80±15
FR (resp./min)	Epidural	22±5	22±8	20±6	20±5	24±7	20±8	20±6
	Catéter	24±6	24±8	22±6	22±7	22±8	22±7	26±11
TR (C°)	Epidural	38,2±0,4	37,1±0,6	37,6±0,7	38,1±0,5	37,9±0,4	37,9±0,5	37,8±0,5
	Catéter	38,2±0,4	37,3±0,7	38,0±0,4	38,2±0,4	38,1±0,4	38,0±0,4	38,0±0,3
CMPS-SF	Epidural	0 (0)	2 (1-3)	2 (1-2)	2 (1-3)	1 (1-2)	1 (0-2,25)	1 (0-1)
	Catéter	0 (0)	2,5 (0-4)	1 (0-3)	2 (0-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0 (0-2)
DIVAS (cm)	Epidural	0±0	1,8±1,7	1,8±1,8	1,8±2	1±1,3	1±1,8	0,5±0,9
	Catéter	0±0	2,5±2,7	1,5±1,7	1,3±1,6	1,1±1,6	1,1±1,5	0,8±1,3
MMTs-miembro (N)	Epidural	21,7±7,7	19,9±7,9	20,5±7,7	18,3±9,5	20,0±9,6	18,5±7,5	19,7±8,8
	Catéter	23,7±9,9	21,8±8,4	19,1±7,6	21,4±8,9	19,2±10,2	21,5±9,5	21,2±8,2
MMTs-herida (N)	Epidural	19,5±4,7 <sup>††</sup>	16,2±4,7	15,8±5,2 <sup>*</sup>	14,5±6,4 <sup>†</sup>	14,8±4,2 <sup>†</sup>	16,8±4,7	16,4±5,5
	Catéter	20,8±5,6 <sup>†††</sup>	15,5±3,3 <sup>*</sup>	14,6±4,6 <sup>†</sup>	15,1±4,4 <sup>†</sup>	16,4±3,8 <sup>†</sup>	17,1±3,8	17,4±3,4
Cortisol (µg/dl)	Epidural	2,34±0,88 <sup>†</sup>	6,08±2,83 <sup>†</sup>	-	4,35±1,32 <sup>†</sup>	3,64±1,33	-	2,70±1,09 <sup>†</sup>
	Catéter	2,48±0,58 <sup>†</sup>	5,80±3,41 <sup>†</sup>	-	4,64±1,22 <sup>†</sup>	3,53±1,23	-	2,49±0,81 <sup>†</sup>



# 4. DISCUSIÓN



El presente estudio mostró que la administración de ropivacaína a través de un catéter en herida preperitoneal proporcionó una analgesia postoperatoria eficaz en perros sometidos a una ovariectomía. Se produjo un efecto analgésico similar y equiparable a la analgesia proporcionada por ropivacaína y morfina, administradas conjuntamente por vía epidural.

### **4.1. Técnica epidural**

El bloqueo epidural es una de las técnicas de analgesia regional más frecuentemente utilizadas, tanto en medicina humana, como en veterinaria. En medicina humana también se utiliza de forma rutinaria en el tratamiento de dolor crónico, oncológico y neuropático (Rioja et al., 2013). La anestesia epidural proporciona anestesia y analgesia para procedimientos de la pelvis, miembros pélvicos, perineo y para algunos procedimientos abdominales. Aunque su uso se asocia a cambios cardiopulmonares mínimos (García-Pereira, 2018), se pueden presentar complicaciones asociadas a la técnica como hipotensión por bloqueo simpático, bradicardia por bloqueo de los cardioaceleradores T1-T4, reducción de la capacidad residual funcional por bloqueo de nervios intercostales, apnea y cese ventilatorio por bloqueo del nervio frénico C3-C5, y con menor frecuencia, el síndrome de Horner por bloqueo simpático cervical (Rioja et al., 2013).

La dosificación de fármacos en esta técnica puede ser única o en infusión continua empleando un catéter epidural. Para el cálculo del volumen de las soluciones a instilar en el espacio epidural se puede

realizar en función del peso del animal o en función de la longitud occipitococcígea, es decir, el largo de la columna vertebral medida desde el hueso occipital hasta la primera vértebra coccígea. Esta última es la que se recomienda por los autores Otero & Portela, 2017. En el presente estudio, se ha empleado la longitud occipitococcígea para el cálculo del volumen de solución a administrar, según está descrito por Valverde & Skelding, 2019.

Para la identificación del espacio epidural, tradicionalmente se han usado dos sistemas de verificación, la pérdida de resistencia y la gota pendiente. En la pérdida de resistencia, pueden obtenerse falsos positivos, si la punta de la aguja está posicionada entre la grasa y falsos negativos, en caso de que un cuerpo extraño (restos de sangre, grasa, piel, etc.) obstruya la aguja. La técnica de gota pendiente se reserva para animales posicionados en decúbito esternal y perros de raza mediana o grande. Sin embargo, se disponen de otros métodos como la electroestimulación, que incrementa el éxito de la técnica epidural, y que se puede llevar a cabo tanto en pacientes en decúbito esternal como en lateral (Campoy & Read, 2013, Otero & Portela, 2017). En nuestro estudio, se aplicó esta última técnica para una mayor fiabilidad en los resultados obtenidos.

En la clínica diaria, es frecuente la combinación de analgésicos con anestésicos locales para inyección epidural, para incrementar la duración y la intensidad de su efecto analgésico (Campoy & Read, 2013, Steagall et al., 2017). En perros sometidos a un procedimiento quirúrgico ortopédico de miembro pelviano, la combinación de morfina-bupivacaína por vía epidural resultó en un menor requerimiento de isoflurano (Kona-Boun et al., 2006), y redujo en mayor grado el dolor postoperatorio comparado con el grupo que recibió únicamente morfina (Hendrix et al., 1996, Kona-Boun et al., 2006). Por esta razón, y para asegurar una

duración de efecto equitativa en ambos grupos, se combinó ropivacaína con morfina.

Observando los resultados obtenidos en este estudio, la concentración de ropivacaína en plasma en el GEpidural fue descendiendo progresivamente a lo largo del tiempo, llegando a valores mínimos a las 24 horas de la extubación, con diferencias significativas desde las 2 horas postextubación con el GCatéter. Sin embargo, los efectos analgésicos del GEpidural permanecieron 24 horas, debido probablemente a la inclusión de morfina en este protocolo. Estos efectos analgésicos se demostraron por una baja valoración en la escala de Glasgow y DIVAS en los diferentes puntos de evaluación. Además, los valores de MWT-incisión estuvieron por encima de 15N, aunque se observó una reducción significativa de estos valores en algunos tiempos postextubación respecto a los obtenidos en basal. Algunos animales presentaron valores mayores a 20N. Aunque el investigador detuvo la aplicación de fuerza cuando alcanzó el valor de corte de 20N, esta evaluación fue manual, y esto explicaría por qué algunos valores eran superiores a este número. Ningún animal resultó herido durante el procedimiento, por lo que consideramos que esta técnica no tuvo consecuencias clínicas.

Los efectos analgésicos beneficiosos proporcionados por los anestésicos locales administrados vía epidural no solo se observan en el postoperatorio, si no también durante el procedimiento quirúrgico, permitiendo reducir la sensibilización central y reducir los requerimientos de anestésicos inhalatorios y opioides a nivel intraoperatorio (Romano et al., 2016, Steagall et al., 2017). Así, en el presente estudio, hubo menos animales que necesitaron analgesia de rescate con fentanilo en el GEpidural (3/19), aunque sin diferencias significativas entre grupos. No se valoró ni comparó la concentración de isoflurano utilizada en ambos

grupos porque no formaba parte de los objetivos fijados en el presente estudio.

## **4.2. Catéteres de irrigación continua (CIC)**

En medicina humana, el uso de ropivacaína a través de CIC reduce la necesidad de opioides en diferentes tipos de cirugía. Así, Beaussier et al., 2007 y Fustran et al. en 2015, demostraron que la administración continua de ropivacaína a través de un catéter preperitoneal sobre la herida quirúrgica tras una cirugía colorrectal, es una técnica segura que reduce el consumo de morfina y el grado de dolor y acelera la recuperación de los pacientes. Chaykovska et al. 2014 obtuvo resultados similares, demostrando que una infusión continua de ropivacaína a través de un catéter paraincisional subcutáneo sobre la herida quirúrgica tras una reparación de aneurisma aórtico, era un método factible para proporcionar analgesia postoperatoria, consiguiendo una reducción en el consumo de opioides y una recuperación más rápida tras la cirugía. Otros autores han observado estas mismas ventajas empleando los CIC con ropivacaína en cirugías abdominales (Chan et al., 2010, Thibaut Rackelboom et al., 2010), y sobre heridas quirúrgicas tras una mastectomía radical (Sidiropoulou et al., 2008). Sin embargo, algunos estudios en humana no han encontrados ventajas con el uso de ropivacaína a través de CIC tras cirugías abdominales (Polglase et al., 2007, Moore et al., 2012, Reinikainen et al., 2014). Estas discrepancias en los resultados podrían deberse al diseño experimental empleado en los diferentes estudios y al sitio de colocación de estos catéteres, ya que una localización preperitoneal ha mostrado efectos analgésicos más intensos que una localización subcutánea (Mungroop et al., 2019).

## DISCUSIÓN

En perros, la administración única de un anestésico local vía intraperitoneal se usa comúnmente para controlar el dolor postoperatorio (Kim et al., 2012). Sin embargo, la infiltración de bupivacaína postoperatoria sobre la incisión quirúrgica no es eficaz para el control del dolor en perros tras una ovariectomía (Fitzpatrick et al., 2010). El uso de los CIC de lidocaína ha mostrado buenos resultados para el manejo del dolor en perras sometidas a una ovariectomía con una baja incidencia en la aparición de complicaciones (Morgaz et al., 2014). También se observaron buenos resultados administrando lidocaína en infusión continua a nivel local para el manejo del dolor postoperatorio en la ablación del canal auditivo en perros (Wolfe et al., 2006). La liberación continua de lidocaína resultó en una reducción del grado de dolor durante el postoperatorio y ningún perro requirió de analgesia de rescate. Además, los animales tratados con lidocaína presentaron menor grado de sedación que aquellos tratados con una infusión continua de morfina por vía IV. No se observó ninguna complicación asociada a la administración del anestésico local. Actualmente, el presente estudio es el primero en el que se ha utilizado una infusión continua de ropivacaína administrada a través de un catéter fenestrado con localización preperitoneal sobre herida en perras ovariectomizadas. Las dosis empleadas durante la infusión se basaron en estudios previos en medicina humana, que oscilan en un rango terapéutico entre 0,6 a 1,4 mg/kg/h (Vedat & D'Ostrevy, 2017; Oxlund et al., 2018).

Los resultados del presente estudio han mostrado la efectividad analgésica postoperatoria proporcionada por la ropivacaína administrada a través de un CIC. Los valores obtenidos por CMPS-SF y DIVAS demostraron un confort en la mayoría de los animales en todos los puntos de registro. Únicamente un animal necesitó analgesia de rescate con metadona a las dos horas de la extubación, al igual que un animal en el

GEpidural. El beneficio analgésico del uso de los CIC coincide con lo demostrado por Morgaz et al. en 2014, quienes también testaron estos CIC con lidocaína en perros sometidas a una ovariectomía. Aunque en la mayoría de las mediciones tomadas con MWT-herida se alcanzó los 15N, se observó una reducción en estos valores en diferentes puntos de medición post-extubación respecto al valor basal. Este efecto analgésico va en paralelo a la concentración plasmática de ropivacaína observada en el presente estudio, presentando una gran estabilidad a lo largo del período evaluado.

### **4.3. Comparación entre la administración del anestésico local vía epidural vs CIC**

En medicina humana hay varios estudios que comparan los efectos analgésicos postoperatorios proporcionados por la ropivacaína vía epidural y a través de los CIC. Así, Bertoglio et al., 2012, demostraron que tras una cirugía abdominal el empleo de ropivacaína a través de los CIC durante 48 horas postoperatorias proporcionó una analgesia no inferior a la proporcionada por la ropivacaína vía epidural. Ambos grupos no se diferenciaron significativamente en cuanto al consumo de morfina. Además, los pacientes que recibieron ropivacaína a través del CIC presentaron un mayor grado de satisfacción, con un porcentaje menor de efectos secundarios adversos, como vómitos y náuseas y un menor tiempo de hospitalización. O'Neill et al., 2012, observaron resultados similares en mujeres sometidas a una cesárea, con una menor incidencia de efectos secundarios adversos en aquellas pacientes que recibieron ropivacaína a través de un CIC que aquellas tratadas con morfina vía epidural administrada de manera intermitente cada 12 horas. Los efectos

secundarios observados en este segundo grupo de mujeres fueron náuseas, vómitos, prurito y retención urinaria.

Otros autores tampoco encontraron diferencias entre el uso de ropivacaína vía epidural o a través de un CIC (Fassoulaki et al., 2014), incluso observaron que los pacientes que recibieron ropivacaína vía CIC presentaron una mayor estabilidad hemodinámica que los pacientes que recibieron ropivacaína en infusión continua vía epidural a nivel torácico (Thangevel et al., 2019). En un estudio metaanalítico que recopiló múltiples ensayos clínicos realizados en medicina humana empleando los CIC comparándolos con la anestesia epidural en cirugía abdominal, se determinó que los pacientes con este tipo de catéteres presentaron menores complicaciones en la recuperación y una mayor satisfacción (Mungroop et al., 2019).

Los hallazgos observados en medicina humana concuerdan con los resultados presentados en esta investigación, siendo el primer estudio que compara ambas técnicas en perros durante el postoperatorio tras una ovariectomía. No se observaron diferencias en las puntuaciones de dolor en GEpidural y GCatéter y el manejo del dolor se consideró satisfactorio en ambos grupos. En nuestro estudio, la longitud de las incisiones en ambos grupos, se encontraron dentro de rangos reportados en otros estudios en los cuales realizaron cirugías en la línea media en pequeños animales (Klonner et al., 2019, Winter et al., 2019). De la misma manera, los tiempos quirúrgicos se encontraron dentro del rango reportado previamente para ovariectomía abierta. Por lo tanto, estos aspectos no fueron considerados factores para tener en cuenta a la hora de comparar ambos grupos.

Las mediciones de cortisol se incluyeron como un marcador de estrés del dolor quirúrgico y para completar la información obtenida por

los otros métodos de evaluación del dolor que se utilizaron en el estudio. No se detectaron diferencias en las concentraciones de cortisol entre los grupos. En ambos grupos, el nivel máximo de cortisol se obtuvo a las 2 horas, tal como se ha observado en otros estudios realizados en perras sometidas a una ovariectomía (Nenadović et al., 2017) o en perros sometidos a una cirugía quirúrgica ortopédica (Gutiérrez-Bautista et al., 2018). Los valores de cortisol obtenidos en el presente estudio son similares a los obtenidos en investigaciones previas, donde la anestesia espinal y los bloqueos de nervios periféricos fueron efectivos para reducir el estrés quirúrgico (Kim et al., 2012; Romano et al., 2016). Sin embargo, en todos los puntos de registro, se obtenían valores medios de cortisol por encima de 1,6 µg/dL, que según algunos autores era considerado el límite a partir del cual, la concentración de cortisol se relacionaba con dolor (Feldsien et al., 2010). No obstante, de acuerdo con los valores de las otras pruebas empleadas durante el período de estudio, CMPS-SF, DIVAS y MWT-herida, los animales no presentaban apenas dolor. El incremento en los niveles de cortisol plasmático no es patognomónico del dolor. Bajo situaciones de estrés, se activa el sistema simpático (Pagani et al., 1991) y el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (Vial et al., 1979). La activación de esta última estimula la secreción de glucocorticoides adrenales en la corteza adrenal, y en perros, el cortisol es el principal glucocorticoide producido.

En el presente estudio, la concentración plasmática de ropivacaína disminuyó rápidamente tras su administración vía epidural, estando dentro del rango reportado por otros autores, quienes utilizaron la misma vía de administración y una dosis de 1 mg/kg (Arthur & Feldman, 1988; Valverde, 2008). Por otro lado, con el uso de los CIC, la concentración plasmática más elevada de ropivacaína se alcanzó a la hora post-extubación y luego se observó una fase meseta durante las 24 las horas de

la evaluación. Además, en el grupo GCatéter se mantuvieron concentraciones más elevadas que con el GEpidural a partir de las dos horas de registro. Este hallazgo sugiere que la administración preperitoneal continua de ropivacaína proporciona un nivel plasmático constante del fármaco, como se describió en estudios previamente desarrollados en humanos con ropivacaína (Beaussier et al., 2007, Niiyama et al., 2016). Concentraciones plasmáticas de ropivacaína iguales o superiores a 11,4  $\mu\text{g/mL}$  producen convulsiones tras la administración intravenosa de ropivacaína (Feldman et al. 1989). Ninguna de las concentraciones medidas en este ensayo alcanzó esos valores, con concentraciones máximas de 0,55 y 0,80  $\text{ng/mL}$  después de la administración de ropivacaína por vía epidural y a través del CIC, respectivamente. Estos resultados y la ausencia de reacciones adversas locales o sistémicas después de la administración de ropivacaína a través de un CIC preperitoneal es segura y eficaz. Resultados similares se han obtenidos en medicina humana empleando esta técnica como soporte analgésico (Chaykovska et al., 2014).

El aporte de analgesia empleando únicamente anestésicos locales es una ventaja de los CIC (Sistla et al., 2017, Claroni et al., 2016). Las tendencias actuales en anestesiología humana incluyen técnicas de analgesia libres de opioides, que evitan los efectos potencialmente dañinos de estos fármacos como la hiperalgesia o la alodinia (Fiore et al., 2019). Además de evitar la hiperalgesia y alodinia, esta nueva práctica pretende evitar la tolerancia a los opioides y los efectos negativos inmunomoduladores de algunos opioides (White et al., 2017). Además, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, está descrito la presentación de efectos clínicos adversos asociados al uso de opioides, como la depresión respiratoria y la retención urinaria y el tenesmo gastrointestinal por la administración de morfina vía epidural (Liu et al.,

2019, Mungroop et al. 2019). Esta anestesia libre de opioides es un campo relativamente nuevo en medicina humana y está en continuo crecimiento. Para este tipo de anestesia libre de opioides, se pueden emplear fármacos como los alfa-2 agonistas, ketamina y lidocaína, bien en bolos o en infusiones continuas, además de emplear otros anestésicos locales en técnicas de anestesia locorreional. La administración de ropivacaína a través de CIC ofrece una herramienta prometedora para el manejo del dolor, particularmente en aquellas situaciones en las que estaría aconsejado una analgesia libre de opioides (White et al., 2017).

Como se mencionó anteriormente, la técnica epidural puede presentar complicaciones como la inyección espinal accidental, prurito o retención urinaria (Otero & Campoy, 2013). Sin embargo, su presentación es poco frecuente, y en caso de presentarse, es dependiente de múltiples factores, como el estado fisiológico del animal, el tipo de patología, la dosis administrada y la correcta realización de la técnica (Garcia-Pereira, 2018). Aunque ninguna de estas complicaciones ocurrió en el presente estudio, se observó una recuperación más lenta en el GEpidural, con un 31,6% de los perros que todavía mostraban signos de sedación a las 2 horas, incluso hubo un animal que mostró signos de sedación a las 6 horas post-extubación. Además, algunas perras presentaron bloqueo motor, sin respuesta al pinzamiento interdigital hasta las 6 horas post-extubación. En el GCatéter ningún animal mostró signos de sedación en los tiempos evaluados tras la extubación. Dado que en ambos grupos de estudio se empleó la misma premedicación (dexmedetomidina y morfina) y sedación tras la cirugía (dexmedetomidina), la sedación de algunos animales durante el período de estudio en GEpidural se atribuye a la administración de la ropivacaína y morfina por esta vía de administración. Esto podría deberse a la absorción lenta pero constante de los fármacos a nivel epidural pudiendo

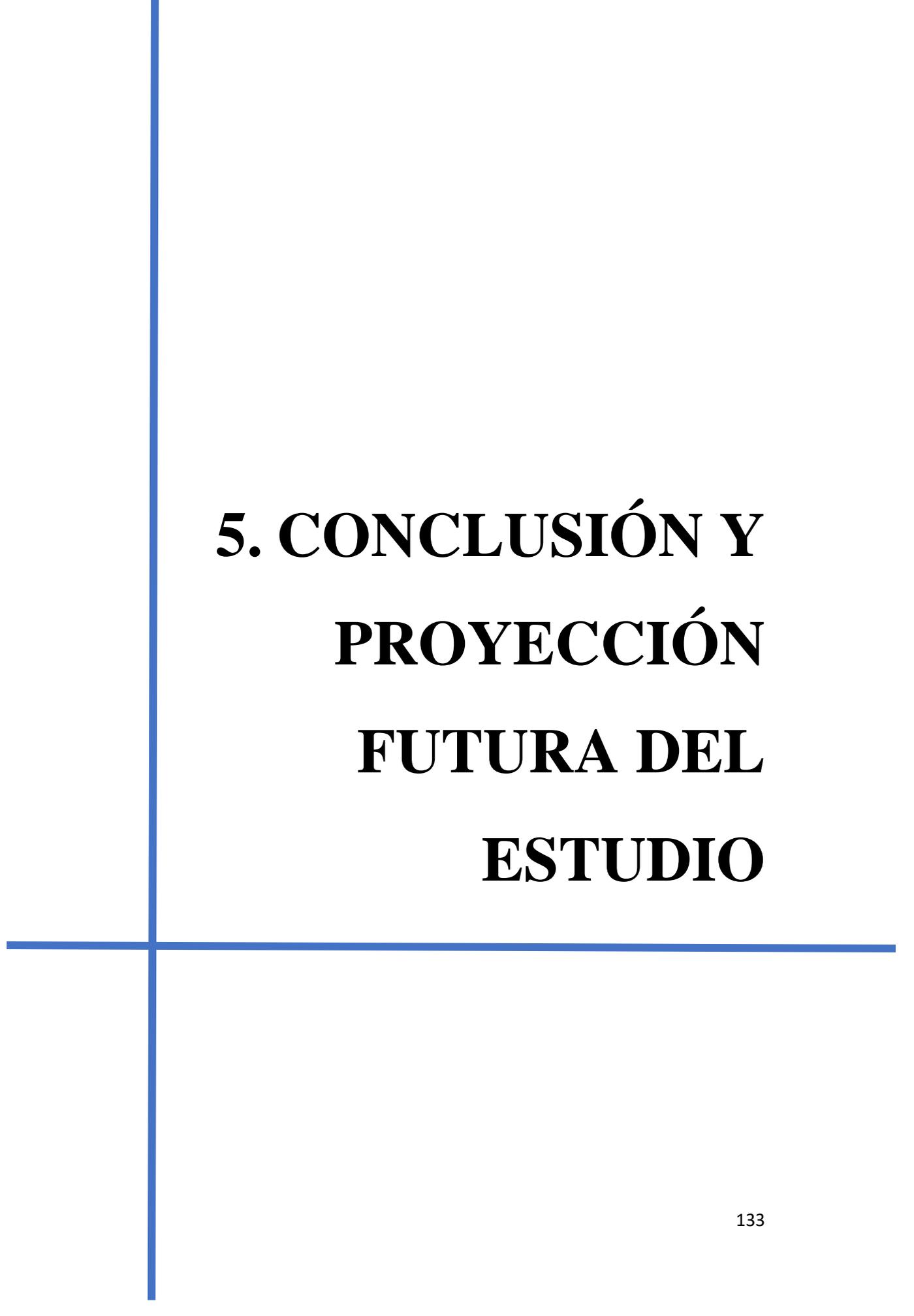
ejercer un efecto sistémico, a un efecto sinérgico con el resto de fármacos administrados durante el procedimiento anestésico (Frazílio et al., 2014, Yang et al., 2020) o a una reducción en la entrada sensorial al sistema nervioso (Hannallah & Mundt, 1994).

El único inconveniente encontrado en el GCatéter fue la extracción temprana del catéter por parte de un animal. Esta misma complicación fue observada y reportada por Morgaz et al. 2014. En medicina humana se ha observado que la frecuencia de complicaciones es menor a través de CIC que en otras maniobras analgésicas como la anestesia epidural, debido a que la absorción del fármaco es más lenta por el efecto de los tejidos adyacentes al catéter que limitan la rápida absorción sistémica del anestésico local, convirtiéndola en una herramienta segura para el manejo del dolor posquirúrgico (Fusco et al., 2018, Chan et al., 2021). No obstante, en medicina humana se han descrito las siguientes complicaciones asociadas al uso de estos CIC: infección de heridas, salida o rotura del catéter, administración incorrecta del ritmo de infusión, hipotensión, dehiscencia de la herida quirúrgica, etc. (Mungroop et al, 2019).

#### **4.4. Limitaciones**

La principal limitación del presente estudio fue que no era ciego. La presencia del catéter de la herida delataría al evaluador el grupo al cual pertenecía el animal. Intentamos minimizar esta particularidad utilizando diferentes escalas y métodos de medición del dolor. Otra limitación, es el hecho de que no utilizamos una aguja de Tuohy para la administración de fármacos por vía epidural. El espacio epidural se identificó mediante el uso de un estimulador nervioso y los fármacos se administraron a través de esta aguja (punta similar a la aguja espinal). Aunque utilizamos la técnica de estimulación nerviosa, no podemos excluir la posibilidad de

que la necesidad de analgesia de rescate en el EpiG se deba a un posicionamiento incorrecto de la punta de la aguja durante la inyección epidural, siendo una de las complicaciones asociadas a esta técnica analgésica (Horlocker, 2011).



# **5. CONCLUSIÓN Y PROYECCIÓN FUTURA DEL ESTUDIO**



## **5.1. Conclusión**

La administración continua de ropivacaína en el espacio preperitoneal a través de un catéter de irrigación continua en heridas, es un método eficaz y seguro para el manejo del dolor postoperatorio en las hembras galgas sometidas a ovariectomía, proporcionando efectos analgésicos similares a los proporcionados por la anestesia epidural con ropivacaína y morfina, pero sin producir bloqueo motor ni sedación prolongada.

## **5.2. Proyección futura del estudio**

Tras los resultados satisfactorios obtenidos en el presente estudio, se pretende evaluar esta técnica en otros procedimientos quirúrgicos abdominales, como por ejemplo en mastectomías radicales, consideradas cirugías muy dolorosas tanto durante la intervención quirúrgica, como durante las primeras horas postquirúrgicas. Los últimos estudios han evaluado otras técnicas analgésicas en este tipo de cirugías, como por ejemplo el empleo de una anestesia locorregional con epidural combinando diferentes fármacos (de Oliveira Mangabeira et al., 2019, Reis et al., 2020), el bloqueo de la musculatura abdominal (Teixeira et al., 2018), el uso de infusiones continuas combinando varios fármacos analgésicos (Assumpção et al., 2017), el empleo de electroacupuntura (Gakiya et al., 2011), etc. Sin embargo, actualmente, no existe ninguna publicación que evalúe el uso de estos CIC para el tratamiento del dolor en mastectomías radicales.



# **6. RESUMEN / ABSTRACT**



## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el efecto de una infusión continua de ropivacaína preperitoneal sobre una herida quirúrgica durante el postoperatorio en perras sometidas a una ovariectomía y compararlo con la administración epidural de ropivacaína y morfina.

**Diseño del estudio:** Estudio paralelo, aleatorizado, clínico, prospectivo y no ciego. Animales: un grupo de 38 perras de raza galgo español.

**Métodos:** En el grupo catéter (GCatéter), se administraba ropivacaína al 1% (1 mg/kg + 0,8 mg/kg/h) en el espacio preperitoneal sobre la incisión quirúrgica a través de un catéter de infusión continua (CIC). En el grupo epidural (GEpidural), se administró ropivacaína al 0,5% (1,3 mg/kg) y morfina (0,1 mg/kg) por vía epidural. Se utilizó la longitud occipital-coccígea para calcular el volumen total para administrar vía epidural. El dolor se evaluó utilizando la escala analógica visual dinámica e interactiva (DIVAS) y la forma corta de la escala de dolor de Glasgow (CMPS-SF) previo al procedimiento anestésico, a las 2, 4, 6, 18, 21 y 24 horas después de la extubación. La sensibilidad en la incisión se realizó con el uso del dinamómetro de fuerza (MWT-herida) de forma concomitante. Se midieron y evaluaron las concentraciones plasmáticas de ropivacaína y cortisol, grado de sedación, bloqueo motor y respuesta al pinzamiento interdigital. Se utilizó un modelo lineal general mixto considerando un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** No se detectaron diferencias en las puntuaciones DIVAS ( $p = 0,620$ ), CMPS-SF ( $p = 0,512$ ), mediciones en el lugar de incisión de los MWT ( $p = 0,285$ ) y valores de cortisol ( $p = 0,878$ ) entre los grupos. Se requirió analgesia de rescate en dos perros, uno en cada grupo, a las 2

horas. Se detectó sedación, bloqueo motor y respuesta negativa al pinzamiento interdigital en GEpidural a las 2, 4 y 6 horas. Los valores medios de ropivacaína en plasma fueron mayores en el GCatéter ( $0,475 \pm 0,164$  ng/ml) que en GEpidural ( $0,184 \pm 0,213$  ng/ml;  $p = 0,001$ ).

**Conclusión y relevancia clínica:** Comparando el uso de ropivacaína, más morfina administradas por vía epidural, frente a el uso del CIC con ropivacaína preperitoneal, se evidenció que el uso del CIC, con infusión sostenida de ropivacaína durante 24 horas es una técnica analgésica eficaz para el manejo del dolor postoperatorio en perras sometidas a una ovariectomía, sin bloqueo motor, ni complicaciones derivadas a la anestesia epidural.

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the effect of continuous wound infusion (CWI) with preperitoneal ropivacaine on postoperative analgesia and compare it with the epidural administration of ropivacaine and morphine in bitches undergoing ovariohysterectomy.

**Study design:** A parallel, randomized, clinical, prospective and nonblinded study. **Animals:** A group of 38 Greyhound bitches.

**Methods:** In the catheter group (CathG), CWI with ropivacaine 1% (1 mg/kg and 0.8mg/kg/h) was applied to the preperitoneal space over the surgical incision. In the epidural group (EpiG), ropivacaine 0.5% (1.3 mg/kg) and morphine (0.1 mg/kg ) were epidurally administered. Occipital-coccygeal length was used to calculate the volume for the epidural. Pain was scored using a dynamic interactive visual analogue scale (DIVAS) and Glasgow composite measure pain scale short form (CMPS-SF) before anaesthesia and at 2, 4, 6, 18, 21 and 24 hours after extubation. Incisional sensitivity using a dynamometer (MWTs-herida) was evaluated simultaneously. Plasma ropivacaine and cortisol concentrations, degree of sedation, motor blockade and response to interdigital clamping were measured or assessed. A two-way mixed analysis of variance and a Mann-Whitney U test were used to analyse data;  $p < 0.05$ .

**Results:** No differences were detected in the DIVAS ( $p = 0.620$ ), CMPS-SF ( $p = 0.512$ ) scores, MWTs-herida measurements ( $p = 0.285$ ) and cortisol values ( $p = 0.878$ ) between the groups. Rescue analgesia was required in two dogs, one in each group, at 2 hours. Sedation, motor

blockade and negative response to interdigital clamping were detected in EpiG at 2, 4 and 6 hours. Mean plasma ropivacaine values were higher in CathG ( $0.475 \pm 0.164$  ng/mL) than in EpiG ( $0.184 \pm 0.213$  ng/mL ;  $p = 0.001$ ).

**Conclusion and clinical relevance:** Comparing the use of ropivacaine, plus morphine administered by epidural route, versus the use of CIC with preperitoneal ropivacaine, it was shown that the use of CIC, with sustained infusion of ropivacaine for 24 hours, is an effective analgesic technique for postoperative pain management in bitches submitted to an ovariohysterectomy, without motor block, or complications derived from epidural anesthesia.

# **7. BIBLIOGRAFÍA**

## Bibliografía:

- Abelson, A. L., McCobb, E. C., Shaw, S., Armitage-Chan, E., Wetmore, L. A., Karas, A. Z., & Blaze, C. (2009). Use of wound soaker catheters for the administration of local anesthetic for post-operative analgesia: 56 cases. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 36(6), 597-602. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2009.00487.x>
- Ammar A H Azzam , John McDonald, D. G. L. (2019). Hot topics in opioid pharmacology: mixed and biased opioids. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(7), 613-624. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(11\)60750-7](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(11)60750-7)
- Amon, T., Kästner, S. B. R., Kietzmann, M., & Tünsmeier, J. (2021). *Plasma levels of a methadone constant rate infusion and their corresponding effects on thermal and mechanical nociceptive thresholds in dogs*. 1-13.
- Anfossi, P., Villa, R., Montesissa, C., & Carli, S. (1997). Intramuscular bioavailability of Ketoprofen lysine salt in horses. *Veterinary Quarterly*, 19(2), 65-68. <https://doi.org/10.1080/01652176.1997.9694743>
- Aroor, A. R., McKarns, S., Demarco, V. G., Jia, G., & Sowers, J. R. (2013). Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 62(11), 1543-1552. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.07.001>
- Arthur, G., & Feldman, H. S. (1988). Comparative pharmacokinetics of bupivacaine and ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesia & Analgesia*, 11(67), 1053-1058.
- Assumpção, A. E., Napolini, B., Santalucia, S., Heymanns, A. C., & Piovezan, A. P. (2017). Avaliação de dois protocolos de analgesia transoperatória em cadelas submetidas à mastectomia unilateral total. *Acta Scientiae Veterinariae*, 45(July), 1-8.
- Aydede, M. (2019). Does the IASP definition of pain need updating? *Pain Reports*, 4(5), 1-7. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000777>
- Bagnato, G., Cordova, F., Sciortino, D., Miceli, G., Bruno, A., Ferrera, A., Sangari, D., Coppolino, G., Muscatello, M. R. A., Pandolfo, G., Zoccali, R. A., & Roberts, W. N. (2018). Association between cortisol levels and pain threshold in systemic sclerosis and major depression. *Rheumatology International*, 38(3), 433-441. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3866-3>
- Bagshaw, K. R., Hanenbaum, C. L., Carbone, E. J., Lo, K. W. H., Laurencin, C. T., Walker, J., & Nair, L. S. (2015). Pain management via local anesthetics and responsive hydrogels. *Therapeutic Delivery*, 6(2), 165-176. <https://doi.org/10.4155/tde.14.95>
- Bahrenberg, A., Dzikiti, B. T., Fosgate, G. T., Stegmann, F. G., Tacke, S. P., & Rioja, E. (2015). Antinociceptive effects of epidural magnesium

## BIBLIOGRAFÍA

- sulphate alone and in combination with morphine in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42(3), 319-328. <https://doi.org/10.1111/vaa.12211>
- Bai, J. W., An, D., Perlas, A., & Chan, V. (2020). Adjuncts to local anesthetic wound infiltration for postoperative analgesia: A systematic review. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 45(8), 645-655. <https://doi.org/10.1136/rapm-2020-101593>
- Barletta, M., & Raffe, M. (2016). Behavioral response and cost comparison of manual versus pharmacologic restraint protocols in healthy dogs. *The Canadian veterinary journal = La revue veterinaire canadienne*, 57(3), 258-264.
- Barletta, M., Young, C. N., Quandt, J. E., & Hofmeister, E. H. (2016). Agreement between veterinary students and anesthesiologists regarding postoperative pain assessment in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(1), 91-98. <https://doi.org/10.1111/vaa.12269>
- Beardsley, P. M., & Zhang, Y. (2018). Synthetic opioids. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 252, 353-381. [https://doi.org/10.1007/164\\_2018\\_149](https://doi.org/10.1007/164_2018_149)
- Beaussier, M., El'Ayoubi, H., Schiffer, E., Rollin, M., Parc, Y., Mazoit, J. X., Azizi, L., Gervaz, P., Rohr, S., Biermann, C., Lienhart, A., & Eledjam, J. J. (2007a). Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*, 107(3), 461-468. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000278903.91986.19>
- Beaussier, M., El'Ayoubi, H., Schiffer, E., Rollin, M., Parc, Y., Mazoit, J. X., Azizi, L., Gervaz, P., Rohr, S., Biermann, C., Lienhart, A., & Eledjam, J. J. (2007b). Continuous preperitoneal infusion of ropivacaine provides effective analgesia and accelerates recovery after colorectal surgery: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology*, 107(3), 461-468. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000278903.91986.19>
- Bekker, A., Kloepping, C., & Collingwood, S. (2018). Meloxicam in the management of post-operative pain: Narrative review. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 4(34), 450-457. [https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP\\_133\\_18](https://doi.org/10.4103/joacp.JOACP_133_18)
- Bell, J. E., Sequeira, S. B., Chen, D. Q., Haug, E. C., Werner, B. C., & Browne, J. A. (2020). Preoperative Pain Management: Is Tramadol a Safe Alternative to Traditional Opioids Before Total Hip Arthroplasty? *Journal of Arthroplasty*, 35(10), 2886-2891.e1. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.04.093>
- Bendinelli, C., Properzi, R., Boschi, P., Bresciani, C., Rocca, E., Sabbioni, A., & Leonardi, F. (2019a). Meloxicam vs robenacoxib for postoperative pain management in dogs undergoing combined laparoscopic ovarioectomy

and laparoscopic-assisted gastropexy. *Veterinary Surgery*, 48(4), 578-583. <https://doi.org/10.1111/vsu.13156>

- Bendinelli, C., Properzi, R., Boschi, P., Bresciani, C., Rocca, E., Sabbioni, A., & Leonardi, F. (2019b). Meloxicam vs robenacoxib for postoperative pain management in dogs undergoing combined laparoscopic ovariectomy and laparoscopic-assisted gastropexy. *Veterinary Surgery*, 48(4), 578-583. <https://doi.org/10.1111/vsu.13156>
- Bennett, K. J., Seddighi, R., Moorhead, K. A., Messenger, K., Cox, S. K., Sun, X., Pasloske, K., Pypendop, B. H., & Doherty, T. J. (2019). Effect of fentanyl on the induction dose and minimum infusion rate of alfaxalone preventing movement in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(2), 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.10.006>
- Berry, S. H. (2015). Analgesia in the Perioperative Period. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 45(5), 1013-1027. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.04.007>
- Bertoglio, S., Fabiani, F., De Negri, P., Corcione, A., Merlo, D. F., Cafiero, F., Esposito, C., Belluco, C., Pertile, D., Amodio, R., Mannucci, M., Fontana, V., De Cicco, M., & Zappi, L. (2012). The postoperative analgesic efficacy of preperitoneal continuous wound infusion compared to epidural continuous infusion with local anesthetics after colorectal cancer surgery: A randomized controlled multicenter study. *Anesthesia and Analgesia*, 115(6), 1442-1450. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31826b4694>
- Biello, P., Bateman, S. W., & Kerr, C. L. (2018). Comparison of fentanyl and hydromorphone constant rate infusions for pain management in dogs in an intensive care unit. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(5), 673-683. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.05.005>
- Bindu, S., Mazumder, S., & Bandyopadhyay, U. (2020). *Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective*. 180(January), 114-147. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114147>
- Bitti, F. S., Campagnol, D., Rangel, J. P., Nunes Junior, J. S., Loureiro, B., & Monteiro, E. R. (2017). Effects of three methadone doses combined with acepromazine on sedation and some cardiopulmonary variables in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(2), 237-245. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.04.003>
- Borazan, A., & Binici, D. N. (2010). Relationship between insulin resistance and inflammation markers in hemodialysis patients. *Renal Failure*, 32(2), 198-202. <https://doi.org/10.3109/08860220903491232>
- Bosmans, T., Piron, K., Oosterlinck, M., Gasthuys, F., Duchateau, L., Waelbers, T., Samoy, Y., Van Vynckt, D., & Polis, I. (2012). Comparison of analgesic efficacy of epidural methadone or ropivacaine/methadone with or without pre-operative oral tepoxalin in dogs undergoing tuberositas tibiae advancement surgery. *Veterinary Anaesthesia and*

## BIBLIOGRAFÍA

- Analgesia*, 39(6), 618-627. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2012.00744.x>
- Bradbrook, C. A., & Clark, L. (2018). State of the art analgesia- recent developments in pharmacological approaches to acute pain management in dogs and cats. Part 1. *Veterinary Journal*, 238, 76-82. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.06.003>
- Bradbrook, C., & Clark, L. (2018). State of the art analgesia—Recent developments pharmacological approaches to acute pain management in dogs and cats: Part 2. *Veterinary Journal*, 236(2010), 62-67. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.009>
- Bruchim, Y., & Kelmer, E. (2014). Postoperative management of dogs with gastric dilatation and volvulus. *Topics in Companion Animal Medicine*, 29(3), 81-85. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2014.09.003>
- Bubenik, L., Hosgood, G., Barker, S., Hicks, M., Serra, V., & Stout, R. (2007). Estimated plasma bupivacaine concentration after single dose and eight-hour continuous intra-articular infusion of bupivacaine in normal dogs. *Veterinary Surgery*, 36(8), 783-791. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2007.00337.x>
- Buckingham, A., & Richardson, E. J. (2021). The Relationship Between Psychological Resilience and Pain Threshold and Tolerance: Optimism and Grit as Moderators. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 28(3), 518-528. <https://doi.org/10.1007/s10880-020-09731-7>
- Burrin, J. M., & Price, C. P. (1985). Measurement of blood glucose. *Annals of Clinical Biochemistry*, 22(4), 327-342. <https://doi.org/10.1177/000456328502200401>
- Campolo, M., Molin, D., Rawal, N., & Soldati, A. (2012). Protocols to compare infusion distribution of wound catheters. *Medical Engineering and Physics*, 34(3), 326-332. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2011.07.033>
- Campoy, L., & Read, M. R. (2013). Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia. En *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia*. Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781118783382>
- Casati, A., & Putzu, M. (2005a). Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: Are they clinically different? *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 19(2 SPEC. ISS.), 247-268. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2004.12.003>
- Casati, A., & Putzu, M. (2005b). Bupivacaine, levobupivacaine and ropivacaine: Are they clinically different? *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 19(2 SPEC. ISS.), 247-268. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2004.12.003>
- Chalmers, D. J., Bielsky, A., Wild, T. T., Siparsky, G. L., & Wilcox, D. T. (2015).

Continuous local anesthetic infusion for children with spina bifida undergoing major reconstruction of the lower urinary tract. *Journal of Pediatric Urology*, 11(2), 72.e1-72.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2014.10.011>

Chan, D. K. H., Goh, R. W., & Keh, C. H. L. (2021). Continuous wound infusion with ropivacaine alone provides adequate analgesia following laparotomy. *Langenbeck's Archives of Surgery*, 406(2), 413-418. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-02047-y>

Chan, S. K., Lai, P. B., Li, P. T., Wong, J., Karmakar, M. K., Lee, K. F., & Gin, T. (2010). The analgesic efficacy of continuous wound instillation with ropivacaine after open hepatic surgery. *Anaesthesia*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06530.x>

Chaykovska, L., Blohmé, L., Mayer, D., Gloekler, S., Rancic, Z., Schmidt, C. A. P., Tunesi, R., Veith, F., Lachat, M., & Bettex, D. (2014). Paraincisional subcutaneous infusion of ropivacaine after open abdominal vascular surgery shows significant advantages. *Annals of Vascular Surgery*, 28(4), 837-844. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2013.11.019>

Chiavaccini, L., Claude, A. K., & Meyer, R. E. (2017). Comparison of morphine, morphine-lidocaine, and morphine-lidocaine-ketamine infusions in dogs using an incision-induced pain model. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 53(2), 65-72. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6442>

Choquette, A., Troncy, E., Guillot, M., Varin, F., & Del Castillo, J. R. E. (2017). Pharmacokinetics of lidocaine hydrochloride administered with or without adrenaline for the paravertebral brachial plexus block in dogs. *PLoS ONE*, 12(1), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169745>

Christrup, L. L. (1997). Morphine metabolites. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 41(1 II), 116-122. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1997.tb04625.x>

Chuang, C. W., Chen, K. S., Lee, W. M., & Wang, H. C. (2020). Comparison of the effects of morphine-lidocaine-ketamine and fentanyl-lidocaine-ketamine combinations administered as constant rate infusions on postprocedure rectal temperature in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 81(1), 58-64. <https://doi.org/10.2460/ajvr.81.1.58>

Cicirelli, V., Debidda, P., Maggio, N., Caira, M., Lacalandra, G. M., & Aiudi, G. G. (2021). Article ultrasound-guided funicular block: Ropivacaine injection into the tissue around the spermatic cord to improve analgesia during orchietomy in dogs. *Animals*, 11(5), 6-13. <https://doi.org/10.3390/ani11051275>

Claroni, C., Marcelli, M. E., Sofra, M. C., Covotta, M., Torregiani, G., Giannarelli, D., & Forastiere, E. (2016). Preperitoneal continuous infusion of local anesthetics: What is the impact on surgical wound infections in

## BIBLIOGRAFÍA

- humans? *Pain Medicine (United States)*, 17(3), 582-589. <https://doi.org/10.1111/pme.12872>
- Cline., M. E. et. a. (1992). VAS STARNDARIZATION.pdf. *Nursing Research*, 41(6), 378. <https://doi.org/10.1097/00006199-199211000-00013>
- Colditz, I. G., Paull, D. R., Lloyd, J. B., Johnston, L., & Small, A. H. (2019). Efficacy of meloxicam in a pain model in sheep. *Australian Veterinary Journal*, 97(1-2), 23-32. <https://doi.org/10.1111/avj.12779>
- Coleman, K. D., Schmiedt, C. W., Kirkby, K. A., Coleman, A. E., Robertson, S. A., Hash, J., & Lascelles, B. D. X. (2014). Learning confounds algometric assessment of mechanical thresholds in normal dogs. *Veterinary Surgery*, 43(3), 361-367. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12112.x>
- Colvin, L. A., Bull, F., & Hales, T. G. (2019). Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *The Lancet*, 393(10180), 1558-1568. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30430-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30430-1)
- Corder, G., Castro, D. C., Bruchas, M. R., Alto, P., Physiology, C., Alto, P., Alto, P., Alto, P., & Alto, P. (2019). *Endogenous and Exogenous Opioids in Pain*. 453-473. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061522>.Endogenous
- Crandall, A., Hopster, K., Grove, A., & Levine, D. (2020). Intratesticular mepivacaine versus lidocaine in anaesthetised horses undergoing Henderson castration. *Equine Veterinary Journal*, 52(6), 805-810. <https://doi.org/10.1111/evj.13250>
- de Albuquerque, V. B., de Araújo, M. A., Ferreira, G. T. N. M., Fonseca, M. W., Arruda, A. M. M., Chen, L. S., & de Souza Oliva, V. N. L. (2015). Effects of ropivacaine combined with morphine at 0.15 and 0.2 mg kg<sup>-1</sup> in bitches undergoing epidural anesthesia. *Acta Cirurgica Brasileira*, 30(3), 222-228. <https://doi.org/10.1590/S0102-8650201500300000010>
- de Oliveira Mangabeira, R., dos Reis, H. A., Góes Coelho, A. P., Silva, L. P., da Silva Lima, A. E., & Barbosa, V. F. (2019). Post-surgical evaluation of the analgesic impact of epidural tramadol, when associated with levobupivacaine, in bitches undergoing mastectomy and ovariohysterectomy. *Acta Scientiae Veterinariae*, 47(1), 3-8. <https://doi.org/10.22456/1679-9216.90861>
- Della Rocca, G., Colpo, R., Reid, J., Di Salvo, A., & Marian Scott, E. (2018). Creation and validation of the italian version of the Glasgow composite measure pain scale-short form (ICMPS-SF). *Veterinaria Italiana*, 54(3), 251-260. <https://doi.org/10.12834/VetIt.699.3421.3>
- Desevaux, C., Marotte-Weyn, A. A., Champeroux, P., & King, J. N. (2017). Evaluation of cardiovascular effects of intravenous robenacoxib in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(6), e62-e64.

<https://doi.org/10.1111/jvp.12411>

- Di Cesare, F., Gioeni, D., Ravasio, G., Pellegrini, A., Lucatello, L., Bisutti, V., Villa, R., & Cagnardi, P. (2019). Clinical pharmacokinetics of a dexmedetomidine–methadone combination in dogs undergoing routine anaesthesia after buccal or intramuscular administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 42(4), 392-400. <https://doi.org/10.1111/jvp.12771>
- Dickerson, D. M., & Apfelbaum, J. L. (2014). Local anesthetic systemic toxicity. *Aesthetic surgery journal / the American Society for Aesthetic Plastic surgery*, 34(7), 1111-1119. <https://doi.org/10.1177/1090820X14543102>
- Dinakar, P., & Stillman, A. M. (2016). Pathogenesis of Pain. *Seminars in Pediatric Neurology*, 23(3), 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.spn.2016.10.003>
- Dobbinson, S. S. A. (1972). Neuroleptanalgesia in small animals. *New Zealand Veterinary Journal*, 20(8), 146-147. <https://doi.org/10.1080/00480169.1972.34035>
- Dong, X., & Dong, X. (2018). Peripheral and Central Mechanisms of Itch. *Neuron*, 98(3), 482-494. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.023>
- Drasner, K. (2002). Local anesthetic neurotoxicity: Clinical injury and strategies that may minimize risk. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 27(6), 576-580. <https://doi.org/10.1053/rapm.2002.37410>
- Dufton, L. M., Konik, B., Colletti, R., Stanger, C., Boyer, M., Morrow, S., & Compas, B. E. (2008). Effects of stress on pain threshold and tolerance in children with recurrent abdominal pain. *Pain*, 136(1-2), 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.012>
- Dutton, T. A. G., Gurney, M. A., & Bright, S. R. (2014). Intra-articular mepivacaine reduces interventional analgesia requirements during arthroscopic surgery in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 55(8), 405-408. <https://doi.org/10.1111/jsap.12232>
- Eng, H. C., Ghosh, S. M., & Chin, K. J. (2014). Practical use of local anesthetics in regional anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 27(4), 382-387. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000091>
- Epidemic, O. (2017). *Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques A Review*. 152(7). <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0898>
- Epstein, M. E., Rodanm, I., Griffenhagen, G., Kadrlík, J., Petty, M. C., Robertson, S. A., & Simpson, W. (2015). 2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 17(3), 251-272. <https://doi.org/10.1177/1098612X15572062>

## BIBLIOGRAFÍA

- Eyichukwu, G. O. (2010). Non-Steroidal anti inflammatory drugs usage in orthopaedics and trauma practice. A guide and review. *Nigerian journal of medicine : journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria*, 19(4), 374-381. <https://doi.org/10.4314/njm.v19i4.61959>
- Feldman, H. S., Arthur, G. R., & Covino, B. G. (1989). Comparative systemic toxicity of convulsant and supraconvulsant doses of intravenous ropivacaine, bupivacaine, and lidocaine in the conscious dog. *Anesthesia and analgesia*, 69(6), 794-801.
- Ferrari, A., Coccia, C. P. R., Bertolini, A., & Sternieri, E. (2004). Methadone - Metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research*, 50(6), 551-559. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2004.05.002>
- Ferrero, C., Borland, K., & Rioja, E. (2021). Retrospective comparison of three locoregional techniques for pelvic limb surgery in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 48(4), 554-562. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.11.011>
- Figueiredo, Juliana, P., Muir, W. W., & Sams, R. (2012). Cardiorespiratory, gastrointestinal, and analgesic effects of morphine sulfate in conscious healthy horses. *American Journal of Veterinary Research*, 73(6), 799-808. <https://doi.org/10.2460/ajvr.73.6.799>
- Fiore, J. F., Olleik, G., El-Kefraoui, C., Verdolin, B., Kouyoumdjian, A., Alldrit, A., Figueiredo, A. G., Valanci, S., Marquez-GdeV, J. A., Schulz, M., Moldoveanu, D., Nguyen-Powanda, P., Best, G., Banks, A., Landry, T., Pecorelli, N., Baldini, G., & Feldman, L. S. (2019). Preventing opioid prescription after major surgery: a scoping review of opioid-free analgesia. *British Journal of Anaesthesia*, 123(5), 627-636. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.08.014>
- Fitzpatrick, C. L., Weir, H. L., & Monnet, E. (2010). With Bupivacaine on Postoperative Pain Undergoing Ovariohysterectomy. *Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA)*, 237, 395-401. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20707749>
- Fowler, D., Isakow, K., Caulkett, N., & Waldner, C. (2003). An evaluation of the analgesic effects of meloxicam in addition to epidural morphine/mepivacaine in dogs undergoing cranial cruciate ligament repair. *Canadian Veterinary Journal*, 44(8), 643-648.
- Frazílio, F. de O., DeRossi, R., Jardim, P. H. de A., Marques, B. C., Martins, A. R. de C., & Hermeto, L. C. (2014). Effects of epidural nalbuphine on intraoperative isoflurane and postoperative analgesic requirements in dogs. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29(1), 38-46. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502014000100006>
- Friton, G., Thompson, C., Karadzovska, D., King, S., & King, J. N. (2017). Efficacy and Safety of Injectable Robenacoxib for the Treatment of Pain Associated With Soft Tissue Surgery in Dogs. *Journal of Veterinary*

*Internal Medicine*, 31(3), 832-841. <https://doi.org/10.1111/jvim.14698>

- Fusco, P., Cofini, V., Petrucci, E., Scimia, P., Fiorenzi, M., Paladini, G., Behr, A. U., Borghi, B., Flamini, S., Pizzoferrato, R., Colafarina, O., Di Francesco, A., Tabacco, T., Necozone, S., & Marinangeli, F. (2018). Continuous wound infusion and local infiltration analgesia for postoperative pain and rehabilitation after total hip arthroplasty. *Minerva Anestesiologica*, 84(5), 556-564. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.17.12110-3>
- Gakiya, H. H., Silva, D. A., Gomes, J., Stevanin, H., & Cassu, R. N. (2011). Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. *Acta Cirurgica Brasileira*, 26(5), 346-351. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502011000500004>
- Gallaher, H. M., Butler, J. R., Wills, R. W., Priddy, L. B., Elder, S. H., Heller, S. M., Brinkman, E., & Baumgartner, W. (2019). Effects of short- and long-term administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osteotomy healing in dogs. *Veterinary Surgery*, 48(7), 1318-1329. <https://doi.org/10.1111/vsu.13282>
- Gao, Y. N., Chen, B., Zhang, X., Yang, R., Hua, Q. L., & Li, B. D. (2020). The anesthetic bupivacaine induces cardiotoxicity by targeting L-type voltage-dependent calcium channels. *Journal of International Medical Research*, 48(8). <https://doi.org/10.1177/0300060520942619>
- Garcia-Pereira, F. (2018). Epidural anesthesia and analgesia in small animal practice: An update. *Veterinary Journal*, 242, 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.09.007>
- Gaskell, H., Derry, S., Wiffen, P. J., & Moore, R. A. (2017). Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007355.pub3>
- Gaudreault, F., Drolet, P., & Varin, F. (2009). High-performance liquid chromatography using UV detection for the simultaneous quantification of ropivacaine and bupivacaine in human plasma. *Therapeutic Drug Monitoring*, 31(6), 753-757. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181bc8014>
- Gelman, D., Gelmanas, A., Urbanaitė, D., Tamošiūnas, R., Sadauskas, S., Bilskienė, D., Naudžiūnas, A., Širvinskis, E., Benetis, R., & Macas, A. (2018). Role of multimodal analgesia in the evolving enhanced recovery after surgery pathways. *Medicina (Lithuania)*, 54(2). <https://doi.org/10.3390/medicina54020020>
- Gitman, M., Fettiplace, M. R., Weinberg, G. L., Neal, J. M., & Barrington, M. J. (2019). Local Anesthetic Systemic Toxicity: A Narrative Literature Review and Clinical Update on Prevention, Diagnosis, and Management. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 144(3), 783-795.

<https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005989>

- Golembiewski, J. (2013). Local anesthetics. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 28(6), 409-412. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2013.09.001>
- Gomes, D. R., Nicácio, I. P. G. A., Cerazo, L. M. L., Dourado, L., Teixeira-Neto, F. J., & Cassu, R. N. (2020). Addition of magnesium sulfate to intraperitoneal ropivacaine for perioperative analgesia in canine ovariohysterectomy. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 43(4), 355-363. <https://doi.org/10.1111/jvp.12851>
- Gonçalves Dias, R. S., Neves Soares, J. H., Santos e Castro, D. dos, Albuquerque Gress, M. A. K. de, Machado, M. L., Otero, P. E., & Ascoli, F. O. (2018). Cardiovascular and respiratory effects of lumbosacral epidural bupivacaine in isoflurane-anesthetized dogs: The effects of two volumes of 0.25% solution. *PLoS ONE*, 13(4), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195867>
- González-Blanco, P., Canfrán, S., Mota, R., Gómez de Segura, I. A., & Aguado, D. (2020). Effects of a single paracetamol injection on the sevoflurane minimum alveolar concentration in dogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 84(1), 37-43.
- Goodman, A. J., Le Bourdonnec, B., & Dolle, R. E. (2007). Mu opioid receptor antagonists: Recent developments. *ChemMedChem*, 2(11), 1552-1570. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700143>
- Graf, B. (2005). The Cardiotoxicity of Local Anesthetics: The Place of Ropivacaine. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 1(3), 207-214. <https://doi.org/10.2174/1568026013395164>
- Grape, S., Kirkham, K. R., Frauenknecht, J., & Albrecht, E. (2019). *Intra-operative analgesia with remifentanyl vs. dexmedetomidine : a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis*. 1-8. <https://doi.org/10.1111/anae.14657>
- Grubb, T., & Lobprise, H. (2020a). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Descriptions of specific local and regional techniques (Part 2). *Veterinary Medicine and Science*, 6(2), 218-234. <https://doi.org/10.1002/vms3.218>
- Grubb, T., & Lobprise, H. (2020b). Local and regional anaesthesia in dogs and cats: Overview of concepts and drugs (Part 1). *Veterinary Medicine and Science*, 6(2), 209-217. <https://doi.org/10.1002/vms3.219>
- Gruet, P., Seewald, W., & King, J. N. (2013). Robenacoxib versus meloxicam for the management of pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs: A randomized, non-inferiority clinical trial. *BMC Veterinary Research*, 9. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-9-92>
- Guay, J. (2009). Methemoglobinemia related to local anesthetics: A summary of 242 episodes. *Anesthesia and Analgesia*, 108(3), 837-845.

<https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318187c4b1>

- Guedes, A. G., & Rude, E. P. (2013). Effects of pre-operative administration of medetomidine on plasma insulin and glucose concentrations in healthy dogs and dogs with insulinoma. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 40(5), 472-481. <https://doi.org/10.1111/vaa.12047>
- Gutiérrez-Bautista, Á. J., Morgaz, J., Granados, M. del M., Gómez-Villamandos, R. J., Dominguez, J. M., Fernandez-Sarmiento, J. A., Aguilar-García, D., & Navarrete-Calvo, R. (2018). Evaluation and comparison of postoperative analgesic effects of dexketoprofen and methadone in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(6), 820-830. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.06.016>
- Gutierrez-Blanco, E., Victoria-Mora, J. M., Ibancoyichi-Camarillo, J. A., Sauri-Arceo, C. H., Bolio-González, M. E., Acevedo-Arcique, C. M., Marín-Cano, G., & Steagall, P. V. M. (2015). Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42(3), 309-318. <https://doi.org/10.1111/vaa.12215>
- Hagley, S. P., Hopper, K., & Epstein, S. E. (2020). Etiology and prognosis for dogs with abnormal blood glucose concentrations evaluated in an emergency room. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 30(5), 567-573. <https://doi.org/10.1111/vec.12996>
- Hanna, M., & Moon, J. Y. (2019). A review of dexketoprofen trometamol in acute pain. *Current Medical Research and Opinion*, 35(2), 189-202. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1457016>
- Hannallah, M. S., & Mundt, D. J. (1994). Effect of epidural morphine on sedation requirements during regional anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, 6(1), 10-13. [https://doi.org/10.1016/0952-8180\(94\)90110-4](https://doi.org/10.1016/0952-8180(94)90110-4)
- Hansen, B. (2000). Acute pain management. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 30(4), 899-916. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70014-7](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70014-7)
- Hansen, T. G. (2004). Ropivacaine: A pharmacological review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 4(5), 781-791. <https://doi.org/10.1586/14737175.4.5.781>
- Harris, L. K., Whay, H. R., & Murrell, J. C. (2018). An investigation of mechanical nociceptive thresholds in dogs with hind limb joint pain compared to healthy control dogs. *Veterinary Journal*, 234(2010), 85-90. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.12.012>
- Hashimoto, T., Iwasaki, T., Takahashi, Y., Kimura, Y., Nagao, M., Yamaguchi, S., Hamaguchi, S., & Kitajima, T. (2010). Comparison of bupivacaine, ropivacaine, and levobupivacaine in an equal dose and concentration for

- sympathetic block in dogs. *Reg Anesth Pain Med*, 35(5), 409-411. <https://doi.org/10.1097/AAP.0b013e3181e6acf1>
- Hermanns, H., Hollmann, M. W., Stevens, M. F., Lirk, P., Brandenburger, T., Piegeler, T., & Werdehausen, R. (2019). Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia*, 123(3), 335-349. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.06.014>
- Hernandez-Avalos, I., Mota-Rojas, D., Mora-Medina, P., Martínez-Burnes, J., Casas Alvarado, A., Verduzco-Mendoza, A., Lezama-García, K., & Olmos-Hernandez, A. (2019). Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 7(1), 43-54. <https://doi.org/10.1080/23144599.2019.1680044>
- Hernández-Avalos, I., Valverde, A., Ibancochi-Camarillo, J. A., Sánchez-Aparicio, P., Recillas-Morales, S., Osorio-Avalos, J., Rodríguez-Velázquez, D., & Miranda-Cortés, A. E. (2020). Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PLoS ONE*, 15(2), 1-15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697>
- Hofmeister, E. H., Barletta, M., Shepard, M., Brainard, B. M., Trim, C. M., & Quandt, J. (2018). Agreement among anesthesiologists regarding postoperative pain assessment in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(5), 695-702. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.04.001>
- Hofmeister, E. H., Chandler, M. J., & Read, M. R. (2010). Effects of acepromazine, hydromorphone, or an acepromazine-hydromorphone combination on the degree of sedation in clinically normal dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(10), 1155-1159. <https://doi.org/10.2460/javma.237.10.1155>
- Holton, L. L., Scott, E. M., Nolan, A. M., Reid, J., & Welsh, E. (1998). Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *Journal of Small Animal Practice*, 39(10), 469-474. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.1998.tb03681.x>
- Horch, K. (2017). Peripheral nervous system. *Neuroprosthetics: Theory and Practice: Second Edition*, 3-11. [https://doi.org/10.1142/9789813207158\\_0001](https://doi.org/10.1142/9789813207158_0001)
- Horlocker, T. T. (2011). Complications of regional anesthesia and acute pain management. *Anesthesiology Clinics*, 29(2), 257-278. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2011.04.006>
- Hunt, J. R., Slingsby, L. S., & Murrell, J. C. (2014). The effects of an intravenous bolus of dexmedetomidine following extubation in a mixed population of dogs undergoing general anaesthesia and surgery.

*Veterinary Journal*, 200(1), 133-139.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.01.015>

- lizuka, T., & Nishimura, R. (2015). Context-sensitive half-time of fentanyl in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 77(5), 615-617.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.14-0549>
- Ižmáriková, R. C., Ižmárik, J. C., Valentová, J., Habala, L., & Markuliak, M. (2020). Chiral Aspects of Local Anesthetics. *Molecules*, 25(12).  
<https://doi.org/10.3390/molecules25122738>
- Jacobsen, R. B., Borch, J. E., & Bindslev-Jensen, C. (2005). Hypersensitivity to local anaesthetics. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 60(2), 262-264. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2005.00668.x>
- Jessica D. Briley, Morika D. Williams, Mila Freire, Emily H. Griffith, and B. Duncan X. Lascelles. (2014). Feasibility and repeatability of cold and mechanical quantitative sensory testing in normal dogs. *Physiology & behavior*, 176(1), 245-250.  
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.10.025>. Feasibility
- Ji, R.-R. (2016). Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. En *Physiology & behavior* (Vol. 176, Número 1).  
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>. Neuroinflammation
- Jozwiak-Bebenista, M., & Nowak, J. Z. (2014). Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(1), 11-23.
- Kamińska, A., Dalewski, B., & Sobolewska, E. (2020). The Usefulness of the Pressure Algometer in the Diagnosis and Treatment of Orofacial Pain Patients: A Systematic Review. *Occupational Therapy International*, 2020, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/5168457>
- Kaplan, A., & Whelan, M. (2012). The use of IV lipid emulsion for lipophilic drug toxicities. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 48(4), 221-227. <https://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-5761>
- Karna, S. R., Chambers, P., Singh, P., & Kongara, K. (2021). Evaluation of analgesic interaction between morphine, maropitant and dexmedetomidine in dogs undergoing ovariohysterectomy. *New Zealand Veterinary Journal*, 0(0), 1-12.  
<https://doi.org/10.1080/00480169.2021.1927231>
- Kaye, A. D., Novitch, M. B., Carlson, S. F., Fuller, M. C., White, S. W., Haroldson, A. R., Kaiser, J. A., Elkersh, M. A., Brunk, A. J., Jeha, G. M., & Cornett, E. M. (2020). The Role of Exparel Plus Meloxicam for Postoperative Pain Management. *Current Pain and Headache Reports*, 24(3). <https://doi.org/10.1007/s11916-020-0837-2>
- Keating, G. M. (2015). Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in

## BIBLIOGRAFÍA

- the Intensive Care Setting. *Drugs*, 75(10), 1119-1130. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0419-5>
- Keating, S. C. J., Kerr, C. L., Valverde, A., Johnson, R. J., & Mcdonell, W. N. (2013). Cardiopulmonary effects of intravenous fentanyl infusion in dogs during isoflurane anesthesia and with concurrent acepromazine or dexmedetomidine administration during anesthetic recovery. *American Journal of Veterinary Research*, 74(5), 672-682. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.5.672>
- Keefe, F. J. (2012). Virtual Reality for Persistent Pain: A New Direction for Behavioral Pain Management. *Behavior research methods*, 23(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.05.030.Virtual>
- Keefe, G., & Wharrad, H. J. (2012). Using e-learning to enhance nursing students' pain management education. *Nurse Education Today*, 32(8), e66-e72. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2012.03.018>
- Kemp, N. (2021). Pharmacology of opioids and application to practice. *The Veterinary Nurse*, 2.
- Kerr, B. A. (2013). Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia. *Bone*, 23(1), 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.025.Emotional>
- Khan, S. A., & McLean, M. K. (2012). Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 42(2), 289-306. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2012.01.003>
- Kim, Y., Scott, L., Euy H., S., Lyon, Lee, Hee C., L., Hyo J., L., & Seong C., Y. (2012). Sprayed intraperitoneal bupivacaine reduces early postoperative pain behavior and biochemical stress response after laparoscopic ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Journal*, 191(2), 188-192.
- King, J. N., Dawson, J., Esser, R. E., Fujimoto, R., Kimble, E. F., Maniara, W., Marshall, P. J., O'Byrne, L., Quadros, E., Toutain, P. L., & Lees, P. (2009). Preclinical pharmacology of robenacoxib: A novel selective inhibitor of cyclooxygenase-2. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32(1), 1-17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00962.x>
- Klonner, M. E., Degasperri, B., Bockstahler, B., & Dupré, G. (2019). Suture length to wound length ratio for simple continuous abdominal closures in veterinary surgery: An experimental in vitro study. *PLoS ONE*, 14(4), 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215641>
- Ko, S. J., Kim, K. H., Lee, S. H., Yim, M. H., & Park, J. W. (2021). Development of a patient-report pressure algometer for the quantification of abdominal examination. *Integrative Medicine Research*, 10(4). <https://doi.org/10.1016/j.imr.2021.100742>

- Kögel, B., Terlinden, R., & Schneider, J. (2014). Characterisation of tramadol, morphine and tapentadol in an acute pain model in Beagle dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 41(3), 297-304. <https://doi.org/10.1111/vaa.12140>
- Koh, R. B., Isaza, N., Xie, H., Cooke, K., & Robertson, S. A. (2014). Effects of maropitant, acepromazine, and electroacupuncture on vomiting associated with administration of morphine in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 244(7), 820-829. <https://doi.org/10.2460/javma.244.7.820>
- Kona-Boun, J. J., Cuvelliez, S., & Troncy, E. (2006). Evaluation of epidural administration of morphine or morphine and bupivacaine for postoperative analgesia after premedication with an opioid analgesic and orthopedic surgery in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(7), 1103-1112. <https://doi.org/10.2460/javma.229.7.1103>
- Kongara, K. (2018). Pharmacogenetics of opioid analgesics in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 41(2), 195-204. <https://doi.org/10.1111/jvp.12452>
- Kongara, Kavitha, & Chambers, P. (2018). Robenacoxib in the treatment of pain in cats and dogs: safety, efficacy, and place in therapy. *Veterinary Medicine: Research and Reports, Volume 9*, 53-61. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s170893>
- Kreutzwiser, D., & Tawfic, Q. A. (2019). Expanding Role of NMDA Receptor Antagonists in the Management of Pain. *CNS Drugs*, 33(4), 347-374. <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00618-2>
- Kreutzwiser, D., & Tawfic, Q. A. (2020). Methadone for Pain Management: A Pharmacotherapeutic Review. *CNS Drugs*, 34(8), 827-839. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00743-3>
- KuKanich, B., Hogan, B. K., Krugner-Higby, L. A., & Smith, L. J. (2008). Pharmacokinetics of hydromorphone hydrochloride in healthy dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(3), 256-264. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00379.x>
- Kukanich, B., Lascelles, B. D. X., & Papich, M. G. (2005). Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(4), 371-376. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2005.00661.x>
- Lal, N., Kumar, J., Erdahl, W. E., Pfeiffer, D. R., Gadd, M. E., Graff, G., & Yanni, J. M. (2009). Differential effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on mitochondrial dysfunction during oxidative stress. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 490(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.07.005>

## BIBLIOGRAFÍA

- Lambertini, C., Kluge, K., Lanza-Perea, M., Bruhl-Day, R., & Kalchofner Guerrero, K. S. (2018a). Comparison of intraperitoneal ropivacaine and bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *45*(6), 865-870. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.06.012>
- Lambertini, C., Kluge, K., Lanza-Perea, M., Bruhl-Day, R., & Kalchofner Guerrero, K. S. (2018b). Comparison of intraperitoneal ropivacaine and bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *45*(6), 865-870. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.06.012>
- Lardone, E., Peirone, B., & Adami, C. (2017). Combination of magnesium sulphate and ropivacaine epidural analgesia for hip arthroplasty in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *44*(5), 1227-1235. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.11.016>
- Lascelles, B. D. X., Cripps, P. J., Jones, A., & Waterman-Pearson, A. E. (1998). Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Surgery*, *27*(6), 568-582. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.1998.tb00533.x>
- Lee, G. I., & Neumeister, M. W. (2020). Pain: Pathways and Physiology. *Clinics in Plastic Surgery*, *47*(2), 173-180. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2019.11.001>
- Lefaucheur, J. P. (2019). Clinical neurophysiology of pain. En *Handbook of Clinical Neurology* (1.<sup>a</sup> ed., Vol. 161). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64142-7.00045-X>
- Lemke, K. A., & Dawson, S. D. (2000). Local and regional anesthesia. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, *30*(4), 839-857. [https://doi.org/10.1016/S0195-5616\(08\)70010-X](https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70010-X)
- Liu, H., Brown, M., Sun, L., Patel, S. P., Li, J., Cornett, E. M., Urman, R. D., Fox, C. J., & Kaye, A. D. (2019). Complications and liability related to regional and neuraxial anesthesia. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, *33*(4), 487-497. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2019.07.007>
- López-Longarela, B., Morrison, E. E., Tranter, J. D., Chahman-Vos, L., Léonard, J. F., Gautier, J. C., Laurent, S., Lartigau, A., Boitier, E., Sautier, L., Carmona-Saez, P., Martorell-Marugan, J., Mellanby, R. J., Pernagallo, S., Ilyine, H., Rissin, D. M., Duffy, D. C., Dear, J. W., & Díaz-Mochón, J. J. (2020). Direct Detection of miR-122 in Hepatotoxicity Using Dynamic Chemical Labeling Overcomes Stability and isomiR Challenges. *Analytical Chemistry*, *92*(4), 3388-3395. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b05449>
- Lovich-Sapola, J., Smith, C. E., & Brandt, C. P. (2015). Postoperative Pain

Control. *Surgical Clinics of North America*, 95(2), 301-318.  
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2014.10.002>

Lucas, A. N., Firth, A. M., Anderson, G. A., Vine, J. H., & Edwards, G. A. (2001). Comparison of the effects of morphine administered by constant-rate intravenous infusion or intermittent intramuscular injection in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(6), 884-891.  
<https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.884>

Lyonell B Kone, Nicholas M Kunda, T. B. T. A. V. M. (2020). Surgeon-Placed Continuous Wound Infusion Pain Catheters Markedly Decrease Narcotic Use and Improve Outcomes After Pancreatic Tumor ResectionNo Title. *Annals of Surgical Oncology*, 28. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09067-4>

Mabuchi, M., Takatsuka, S., Matsuoka, M., & Tagawa, K. (2004). Determination of morphine, morphine-3-glucuronide and morphine-6-glucuronide in monkey and dog plasma by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35(3), 563-573.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpba.2004.01.026>

Marana, E., Russo, A., Colicci, S., Polidori, L., Bevilacqua, F., Viviani, D., & Di Stasio, E. (2013). Desflurane versus sevoflurane: A comparison on stress response. *Minerva Anestesiologica*, 79(1), 7-14.

Marolf, V., Luyet, C., Spadavecchia, C., Eichenberger, U., Rytz, U., & Rohrbach, H. (2015). Use of a perineural coiled catheter at the sciatic nerve in dogs after tibial plateau levelling osteotomy – preliminary observations. *Veterinary Medicine and Science*, 1(2), 39-50.  
<https://doi.org/10.1002/vms3.7>

Martin-Flores, M. (2019). Epidural and Spinal Anesthesia. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 49(6), 1095-1108.  
<https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.007>

Martinez-Taboada, F., Otero, P. E., Laredo, F., & Belda, E. (2020). Identification of the sacrococcygeal epidural space using the nerve stimulation test or the running-drip method in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(3), 385-390.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.09.008>

Mathews, K., Kronen, P. W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall, P. V., Wright, B., & Yamashita, K. (2015). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *The Veterinary Nurse*, 6(3), 164-173.  
<https://doi.org/10.12968/vetn.2015.6.3.164>

Mazoit, J. X. (2012). Local anesthetics and their adjuncts. *Paediatric Anaesthesia*, 22(1), 31-38. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9592.2011.03692.x>

- Melia, M., Geissler, B., König, J., Ottersbach, H. J., Umbreit, M., Letzel, S., & Muttray, A. (2019). Pressure pain thresholds: Subject factors and the meaning of peak pressures. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 23(1), 167-182. <https://doi.org/10.1002/ejp.1298>
- Melia, M., Schmidt, M., Geissler, B., König, J., Krahn, U., Ottersbach, H. J., Letzel, S., & Muttray, A. (2015). Measuring mechanical pain: The refinement and standardization of pressure pain threshold measurements. *Behavior Research Methods*, 47(1), 216-227. <https://doi.org/10.3758/s13428-014-0453-3>
- Michaelides, A., & Zis, P. (2019). Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgraduate Medicine*, 131(7), 438-444. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1663705>
- Moldal, E. R., Kjelgaard-Hansen, M. J., Peeters, M. E., Nødtvedt, A., & Kirpensteijn, J. (2018). C-reactive protein, glucose and iron concentrations are significantly altered in dogs undergoing open ovariohysterectomy or ovariectomy. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 60(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0384-6>
- Monika, Dixit, S., Rana, A., Dimri, U., & Yadav, S. (2018). A study on serum gastrin-17 and cortisol levels in canine gastritis. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(1), 1601-1604. <http://www.phytojournal.com/archives/?year=2018&vol=7&issue=1&part=V&ArticleId=2757>
- Monteiro-Steagall, B. P., Steagall, P. V. M., & Lascelles, B. D. X. (2013). Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1011-1019. <https://doi.org/10.1111/jvim.12127>
- Monteiro, B., & Steagall, P. V. (2019). Antiinflammatory Drugs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 49(6), 993-1011. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.009>
- Moore, S. E., Reid, K. C., Draganic, B. D., & Smith, S. R. (2012). Randomized clinical trial of ropivacaine wound infusion following laparoscopic colorectal surgery. *Tech Coloproctol.*, 16(Dec), 431-436.
- Morgaz, J., Navarrete, R., Muñoz-Rascón, P., Domínguez, J. M., Fernández-Sarmiento, J. A., Gómez-Villamandos, R. J., & Granados, M. M. (2013). Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Research in Veterinary Science*, 95(1), 278-282. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2013.03.003>
- Morgaz, Juan, Latorre, D. F., Serrano-Rodríguez, J. M., Granados, M. M., Domínguez, J. M., Fernández-Sarmiento, J. A., Quiros-Carmona, S., & Navarrete-Calvo, R. (2021). Preperitoneal ropivacaine infusion versus epidural ropivacaine–morphine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy: a randomized clinical trial. *Veterinary*

- Morgaz, Juan, Muñoz-Rascón, P., Serrano-Rodríguez, J. M., Navarrete, R., Domínguez, J. M., Fernández-Sarmiento, J. A., Gómez-Villamandos, R. J., Serrano, J. M., & del Mar Granados, M. (2014). Effectiveness of preperitoneal continuous wound infusion with lidocaine for pain control following ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Journal*, 202(3), 522-526. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2014.08.030>
- Morone, N. E., & Weiner, D. K. (2013). Pain as the fifth vital sign: Exposing the vital need for pain education. *Clinical Therapeutics*, 35(11), 1728-1732. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.10.001>
- Mungroop, T. H., Bond, M. J., Lirk, P., Busch, O. R., Hollmann, M. W., Veelo, D. P., & Besselink, M. G. (2019). Preperitoneal or Subcutaneous Wound Catheters as Alternative for Epidural Analgesia in Abdominal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of surgery*, 269(2), 252-260. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002817>
- Mungroop, T. H., Van Samkar, G., Geerts, B. F., Van Dieren, S., Besselink, M. G., Veelo, D. P., & Lirk, P. (2017). Serum levels of bupivacaine after preperitoneal bolus vs. epidural bolus injection for analgesia in abdominal surgery: A safety study within a randomized controlled trial. *PLoS ONE*, 12(6), 1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178917>
- Murinson, B. B., Mezei, L., & Nenortas, E. (2011). Integrating cognitive and affective dimensions of pain experience into health professions education. *Pain Research and Management*, 16(6), 421-426. <https://doi.org/10.1155/2011/424978>
- Murrell, J. C., Psatha, E. P., Scott, E. M., Reid, J., & Hellebrekers, L. J. (2008). Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Veterinary Record*, 162(13), 403-408. <https://doi.org/10.1136/vr.162.13.403>
- Mwangi, W. E., Mogoia, E. M., Mwangi, J. N., Mbutia, P. G., & Mbugua, S. W. (2018). A systematic review of analgesia practices in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary World*, 11(12), 1725-1735. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.1725-1735>
- Myles, P. S., Troedel, S., Boquest, M., & Reeves, M. (1999). The pain visual analog scale: Is it linear or nonlinear? *Anesthesia and Analgesia*, 89(6), 1517-1520. <https://doi.org/10.1097/00000539-199912000-00038>
- Nafziger, A. N., & Barkin, R. L. (2018). Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *Journal of Clinical Pharmacology*, 58(9), 1111-1122. <https://doi.org/10.1002/jcph.1276>
- Nakamura, K., Toda, H., Kakuyama, M., Nishiwada, M., Yamamoto, M., Hatano, Y., & Mori, K. (1993). *Artery and Vein of the Dog*.

## BIBLIOGRAFÍA

- Navarrete-Calvo, R., Gutiérrez-Bautista, Á. J., Granados, M. M., Domínguez, J. M., Fernández-Sarmiento, J. A., Quirós-Carmona, S., & Morgaz, J. (2016). Comparison of the isoflurane concentration of using dexketoprofen or methadone at premedication during orthopedic surgery in dogs. *Research in Veterinary Science*, *105*, 36-40. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.01.007>
- Nenadović, K., Vučinić, M., Radenković-Damnjanovic, B., Janković, L., Teodorović, R., Voslarova, E., & Becskei, Z. (2017). Cortisol concentration, pain and sedation scale in free roaming dogs treated with carprofen after ovariohysterectomy. *Veterinary World*, *10*(8), 888-894. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.888-894>
- Niiyama, Y., Yotsuyanagi, T., & Yamakage, M. (2016). Continuous wound infiltration with 0.2% ropivacaine versus a single intercostal nerve block with 0.75% ropivacaine for postoperative pain management after reconstructive surgery for microtia. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*, *69*(10), 1445-1449. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2016.05.009>
- Orr, P. M., Shank, B. C., & Black, A. C. (2017). The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, *29*(4), 407-418. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2017.08.002>
- Otero, P. E., & Portela, D. A. (2017). Manual de Anestesia Regional. En *Regional Anesthesia and Pain Medicine* (Intermedic, Número Intermedica).
- Otero, Pablo E., & Campoy, L. (2013). Epidural and Spinal Anesthesia. En *Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia* (p. Capítulo 14). <https://doi.org/10.1002/9781118783382.ch14>
- Oxlund, J., Clausen, A. H., Venø, S., Nielsen, M. D., Pall, M., Strøm, T., & Toft, P. (2018). A randomized trial of automated intermittent ropivacaine administration vs. continuous infusion in an interscalene catheter. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/aas.13011>
- P K Hendrix, Raffe, M. R., Robinson, E. P., Felice, L. J., & Randall, D. A. (1996). Epidural administration of bupivacaine, morphine, or their combination for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* ., *3*, 598-607.
- Pacheco, M., Knowles, T. G., Hunt, J., Slingsby, L. S., Taylor, P. M., & Murrell, J. C. (2020). Comparing paracetamol/codeine and meloxicam for postoperative analgesia in dogs: A non-inferiority trial. *Veterinary Record*, *187*(8), 1-9. <https://doi.org/10.1136/vr.105487>
- Pagani, M., Rimoldi, O., Pizzinelli, P., Furlan, R., Crivellaro, W., Liberati, D., Cerutti, S., & Malliani, A. (1991). Assessment of the neural control of the circulation during psychological stress. *Journal of the Autonomic Nervous System*, *35*(1), 33-41. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(91\)90036-3](https://doi.org/10.1016/0165-1838(91)90036-3)

- Panousis, P., Heller, A. R., Koch, T., & Litz, R. J. (2009). Epidural ropivacaine concentrations for intraoperative analgesia during major upper abdominal surgery: A prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Anesthesia and Analgesia*, 108(6), 1971-1976. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181a2a301>
- Pei, Z., Mao, Y., Wang, S., & Tang, X. (2014). Continuous infusion of remifentanyl combined with target-controlled infusion of propofol for tracheal intubation in dogs. *Veterinary Record*, 167-176. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000509>
- Pekcan, Z., & Koc, B. (2010). The post-operative analgesic effects of epidurally administered morphine and transdermal fentanyl patch after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 37(6), 557-565. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2010.00571.x>
- Peltoniemi, M. A., Hagelberg, N. M., Olkkola, K. T., & Saari, T. I. (2016). Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical Pharmacokinetics*, 55(9), 1059-1077. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0383-6>
- Pere, P. J., Ekstrand, A., Salonen, M., Honkanen, E., Sjövall, J., Henriksson, J., & Rosenberg, P. H. (2011). Pharmacokinetics of ropivacaine in patients with chronic renal failure. *British Journal of Anaesthesia*, 106(4), 512-521. <https://doi.org/10.1093/bja/aer002>
- Pharmakologie, K. (2011). *Intravenös verabreichtes Lidocain zur perioperativen Schmerztherapie Übersicht und praktische.* 152-160. <https://doi.org/10.1007/s00101-010-1829-0>
- Pieper, J. A., Slaughter, R. L., Anderson, G. D., Wyman, M. G., & Lalka, D. (1982). Lidocaine clinical pharmacokinetics. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy*, 16(4), 291-294. <https://doi.org/10.1177/106002808201600403>
- Pieper, K. (2016). Perioperative Schmerztherapie bei Hund und Katze eine Übersicht. *Tierärztliche Praxis Ausgabe K: Kleintiere - Heimtiere*, 44(3), 200-208. <https://doi.org/10.15654/TPK-160084>
- Polglase, A. L., McMurrick, P. J., Simpson, P. J. B., Wale, R. J., Carne, P. W. G., Johnson, W., Chee, J., Ooi, C. W., Chong, J. W. D., Kingsland, S. R., & Buchbinder, R. (2007). Continuous wound infusion of local anesthetic for the control of pain after elective abdominal colorectal surgery. *Diseases of the Colon and Rectum*, 50(12), 2158-2167. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9081-7>
- Portela, D. A., Romano, M., Zamora, G. A., Garcia-Pereira, F., Pablo, L. S., Gatson, B. J., Johnson, A. N., & Otero, P. E. (2021). The effect of erector spinae plane block on perioperative analgesic consumption and complications in dogs undergoing hemilaminectomy surgery: a

## BIBLIOGRAFÍA

- retrospective cohort study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 48(1), 116-124. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.10.005>
- Porter, J. M., Markos, F., Snow, H. M., & Shorten, G. D. (2000). Effects of respiratory and metabolic pH changes and hypoxia on ropivacaine-induced cardiotoxicity in dogs. *British Journal of Anaesthesia*, 84(1), 92-94. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013389>
- Porterfield, P. (2005). Pain management. *Nursing BC / Registered Nurses Association of British Columbia*, 30(4), 13.
- Procházka V, Svoboda M, Svatoň R, Grolich T, Farkašová M, K. Z. (2019). Use of preperitoneal wound catheter for continuous local anaesthesia after laparoscopic colorectal surgery. *Rozhledy v chirurgii*, 9(98). <https://doi.org/10.33699/PIS.2019.98.9.356-361>
- Pypendop, B. H., & Ilkiw, J. E. (2005). The effects of intravenous lidocaine administration on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Anesthesia and Analgesia*, 100(1), 97-101. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000139350.88158.38>
- Quigley, C., & Wiffen, P. (2003). A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 25(2), 169-178. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(02\)00643-7](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(02)00643-7)
- Raillard, M., Michaut-Castrillo, J., Spreux, D., Gauthier, O., Touzot-Jourde, G., & Holopherne-Doran, D. (2017). Comparison of medetomidine—morphine and medetomidine—methadone for sedation, isoflurane requirement and postoperative analgesia in dogs undergoing laparoscopy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(1), 17-27. <https://doi.org/10.1111/vaa.12394>
- Raines, S., Hedlund, C., Franzon, M., Lillieborg, S., Kelleher, G., & Ahlén, K. (2014). Ropivacaine for continuous wound infusion for postoperative pain management: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Surgical Research*, 53, 43-60. <https://doi.org/10.1159/000363233>
- Rayhel, L. H., Harjes, L. M., Aarnes, T. K., Cook, L. B., Chew, D. J., Quimby, J. M., Fields, K., Parker, V. J., Langston, C., Lerche, P., Byron, J. K., & Rudinsky, A. J. (2021). Short-term efficacy of epidural pain management in dogs undergoing cystoscopy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35(2), 980-986. <https://doi.org/10.1111/jvim.16055>
- Reader, R. C. (2020). Comparison of liposomal bupivacaine for control of postoperative pain in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 256(9), 1011-1019.
- Reed, R., & Doherty, T. (2018a). Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. Part 1. *Research in Veterinary Science*, 117(January), 266-270. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.01.004>

- Reed, R., & Doherty, T. (2018b). Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. Part 2. *Research in Veterinary Science*, 118(January), 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.01.009>
- Reinikainen, M., Syväoja, S., & Hara, K. (2014). Continuous wound infiltration with ropivacaine for analgesia after caesarean section: A randomised, placebo-controlled trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 58(8), 973-979. <https://doi.org/10.1111/aas.12362>
- Reis, H. A., Mangabeira, R. O., Costa, R. B., & Barbosa, V. F. (2020). *Influência do tramadol associado à levobupicavaina epidural sobre a taxa de propofol e variáveis fisiológicas, em cadelas submetidas à mastectomia e à ovário-histerectomia*. 1639-1645.
- Reist, L., Erlenwein, J., Meissner, W., Stammschulte, T., Stüber, F., & Stamer, U. M. (2018). Dipyron is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 22(6), 1103-1112. <https://doi.org/10.1002/ejp.1194>
- Remy, C., Marret, E., & Bonnet, F. (2006). State of the art of paracetamol in acute pain therapy. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 19(5), 562-565. <https://doi.org/10.1097/01.aco.0000245285.30282.70>
- Rezende, M. L., Wagner, A. E., Mama, K. R., Ferreira, T. H., & Steffey, E. P. (2011). Effects of intravenous administration of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevofurane in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 72(4), 446-451. <https://doi.org/10.2460/ajvr.72.4.446>
- Rice, M. J., Pitkin, A. D., & Coursin, D. B. (2010). Glucose measurement in the operating room: More complicated than it seems. *Anesthesia and Analgesia*, 110(4), 1056-1065. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181cc07de>
- Rioja Eva, Salazar, V., M, M., & Martínez F. (2013). *Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales*.
- Romano, M., Portela, D. A., Breggi, G., & Pablo E Otero. (2016). Stress-related biomarkers in dogs administered regional anaesthesia or fentanyl for analgesia during stifle surgery. *Vet Anaesth Analg*, 43, 44-54. <https://doi.org/10.1111/vaa.12275>.
- Romano, M., Portela, D. A., Verdier, N., & Otero, P. E. (2019). Changes in serum cortisol and blood glucose concentrations in anesthetized, pain-free dogs administered fentanyl. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(4), 488-491. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2019.04.007>
- Ronagh, A., Sabiza, S., Naddaf, H., Avizeh, R., & Yazdaninia, S. (2020). Comparison of sedative and some cardiopulmonary effects of intramuscular medetomidine or medetomidine–tramadol in dogs.

## BIBLIOGRAFÍA

- Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 47(3), 381-384.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaa.2020.02.004>
- Rowbotham, D. J., Serrano-Gomez, A., & Heffernan, A. (2002). Clinical pharmacology: Opioids. En *Clinical Pain Management Second Edition: Acute Pain, 2nd Edition* (pp. 53-67). <https://doi.org/10.1201/b13460-4>
- Ruffolo, R. R., & Hieble, J. P. (1994).  $\alpha$ -Adrenoceptors. *Pharmacology and Therapeutics*, 61(1-2), 1-64. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(94\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0163-7258(94)90058-2)
- Ryota, W., & Yukihiro, F. (2017). Efficiency of medetomidine for epidural analgesia: Effects on isoflurane requirement and mean systemic arterial blood pressure in dogs. *Canadian Veterinary Journal*, 58(July), 742-746.
- S. Bacchi\*, P., & Palumbo, A. (2012). Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 11(1), 52-64. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2020.118852>
- Sakonju, I., Maeda, K., Maekawa, R., Maebashi, R., Kakuta, T., & Takase, K. (2009). Relative nerve blocking properties of bupivacaine and ropivacaine in dogs undergoing brachial plexus block using a nerve stimulator. *Journal of Veterinary Medical Science*, 71(10), 1279-1284. <https://doi.org/10.1292/jvms.001279>
- Sanchez, L. C., & Robertson, S. A. (2014). Pain control in horses: What do we really know? *Equine Veterinary Journal*, 46(4), 517-523. <https://doi.org/10.1111/evj.12265>
- Sanchis-Mora, S., Chang, Y. M., Abeyesinghe, S., Fisher, A., Volk, H. A., & Pelligand, L. (2017). Development and initial validation of a sensory threshold examination protocol (STEP) for phenotyping canine pain syndromes. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 44(3), 600-614. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2016.09.004>
- Sarotti, D., Lardone, E., Piras, L., Mancusi, D., & Franci, P. (2022). A comparison of 0.375% ropivacaine psoas compartment block and 2% prilocaine spinal anaesthesia in dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy. *BMC Veterinary Research*, 18(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03277-6>
- Scallan, E. M., Eckman, S. L., Coursey, C. D., Ikels, K. C., & Simon, B. T. (2021). *The analgesic and sedative effects of GV20 pharmacopuncture with low-dose hydromorphone in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy*. 62(October).
- Schlereth, T., & Bircklein, F. (2008). The sympathetic nervous system and pain. *NeuroMolecular Medicine*, 10(3), 141-147. <https://doi.org/10.1007/s12017-007-8018-6>
- Schug, S. A., & Ting, S. (2017). Fentanyl Formulations in the Management of

Pain: An Update. *Drugs*, 77(7), 747-763. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0727-z>

- Schütter, A. F., Tümsmeyer, J., & Kästner, S. B. (2016). Influence of metamizole on 1) minimal alveolar concentration of sevoflurane in dogs and 2) on thermal and mechanical nociception in conscious dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 43(2), 215-226. <https://doi.org/10.1111/vaa.12289>
- Serrano-Rodríguez, J. M., Mengual, C., Quirós-Carmona, S., Fernández, J., Domínguez, J. M., Serrano-Caballero, J. M., Morgaz, J., Navarrete-Calvo, R., Gómez-Villamandos, R. J., & Granados, M. del M. (2019). Comparative pharmacokinetics and a clinical laboratory evaluation of intravenous acetaminophen in Beagle and Galgo Español dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(2), 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.042>
- Shah, M. D., Yates, D., Hunt, J., & Murrell, J. C. (2018a). A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Small Animal Practice*, 59(9), 539-546. <https://doi.org/10.1111/jsap.12859>
- Shah, M. D., Yates, D., Hunt, J., & Murrell, J. C. (2018b). A comparison between methadone and buprenorphine for perioperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Journal of Small Animal Practice*, 59(9), 539-546. <https://doi.org/10.1111/jsap.12859>
- Shih, A. C., Robertson, S., Isaza, N., Pablo, L., & Davies, W. (2008a). Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(1), 69-79. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00352.x>
- Shih, A. C., Robertson, S., Isaza, N., Pablo, L., & Davies, W. (2008b). Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 35(1), 69-79. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00352.x>
- Shutze, W., Shutze, W. P., Prajapati, P., Ogola, G., Schauer, J., Biller, E., Douville, N., & Shutze, R. A. (2018). Postoperative continuous catheter-infused local anesthetic reduces pain scores and narcotic use after lower extremity revascularization. *Vascular*, 26(3), 262-270. <https://doi.org/10.1177/1708538117728864>
- Simon, B. T., & Steagall, P. V. (2017). The present and future of opioid analgesics in small animal practice. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 40(4), 315-326. <https://doi.org/10.1111/jvp.12377>
- Simpson, D., Curran, M. P., Oldfield, V., & Keating, G. M. (2005). Ropivacaine: a review of its use in regional anaesthesia and acute pain management.

## BIBLIOGRAFÍA

- Drugs*, 65(18), 2675-2717. <https://doi.org/651813> [pii]
- Sistla, S. C., Dhanapal, B., Badhe, A. S., Ali, S. M., Ravichandran, N. T., & Galidevara, I. (2017). Effectiveness of continuous wound infusion of local anesthetics after abdominal surgeries. *Journal of Surgical Research*, 212(2017), 94-100. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2016.12.027>
- Small, C., & Laycock, H. (2020). *Acute postoperative pain management*. 20-22. <https://doi.org/10.1002/bjs.11477>
- Smith, H. S. (2011). The Metabolism of Opioid Agents and the Clinical Impact of Their Active Metabolites. *Clin J Pain*, 27(9), e136-e145. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.006>
- Sneddon, L. U. (2018). Comparative physiology of nociception and pain. *Physiology*, 33(1), 63-73. <https://doi.org/10.1152/physiol.00022.2017>
- Snyder, C. J., & Snyder, L. B. C. (2013). Effect of mepivacaine in an infraorbital nerve block on minimum alveolar concentration of isoflurane in clinically normal anesthetized dogs undergoing a modified form of dental dolorimetry. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 242(2), 199-204. <https://doi.org/10.2460/javma.242.2.199>
- Srithunyarat, T., Höglund, O. V., Hagman, R., Olsson, U., Stridsberg, M., Lagerstedt, A. S., & Pettersson, A. (2016). Catestatin, vasostatin, cortisol, temperature, heart rate, respiratory rate, scores of the short form of the Glasgow composite measure pain scale and visual analog scale for stress and pain behavior in dogs before and after ovariohysterectomy. *BMC Research Notes*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-016-2193-1>
- Stanley, T. H. (2005). Fentanyl. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29(5 SUPPL.), 67-71. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.01.009>
- Steagall, P. V. M., Simon, B. T., Teixeira Neto, F. J., & Luna, S. P. L. (2017). An update on drugs used for lumbosacral epidural anesthesia and analgesia in dogs. *Frontiers in Veterinary Science*, 4(MAY), 1-12. <https://doi.org/10.3389/fvets.2017.00068>
- Steagall, P. V., & Monteiro, B. P. (2019). Acute pain in cats: Recent advances in clinical assessment. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 21(1), 25-34. <https://doi.org/10.1177/1098612X18808103>
- Stein, C. (2018). New concepts in opioid analgesia. En *Expert Opinion on Investigational Drugs* (Vol. 27, Número 10). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1516204>
- Strazar, A. R., Leynes, P. G., & Lalonde, D. H. (2013). Minimizing the pain of local anesthesia injection. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 132(3), 675-684. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e31829ad1e2>
- Sverrisdóttir, E., Lund, T. M., Olesen, A. E., Drewes, A. M., Christrup, L. L., &

- Kreilgaard, M. (2015). A review of morphine and morphine-6-glucuronide's pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in experimental and clinical pain. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74, 45-62. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.03.020>
- Sylwander, C., Larsson, I., Haglund, E., Bergman, S., & Andersson, M. L. E. (2021). Pressure pain thresholds in individuals with knee pain: a cross-sectional study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 22(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04408-0>
- Tacconelli, S., Capone, M., & Patrignani, P. (2005). Clinical Pharmacology of Novel Selective COX-2 Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 10(6), 589-601. <https://doi.org/10.2174/1381612043453108>
- Tallant, A., Ambros, B., Freire, C., & Sakals, S. (2016). Comparison of intraoperative and Postoperative pain during canine ovariohysterectomy and ovariectomy. *Canadian Veterinary Journal*, 57(7), 741-746.
- Tatiana Sidiropoulou, Oreste Buonomo, E. F., Silvi, M. B., Georgia Kostopanagiotou, A. F. S., & Dauri, M. (2008). A prospective comparison of continuous wound infiltration with ropivacaine versus single-injection paravertebral block after modified radical mastectomy. *Anesth Analg*, 106(Mar), 997-1001. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31816152da>
- Teixeira, L. G., Pujol, D. M., Pazzim, A. F., Souza, R. P., & Fadel, L. (2018). Combination of Transversus abdominis plane block and Serratus plane block anesthesia in dogs submitted to mastectomy. *Pesquisa Veterinaria Brasileira*, 38(2), 315-319. <https://doi.org/10.1590/1678-5150-PVB-5007>
- Telletxea, S., Gonzalez, J., Portugal, V., Alvarez, R., Aguirre, U., Anton, A., & Arizaga, A. (2016). Analgesia basada en infusión continua de anestésico local a nivel interfascial tras cirugía de colon laparoscópico: Ensayo clínico. *Revista Espanola de Anestesiología y Reanimación*, 63(4), 197-206. <https://doi.org/10.1016/j.redar.2015.07.008>
- Testa, B., Reid, J., Scott, M. E., Murison, P. J., & Bell, A. M. (2021). The Short Form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale in Post-operative Analgesia Studies in Dogs: A Scoping Review. *Frontiers in Veterinary Science*, 8(September). <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.751949>
- Thibaut Rackelboom, S. L. S., Silvera, S., Schmitz, Thomas Agnes Bassot, F. G., Ozier, Yves Beaussier, M., & Alexandre, M. (2010). Improving Continuous Wound Infusion Effectiveness for Postoperative Analgesia After Cesarean Delivery A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.*, 116(OCT), 893-900. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181f38ac6>
- Toombs, J. D., & Kral, L. A. (2005). Methadone treatment for pain states. *American Family Physician*, 71(7), 1353-1358.
- Toutain, C. E., Brossard, P., King, S. B., & Helbig, R. (2018). Six-month safety evaluation of robenacoxib tablets (Onsior™) in dogs after daily oral administrations. *BMC Veterinary Research*, 14(1), 1-13.

## BIBLIOGRAFÍA

<https://doi.org/10.1186/s12917-018-1566-1>

- Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & and Hans Hansen. (2008). Opioid Pharmacology: Developmental Effects on Opioid Metabolism. *Pain Physician*, 11(6), 481-486. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000710>
- Trimble, T., Bhalla, R. J., & Leece, E. A. (2018). Comparison of sedation in dogs: methadone or butorphanol in combination with dexmedetomidine intravenously. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 45(5), 597-603. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.03.008>
- Turnwald, G. H., Sponenberg, D. P., & Meldrum, J. B. (2008). Part I: Twenty-year literature overview of veterinary and allopathic medicine. *Journal of Veterinary Medical Education*, 35(1), 66-73. <https://doi.org/10.3138/jvme.35.1.066>
- Valverde, A. (2008). Epidural Analgesia and Anesthesia in Dogs and Cats. En *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.06.004>
- Valverde, A., & Skelding, A. (2019a). Comparison of calculated lumbosacral epidural volumes of injectate using a dose regimen based on body weight versus length of the vertebral column in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 46(1), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.10.002>
- Valverde, A., & Skelding, A. M. (2019b). Alternatives to Opioid Analgesia in Small Animal Anesthesia: Alpha-2 Agonists. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 49(6), 1013-1027. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.010>
- Vane, J. R., & Botting, R. M. (1998). Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflammation Research*, 47(SUPPL. 2), 78-87. <https://doi.org/10.1007/s000110050284>
- Vane, John R., & Regina M. Botting. (1998). Mechanism of Action of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice*, 38(6), 1449-1470. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.08.001>
- Vedat Eljezi, & D'Ostrevy, N. (2017). Local Anesthetic Diffusion of Bilateral Sternal Block After Cardiac Surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 42(3), 418-419.
- Verlinde, M., Hollmann, M. W., Stevens, M. F., Hermanns, H., Werdehausen, R., & Lirk, P. (2016). Local anesthetic-induced Neurotoxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(3), 1-14. <https://doi.org/10.3390/ijms17030339>
- Vial, G. C., Stabenfeldt, G. H., Franti, C. E., & Ling, G. V. (1979). Influence of environment on adrenal cortical responses to ACTH stimulation in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.*, 40(Jul), 919-921.

- Vogt, A. P., & Bally, L. (2020). Perioperative glucose management: Current status and future directions. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 34(2), 213-224. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2020.04.015>
- Wadlund, D. L. (2017). Local anesthetic systemic toxicity. *AORN Journal*, 106(5), 367-377. <https://doi.org/10.1016/j.aorn.2017.08.015>
- Wagner-Kovacec, J., Povalej-Brzan, P., & Mekis, D. (2018). Efficacy of continuous in-wound infusion of levobupivacaine and ketorolac for post-caesarean section analgesia: A prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Anesthesiology*, 18(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0609-2>
- Wagner, A. E., Walton, J. A., Hellyer, P. W., Gaynor, J. S., & Mama, K. R. (2002). Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(1), 72-75. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.72>
- Watson, A. D. J., Nicholson, A., Church, D. B., & Pearson, M. R. B. (1996). Use of anti-inflammatory and analgesic drugs in dogs and cats. *Australian Veterinary Journal*, 74(3), 203-210. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1996.tb15405.x>
- White, D. M., Mair, A. R., & Martinez-Taboada, F. (2017). Opioid-free anaesthesia in three dogs. *Open Veterinary Journal*, 7(2), 104-110. <https://doi.org/10.4314/ovj.v7i2.5>
- Winter, V., Degasperi, B., Bockstahler, B., & Dupré, G. (2019). Suture length to wound length ratio in 175 small animal abdominal midline closures. *PLoS ONE*, 14(5), 6-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216943>
- Wittwer, E., & Kern, S. E. (2008). Role of Morphine's metabolites in analgesia: Concepts and controversies. *Drug Addiction: From Basic Research to Therapy*, 8(2), 609-616. [https://doi.org/10.1007/978-0-387-76678-2\\_35](https://doi.org/10.1007/978-0-387-76678-2_35)
- Wolfe, T. M., Bateman, S. W., Cole, L. K., & Smeak, D. D. (2006). Evaluation of a local anesthetic delivery system for the postoperative analgesic management of canine total ear canal ablation - A randomized, controlled, double-blinded study. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(5), 328-339. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00272.x>
- Wright, K. N., Nguyenba, T., & Irvin, H. M. (2019). Lidocaine for chemical cardioversion of orthodromic atrioventricular reciprocating tachycardia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(4), 1585-1592. <https://doi.org/10.1111/jvim.15546>
- Yanagidate, F., & Strichartz, G. R. (2007). Local anesthetics. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 177, 95-127. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-33823-9\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-540-33823-9_4)

## BIBLIOGRAFÍA

- Yang, Y., Song, C., Song, C., & Li, C. (2020). Addition of dexmedetomidine to epidural morphine to improve anesthesia and analgesia for cesarean section. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 1747-1754. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8429>
- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C. A., & Gould, T. D. (2018). Ketamine and ketamine metabolite pharmacology: Insights into therapeutic mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 621-660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
- Zanuzzo, F. S., Teixeira-Neto, F. J., Teixeira, L. R., Diniz, M. S., Souza, V. L., Thomazini, C. M., & Steagall, P. V. M. (2015). Analgesic and antihyperalgesic effects of dipyrone, meloxicam or a dipyrone-meloxicam combination in bitches undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Journal*, 205(1), 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.05.004>
- Zhang, J., Zhang, Y. J., Yin, Q., Yang, J., Kang, Y., Gong, D., Liu, J., & Zhang, W. S. (2021). The 14-day repeated-dose toxicity study of a fixed-dose combination, QXOH/levobupivacaine, via subcutaneous injection in beagle dogs. *Journal of Applied Toxicology*, 41(8), 1241-1261. <https://doi.org/10.1002/jat.4111>

# 8. ANEXOS



### SHORT FORM OF THE GLASGOW COMPOSITE PAIN SCALE

Dog's name \_\_\_\_\_

Hospital Number \_\_\_\_\_ Date / / Time

Surgery Yes/No (delete as appropriate)

Procedure or Condition \_\_\_\_\_

*In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.*

#### A. Look at dog in Kennel

*Is the dog?*

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C. Please tick if this is the case  then proceed to C.

#### B. Put lead on dog and lead out of the kennel.

*When the dog rises/walks is it?*

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

#### C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.

*Does it?*

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

#### D. Overall

*Is the dog?*

(v)	
Happy and content or happy and bouncy	0
Quiet	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2
Nervous or anxious or fearful	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4

*Is the dog?*

(vi)	
Comfortable	0
Unsettled	1
Restless	2
Hunched or tense	3
Rigid	4

