

TESIS DOCTORAL

Evaluación de la eficacia del dexketoprofeno en el control del dolor intra y postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica

ÁLVARO JESÚS GUTIÉRREZ BAUTISTA

CÓRDOBA, 2017

TITULO: *EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL DEXKETOPROFENO EN EL CONTROL DEL DOLOR INTRA Y POSTOPERATORIO EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA*

AUTOR: *Álvaro Jesús Gutiérrez Bautista*

© Edita: UCOPress. 2017
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

TÍTULO DE LA TESIS: Evaluación de la eficacia del dexketoprofeno en el control del dolor intra y postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica

DOCTORANDO/A: Álvaro Jesús Gutiérrez Bautista

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).

El doctorando Álvaro J Gutiérrez Bautista finalizó y superó sus estudios de grado en la Facultad Veterinaria de la Universidad de Córdoba en el año 2012, matriculándose en el Máster de Medicina, Sanidad y Mejora Animal. Una vez presentado su Trabajo Fin de Máster en 2013 “Evaluación analgésica intra- y postoperatoria del dexketoprofeno en perros sometidos a cirugía ortopédica” con una calificación de sobresaliente, continuó su formación en el programa de doctorado “Biociencias y ciencias agroalimentarias” bajo el RD 99/2011, para seguir investigando sobre su temática de tesis doctoral. El doctorando ha realizado una labor investigadora excelente, que a continuación desarrollo en orden cronológico:

- a. Recopilando información sobre su temática de investigación. Para ello ha aprendido el manejo de bases de datos bibliográficas a través de la web, como por ejemplo Scopus.
- b. Recogida de datos intra- y postoperatorios de aquellos animales que se han incorporado al estudio. Ha tenido a que formarse previamente en los diferentes ámbitos de la anestesiología veterinaria: fármacos empleados y su administración, intubación endotraqueal, monitorización anestésica, complicaciones intraoperatorias y resolución y los cuidados durante la recuperación tras un mantenimiento anestésico.
- c. Análisis de los datos en el programa estadístico SPSS, requiriéndose formación para utilizar la prueba correcta según corresponda.

- d. Escritura en inglés de los artículos enviados, eligiendo la revista más adecuada y ajustándose a sus normas de publicación. Fruto de esta investigación, se ha publicado recientemente el artículo “Comparison of the isoflurane concentration of using dexketoprofen or methadone at premedication during orthopedic surgery in dogs”, en la revista *Research in Veterinary Science* 105 (2016) 36–40, Rocío Navarrete-Calvo, Álvaro J. Gutiérrez-Bautista, María M. Granados, Juan M. Domínguez, J. Andrés Fernández-Sarmiento, Setefilla Quirós-Carmona, J. Morgaz. Actualmente, estamos revisando y corrigiendo el segundo artículo derivado de esta tesis doctoral, en base a los comentarios recibidos por los revisores de la revista “*Veterinary Anaesthesia and Analgesia*”.
- e. Desarrollo por escrito de la Tesis Doctoral (introducción, material y método, resultados, discusión, resúmenes), que va a ser presentada a lo largo de este curso académico.

Además de su labor investigadora, el doctorando ha asistido a diferentes Congresos nacionales, presentando en algunos de ellos comunicaciones orales o tipo póster sobre su temática de investigación.

- *Comunicación oral:* Evaluación de la eficacia analgésica del Dexketoprofeno en el control del dolor postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica. En el Tercer congreso de jóvenes investigadores ceiA3. Noviembre 2014.

- *Presentación de póster:* Comparación del efecto del Dexketoprofeno y la Metadona en la CAM del Isoflorano en perros sometidos a cirugía ortopédica. En el X Congreso de la Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria (SEAAV). Mayo 2014.

- *Comunicación oral:* Evaluación de la eficacia analgésica del Dexketoprofeno en el dolor agudo postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica. En el XI Congreso de la Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria (SEAAV). Junio 2013.

Asimismo, ha realizado estancias de formación durante 6 meses en un centro privado en Alemania (hospital de pequeños animales), siendo contratado posteriormente en ese mismo centro como anestesista.

Mientras el doctorando realizaba su labor investigadora y coincidiendo que estaba en el Departamento, ha participado activamente en:

- a. Los proyectos de investigación que se llevaban a cabo en nuestra unidad.
- b. Tareas docentes bajo la supervisión del profesor responsable.
- c. La clínica diaria para la anestesia de pequeños animales.

En 2016 solicitamos un año de prórroga para finalizar con la Tesis Doctoral, ya que el doctorando estuvo trabajando en una clínica veterinaria privada en Rota (Cádiz). Una vez finalizado su contrato, en septiembre de 2016, decidió volver al Departamento para exponer y defender públicamente su tesis doctoral, y terminar con lo que empezó hace ya 5 años. Desde el 1 de marzo de 2017 está trabajando en una clínica veterinaria privada en Palma de Mallorca en el servicio de urgencias y hospitalización.

Como directora de esta Tesis Doctoral, destacar el buen trabajo realizado por Álvaro J Gutiérrez Bautista durante estos años, en los cuales ha sabido alternar contratos laborales externos a la Universidad con sus estudios de doctorado. Una persona organizada, siempre dispuesto a ayudar (sin tener en cuenta la hora de entrada y salida), con gran capacidad de aprendizaje, sabiendo escuchar los consejos dados por sus directores de Tesis, apasionado de su trabajo... Muchas cualidades que sin duda han facilitado la labor de ambos directores y que van a hacer que tenga un futuro prometedor.

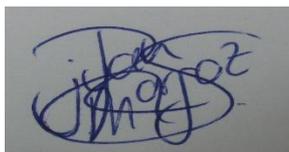
Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, _30_ de _____marzo_____ de ___2017___

Firma del/de los director/es



Fdo.: _Rocío Navarrete Calvo__



Fdo.: __Juan Morgaz Rodríguez

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS, ILUSTRACIONES Y TABLAS

..... VIII

1. INTRODUCCIÓN..... 1

1.1. EL DOLOR:	2
1.1.1. Definición de dolor y nocicepción	2
1.1.2. El dolor en medicina veterinaria vs medicina humana.....	2
1.1.3. Fisiología del dolor.....	4
a. El nociceptor y la neurona de primer orden	5
b. Neuronas de primer orden (Ilustración 1)	6
c. La médula espinal y el cerebro.....	7
d. Transmisión sináptica en el asta dorsal y su aplicación farmacológica.....	8
e. Vías ascendentes y centros supraespinales	9
f. Vías descendentes e inhibición.....	10
1.1.4. Sensibilización al dolor: periférica y central.....	10
1.1.5. Clasificación del dolor	12
1.2. EL DOLOR PERIOPERATORIO:	14
1.2.1. Analgesia preventiva y multimodal	14
1.2.2. Evaluación del dolor intraoperatorio	15
1.2.3. Evaluación del dolor postoperatorio: métodos objetivos, subjetivos y dinamómetro de fuerza.	17
1.3. TRATAMIENTO DEL DOLOR PERIOPERATORIO	26
1.3.1. Morbilidad asociada al dolor no tratado:.....	26
1.3.2. Tratamiento farmacológico del dolor	29
i. Analgésicos no tradicionales o adyuvantes	29
1. Agonistas de los receptores α -2 adrenérgicos.....	29
2. Antagonistas de los receptores N-Methyl-D-Aspartato (NDMA).....	31
ii. Analgésicos tradicionales	33
1. Anestésicos locales	33

2. Opioides	34
a. Opioides empleados en preanestesia	40
b. Opioides empleados durante el periodo intraoperatorio.....	42
c. Opioides empleados en el postoperatorio inmediato.....	42
d. Opioides empleados en el postoperatorio no inmediato	43
d. Opioides empleados para procedimientos menores y poco dolorosos	44
e. Antagonistas de los opioides	45
1.4. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)	45
1.4.1. Mecanismo de acción y farmacología	46
1.4.2. Uso clínico de los AINES	50
i. Dolor agudo perioperatorio:.....	50
ii. Dolor crónico.....	52
1.4.3. Efectos adversos de los AINES	54
1.4.4. AINES más comunes de uso veterinario en perros	62
i. Ácidos carboxílicos	62
ii. Ácidos enólicos	65
iii. Coxibs	66
1.4.5. Dexketoprofeno.....	68
2. OBJETIVOS.....	71
3. ESTUDIO 1: COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ISOFLUORANO CON EL USO DE DEXKETOPROFENO O DE METADONA EN PREMEDICACIÓN EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA.....	73
4. ESTUDIO 2: EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS ANALGÉSICOS POSTOPERATORIOS DEL	

DEXKETOPROFENO Y LA METADONA EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA.....	75
5. MATERIAL Y MÉTODO	78
5.1. ESTUDIO 1	79
5.2. ESTUDIO 2:	86
6. RESULTADOS.....	93
6.1 ESTUDIO 1.	94
6.2. ESTUDIO 2	100
7. DISCUSIÓN	106
7.1. ESTUDIO 1	107
7.2. ESTUDIO 2	112
8. CONCLUSIONES.....	118
9. RESUMEN / ABSTRACT	120
10. BIBLIOGRAFÍA.....	126
ANEXO 1.....	162

**GLOSARIO DE
ABREVIATURAS,
ILUSTRACIONES
Y TABLAS**

Glosario de abreviaturas:

- AINE: antiinflamatorio no esteroideo
- ASA: asociación americana de anestesiología. Clasificación del riesgo anestésico
- CAM: concentración alveolar mínima
- CAM-BAR: concentración alveolar mínima que previene una respuesta autónoma frente a un estímulo nociceptivo.
- CMPS: escala compuesta de medición del dolor de Glasgow
- CMPS-SF: forma simplificada de la escala de Glasgow
- COX: enzima ciclooxigenasa
- Dex-incisión: tiempo transcurrido entre la sedación y primera incisión en piel
- DIVAS: escala del dolor dinámica, visual e interactiva analógica
- DK: grupo dexketoprofeno
- EtCO₂: concentración de CO₂ espirado
- EtISO: concentración de isofluorano espirado
- FC: frecuencia cardíaca
- FDA: administración de alimentos y fármacos de EEUU (Food and drug administration)
- FiO₂: fracción inspirada de oxígeno
- FOI: documentos “freedom of information”
- FR: frecuencia respiratoria
- GABA: neurotransmisor inhibitorio
- IM: vía intramuscular
- IV: vía intravenosa
- KATP: canal de potasio sensible al ATP
- LOX: enzima lipooxigenasa
- M: grupo metadona
- MWT: umbral de estimulación mecánico de la herida
- MWTh: umbral de estimulación mecánico de la herida quirúrgica
- MWTm: umbral de estimulación mecánico en el metatarso
- NDMA: tipo de receptor del SNC

- NRS: escala numérica del dolor
- PAD: presión arterial diastólica
- PAM: presión arterial media
- PAS: presión arterial sistólica
- PI: periodo preincisional
- PQ: periodo quirúrgico
- SC: vía subcutánea
- SDS: escala simple descriptiva del dolor
- SNC: sistema nervoso central
- SpO₂: saturación arterial de oxígeno
- T^a: temperatura
- TNF_α: factor de necrosis tumoral α
- TPLO: osteotomía niveladora de la meseta tibial
- TR: temperatura rectal
- VAS: escala visual analógica del dolor
- V_t: volumen tidal

ILUSTRACIONES

Ilustración 1. Neurona de primer orden..... 7

Ilustración 2. Escala DIVAS (Dinamic interactive visual analogue scale) 21

Ilustración 3. Modulación de la señal dolorosa..... 28

TABLAS

Tabla 1. Efectos sistémicos del dolor no tratado.....	27
Tabla 2. Grado de sedación.....	81
Tabla 3. Calidad de recuperación.....	84
Tabla 4. Sexo, edad, peso, dosis total de propofol, tiempo de cirugía, tiempo DEX-primera incisión, raza y tipo de cirugía	96
Tabla 5. Reflejo palpebral, tono mandibular y movimientos	97
Tabla 6. Número de animales que recibieron fentanilo y propofol, veces por animal, cantidad total de fentanilo y propofol en ambos grupos	97
Tabla 7. Calidad de sedación y de recuperación en ambos grupos	98
Tabla 8. Parámetros registrados durante el procedimiento quirúrgico	99
Tabla 9. Sexo, edad, peso, tiempo de cirugía, raza y tipo de cirugía	103
Tabla 10. Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal y grado de sedación	104
Tabla 11. Forma simplificada de la Escala de Glasgow, DIVAS, valores del dinamómetro en metatarso y en la herida y cortisol plasmático	105

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El dolor:

1.1.1. Definición de dolor y nocicepción

El dolor en personas es una experiencia compleja y multidimensional que engloba componentes sensitivos y afectivos. Es única e individual, de manera que la intensidad y la percepción del dolor varían entre individuos (Wall 2000). La fisiopatología del dolor es bastante similar entre los mamíferos y la capacidad que presentan los animales de sufrir como criaturas sensitivas está bien establecida y contemplada en la legislación de muchos países (McKune et al. 2015).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como: “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño tisular actual o potencial, o descrita en términos de dicho daño”. Puede ser por tanto experimentada incluso en ausencia de un estímulo nociceptivo externo y puede ser modificado por experiencias comportamentales incluyendo el miedo, la memoria y el estrés. La nocicepción es el proceso neurológico de codificar un estímulo nocivo. Las consecuencias de este proceso pueden ser autónomas (p.ej. aumento de presión arterial) o comportamentales (reflejos o acciones comportamentales complejas). La nocicepción se diferencia del dolor porque se refiere únicamente al proceso fisiológico implicado en la experiencia dolorosa, y carece del componente emocional o afectivo (IASP 2011).

1.1.2. El dolor en medicina veterinaria vs medicina humana

Hoy en día la mayoría de la comunidad científica acepta que los animales son capaces de experimentar dolor. Sin embargo, no siempre ha sido así. Históricamente, la actitud hacia los animales ha sido la de considerarlos como máquinas, meros autómatas

INTRODUCCIÓN

carentes de razón y de la capacidad de sentir dolor y sufrimiento. Este pensamiento ha sido defendido por grandes científicos y filósofos de la historia, como Descartes (1596-1650) quien dijo que “el mayor de los prejuicios que las personas conservamos de nuestra infancia es creer que los animales piensan” así como “las emociones-debemos recordar que por definición el dolor tiene un componente emocional-son exclusivas de las personas” (Haldane & Ross 1989). Aunque esta opinión está hoy en día obsoleta, no se deben olvidar las dificultades metodológicas e incluso conceptuales que plantea el estudio del dolor en los animales (Camps Morey & Amat Grau 2013).

Para entender estos problemas hay que recordar los cuatro fenómenos que tienen lugar en el procedimiento doloroso, y que posteriormente serán descritos: transducción, transmisión, modulación y percepción. El último de ellos, es el que implica un componente afectivo o emocional, es una experiencia subjetiva que no puede ser observada directamente. Es este componente afectivo el que resulta crítico desde el punto de vista ético. Si no existiese no tendríamos ninguna responsabilidad ética de prevenirlo o tratarlo, ya que el dolor no sería causa de sufrimiento en los animales (Camps Morey & Amat Grau 2013).

Jeremy Bentham, un filósofo del siglo XVIII, fue uno de los primeros pensadores que cuestionó la teoría de Descartes, y citó: “la cuestión no es si los animales pueden razonar o hablar, sino si son capaces de sufrir”. La mayoría de los veterinarios clínicos aceptan el punto de vista de Bentham de que los animales pueden sufrir, y rechazan que sus respuestas sean meros reflejos sin percepción compleja, como afirmó Descartes (Flecknell 2000). La base científica que apoya esta creencia se basa simplemente en hacer comparaciones entre la neuroanatomía de los seres humanos y la de los animales. Tanto los seres humanos como los animales (al menos mamíferos y vertebrados) poseen nociceptores, vías de transmisión del dolor y estructuras del sistema nervioso central

INTRODUCCIÓN

(SNC) muy similares. Aunque haya diferencias en puntos concretos del SNC, precisamente las áreas y las funciones necesarias para experimentar sufrimiento son muy similares en muchos vertebrados (Camps Morey & Amat Grau 2013).

Existen otros motivos por los cuales se cree que los animales pueden sufrir dolor, como son el argumento evolutivo (ayudando a prevenir riesgos reales), el aprendizaje a evitar estímulos dolorosos y a autoadministrarse analgesia y que cambios en el ambiente hacen que los animales se distraigan y de forma temporal sean menos conscientes del dolor. En caso de que todos estos argumentos no resulten convincentes, se les debería otorgar el beneficio de la duda y tratarlos como si tuvieran la capacidad de sufrir (Camps Morey & Amat Grau 2013).

1.1.3. Fisiología del dolor

Las vías que transmiten el dolor o también llamadas vías nociceptivas, tienen dos tipos de componentes:

- Componentes periféricos: nociceptores y sus neuronas de primer orden
- Componentes centrales: neuronas de segundo y tercer orden, vías ascendentes y descendentes e interneuronas conectadas a otros sistemas como el visceral o el músculo-esquelético.

Todo el proceso neurofisiológico del dolor consta, a grandes rasgos, de cuatro fases (Salazar Nussio et al. 2014):

- 1) Transducción: Es el proceso por el cual un estímulo nociceptivo es convertido en un impulso eléctrico, teniendo lugar en los nociceptores. Los antiinflamatorios no

INTRODUCCIÓN

esteroides (AINEs) actuarían a este nivel reduciendo los cambios fisiológicos tras un proceso inflamatorio.

- 2) Transmisión: Es la conducción del impulso eléctrico generado en los nociceptores a lo largo de los axones de las neuronas de primer orden, los cuales hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la medula espinal.
- 3) Modulación: Es el proceso por el que mecanismos inhibitorios y/o excitativos alteran la transmisión del impulso nervioso. Ocurre en cualquier punto de la ruta de la nocicepción en el que exista transmisión sináptica, por tanto, ocurre tanto a nivel central (espinal y supraespinal) como a nivel periférico (nociceptores).
- 4) Percepción: Se produce en la corteza cerebral donde se definen distintas características sensoriales del estímulo doloroso como inicio, localización, intensidad y tipo de estímulo nociceptivo.

a. El nociceptor y la neurona de primer orden

Los nociceptores neuronales constan de (Gold & Gebhart 2010):

- Axones terminales sin cápsula, ramificados y especializados situados en una zona dada del tejido (nociceptores)
- Un axón (fibra)
- Un cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal del nervio espinal (DRG)
- Un terminal central en el asta dorsal de la médula espinal.

A diferencia de una neurona normal que posee un terminal receptor (dendrita) y un terminal transmisor (axón), los nociceptores tienen una estructura pseudounipolar, con el cuerpo celular conectado con un axón tanto a la periferia como a las terminaciones centrales, lo cual permite una transmisión de información en sentido bidireccional. Los

términos drómico y antidrómico se refieren al sentido normal de transmisión del impulso nervioso y al opuesto respectivamente (Basbaum et al. 2009).

b. Neuronas de primer orden (Ilustración 1)

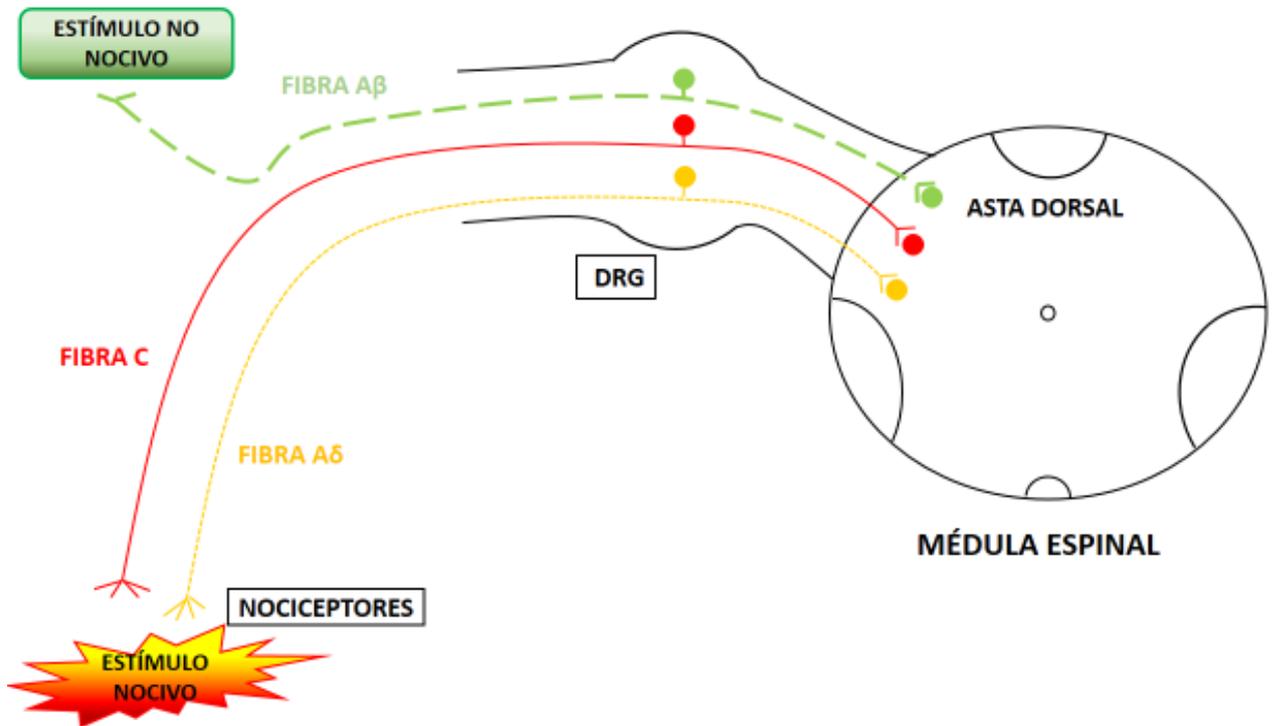
Las señales nociceptivas se transmiten desde la periferia hasta la médula espinal mediante dos tipos de fibras (Klink & Troncy 2016):

- ❖ Fibras A δ (delgadas (1-5 μm) mielinizadas): tienen una velocidad de transmisión alta y son responsables de conducir el “dolor primario”. Dentro de ellas hay dos tipos:
 - Tipo I: Responden a estímulos mecánicos y químicos, tienen un umbral de temperatura mayor que las de tipo II a menos que sean sensibilizadas por daño tisular.
 - Tipo II: Umbral de temperatura más bajo que las anteriores, pero umbral mecánico mayor.
- ❖ Fibras C (delgadas (0,2-1,5 μm) y no mielinizadas): Tienen una velocidad de transmisión lenta y se encargan de transmitir el “dolor secundario”. La mayoría de las fibras C responden a estímulos nociceptivos químicos, tales como protones, y a estímulos térmicos y mecánicos, pero algunas son insensibles a estímulos mecánicos a no ser que estén sensibilizadas (Golden et al. 2010; Chiu et al. 2012). En el dolor visceral no hay distinción entre fibras A δ y C, lo que significa que no hay dolor primario ni secundario y el dolor tiende a ser poco localizado.

Existe un tercer tipo de fibras, las tipo A β , que son mielinizadas y de gran diámetro (5-15 μm) y que transmiten la información de las neuronas sensoriales (de propiocepción, de presión). En estados normales no transmiten señales dolorosas e incluso pueden reducir la transmisión nociceptiva (por ejemplo, el frotar un área dolorosa alivia el dolor) (Klinck & Troncy 2016).

INTRODUCCIÓN

Ilustración 1. Neurona de primer orden. Adaptado de: *Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia. The physiology and pathophysiology of pain.* BSAVA 2016.



c. La médula espinal y el cerebro

La médula espinal está dividida en las astas dorsales, laterales y ventrales. El asta dorsal está compuesta por núcleos sensoriales que reciben y procesan la información somatosensorial. Las fibras nociceptivas que llegan desde la periferia tienen el cuerpo celular bien en el ganglio de la raíz dorsal del nervio espinal o bien en el ganglio trigémino en caso de los nervios provenientes de la cabeza. Sus axones centrales se proyectan a la materia gris comunicándose con neuronas de segundo orden del asta dorsal. Se han identificado vías descendentes que intervienen en la transmisión y modulación del dolor, fundamentalmente ejerciendo una acción inhibitoria. Por tanto, la salida de información dolorosa del asta dorsal de la medula depende de una complicada interacción entre la

entrada de señales excitadoras e inhibitoras producidas por las interneuronas (Kuner 2010).

d. Transmisión sináptica en el asta dorsal y su aplicación farmacológica

Los neurotransmisores excitadores se liberan en las sinapsis del asta dorsal en cantidades proporcionales al grado de estimulación del nociceptor para activar los receptores de las neuronas de segundo orden.

El principal neurotransmisor excitador es el *glutamato* (Muir & Woolf 2001) y actúa sobre los receptores de kainato, AMPA (ácido α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionico), NDMA y también sobre receptores metabotópicos. Existen otros neurotransmisores implicados, como la *sustancia P*, que se une al receptor de neurokinina 1 (NK1).

Entre las sustancias inhibitoras se encuentran el *GABA* (ácido gamma-amino-butírico) que disminuye la excitabilidad neuronal tanto pre- como postsináptica (activación de receptores GABA_A y GABA_{AB} respectivamente), y las *encefalinas* que actúan sobre los canales de voltaje de calcio.

Los tres receptores principales de opioides (μ , δ y κ) y receptores α -2 adrenérgicos se localizan tanto en terminales pre- como postsinápticos (Riedl et al. 2009). La activación de receptores de opioides presinápticos está relacionada con una disminución del flujo de entrada de calcio y con una disminución de la liberación de neurotransmisores en la sinapsis. Los postsinápticos están relacionados con una hiperpolarización por apertura de los canales de potasio lo cual disminuye el potencial de acción e inhibe la activación de neuronas de segundo orden.

La localización anatómica común que tienen los receptores de opioides y de los agonistas α -2 adrenérgicos, y el hecho de que compartan vías de señalización similares

(Chabot-Doré et al. 2015) puede explicar el mecanismo de sinergia que existe entre los agentes que actúan sobre estos dos tipos de receptores (Plummer et al. 1992, Spaulding et al. 1979) .

e. Vías ascendentes y centros supraespinales

El tracto espinotalámico transmite información nociceptiva desde el asta dorsal al cerebro. Su aspecto lateral se proyecta al tálamo y transmite información sensorial y discriminatoria asociada con el dolor punzante y de corta duración. Su aspecto medial se proyecta al tálamo medial y se asocia con dolor pobremente localizado, persistente y difuso, los aspectos emocionales y aversivos del dolor, y la excitación, motivación y respuestas motoras (Lima 2009).

En el tálamo hay cierto grado de inhibición de la transmisión nociceptiva mediada por el GABA (Henderson et al. 2013). Desde el tálamo, las señales nociceptivas se transmiten a las diferentes áreas del cerebro: corteza somatosensorial primaria y secundaria, corteza insular, circunvolución del cíngulo anterior, medio y posterior, ganglios basales y corteza motora frontal.

También hay proyecciones espinales que transmiten información nociceptiva a otras partes del cerebro como la formación reticular, la médula oblongada, el puente del tronco del encéfalo, sustancia gris periacueductal, hipotálamo, ganglios basales, la amígdala y corteza cerebral (Klinck & Troncy 2016).

La transmisión nociceptiva ocurre por tanto a través de múltiples rutas, bien a través de transmisiones directas o por vías multisinápticas. Las muchas áreas del cerebro involucradas en el procesamiento de la nocicepción producen los diferentes aspectos del dolor (sensación y discriminación, emociones y efectos cognitivos y evaluativos, respuestas motoras y cambios en respuestas autónomas) (Davis & Moayedi 2013).

f. Vías descendentes e inhibición

Las vías descendentes influyen en el procesamiento y percepción del dolor en respuesta a un determinado estímulo, dependiendo de varios factores como el estado emocional y el aprendizaje. Esto produce diferencias en cuanto a la experiencia del dolor frente a un estímulo particular. Esta modulación descendente puede ser inhibitoria (antinociceptiva o analgesia endógena, por ejemplo en respuestas de huida o lucha urgentes) o facilitadora (pronociceptiva). Son varias las áreas del cerebro implicadas en la modulación descendente del dolor, principalmente las vías descendentes originadas en la sustancia gris periacueductal y en el núcleo rostro-ventral de la médula, que pueden inhibir o favorecer el procesamiento del dolor en el asta dorsal de la médula.

1.1.4. Sensibilización al dolor: periférica y central

La sensibilización se define como una disminución en el umbral y un aumento de la magnitud de la respuesta ante estímulos nocivos. Incluso se pueden desarrollar respuestas ante estímulos no nocivos y transmisión de señales nociceptivas de forma espontánea (Klinck & Troncy 2016).

El fenómeno de la sensibilización incluye dos procesos:

- *Hiperalgia*: aumento de la respuesta a estímulos dolorosos, es decir, estímulos dolorosos de baja intensidad van a desencadenar una respuesta dolorosa anormalmente intensa.
- *Alodinia*: proceso por el cual estímulos que normalmente no son dolorosos producen dolor.

El fenómeno de la sensibilización tiene dos componentes diferenciados: la sensibilización periférica y la central:

Sensibilización periférica:

Generalmente asociada a la inflamación de los tejidos que han sufrido un daño. Como consecuencia de dicha inflamación se liberan una serie de mediadores químicos que atraen a células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos, mastocitos y linfocitos) que a su vez liberarán otros mediadores de la inflamación. Esta “sopa” inflamatoria está compuesta por hidrógeno, potasio, proteasas, COX-2, prostaglandinas, interleuquinas y citoquinas entre muchos otros. (Camps Morey & Amat Grau 2013). Todos estos mediadores van a favorecer la sensibilización de dos formas:

- 1) Disminuyendo el umbral de excitación de los receptores de las fibras A δ y C. Como consecuencia los nociceptores van a responder más intensamente a estímulos dolorosos y empezarán a responder ante los no dolorosos.
- 2) Activando receptores que previamente permanecían inactivos: fibras C no mielínicas que normalmente no responden ante ningún estímulo, y que sin embargo por los efectos de los mediadores inflamatorios se activan.

Sensibilización central:

Se produce por un incremento en la transmisión de las señales en las vías nociceptivas y puede persistir una vez terminado el estímulo doloroso. Puede aparecer por la entrada de señales nociceptivas muy intensas, prolongadas o repetidas las cuales pueden deberse a un daño o inflamación de un tejido periférico, un daño de un nervio periférico o estímulos nocivos no dañinos. Todo ello puede dar como consecuencia cambios en la excitabilidad de la membrana, en las sinapsis y/o disminución de los procesos de inhibición (Latremoliere & Woolf 2009). La sensibilización central representa por tanto un desacople entre la relación estímulo-respuesta y el dolor, de

manera que, en casos extremos, no es necesario que exista un estímulo nocivo para que haya dolor (Klinck & Troncy 2016).

1.1.5. Clasificación del dolor

El dolor se puede clasificar según varios criterios. Según su origen existen tres tipos de dolor:

- 1) Dolor somático: Mediado a través de los nociceptores situados en piel, músculos, articulaciones, etc. Responden a estímulos mecánicos, térmicos, químicos e inflamatorios y van a producir un dolor localizado. Suele ser constante, si se irradia lo hace siguiendo la inervación de la zona y rara vez implica otros síntomas generales como náuseas. Se puede dividir en *superficial* si afecta a la piel y músculos superficiales y *profundo* en los músculos profundos, tendones, periostio y ligamentos (Camps Morey & Amat Grau 2013).
- 2) Dolor visceral: Producido por la estimulación de nociceptores localizados en las vísceras del tórax y del abdomen. Son menos abundantes que los somáticos y están más esparcidos. Va a responder ante la isquemia, distensión y estímulos químicos (mediadores de la inflamación); es difícil de localizar, fluctúa y presenta picos, y se puede asociar a vómitos o náuseas. Produce “dolor referido”, es decir, el SNC interpreta que procede de un lugar distinto del que se produce. (Camps Morey & Amat Grau 2013).
- 3) Dolor neuropático: Se asocia a un daño o enfermedad que afecta a alguna parte del sistema nervioso, ya sean nervios periféricos, ganglio de la raíz dorsal o raíz dorsal del nervio espinal, o SNC (Mathews 2008). Algunos de los ejemplos que lo producen en pequeños animales serían la neuropatía diabética, amputaciones,

INTRODUCCIÓN

trauma quirúrgico nervioso y neoplasias. Cuando esto ocurre, se producen una serie de modificaciones que afectan al nervio en sí, a los nociceptores de la zona, a los nervios sensoriales y simpáticos y a las células de Schwann y de glía. Entre otros, estos cambios incluyen modificaciones en la presencia, tipo y número de receptores, transductores (nociceptores, aparición de transductores térmicos nuevos) y disminución de los receptores inhibitorios (de opioides), etc (Klinck & Troncy 2016).

Según su duración, el dolor se puede clasificar en agudo o crónico:

- 1) El dolor agudo está normalmente asociado a un daño tisular, como por ejemplo el causado tras un procedimiento quirúrgico, el cual suele alcanzar su máxima intensidad en las primeras 24 horas tras la cirugía y va a ir desapareciendo gradualmente con el tiempo. Tiene como función alterar el comportamiento del animal para minimizar el daño y optimizar las condiciones en las cuales la cicatrización puede desarrollarse. También conocido como fisiológico, normal, adaptativo o protector. Ocurre cuando se aplica un estímulo potencialmente dañino al cuerpo (Woolf 2011), y su intensidad y duración es proporcional al estímulo (Latremoliere & Woolf 2009). Provoca una reacción protectora (retirar extremidad, comportamientos para evitar la fuente del estímulo) y normalmente si no se produce un daño cesa cuando termina el estímulo. Un ejemplo sería el dolor provocado al pincharse con un alfiler.
- 2) El dolor crónico es algo más complejo. Un animal que sufre de osteoartritis padece dolor crónico, pero el punto en el cual una condición aguda se ha vuelto crónica no permanece tan claro. En la práctica, un dolor de más de tres meses de duración puede ser considerado crónico (Mathews et al. 2014). Además de permanecer durante largos periodos de tiempo, el dolor crónico se asocia clásicamente a

INTRODUCCIÓN

enfermedad inflamatoria crónica, condiciones degenerativas, o a alteraciones nerviosas (McKune et al. 2015). Suele ir asociado a cambios en el procesamiento central del dolor (Phillips & Clauw 2013).

Dolor inflamatorio: el dolor y la hipersensibilidad secundarios a un daño tisular son parte de una respuesta protectora normal. Previenen agresiones adicionales en un área ya dañada y promueven la reparación de la herida evitando cualquier interferencia con la cicatrización (por ejemplo, causando inmovilización del animal y evitando así cualquier contacto con el área afectada). Cuando se daña el tejido se desarrolla un proceso inflamatorio que altera el ambiente químico del nociceptor, produciendo un umbral de activación más bajo que aumenta la sensibilidad del nociceptor del área afectada y la de las adyacentes. La sensibilización de los nociceptores del área afectada es reversible, y cesa normalmente cuando finaliza la cicatrización (Klinck & Troncy 2016).

En la presente tesis doctoral, los tipos de dolor que se han evaluado son el dolor somático-agudo (durante intervenciones quirúrgicas y el postoperatorio inmediato) y el dolor inflamatorio durante el periodo postoperatorio.

1.2. El dolor perioperatorio:

1.2.1. Analgesia preventiva y multimodal

Se sabe que el dolor tiene un papel biológico, provocando respuestas fisiológicas que ayudan a mantener el equilibrio homeostático. Sin embargo, sin un tratamiento efectivo para tratar el dolor, los pacientes pueden sufrir efectos no deseados como pérdida de apetito, auto traumatismos en el sitio de intervención quirúrgica y comportamiento anómalos como la agresividad, incrementándose el tiempo de recuperación (Mathews

INTRODUCCIÓN

2000; Pascoe 2000). El alivio del dolor en el período postoperatorio previene complicaciones durante dicho período, mejorando la recuperación y el comfort de los animals (Bonnet & Marret 2005; Wagner et al. 2008). Para prevenir el dolor agudo tras un procedimiento quirúrgico se utilizan analgésicos en el período preanestésico, como opioides y/AINEs. Con esta analgesia preventiva se evitaría la sensibilización central y sus manifestaciones adversas secundarias. Es frecuente el uso de protocolos que incorporen diferentes fármacos analgésicos con mecanismos de acción diferente pero un mismo efecto (analgesia). Con la terapia multimodal se consigue un efecto terapéutico superior reduciendo las dosis de los diferentes fármacos con menor probabilidad de ocasionar efectos secundarios adversos (Otero 2006).

1.2.2. Evaluación del dolor intraoperatorio

La evaluación del dolor en pacientes sometidos a anestesia general sigue siendo problemática a nivel global incluso en medicina humana. Se sabe que los reflejos autónomos al dolor afectan a diferentes sistemas del organismo, como son el cardiovascular, gastrointestinal, inmune, endocrino y metabólico (Turk & Okifuji 2001). La respuesta cardiovascular al estrés que produce el dolor produce una serie de efectos no deseados durante el periodo intra- y postoperatorio (Turk & Okifuji 2001; Thienhaus & Cole 2002) que van a incrementar la morbilidad cardiaca asociada a la anestesia y la mortalidad quirúrgica (Pasero et al. 1999).

En medicina humana existe una escala, llamada APPS (*Anesthetized Patient Pain Scale*), que consiste en valorar una serie de indicadores de dolor fisiológicos (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria) y comportamentales (expresión facial, tensión muscular y movimientos del cuerpo) (Dolin et al. 2002). Con ella se obtiene

INTRODUCCIÓN

una puntuación que indicará el grado de dolor que presenta el paciente. En medicina veterinaria no se ha desarrollado una escala similar, pero sí se utilizan cambios en las mismas variables para determinar la presencia de dolor en el paciente anestesiado. Incrementos en la frecuencia cardíaca, las presiones arteriales o la frecuencia respiratoria son indicadores de dolor en el paciente veterinario (Schauvliege 2016). En medicina humana se utiliza un parámetro denominado índice de analgesia y nocicepción (ANI), que se obtiene utilizando la variabilidad de la frecuencia cardíaca y que se emplea para detectar un estado inadecuado de analgesia en pacientes anestesiados (Gruenewald et al. 2013). En medicina veterinaria, existe un monitor equivalente (PTA), el cual está siendo estudiado en la actualidad. Aún no existen publicaciones al respecto.

La diferencia entre dolor y respuestas a un plano anestésico insuficiente es un asunto muy importante para los anestesistas (Dolin et al. 2002), ya que los signos anteriormente descritos también pueden ser indicadores de una profundidad anestésica insuficiente. En medicina veterinaria, el método más comúnmente empleado para monitorizar la profundidad anestésica es la evaluación clínica (movimientos, tono mandibular, producción de lágrima, posición del globo ocular, reflejo palpebral, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y alteraciones hemodinámicas), aunque existen monitores basados en el análisis del electroencefalograma que se pueden emplear para dicho fin, como son el índice bispectral o la entropía espectral, normalmente no se emplean en la clínica diaria (Schauvliege 2016). A pesar de que el objetivo de la presente tesis doctoral tiene relación con el dolor y su evaluación, hay que mencionar la importancia de realizar una buena monitorización de la profundidad anestésica en todo acto quirúrgico en la clínica para poder diferenciar entre un plano anestésico insuficiente que se corregirá profundizando el mismo y la presencia de dolor, que se tratará aportando más analgesia; todo ello en función de los parámetros anteriormente mencionados y el

plan farmacológico aplicado durante el procedimiento (tiempo de administración del analgésico/anestésico, tipo de analgésico/anestésico, etc).

1.2.3. Evaluación del dolor postoperatorio: métodos objetivos, subjetivos y dinamómetro de fuerza.

El manejo efectivo del dolor en el periodo perioperatorio continúa siendo un reto, a pesar del reconocimiento de su importancia en el bienestar del paciente y su recuperación. La dificultad en el diagnóstico y la valoración del dolor, y la falta de familiarización con los analgésicos disponibles y las técnicas contribuyen a que el dolor perioperatorio en medicina veterinaria en ocasiones no sea abordado adecuadamente (Berry 2015).

La percepción del dolor no es solo una función de detección de estímulos dañinos (componente sensorial) sino una función individual tanto psicológica como emocional. Es una experiencia única y personal que es difícil de valorar en pacientes no parlantes. Cada animal tiene necesidades analgésicas diferentes a pesar de sufrir un mismo procedimiento y puede mostrar diferentes respuestas endocrinas y comportamentales que pueden estar relacionados con la edad o el género (Aloisi et al. 1994; Gear et al. 1996; Mogil et al. 2000; Wright-Williams et al. 2007; McCracken et al. 2010; Clark et al. 2011). Es más, incluso factores estresantes o experiencias previas pueden modular el comportamiento frente al dolor. Existen evidencias que sugieren que agravios dolorosos previos modulan el eje del estrés y las vías del dolor (Sternberg & Ridgway 2003; Guesgen et al. 2013).

Estas variaciones interindividuales están bien documentadas y han supuesto para los evaluadores un reto a la hora de desarrollar métodos de valoración del dolor válidos y

fiables. Las herramientas de valoración deben adaptarse a estas variaciones y posibilitar que los regímenes analgésicos se ajusten al individuo (Noonan et al. 1994; Price et al. 2003). Sería recomendable entrenar a todo el personal veterinario en el uso de herramientas de valoración del dolor, dedicando el tiempo suficiente a este entrenamiento y estableciendo discusiones que aseguren consistencia entre las evaluaciones de distintos observadores y que aporten nuevas ideas para mejorar en ese aspecto. Su uso en la clínica diaria va a mejorar el bienestar animal, fortalecer el vínculo entre las personas y los animales y mejorar la relación entre los clientes y los veterinarios así como su reputación (Roughan & Flecknell 2001); (Festing 2003; Richardson & Flecknell 2005; Coulter et al. 2009; Eddie Clutton et al. 2011; Cobos & Portillo-Salido 2013).

Esta tesis doctoral se va a centrar en describir los métodos de valoración del dolor agudo, ya que los pacientes incluidos en este estudio fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico. Los métodos de valoración se van a dividir en dos grandes bloques, los métodos objetivos y los métodos subjetivos.

a. Métodos objetivos de valoración del dolor agudo

Variables fisiológicas: La mayoría de los estudios de valoración de dolor en animales se han centrado en la valoración del dolor agudo. Existen múltiples publicaciones que evalúan la correlación entre los parámetros fisiológicos como la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, diámetro de la pupila, presión arterial y puntuaciones de dolor agudo (Cambridge et al. 2000). Como es de esperar, ningún parámetro fisiológico aislado es fiable para valorar el dolor con precisión (Smith et al. 1996; Holton et al. 1998a). Estos parámetros se ven afectados por muchos otros factores, como el miedo y el estrés, y como mucho pueden contribuir a valorar el dolor dentro de escalas multifactoriales (Firth & Haldane 1999). Por otro lado existe un estudio realizado

INTRODUCCIÓN

en caballos sobre los que se aplicaba un modelo de sinovitis inducida, en el cual los investigadores determinaron que existió una buena correlación entre la presión arterial media obtenida con el método oscilométrico en la cola y una escala de valoración de dolor numérica multifactorial, siendo por tanto la presión arterial media un parámetro sensible en casos de dolor ortopédico (Bussières et al. 2008b).

Cortisol plasmático, endorfinas y proteínas de fase aguda: Los cambios en las concentraciones plasmáticas de ciertas hormonas como el cortisol, las β -endorfinas o las proteínas de fase aguda se han empleado como indicadores del dolor. Según algunos autores, el cortisol plasmático no es un biomarcador útil en cuanto a la valoración del dolor en el perro y el gato se refiere (Fox et al. 1998). Sin embargo, hay varios estudios que han comparado concentraciones de cortisol preoperatorias con postoperatorias para medir el estrés quirúrgico en perros con buenos resultados (Walsh et al. 1999; Devitt et al. 2005; Yoder & Wolf 2005). En caballos que padecen dolor de tipo ortopédico (sometidos a un modelo de sinovitis), se detectó una asociación significativa entre una escala numérica de valoración del dolor y los niveles de cortisol plasmático, siendo por tanto el nivel de cortisol sensible al dolor de tipo ortopédico en este modelo experimental (Bussières et al. 2008a).

b. Métodos de valoración subjetivos: escalas de valoración basadas en el comportamiento

Los pacientes veterinarios son incapaces de expresarse, y por tanto los evaluadores son los responsables de puntuar el grado de dolor a través de escalas subjetivas. Las valoraciones pueden ser realizadas por los propietarios, veterinarios, los técnicos y los auxiliares veterinarios, y todos ellos tienen cierto grado de variabilidad y subjetividad. La evaluación del dolor se ve afectada por muchos factores propios del observador tales

como la edad, género, experiencia clínica, año de graduación en veterinaria e incluso y quizás más importante, la experiencia personal sobre el procedimiento o condición dolorosa (Price et al. 2003).

Sistemas de puntuación unidimensionales

Tradicionalmente se ha valorado la intensidad del dolor agudo usando este tipo de escalas.

Escala descriptiva simple (*Simple descriptive scale, SDS*)

Son escalas muy simples y altamente subjetivas que tienen normalmente cuatro o cinco categorías. Este tipo de escalas no demuestran sensibilidad para detectar pequeños cambios en la intensidad del dolor (McKune et al. 2015).

Escala de clasificación numérica (*Numerical rating scale, NRS*)

Esta escala utiliza números en lugar de categorías. Se utiliza normalmente para puntuar características comportamentales individuales dentro de escalas multidimensionales. Son escalas discontinuas con lo cual no permiten establecer puntuaciones entre un valor y otro (llevando a veces a errores en el análisis estadístico) (McKune et al. 2015).

Escala visual análoga (*Visual analog scale, VAS*)

Esta escala continua simple es ampliamente utilizada y consiste en una línea de 100 mm limitada por dos puntos que representan ausencia de dolor (0mm) y el máximo dolor imaginable (100mm). El observador hace una marca sobre la línea en el punto que considera que se correlaciona con el grado de dolor en el animal. Esta señal equivale al número que se obtiene al medir la distancia desde la marca al cero. Una de las cuestiones debatidas sobre este método es la linealidad de la escala, pues se generan dudas sobre si

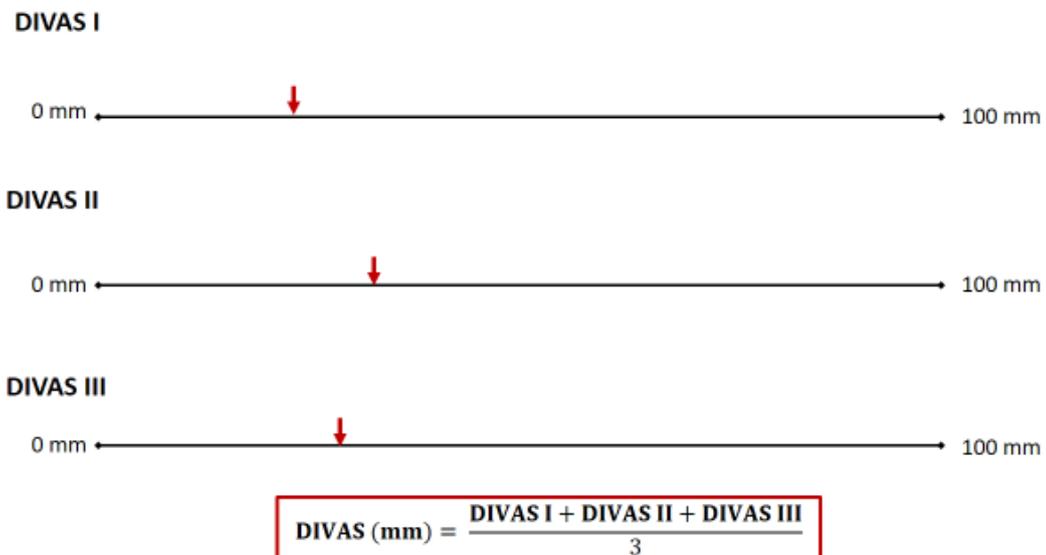
INTRODUCCIÓN

existe una relación proporcional entre valores de diferentes intensidades. Así por ejemplo, una marca de 60 mm no tiene porqué ser exactamente el doble de dolor que una de 30mm.

En un estudio realizado por Holton y colaboradores en 1998 se demostró que existe variabilidad significativa dependiendo del observador en los tres métodos.

Lascelles y colaboradores publicaron en 1995 una mejora del VAS, la cual incluye una valoración dinámica e interactiva del paciente (DIVAS) (Ilustración 2), siendo utilizada en muchos estudios (Lascelles et al. 1995; Slingsby & Waterman-Pearson 1998). Este componente adicional a la escala VAS incluye observar al animal a una cierta distancia (DIVAS I), posteriormente aproximándose e interactuando con él (DIVAS II) y finalmente palpando la zona de la herida (DIVAS III). Varias publicaciones similares al presente trabajo han utilizado esta escala con buenos resultados (Lascelles et al. 1997; Morgaz, et al. 2013).

Ilustración 2. Escala DIVAS (Dynamic interactive visual analogue scale).



Sistemas de puntuación multidimensionales

Resulta contradictorio valorar algo tan multidimensional y complejo como el dolor con una escala unidimensional simple. En medicina humana se han desarrollado y validado escalas multidimensionales que incorporan cuestiones sobre el componente afectivo del dolor y su intensidad (componente sensorial) (Melzack 1975).

La Escala Compuesta de Medición del Dolor de Glasgow (Glasgow Composite Measuring Pain Scale, CMPS) es una escala basada en el comportamiento para valorar el dolor agudo en perros (Holton et al. 2001). Es un cuestionario estructurado que se completa por un observador siguiendo un protocolo estándar el cual incluye valoraciones del comportamiento espontáneo y provocado, interacciones con el animal y observaciones clínicas. Consta de siete categorías: comportamiento y respuesta hacia las personas, postura, movilidad, actividad, respuesta a la palpación, atención al área dolorosa y vocalización. En cada categoría hay unos ítems de los cuales el observador elige el que mejor describa el comportamiento del animal. A pesar de que se han desarrollado otras escalas compuestas (Morton & Griffiths 1985; Sanford et al. 1986; Dodman et al. 1992; Conzemius et al. 1997; Firth & Haldane 1999), la escala CMPS es única en el campo de la veterinaria ya que fue diseñada usando principios psicométricos, bien establecidos en medicina humana para la medición de elementos complejos e intangibles como la inteligencia, dolor o calidad de vida. Esta aproximación al diseño de una escala psicométrica conlleva y establece un procedimiento de selección de los ítems, construcción del cuestionario, pruebas de validación, sensibilidad y fiabilidad lo cual fue llevado a cabo por Morton y colaboradores en 2005. Hasta la fecha, esta escala está validada en perros y es de las más empleadas para valorar el dolor agudo postoperatorio en perros (Holton et al. 2001). Además, para facilitar su uso en un ambiente muy atareado como es la clínica diaria, es necesario que este cuestionario sea corto, simple y rápido de

INTRODUCCIÓN

completar. Reid y colaboradores desarrollaron en 2007 una forma simplificada de la CMPS (Short form of Glasgow Composite Measuring Pain Scale, SF-CMPS) que cumplía estas características y determinaron cual era la puntuación a la que se considera que un animal necesita tratamiento analgésico (Reid et al. 2007). La puntuación total de la escala es de 0 a 24 si la movilidad es posible, y de 0 a 20 si no es posible valorar movilidad. Si la puntuación del animal es ≥ 6 en el primer caso y ≥ 5 en el segundo, es necesario utilizar analgesia de rescate (ANEXO 1).

Otra de las escalas multidimensionales ampliamente utilizadas es la escala del dolor de la Universidad de Melbourne (University of Melbourne Pain Scale, UMPS). Se desarrolló como una escala multidimensional NRS para evaluar el dolor postoperatorio en perros basada en valorar el comportamiento y las variables fisiológicas (Firth & Haldane 1999). Comprende seis categorías derivadas de una revisión de la literatura sobre medición del dolor en perros: variables fisiológicas, respuestas a palpación, actividad, estado mental, postura y vocalización. El evaluador asigna un valor de la escala NRS a cada ítem tras observar al animal. Cada ítem tiene un valor ponderado, de manera que hay algunos que tienen más peso o importancia que otros en la valoración final. Esta escala es mucho más precisa que la SDS, NRS o VAS; y sus múltiples factores aumentan su especificidad y sensibilidad. Como desventaja, esta escala requiere conocimiento del comportamiento del animal antes de la anestesia y la cirugía. Además, los comportamientos y variables fisiológicas que engloba no han sido validadas y no sirven en caso de animales disfóricos o sedados (Ludovic & Sanchis-Mora 2016).

La Universidad de Colorado posee escalas específicas para evaluar el dolor tanto en perros como en gatos (Colorado State University Feline and Canine Acute Pain Scales). En esta escala el evaluador selecciona los descriptores más apropiados seleccionando unas casillas para dos componentes: psicológico/comportamental y

respuesta a palpación. Consta de un tercer componente, la rigidez corporal, que se valora con un SDS. Según las casillas seleccionadas y la valoración de la rigidez se obtiene una puntuación de 0 a 4. La analgesia del paciente debe ser revisada en caso de puntuaciones mayores de 2. La escala incluye unas figuras sobre las posturas del animal según el grado de dolor que ayudan al evaluador. Finalmente, también hay unos diagramas del cuerpo del animal para poder señalar en qué zonas el animal presenta dolor, tensión, o aumento de la temperatura. (Ludovic & Sanchis-Mora, 2016).

c. Dinamómetro de fuerza: umbral de estimulación mecánico en herida (Mechanical Wound Threshold)

En los sistemas de valoración multidimensionales siempre se incluye un apartado en el que se evalúa la sensibilidad de la herida mediante palpación manual. Existen diferentes dispositivos de estimulación tanto térmica como mecánica que se han probado con éxito en animales para la determinación del umbral de estimulación de una manera algo más objetiva (Nolan et al. 1987; Slingsby et al. 2001; Dixon et al. 2002; Robertson et al. 2003; Lascelles & Robertson 2004).

El umbral nociceptivo de estimulación mecánica es un sistema que se utiliza ampliamente en trabajos experimentales en muchas especies como roedores, perros, gatos, ovejas, vacas, caballos e incluso en la especie humana (Slingsby et al. 2001). En el trabajo realizado por Benito de la Víbora y colaboradores en 2008 utilizaron un dispositivo que consta de un sensor de presión unido a un vástago metálico que muestra en una pantalla la fuerza aplicada en la punta del vástago (dinamómetro de fuerza). La unidad de medida que utilizan es el Newton. Con este dispositivo se aplica presión en una zona cercana a la herida quirúrgica de forma progresiva hasta que el animal responde al estímulo. Se consideraba positiva la respuesta (final de aplicación de la fuerza y lectura

INTRODUCCIÓN

del valor) cuando el animal agitaba la cabeza, retiraba la extremidad afectada, encogía el abdomen, vocalizaba, se alejaba del dispositivo, o intentaba morderlo (Lascelles et al. 1998). La fuerza a la que se obtenía esta respuesta es el umbral de estimulación nociceptivo. Este último método es uno de los sistemas de valoración que hemos empleado en este trabajo.

Este método se ha utilizado para investigar la eficacia analgésica en animales de compañía presentando numerosas ventajas como son el de ser un método objetivo para medir el efecto farmacológico frente a un estímulo doloroso estandarizado, así como el de ser una técnica éticamente aceptable. Sin embargo, hay ciertos factores que pueden inducir a error y deben saberse para maximizar la calidad de los datos recogidos como: la temperatura ambiental, la temperatura de la piel o el nivel de distracción del animal pueden afectar a la medida. Hay que tener en cuenta las siguientes limitaciones (McKune et al. 2015):

- La técnica consiste en detectar el comportamiento último del animal frente a dicho estímulo aplicado que puede variar desde una ligera sacudida de la piel o a un movimiento total del cuerpo. Cuando se mide la respuesta del animal, es importante estandarizarla para reducir la variabilidad en los datos recogidos.
- Es difícil determinar con total seguridad que un cambio en el umbral obtenido se deba a una eficacia clínica del fármaco.
- Los datos obtenidos se alteran frente a la administración de un fármaco analgésico, por lo que no puede ser determinada la eficacia analgésica de diferentes fármacos administrados conjuntamente.
- Se puede dar el fenómeno de la sensibilización tras aplicar de forma repetida dicho test.

- Este método no permite la evaluación de los efectos antihiperalgésicos de fármacos como los AINEs a menos que haya un foco inflamatorio.

d. ¿Cada cuánto tiempo tenemos que evaluar a los pacientes?

El estado general del animal, la extensión de la cirugía y la duración de los fármacos analgésicos determinan la frecuencia de las evaluaciones. En general, deberían realizarse cada hora las primeras 4-6 horas tras la cirugía, comprobando que el animal se ha recuperado de la anestesia, presenta signos vitales estables y parece tranquilo. Los animales críticos requieren de unas evaluaciones más frecuentes hasta su completa estabilización. En aquellos pacientes que responden a la terapia analgésica, la duración aproximada del efecto analgésico del fármaco ayuda a determinar la frecuencia de las evaluaciones. Unas observaciones continuas sin molestar al animal junto con otras en las que haya una observación interactiva (abrir jaula, palpar herida, etc.) proporcionan una información más completa que la mera observación ocasional del animal a distancia. Aunque en una situación clínica diaria las observaciones continuas no sean prácticas, en general, a mayor frecuencia de observaciones, mayor probabilidad de detectar signos de dolor en el animal (Hellyer et al. 2007).

1.3. Tratamiento del dolor perioperatorio

1.3.1. Morbilidad asociada al dolor no tratado:

El alivio del dolor perioperatorio es esencial para mejorar la recuperación y el confort del paciente quirúrgico (Bonnet & Marret 2005; Wagner et al. 2008). Se ha comprobado que el dolor postoperatorio produce efectos indeseables como pérdida de apetito, automutilaciones, respuestas fisiológicas maladaptativas (retraso en la

INTRODUCCIÓN

cicatrización, predisposición a infecciones) o comportamientos agresivos que van a retrasar el periodo de recuperación (Mathews 2000).

Además, el dolor agudo va a desencadenar una respuesta de estrés neuroendocrina proporcional a la intensidad del dolor. La activación simpática que se desencadena va a aumentar el tono simpático visceral y la liberación de catecolaminas por parte de la médula adrenal dando lugar a una serie de efectos sistémicos (Tabla 1) (Salazar Nussio et al. 2014).

Para evitar todos estos efectos perjudiciales, el uso de analgésicos de acción prolongada es esencial junto a la evaluación de sus efectos en el paciente, que pueden variar particularmente durante las primeras 24 horas (Pascoe 2000).

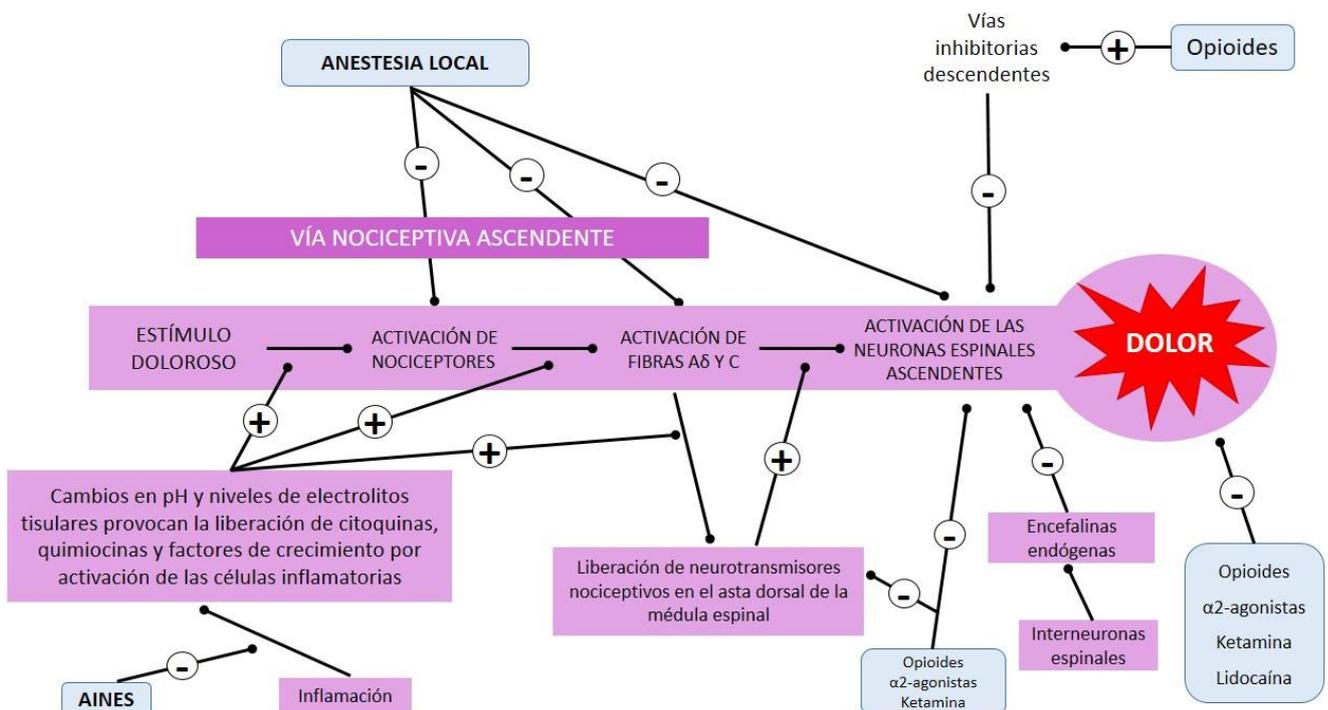
Tabla 1. Efectos sistémicos del dolor no tratado. Fuente: Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales (Salazar-Nussio et al., 2014).

Efectos sistémicos del dolor no tratado en pequeños animales	
SISTEMA	EFEECTO
Cardiovascular	Taquicardia, hipertensión e irritabilidad del miocardio.
Respiratorio	Atelectasia, hipoventilación e hipoxemia.
Hematológico	Hipercoagulabilidad, aumento de la adhesión de las plaquetas y disminución fibrinolisis.
Inmunitario	Leucocitosis con linfopenia.
Gastrointestinal	Íleo, aumento de la secreción gástrica y ulceración por estrés.
Endocrino	Aumento de las hormonas catabólicas y disminución de las anabólicas.
Urinario	Retención urinaria

INTRODUCCIÓN

La administración de opioides y el bloqueo de nervios periféricos y centrales con anestésicos locales han sido el principal recurso de las estrategias analgésicas contra el dolor. Sin embargo, estas técnicas tienen sus limitaciones y efectos secundarios. Combinar estos métodos con la administración de AINES mejora en gran medida la eficacia del manejo del dolor postoperatorio. Se han publicado diversos estudios sobre el empleo de AINES para el control del dolor postoperatorio tanto en medicina humana (Iohom et al. 2002; Liu et al. 2012) como en veterinaria (Leece et al. 2005; Grandemange et al. 2013; Gruet et al. 2013; Morgaz et al. 2013), en los cuales se han obtenido resultados satisfactorios en cuanto a la eficacia de los mismos.

Ilustración 3. Modulación de la señal dolorosa. Adaptado de: Driessen, B., Zarucco, L. Pain: from diagnosis to effective treatment. Clinical techniques in Equine Practice, 2007.



1.3.2. Tratamiento farmacológico del dolor

Los fármacos han sido siempre la piedra angular y con frecuencia la primera línea terapéutica de intervención para tratar exitosamente pacientes con dolor (Victoria et al. 2013) (Ilustración 3).

i. Analgésicos no tradicionales o adyuvantes

1. Agonistas de los receptores α -2 adrenérgicos

Los α -2 agonistas tienen un amplio rango de efectos en el organismo, incluyendo efectos analgésicos, cardiovasculares, respiratorios, endocrinos, gastrointestinales y urogenitales. El SNC es el principal sitio de acción analgésica. La xylacina, detomidina, romifidina, medetomidina y dexmedetomidina se encuentran disponibles para su uso en medicina veterinaria y se ha comprobado su potencial analgésico en diferentes especies animales (Murrell & Hellebrekers 2005; Kästner 2006; Meyer et al. 2007; Slingsby et al. 2009; Valverde 2010).

Lugar de acción

Los receptores α_2 adrenérgicos están localizados en el sistema nervioso simpático (Paalzow 1974) a nivel periférico (Fehrenbacher et al. 2009), en la médula espinal (Ishii et al. 2008) y en regiones supraespinales (Guo et al. 1996). Los α -2 agonistas producen antinocicepción actuando tanto en el terminal presináptico de la neurona primaria aferente como por inhibición directa de las neuronas de la medula espinal. Su infiltración local también produce analgesia (Dogrul et al. 2006).

Receptores α -2 adrenérgicos

Los receptores α -2 adrenérgicos han sido descritos usando diferentes esquemas de clasificación: pre-postsinápticos, activadores o inhibidores y también según su respuesta a la administración del fármaco.

Los receptores α -2 adrenérgicos pueden ser clasificados en los siguientes subtipos: α -2a, α -2b y α -2c. Aparentemente el mecanismo de acción analgésico está mediado por activación de la proteína G de los canales de potasio de los subtipos α -2a y α -2c. La actividad de los receptores α -2a es dependiente del voltaje (Ishii et al. 2008; Kohli et al. 2010; Rinne et al. 2013). Hay una alta concentración de receptores α -2a en el asta dorsal de la médula espinal, donde la mayoría del efecto analgésico es modulado. La dexmedetomidina actúa sobre los receptores α -2a (Nazarian et al. 2008), aunque tiene mucha más afinidad por los otros subtipos de receptores (MacDonald et al. 1997). Además de la sinergia que se da entre los diferentes tipos de fármacos (definida como aumento de la eficacia de un fármaco cuando se administra junto a otro), los agonistas de los receptores α -2a y α -2c adrenérgicos son también sinérgicos entre sí (Graham et al. 2000). También existe sinergia entre aquellas drogas que actúan sobre un mismo subtipo de receptor (Fairbanks et al. 2009).

Receptores alternativos y sinergia

Es posible que los agonistas α_2 adrenérgicos también actúen sobre receptores cannabinoides para producir antinocicepción, además hay evidencias de que en ratones existe sinergia entre estos, los receptores μ de los opioides, y los receptores de cannabinoides (Tham et al. 2005; Khodayar et al. 2006). Hay trabajos que sugieren que también tienen efectos sobre los receptores muscarínicos en la médula espinal, produciendo analgesia en casos de dolor neuropático (Kimura et al. 2012). Por último,

existen trabajos que demuestran que los agonistas α_2 adrenérgicos incrementan la analgesia producida por opioides en diferentes especies de animales de compañía (Tranquilli et al. 1983; Valtolina et al. 2009; Slingsby et al. 2010).

2. Antagonistas de los receptores N-Methyl-D-Aspartato (NDMA)

La activación de los receptores NDMA tienen un papel fundamental en el proceso de señalización nociceptiva y como consecuencia, sus antagonistas son muy efectivos a la hora de alterar la transmisión del dolor. La ketamina ha recorrido toda la gama de aplicaciones de modulación del dolor, con trabajos que la evalúan en el dolor agudo, crónico, por quemaduras, dolor cancerígeno y neuropático (White et al. 1982; Elia & Tramèr 2005; Bell 2009; Kosharsky et al. 2013; Leppert 2013). Aunque la efectividad de la ketamina para tratar el dolor agudo es cuestionable según algunos estudios experimentales, hay suficiente evidencia clínica que apoya su uso en fenómenos de hiperalgesia tras un daño tisular (Wagner et al. 2002).

La ketamina puede ser útil como adyuvante ya que produce una reducción significativa de la cantidad de opioides que un paciente necesita para el manejo del dolor. Además, su acción antagonista de receptores NMDA puede contrarrestar la hiperalgesia inducida por opioides (Van Elstraete et al. 2005; Minville et al. 2010).

Sitio de acción y función de los receptores NMDA

La ketamina parece tener efectos periféricos, dentro del asta dorsal de la médula espinal (Song & Zhao 1993), y zonas supraespinales como en el sistema límbico y regiones talamocorticales (Duncan et al. 1998). También hay receptores NMDA en las neuronas aferentes secundarias (postsinápticamente).

Los receptores se encuentran normalmente ligados a canales de múltiples iones (calcio, potasio y sodio) que normalmente se encuentran bloqueados por el magnesio

INTRODUCCIÓN

impidiendo el paso de iones. El glutamato y la glicina activan el canal en asociación a un estímulo nociceptivo, activando otros mensajeros secundarios, procesos enzimáticos y generando óxido nítrico entre otras sustancias que resultan en sensibilización central y aumento de la sensibilidad neuronal. Los antagonistas de los receptores NMDA se unen al receptor antagonizando el efecto de los neurotransmisores excitadores (McKune et al. 2015).

Efecto antinociceptivo de los antagonistas de los receptores NMDA

Además de la inhibición de los receptores NMDA, no se puede excluir que también tengan efecto sobre los receptores κ de los opioides. Los canales de iones de Na^+ y de Ca^{2+} del asta dorsal de la médula espinal también son bloqueados cuando se administran unas concentraciones clínicamente elevadas de ketamina administrada intratecalmente (Schnoebel et al. 2005), lo cual explica su eficacia analgésica cuando se administra vía epidural (DeRossi et al. 2011). Otra de las vías sobre las que actúan los antagonistas de los receptores NMDA son los canales de potasio sensibles al ATP (KATP), que se activan mediante un incremento del guanosin monofosfato cíclico (CGMP) a través del óxido nítrico (NO). La estimulación de las vías del NO/CGMP/KATP está implicada como uno de los mecanismos moleculares responsables de los efectos antinociceptivos periféricos que ofrece la ketamina (Romero & Duarte 2013). Por último, la ketamina puede reducir la inflamación a través de la supresión de la producción de mediadores inflamatorios de los neutrófilos, reducción de la síntesis de citoquinas y alteración del reclutamiento de células inflamatorias (Loix et al. 2011).

ii. Analgésicos tradicionales

1. Anestésicos locales

Son los únicos analgésicos que previenen la transmisión nociceptiva. Son tan efectivos que algunos bloqueos pueden sustituir a la sedación o a la anestesia general para ciertos procedimientos (Campoy et al. 2012). Son analgésicos porque bloquean de forma reversible la conducción neuronal, evitando la transmisión del estímulo nociceptivo hacia la médula espinal y el cerebro. Además, la lidocaína produce un efecto antiinflamatorio dosis-dependiente protegiendo la barrera endotelial y actuando directamente sobre ciertos mediadores inflamatorios (Joo et al. 2011). Parece que también alteran todas las fases de la migración de los leucocitos a los tejidos inflamados, reduciendo la formación de radicales libres (Swanton & Shorten 2003).

Además de su administración local, se ha estudiado su aplicación sistémica. Se ha demostrado que su administración sistémica disminuye la concentración alveolar mínima de agentes anestésicos inhalatorios en muchas especies, sugiriendo cierto papel en la modulación de los estímulos nociceptivos. En el estudio realizado por Smith y colaboradores en 2004, determinaron que su uso intraoperatorio por vía intravenosa fue similar al proporcionado por la morfina en cirugía ocular en perros. Otros autores compararon su efecto con el de meloxicam en perras sometidas a ovariectomía, demostrando una eficacia similar para tratar el dolor quirúrgico (Tsai et al. 2013).

Canales de Sodio (Na^+)

La membrana neuronal tiene un potencial de reposo que se mantiene gracias a la acción de la bomba de sodio/potasio (Na^+/K^+) que transporta Na^+ fuera de la célula y K^+ dentro de ella. Los estímulos nociceptivos provocan la apertura de canales de voltaje que permiten una entrada masiva de Na^+ a la célula que resulta en despolarización y

propagación del potencial de acción. Los anestésicos locales bloquean los canales de sodio, afectando exclusivamente al flujo de entrada de sodio. Si el bloqueo es extensivo, el potencial de acción no se generará. Estos fármacos parecen también tener efectos sobre otros canales iónicos (Ca^{+2} y K^{+}) e incluso sobre receptores acoplados a proteína G, aunque todavía se desconoce su importancia clínica (Martínez Taboada 2013).

2. Opioides

El término opiáceo se refiere a fármacos derivados del opio o la tebaína (derivado del opio), entre los cuales se incluyen la morfina, codeína, y otros derivados semisintéticos. Opiode es un término general que se refiere a cualquier sustancia natural, semisintética o sintética con una actividad similar a la de la morfina (Kerr 2007).

Farmacología

La morfina es un alcaloide natural que se extrae de las semillas de la amapola del opio (*Papaver somniferum*). Extraer la morfina de este recurso no es rentable económicamente ya que es un proceso costoso y complejo, por lo que la mayoría de los opioides son derivados de la morfina. Hay una diferencia considerable entre la liposolubilidad de los distintos opioides. En general, los opioides más liposolubles, como el fentanilo, tienen un periodo de acción más corto que aquellos más hidrofílicos como la morfina. Todos los opioides excepto el remifentanilo y sus derivados (los cuales son metabolizados en sangre por esterasas plasmáticas) son metabolizados en el hígado antes de su excreción y los metabolitos poseen propiedades analgésicas. El aclaramiento depende fundamentalmente del flujo sanguíneo hepático más que de la actividad intrínseca de las enzimas hepáticas (Kerr 2007).

La mayoría se absorben bien tras su administración intramuscular. La vía intravenosa es también posible, sin embargo, algunos de los opioides pueden causar

INTRODUCCIÓN

degranulación de mastocitos, liberación de histamina y un descenso considerable en la presión arterial. La morfina puede administrarse vía intravenosa de forma lenta con mínimos efectos hemodinámicos, pero la petidina (meperidina) nunca debe ser administrada de forma intravenosa. En cuanto a su administración subcutánea, no es recomendable ya que la duración del efecto y la eficacia son poco fiables. Aunque la mayoría se absorben bien intestinalmente, pocos son efectivos por esta vía ya que son extensamente metabolizados a su paso por el hígado. La vía transdérmica mediante parches es otra opción válida para aplicar fentanilo, siendo particularmente útil en pacientes que necesiten la administración de opioides durante un período de tiempo prolongado (Kerr 2007).

Mecanismo de acción

El efecto analgésico de los opioides resulta de su actividad en los receptores situados tanto en el SNC como en los ganglios periféricos y terminaciones nerviosas. Existen fundamentalmente 3 tipos de receptores de opioides: mu (μ o MOP), delta (δ o DOP) y kappa (κ o KOP). Recientemente se ha descubierto el receptor del péptido nociceptina/orfanina FQ (NOP), aunque no se une a sus ligandos con una alta afinidad y su papel en la analgesia aún no ha sido bien definido (Meunier et al. 1995; Reinscheid et al. 1995).

Los receptores μ , κ y δ difieren en sus propiedades de unión, funcionalidad y distribución. Mu y delta se localizan ambos en la médula espinal y en regiones supraespinales, mientras que los kappa se encuentran fundamentalmente en la medula espinal. Todos los receptores se encuentran ligados a proteínas G que inhiben la adenil ciclasa, disminuyendo la conductancia de los canales de voltaje de Ca^+ y/o abriendo interiormente los canales de K^+ . Como resultado hay una disminución de la actividad

INTRODUCCIÓN

neuronal, la liberación de neurotransmisores se reduce y la membrana postsináptica se hiperpolariza disminuyendo la propagación del potencial de acción del estímulo nociceptivo.

Los fármacos que actúan sobre estos receptores se clasifican en:

- Agonistas: tienen gran afinidad y actividad intrínseca por μ . Son la morfina, petidina, hidromorfona, metadona, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo, remifentanilo y codeína. El tramadol es un agonista débil de μ .
- Agonistas parciales: no tienen una actividad intrínseca completa en el receptor μ . La buprenorfina es un agonista parcial.
- Agonistas-antagonistas: actúan como agonistas de unos receptores y antagonistas de otros. Su afinidad y actividad intrínseca en el receptor es variable. El butorfanol es un agonista de κ y antagonista de μ .
- Antagonistas: revierten los efectos en los receptores μ y κ dada su alta afinidad y su baja actividad intrínseca. Entre ellos destaca la naloxona.

Efecto analgésico

En general se considera que los opioides son más efectivos contra el dolor continuo y sordo (el transmitido por las fibras C) que contra el punzante o intermitente (transmitido por las fibras A δ), aunque comúnmente son empleados para reducir todo tipo de dolor. Dentro del SNC, los opioides actúan específicamente sobre los nervios que se originan en los nociceptores, y no tienen efecto sobre los del tacto, presión o propiocepción.

Los diferentes tipos de opioides producen patrones de analgesia característicos debido en parte a las diferencias en la afinidad por el receptor y la distribución de los receptores. En general, los agonistas de μ son los que producen una analgesia más

INTRODUCCIÓN

profunda y se recomienda su utilización para el control del dolor moderado a severo y para la disminución de los requerimientos anestésicos. Los agonistas parciales y los agonistas antagonistas se recomiendan para el tratamiento de dolor medio a moderado y para procedimientos menores. Estos fármacos tienen efecto techo de manera que aumentar su dosis no aumenta su efecto llegado a cierto nivel (Kerr 2007).

Efectos sobre el SNC

Los opioides producen típicamente sedación dosis dependiente cuando se administran solos, pero pueden producir una sedación aún más profunda cuando se administran junto a otros sedantes como las fenotiacinas o agonistas α_2 adrenérgicos. Sin embargo, si se administran altas dosis o a una velocidad elevada vía intravenosa pueden producir excitación. Algunas especies como el caballo y el gato (Sturtevant & Drill 1957; Pascoe et al. 1991; Steffey et al. 2003) parecen sufrir más efectos excitadores y disfóricos que otras como el perro y el cerdo.

Su administración rápida va a producir una concentración plasmática inicial muy elevada, incluso a las dosis indicadas, lo cual puede producir excitación en cualquier especie. Normalmente esta excitación es transitoria y desaparece en minutos. Sin embargo, hay casos en los que se ha descrito que la disforia puede permanecer durante horas y puede inducir hipersensibilidad, autolesiones, ataxia y vocalización (Kukanich & Wiese 2015).

Efectos respiratorios

Los opioides causan depresión respiratoria dosis dependiente en la mayoría de las especies, aunque en animales conscientes normalmente se estabiliza a un nivel en el que no es necesario intervenir. Bajo anestesia, los opioides contribuyen a la depresión respiratoria que causan otros agentes (como los anestésicos inhalatorios). La depresión

INTRODUCCIÓN

respiratoria se caracteriza por un aumento de la presión parcial de CO₂ y es mediada principalmente por los receptores μ supraespinales del centro respiratorio. La administración de opioides a las dosis recomendadas en clínica normalmente produce efectos menores en los pacientes veterinarios y raramente resultan en complicaciones graves en animales sanos (Campbell et al. 2003; Grimm et al. 2005; Maiante et al. 2009; Wunsch et al. 2010).

Efecto antitusivo

Los opioides producen su efecto antitusivo actuando directamente sobre el centro de la tos en la médula oblongada por su acción sobre los receptores μ y κ . Clínicamente se puede observar este efecto, por ejemplo, en una mayor tolerancia a la intubación endotraqueal (KuKanich & Wiese 2015).

Efectos cardiovasculares

A las dosis analgésicas, especialmente los agonistas puros de μ , disminuyen la frecuencia cardíaca como consecuencia de un aumento del tono vagal. En caso de producir bradicardia, esta responde a la administración de anticolinérgicos. La administración de agonistas de μ o κ de forma intravenosa rápida puede provocar una bradicardia severa. Normalmente sus efectos sobre la presión sanguínea son mínimos si se usan las dosis y vías recomendadas (Kerr 2007).

Efectos gastrointestinales

Los efectos de los opioides sobre el vómito y la defecación van a variar dependiendo del opioide, vía de administración y dosis. En perros con ausencia de dolor, la presencia de vómitos y defecación es común tras la administración de morfina e hidromorfona (Wilson et al. 2007; KuKanich & Papich 2009). Sin embargo, cuando se administran a perros con dolor o de forma postoperatoria, estos efectos no se observan.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que los opioides producen una disminución en el tiempo de vaciado gástrico y en la motilidad propulsiva, por tanto es de esperar un aumento del tiempo del tránsito intestinal tras su administración (Kerr 2007).

Efectos oculares

Los efectos oculares varían según la especie. En perros van a producir miosis debido a un incremento en el tono parasimpático de las neuronas que salen del núcleo de Edinger-Westphal, las cuales inervan el músculo esfínter pupilar (Lee & Wang 1975). En gatos y caballos, sin embargo, aunque el mecanismo no se conoce en profundidad, van a producir midriasis, en parte debido a un aumento de las catecolaminas circulantes y en parte por efecto sobre el núcleo de Edinger-Westphal (Wallenstein & Wang 1979; Sharpe & Pickworth 1985).

Efectos urinarios

Los agonistas de μ aumentan el tono del esfínter uretral e inhiben el reflejo de vaciado. Cuando se usan en pacientes anestesiados es conveniente monitorizar el tono de la vejiga y su tamaño, y vaciar la vejiga antes de la recuperación anestésica (Kerr 2007).

Termorregulación

En perros los opioides van a afectar al centro termorregulador causando jadeo. Si se administran perioperatoriamente es común observar una disminución de la temperatura corporal (Monteiro et al. 2008). En gatos la hipertermia postoperatoria es un efecto adverso poco común tras la administración de opioides (Gellasch et al. 2002; Niedfeldt & Robertson 2006; Posner et al. 2010). Aparentemente la hipertermia es dosis dependiente.

Efectos sobre la concentración alveolar mínima (CAM) de anestésicos inhalatorios

Los opioides son capaces de reducir la CAM de los anestésicos inhalatorios. Normalmente los agonistas puros de μ son los que producen un efecto de mayor magnitud comparado con los agonistas parciales o los agonistas-antagonistas (Ilkiw et al. 2002). Esta reducción de la CAM es dosis dependiente, aunque tiene un efecto techo (Michelsen et al. 1996; Glass et al. 1997; Machado et al. 2006; Monteiro et al. 2010).

a. Opioides empleados en preanestesia

Morfina

Tiene una alta afinidad por los receptores μ y una afinidad media por κ y δ . Relativamente hidrofílica comparada con otros agonistas puros de μ más potentes. La duración de su efecto analgésico es aproximadamente de 2 a 6 horas en perros y gatos a dosis de 0,1 a 1 mg/kg. También se puede administrar en infusión continua bien sola o en administración con otros analgésicos como lidocaína o ketamina (Muir et al. 2003).

Petidina (Meperidina)

Es un agonista sintético de μ y κ con efecto antiespasmódico. Sólo debe ser administrada vía intramuscular, porque vía intravenosa produce una hipotensión dosis dependiente debido a la liberación masiva de histamina (Flake et al. 1987). No es tan eficaz como la morfina, y dado su corta duración de acción se recomienda sólo para procedimientos que no sean muy agresivos (Slingsby & Waterman-Pearson 2001; Millette et al. 2008).

Metadona

La metadona es un agonista puro de μ sintético con una potencia analgésica similar a la morfina, pero con una mayor duración de acción en perros (Ingvast-Larsson

INTRODUCCIÓN

et al. 2010). Está disponible como mezcla racémica o como su enantiómero-L. El enantiómero-D es analgésico, pero no activa los receptores de los opioides, por ello no se considera un opioide. También es antagonista de los receptores NDMA e inhibe la recaptación de serotonina y de noradrenalina (Codd et al. 1995), lo cual puede ser ventajoso para el tratamiento de dolor crónico y neuropático. Se puede administrar vía intravenosa, intramuscular y subcutánea tanto en perros como en gatos.

La metadona tienen una vida media de 3.9 ± 1 horas tras su administración IV en perros sanos (Ingvast-Larsson et al. 2010). Estos autores han observado cierta disforia en perros tras la administración de 0,4 mg/kg, no observando vómito en ningún animal. Otros autores han descrito jadeo y defecación como efectos secundarios en perros, pero tampoco vómito (Kukanich & Borum 2008). La metadona es rápidamente metabolizada por hígado con una pequeña fracción excretada en bilis y orina (Garrett et al. 1985). La biodisponibilidad oral es pobre en perros (Kukanich et al. 2005).

La metadona es un analgésico efectivo cuando se usa de forma preoperatoria tanto para procedimientos de cirugía de tejidos blandos como para procedimientos ortopédicos. En perros su potencia analgésica es similar a la de la morfina y superior a la buprenorfina. Cuando se combina con sedantes, como con acepromacina, produce una sedación similar a la de la morfina, sin embargo sola, produce una sedación mínima (Monteiro et al. 2008). Rara vez produce emesis, por tanto, es útil en aquellos casos donde no interesa que los pacientes vomiten (Maiante et al. 2009; Ingvast-Larsson et al. 2010). A una dosis de 0,1 a 0,5 mg/kg presenta una duración entre 4 y 8 horas (Kerr, 2016).

b. Opioides empleados durante el periodo intraoperatorio

Fentanilo

Agonista puro de μ sintético con mucha más potencia que la morfina. Se puede administrar vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o transdérmica a través de parches. Por vía intravenosa, tiene un inicio de acción rápido (1-2 minutos) y una corta duración (20-30 minutos en el perro). Puede administrarse en forma de bolo (2-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) para controlar un dolor intenso y agudo o bien en infusión continua (2-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) (Kerr 2007).

Sufentanilo/alfentanilo/remifentanilo

Son potentes derivados del fentanilo de acción corta. Debido a su corta duración de acción se administran en forma de infusión para proporcionar analgesia durante la anestesia general. Son potentes depresores respiratorios y su uso intraoperatorio suele requerir ventilación mecánica. El remifentanilo es un derivado del fentanilo con metabolismo extrahepático por esterasas plasmáticas. Tiene una vida media muy corta (6 minutos) y es el analgésico intraoperatorio ideal en animales con algún déficit a nivel hepático ya que tiene una eliminación predecible y consistente (Hoke et al. 1997). Es necesario administrarlo en infusión continua para proporcionar un nivel adecuado de analgesia debido a su corta vida media.

c. Opioides empleados en el postoperatorio inmediato

Durante el periodo postoperatorio inmediato (24 -48 horas según el tipo de intervención), la metadona y la morfina son fármacos que se utilizan frecuentemente a las dosis anteriormente citadas. En determinados casos también se pueden utilizar infusiones continuas de opioides, por ejemplo, de fentanilo (Gutierrez-Blanco et al. 2015) durante el postoperatorio. Además de en infusión continua, el fentanilo puede administrarse en

INTRODUCCIÓN

parches vía transdérmica. Estos parches se pegan en la piel del animal tras haberla rasurado. El ratio de absorción de fentanilo depende del área de contacto con el parche, por ello existen diferentes tamaños de parche según el peso del animal. La dosis recomendada es de 4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ para esta vía de administración (Kyles et al. 1996; Lee et al. 2000). Para este fármaco, también existe una solución transdérmica disponible que se aplica en la zona interescapular (Recuvyra[®]) formulada en una preparación “*depot*”, la cual se va a absorber alcanzando el pico plasmático a la hora de la administración y proporcionando una concentración plasmática terapéutica hasta 4 días después de su aplicación (Freise et al. 2012a; Freise et al. 2012b). Tanto en los parches como en el “*spot on*” transdérmico, es necesario tomar precauciones para que las personas en contacto con el animal no reciban parte del fármaco de manera accidental (Kerr 2007). En la actualidad, la presentación comercial en “*spot on*” ha sido retirada del mercado español.

d. Opioides empleados en el postoperatorio no inmediato

Buprenorfina

La buprenorfina se clasifica como un agonista parcial con alta afinidad sobre μ y un antagonista débil de κ . Por ello, necesita ocupar una mayor fracción de receptores μ funcionales para producir una respuesta de igual magnitud que un agonista puro. Esta alta afinidad por los receptores significa que es capaz de desplazar a la morfina de los receptores μ y que para revertir sus efectos con naloxona se necesitan dosis más altas de la misma. Se puede administrar intravenosa, intramuscular y subcutánea, aunque la vía subcutánea es menos eficaz en gatos (Giordano et al. 2010; Steagall et al. 2013). La dosis de buprenorfina es de 0,01 a 0,03 mg/kg en perros y su duración es de 4 a 12 horas (Kerr 2007).

Tramadol

Está considerado como un opioide de acción central atípico. Su efecto analgésico se produce al interactuar sobre los receptores μ , ejerciendo también efecto analgésico sus metabolitos. Inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, lo cual puede contribuir a una disminución de la transmisión nociceptiva a nivel de la médula espinal. También tiene efecto antagonista sobre los receptores muscarínicos M_1 . Se comercializa tanto en formulación oral como parenteral. La dosis oral es de 3 a 10 mg/kg e inyectable de 1-4 mg/kg con una duración de 6 a 8 horas (Kerr 2007).

d. Opioides empleados para procedimientos menores y poco dolorosos

Butorfanol

Es agonista de los receptores κ y antagonista de alta afinidad de los receptores μ . Considerado eficaz para el tratamiento del dolor visceral medio a moderado en procedimientos menores. La duración de su efecto tanto en perros como en gatos es de 30 a 120 minutos tras su administración intravenosa (Houghton et al. 1991; Lascelles & Robertson 2004).

La literatura sugiere que cuando se usa como único agente analgésico en perros, no proporciona una analgesia efectiva comparado con los agonistas puros de μ o incluso con los AINES. En un estudio se evaluó la eficacia analgésica proporcionada por el butorfanol a 0,4 mg/kg en perros sometidos a una laparotomía, llegando a ser insuficiente en la mitad de los perros tratados (Mathews et al. 2001).

Produce una sedación media y es un antitusivo efectivo. Por ello es útil en premedicación para pacientes a los que se les va a explorar la vía aérea o que se vayan a someter a broncoscopia. No produce contracción del píloro como los agonistas puros de μ , por tanto, también es útil en endoscopias duodenales. Puede ser utilizado para revertir

INTRODUCCIÓN

los efectos de los agonistas puros de μ sobre estos receptores (Dyson et al. 1990; McCrackin et al. 1994), pero manteniendo analgesia a través de los κ . La dosis en perros es de 0,2 -0,4 mg/kg con una duración de 1,5 a 2 horas. Se puede administrar en infusión continua a dosis de 0,1-0,2 mg/kg/h. (Kerr 2007).

e. Antagonistas de los opioides

Naloxona

Considerado un antagonista de los receptores μ y κ . Se usa para revertir los efectos de los agonistas y los agonistas-antagonistas debido a su alta afinidad por ambos receptores (κ y μ). Sin embargo, para revertir los efectos de la buprenorfina son necesarias dosis altas (30 μ g/kg) ya que la afinidad de ésta por los receptores es mayor. La dosis de naloxona es de 0,002-0,04 mg/kg y la duración de acción de 30-60 minutos. (Kerr 2007).

Naltrexona

Antagonista de los receptores μ , κ y δ . Utilizada normalmente para revertir los efectos del carfentanilo en animales salvajes. Tiene una duración de acción mayor que la de la naloxona, lo cual la hace idónea para animales en los que no se pueden repetir las dosis (animales de zoológico o salvajes). Existe poca información sobre su uso en animales de compañía y su dosis ha sido recientemente descrita en gatos (Pypendop et al. 2011).

1.4. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los AINES se encuentran entre los fármacos más utilizados en todas las especies animales. Tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Además, al no estar sometidos a control legal a diferencia de los opioides, pueden prescribirse y dispensarse

fácilmente. Existen múltiples vías de administración y presentaciones, desde la oral en forma de jarabes, tabletas, comprimidos, hasta soluciones inyectables para administración subcutánea o intravenosa (Papich & Messenger 2015).

1.4.1. Mecanismo de acción y farmacología

Metabolismo del ácido araquidónico

El ácido araquidónico es un ácido graso de 20 átomos de carbono que predomina en la membrana fosfolipídica de las células. Este ácido graso es liberado de la membrana por la acción de la enzima fosfolipasa A₂. Los productos que se derivan de su biotransformación se denominan eicosanoides porque tienen 20 átomos de carbono (del griego *eikosi*: 20). La mayoría del ácido se recicla hacia la membrana celular, pero en caso de algún estímulo (por ejemplo, un daño), es metabolizado por las enzimas ciclooxigenasas (COX) y lipo-oxigenasas (LOX) para formar varios eicosanoides con funciones en la homeostasis y en la enfermedad. Los prostanooides son eicosanoides sintetizados vía las enzimas COX, entre los que se encuentran las diferentes prostaglandinas (PGD₂, PGF_{2α} y PGE₂), prostaciclina (PGI₂) y tromboxano. Estos productos actúan vía proteínas G para generar respuestas inflamatorias e inmunológicas y también son responsables de importantes funciones fisiológicas. Los productos generados por la LOX, son los leucotrienos, que también son responsables de la inflamación pero no son inhibidos por los fármacos tradicionales incluidos los AINES (Papich & Messenger 2015).

El mecanismo de acción de los AINES consiste en inhibir la acción de las COX alterando la producción de prostanooides (Vane & Botting 1995). Existen dos isoformas de la enzima COX responsables de la síntesis de prostanooides. La COX₁, descrita como

INTRODUCCIÓN

una enzima constitutiva expresada en los diferentes tejidos, la cual sintetiza prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos responsables de las funciones fisiológicas normales; y la COX₂, que es inducible y sintetizada por macrófagos y células inflamatorias tras la estimulación por citoquinas y otros mediadores de la inflamación (Laneuville et al. 1994; Smith et al. 1994). En 2002 se descubrió otra isoforma de la enzima, la COX₃, que sólo ha sido identificada en el cerebro del perro, del humano, y en el corazón. Se cree que el mecanismo de acción del paracetamol es la inhibición de esta enzima (Chandrasekharan et al. 2002; Davies et al. 2004).

Hoy en día, la explicación comentada anteriormente sobre la función de estas enzimas, queda muy simplista. Se sabe que COX₁ también tiene implicación en fenómenos inflamatorios y que COX₂ también sintetiza productos importantes para la homeostasis. Existe un solapamiento de las funciones de estas enzimas dependiendo del órgano o de las células en las que estén (Bertolini et al. 2001). Por tanto, los fármacos que inhiben estas enzimas pueden ser efectivos y/o dañinos independientemente de que sean selectivos sobre la acción de una u otra enzima. A pesar de ello, los AINES de más reciente desarrollo se han centrado en la inhibición de la COX₂ con el objetivo de producir analgesia y disminuir la inflamación preservando las funciones de la COX₁ y así no inhibir la producción de prostanoídeos fisiológicos importantes en diferentes tejidos (Papich & Messenger 2015).

Otros posibles mecanismos de acción

Aunque la inhibición de la síntesis de prostaglandinas es el principal mecanismo de acción reconocido de los AINES, existen otras posibles vías que deben explicar sus efectos. Estas vías no han sido reconocidas internacionalmente, pero merecen cierta consideración. Algunos AINES, incluyendo los salicilatos, inhiben el factor nuclear

kappa-B (NF- κ B) el cual promueve la síntesis de otros mediadores inflamatorios (Papich & Messenger 2015).

Actualmente, no existe un consenso internacional sobre cuál es el mecanismo de acción del carprofeno en perros, ya que existe evidencia de que inhibe las prostaglandinas *in vitro*, pero no muestra el mismo efecto *in vivo* en perros (McKellar et al. 1990; McKellar et al. 1994; Ricketts et al. 1998). En otro estudio, los investigadores fueron incapaces de encontrar actividad inhibitoria frente a COX₁ y COX₂ (Bryant et al. 2003) sugiriendo un mecanismo de acción central u otras vías de acción. Hay un estudio reciente que demostró que el carprofeno disminuye significativamente la PGE₂ en la zona de inflamación en el perro, lo cual podría indicar que el carprofeno actúa sobre la COX₂ (Messenger et al. 2016).

Inhibición de COX₁/COX₂

La selectividad de un AINE hacia una enzima u otra se expresa como el ratio de inhibición COX₁:COX₂. Este ratio se deriva de estudios en los cuales el efecto inhibitorio, que se define como la concentración inhibitoria para inhibir el 50% de la actividad (IC₅₀), se mide en células que son capaces de expresar los productos de estas enzimas. En el ensayo en sangre entera, la fuente de los productos de COX₁ (tromboxanos) son las plaquetas y la de los de COX₂ (PGE₂) son los leucocitos. El ratio se expresa como COX₁[IC₅₀]:COX₂[IC₅₀], y mientras mayor sea su valor por encima de 1,0, mayor es la selectividad por COX₂ (Pairet & van Ryn 1998).

Aquellos fármacos con un mayor ratio, son inhibidores selectivos de COX₂, y con frecuencia son conocidos como los “coxibs”. Entre los productos veterinarios de este grupo se encuentran el firocoxib, deracoxib, robenacoxib y marbacoxib. El carprofeno y el meloxicam son considerados preferentemente COX₂. El ketoprofeno es no selectivo y

INTRODUCCIÓN

el etodolaco es preferentemente no selectivo. Aunque el ratio IC_{50} es el que se utiliza normalmente para determinar la selectividad (Lees et al. 2004a; Lees et al. 2004b), algunos autores defienden que debería usarse una concentración inhibitoria más alta (p.ej. IC_{80}) porque se necesita un grado de inhibición más alto para producir analgesia y efecto antiinflamatorio (Warner et al. 1999).

En estudios en medicina veterinaria en los que se ha comparado el efecto frente COX_1 y COX_2 , se ha determinado que hay variaciones entre los fármacos, la especie de destino, y la técnica empleada para la determinación del ratio (Fox 2008; Papich 2008). Dadas las discrepancias entre especies, entre las técnicas *in vivo* e *in vitro* y entre los diferentes estudios, el método del ensayo en sangre entera es el que se considera como “gold standard” para determinar la especificidad de un AINE ya que es la técnica que más se asemeja a las condiciones fisiológicas (Pairet & van Ryn 1998; Warner et al. 1999; Lees et al. 2004a; Lees et al. 2004b).

Farmacología

Químicamente los AINES son un grupo heterogéneo de compuestos, aunque tienen puntos en común en cuanto a la farmacocinética y farmacodinámica. Según sus propiedades fisicoquímicas se clasifican en tres grupos:

- Ácidos carboxílicos
- Ácidos enólicos
- Coxibs (Inhibidores de la COX_2)

Los AINES tienen una alta unión a proteínas y un volumen de distribución bajo. Su vida media va a depender tanto del fármaco como de la especie de destino, siendo muy variable. La duración de su efecto antiinflamatorio es considerablemente más larga que su vida media, lo cual se debe a que las concentraciones en el tejido pueden permanecer

INTRODUCCIÓN

elevadas cierto tiempo después de que la concentración plasmática comience a descender. En particular, los tejidos inflamados tienen un pH que hace que se acumulen en ellos los AINES, especialmente en el caso del robenacoxib.

La mayoría de los AINES son metabolizados en el hígado y sus metabolitos son excretados vía renal. En algunos de ellos existe recirculación hepática, al ser sus metabolitos excretados en la bilis y reabsorbidos en el intestino, lo cual puede resultar en una vida media más prolongada.

En pacientes con enfermedad hepática o renal puede haber un pico plasmático mayor y más prolongado del AINE y de sus metabolitos debido a una disminución del metabolismo y de la eliminación del fármaco y sus derivados (Kerr 2007).

Estereoisomerismo

Los derivados del ácido propiónico (carprofeno y ketoprofeno), tienen dos enantiómeros quirales, el R-(-) y el S-(+). La quiralidad es importante porque cada isómero puede presentar diferentes propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. Por ejemplo, el enantiómero S-(+) es más activo (menor IC₅₀) para la inhibición de las prostaglandinas en el carprofeno y el ketoprofeno. El etodolaco también tiene dos isómeros, siendo el S-(+) el más activo (Papich & Messenger 2015).

1.4.2. Uso clínico de los AINES

i. Dolor agudo perioperatorio:

Debido a que el dolor perioperatorio tiene un importante componente inflamatorio, los AINES juegan un importante papel en el manejo del dolor medio a

INTRODUCCIÓN

moderado en estos pacientes y deberían ser siempre incluidos en un plan de analgesia balanceada si es posible (Berry 2015).

Recientemente, se han publicado estudios que demuestran la eficacia de los AINEs para el control del dolor agudo postquirúrgico en perros sometidos a cirugía de tejidos blandos (Morgaz et al. 2013; Tsai et al. 2013) y ortopédica (Gruet et al. 2011; Bufalari et al. 2012). Su administración perioperatoria previene los fenómenos de hiperalgesia y asegura el control del dolor durante el postoperatorio (Deneuche et al. 2004).

Existen numerosos estudios que demuestran los beneficios del uso de estos fármacos en el periodo perioperatorio (Papich & Messenger 2015). Por ejemplo, el carprofeno administrado de forma preoperatoria proporcionó mejor cobertura analgésica comparado con su administración postoperatoria en varios estudios (Welsh et al. 1997; Lascelles et al. 1998). En un estudio en el que se administró ketorolaco de forma preoperatoria en perras sometidas a ovariectomía, los resultados obtenidos indicaron que proporcionó una buena analgesia en los animales (Cagnardi et al. 2013). Actualmente hay un estudio publicado que evalúa la eficacia analgésica del dexketoprofeno durante las primeras 48 horas del postoperatorio en perras sometidas a ovariectomía en el que también comienzan a administrarlo previamente a la cirugía (Morgaz et al. 2013). Los resultados del mismo demostraron que proporciona cobertura analgésica superior a la de la buprenorfina.

Además de la eficacia analgésica de los AINES durante el periodo postoperatorio, existen también estudios que evalúan el papel de los mismos durante el período intraoperatorio en medicina veterinaria. En un estudio realizado en ratas (Santos et al. 2004) y otro en conejos (Turner y colaboradores, 2006), el meloxicam por sí solo no

INTRODUCCIÓN

influyó en la concentración alveolar mínima del isofluorano (CAM ISO). Ko y colaboradores (2000; 2009) determinaron que el carprofeno no tuvo influencia en la CAM ISO en perros comparado con la morfina y con el butorfanol. En una publicación en la que se evaluó el efecto del carprofeno en perros sometidos a osteotomía niveladora de la meseta tibial (TPLO), se observó que en el grupo de los perros que recibieron carprofeno, no se redujeron los requerimientos intraoperatorios de sufentanilo, pero mostró una mayor estabilidad cardiovascular que el grupo control, además de presentar una mejor valoración analgésica durante el postoperatorio (Bufalari y colaboradores, 2012). Tamura y colaboradores en 2014 valoraron la influencia del robenacoxib en la CAM-BAR (concentración alveolar mínima que previene una respuesta autónoma frente a un estímulo nociceptivo) del sevofluorano. Sus resultados demostraron que el robenacoxib disminuyó la CAM-BARSEVO de forma significativa.

Actualmente, el artículo publicado obtenido de la presente tesis doctoral, es el único que evalúa la eficacia del dexketoprofeno durante el periodo intraoperatorio y su influencia sobre los requerimientos de isofluorano en perros sometidos a cirugía ortopédica, cuya metodología, resultados y conclusiones serán detallados más adelante en este manuscrito (Navarrete-Calvo et al. 2016).

ii. Dolor crónico

El dolor crónico tiene una duración de 3-6 meses, incluyendo un componente de sensibilización importante. La osteoartritis, el cáncer o las amputaciones serían un ejemplo de procesos que causan dolor crónico en animales. No suelen asociarse a un aumento plasmático de glucocorticoides y los cambios comportamentales suelen ser más sutiles que los que se producen por un dolor agudo (Camps Morey & Amat Grau 2013). Reconocer el dolor crónico en animales es un desafío, ya que hay animales que son muy estoicos en un ambiente desconocido y no demuestran signos de dolor. Además, en

INTRODUCCIÓN

muchas ocasiones los cambios comportamentales van manifestándose despacio y son difíciles de detectar por los dueños, que los interpretan como signos normales de la edad. Numerosas escalas de observación son empleadas para evaluar el dolor crónico, VAS, NRS, escalas simples descriptivas, escalas comparativas o una combinación de varias (Hielm-Björkman 2014).

El objetivo de tratar el dolor crónico es proporcionar una analgesia efectiva con los mínimos efectos secundarios. Para ello, lo mejor sería emplear varios fármacos analgésicos con diferentes mecanismos de acción dentro de la ruta de nocicepción, es decir, la analgesia multimodal. Para tratar el dolor crónico hay diferentes posibilidades, incluyendo cirugía, fármacos (AINEs, opioides, anestésicos locales, anticonvulsivantes, antidepresivos), modalidades físicas (acupuntura, laserterapia, etc.), dieta (nutraceúticos, suplementos) y otros (acupuntura, terapia células madre, terapia de campos magnéticos, etc.) (Hielm-Björkman 2014).

El uso de AINES es muy común en medicina veterinaria para el tratamiento del dolor crónico inflamatorio de intensidad media a moderada. Al disminuir la actividad de la COX, la producción de prostanoïdes (mediadores de la inflamación y amplificadores de las señales nociceptivas) se ve reducida (Malmberg & Yaksh 1992).

Generalmente, el tratamiento de elección en perros que sufren artritis inflamatoria crónica son los AINES. Es importante prestar atención a los efectos secundarios causados por la utilización a largo plazo de AINES en estos pacientes (Garcia & Altman 1997).

1.4.3. Efectos adversos de los AINES

En estudios en los que han evaluado los AINES a largo plazo (desde 2 semanas a 5 años de tratamiento), la incidencia de efectos adversos fue de sólo un 1,3% (FDA 2008a). Los efectos adversos más comunes fueron vómitos, diarreas, anorexia y letargia.

Efectos gastrointestinales

Las alteraciones gastrointestinales suelen ser los efectos adversos más comunes de los AINES. Si se presentan, se interrumpe el tratamiento y se considera una terapia alternativa. Entre ellos se encuentran vómitos, diarreas, inapetencia, y en casos severos úlceras (Papich & Messenger 2015).

La toxicidad gastrointestinal está causada por al menos dos mecanismos: irritación directa de la mucosa gastrointestinal y por los efectos de la inhibición de las prostaglandinas (Wolfe et al. 1999; Fortun & Hawkey 2005; Konturek et al. 2005; Treinen-Moslen & Kanz 2006):

- Irritación directa de la mucosa gastrointestinal: ocurre porque los AINES ácidos se vuelven más lipofílicos en el ambiente ácido del estómago y se difunden a las células de la mucosa gástrica dañando dichas células. También puede haber daño directo sobre las vellosidades del intestino, cuando los AINES, con recirculación hepática, son excretados por la bilis.
- Las prostaglandinas tienen un efecto citoprotector en la mucosa gastrointestinal. Su inhibición va a afectar a este efecto citoprotector, disminuyendo el flujo de sangre, la síntesis del moco protector e inhibiendo el reemplazo y reparación de las células de la mucosa. Como resultado puede aparecer gastritis, enteritis, úlceras y perforaciones. Como los AINES pueden inhibir la función plaquetar, las

INTRODUCCIÓN

erosiones de la mucosa pueden ir acompañadas de sangrados pudiendo llegar a una pérdida significativa de sangre.

Daños gastrointestinales en perros:

Los efectos gastrointestinales de cualquier AINE varían desde gastritis moderada y vómitos hasta úlceras severas, sangrado e incluso la muerte. Los vómitos, las náuseas y la diarrea son claramente los efectos secundarios más comúnmente registrados (Fox 2008). Las úlceras y perforaciones son más raras, pero pueden ser catastróficas. La literatura revela que la mayoría de los efectos gastrointestinales de los AINES ocurren por la administración de dosis mayores de las recomendadas (Lascelles et al. 2005; Enberg et al. 2006). Normalmente estas sobredosificaciones suelen ocurrir por ingestión accidental, fallos en la dosis administrada, o usar un peso corporal inadecuado. Los efectos producidos por una sobredosificación son estudiados utilizando dosis muy elevadas en animales de laboratorio por las farmacéuticas y están disponibles en los documentos FOI (Freedom of information). Algunos AINES pierden su selectividad COX₂ a dosis altas (Wolfe et al. 1999).

El etodolaco, tiene toxicidad dosis dependiente, pero a las dosis recomendadas es seguro. A dosis altas (2,7 x Dosis) puede causar lesiones gastrointestinales y a dosis muy altas (5,3 x Dosis) causa la muerte (FDA 2008b). El meloxicam a dosis altas también puede provocar lesiones gastrointestinales en el perro (Doig et al. 2000; Jones et al. 2002; Enberg et al. 2006).

Uno de los factores que puede aumentar el riesgo de sufrir daños gastrointestinales es el uso concurrente de corticoesteroides y AINES, o el empleo de AINES en pacientes con alguna patología o daño gastrointestinal previo. En personas, también existe evidencia de que la variación genética determina una mayor o menor sensibilidad a los

INTRODUCCIÓN

AINES, y aunque en perros aún no está demostrado, se presupone que hay diversidad genética de la misma forma (Lee et al. 2006).

La COX₁ es la enzima productora de prostaglandinas (PGE₂) que predomina en el tracto gastrointestinal del perro sano (Wilson et al. 2004). COX₂ está normalmente presente, pero se expresa tras la exposición a algún irritante (Wooten et al. 2008). En el estómago del perro hay una alta concentración de prostaglandinas sintetizadas por la COX₁ debido a que el estómago debe protegerse de los movimientos de contracción y el ácido que se segrega en él, y produce mucus con bicarbonato. Por tanto, es lógico que la inhibición de la COX₁ en el estómago aumente el riesgo de erosiones y úlceras. En el duodeno, por el contrario, los requerimientos de prostaglandinas son menores porque no soporta los mismos movimientos que el estómago, la comida ya está triturada y no tiene un medio tan ácido, necesitando menos mucus y bicarbonato (además de que el páncreas ya lo segrega). Sin embargo, las observaciones clínicas sugieren que el duodeno proximal es donde se producen importantes úlceras y perforaciones asociadas al uso de AINES. Cuando existe un daño o lesión sobre el duodeno, la COX₂ actúa produciendo prostaglandinas protectoras y cicatrizantes. Si estas son inhibidas por un AINE, el riesgo de úlcera duodenal se incrementa. Este caso en particular se ha dado en un estudio con el deracoxib, uno de los AINES más selectivos para COX₂ (Lascelles et al. 2005). Aunque todos los perros en este estudio estaban predispuestos a úlcera duodenal por otros factores, fue el deracoxib el que desencadenó el daño duodenal.

Aunque hay diferentes AINES disponibles para la especie canina, no hay evidencia científica de que uno sea notablemente más seguro que otro para el tracto gastrointestinal (Fox 2008). Por ejemplo, en un estudio en el que se compararon el carprofeno, el meloxicam y el ketoprofeno tras 7 y 28 días de administración, no hubo

diferencias significativas en el examen endoscópico de la mucosa gastroduodenal (Forsyth et al. 1998).

Adaptación gastrointestinal y administración crónica de AINES

Uno de los hallazgos constantes en los estudios clínicos sobre los AINES es que los animales pueden mostrar efectos adversos iniciales frente a estos agentes, pero desarrollan tolerancia tras la administración continuada. El proceso de adaptación gastrointestinal conlleva varios factores, como son un aumento de la producción de factores de crecimiento y un incremento de la proliferación celular y de la regeneración de la mucosa (Fiorucci et al. 2002). Hay estudios antiguos en perros que demostraron adaptación de la mucosa gástrica a la administración de aspirina (Hurley & Crandall 1964, Taylor & Crawford 1968). En ellos, al principio de la administración de la aspirina aparecieron lesiones gástricas, pero tras 1-2 semanas de administración continuada las lesiones se resolvieron. Esta adaptación a la aspirina en el perro estuvo acompañada de un aumento del flujo sanguíneo gástrico, reducción en la infiltración de células inflamatorias, un aumento de la regeneración celular de la mucosa y un mayor contenido de factor de crecimiento epidérmico en la mucosa (Konturek et al. 1994).

Daño renal asociado a la administración de AINES

Las prostaglandinas juegan un papel fundamental en la modulación del tono vascular de los vasos sanguíneos renales y en la regulación del balance de agua y sal. El daño renal ocurre como consecuencia de una disminución en la producción de prostaglandinas. Se ha documentado daño renal asociado a AINES en personas y en caballos, aunque no en pequeños animales. No obstante, la experiencia clínica indica que este riesgo debe ser tenido en cuenta. Los casos de toxicidad que hay publicados han sido

INTRODUCCIÓN

por la administración de dosis muy altas o cuando existían otros factores de riesgo (Mathews et al. 1990).

En el caso de animales sanos, los riñones normalmente son capaces de compensar los efectos asociados a los AINES. Dado que estos fármacos no son inherentemente nefrotóxicos, el daño renal está asociado a un compromiso renal coexistente (Lobetti & Joubert 2000). Los casos de toxicidad registrados han sido por el uso de dosis altas o bien por presencia de otros factores de riesgos (Mathews et al. 1990). Los factores de riesgo asociados a un daño renal por AINES a causa de isquemia renal son la deshidratación, anestesia, shock o enfermedad renal preexistente (Mathews et al. 1990; Mathews 1996).

El fallo renal asociado a AINES se caracteriza por una perfusión renal disminuida, retención de sodio y de agua, disminución de la función tubular y azotemia. El riñón depende de las prostaglandinas sintetizadas por COX₁ y COX₂ para regular la homeostasia del agua, la función tubular y el flujo sanguíneo renal (Gambaro & Perazella 2003). Por tanto, no se puede asumir que los AINES selectivos de COX₂ sean más seguros para el riñón. De hecho, en personas, la administración de un inhibidor específico de la COX₂ en pacientes con depleción de sodio disminuye el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular y la excreción de electrolitos (Rossat et al. 1999). El uso asociado de corticoesteroides también aumenta el riesgo de daño renal. Se ha demostrado que el uso de prednisolona en combinación con meloxicam o ketoprofeno en perros tiene potencial para causar severos daños en riñón y en el tracto gastrointestinal (Narita et al. 2007)

Los efectos del carprofeno y del meloxicam sobre el riñón son los que más se han estudiado, sobre todo en combinación con anestesia ya que son los más utilizados (Crandell et al. 2004; Friendin et al. 2006). En base a estos estudios, el riesgo de daño

INTRODUCCIÓN

renal asociado al uso de estos fármacos es bajo. En un estudio en el que se valoraron el carprofeno, ketorolaco y ketoprofeno en perros sanos sometidos a cirugía, sin fluidoterapia, se observó un ligero incremento de las células epiteliales en el sedimento urinario, pero el carprofeno no tuvo efectos adversos sobre la función renal. Algunos de los perros tratados con ketorolaco y ketoprofeno mostraron una azotemia transitoria (Lobetti & Joubert 2000).

El meloxicam no produjo efectos renales adversos en perros tras su administración a corto plazo, con y sin pimobendan (Fusellier et al. 2008). En perros sanos anestesiados y premedicados con acepromazina, la administración de meloxicam tampoco produjo alteración de la función renal (Boström et al. 2006).

Los efectos renales del deracoxib en perros son dependientes de la dosis (FDA 2002). Es bien tolerado en la mayoría de los perros sanos cuando se administra hasta 10 mg/kg durante 6 meses, pero hay riesgo potencial dependiente de la dosis de degeneración/regeneración tubular a dosis mayores de 6 mg/kg. La dosis clínica aprobada es de 1-2 mg/kg al día para tratamientos de larga duración (FDA 2008c). La administración a largo plazo de carprofeno, etodolaco, flunixin, ketoprofeno o meloxicam en perros no indujo ninguna evidencia de daño renal en la evaluación del urianálisis y de la bioquímica sérica (Luna et al. 2007).

Todos estos estudios obtuvieron resultados satisfactorios, pero hay que tener en cuenta que se usaron animales jóvenes y sanos y las dosis recomendadas. Desviaciones en el diseño de estudio, dosis, tratamiento más largos o administración a animales con alguna alteración podrían dar resultados diferentes (Papich & Messenger 2015).

Seguridad hepática

Cualquier AINE tiene potencial para causar daño hepático (Lee 2003). Como ya se ha descrito anteriormente, los AINES son metabolizados en hígado y por tanto éste está expuesto tanto a los fármacos como a sus metabolitos. El daño causado por los AINES puede ser idiosincrásico (impredecible y no relacionado con la dosis) o intrínseco (predecible y relacionado con la dosis) (Bjorkman 1998; Tolman 1998).

La prescripción de AINES a pacientes con enfermedad hepática ha sido cuestionada por el papel que tiene el hígado en la metabolización de estos fármacos, pero no hay evidencia de que la administración de un AINE en un paciente con enfermedad hepática preexistente empeore dicha disfunción orgánica si las dosis empleadas son las adecuadas. El sistema enzimático se preserva notablemente cuando hay enfermedad hepática, por tanto, los AINES no están contraindicados necesariamente en estos pacientes. Estos individuos pueden tener una mayor predisposición a sufrir úlceras gastrointestinales por tanto la administración de AINES puede aumentar ese riesgo (Papich & Messenger 2015).

Hay muchos estudios que se han centrado en evaluar los efectos del carprofeno debido a una publicación que documentó daño hepático en una serie de perros de un hospital de referencia, en el que 21 perros sufrieron hepatotoxicidad idiosincrática asociada a la administración de carprofeno (MacPhail et al. 1998). Los perros afectados presentaron disminución del apetito, vómitos e ictericia con elevaciones de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina. Los perros recibieron las dosis recomendadas y desarrollaron los signos 19 días tras el inicio de la terapia. Ninguno presentaba condiciones predisponentes y la mayoría se recuperó sin más consecuencias tras cesar el tratamiento con AINE e iniciar un nuevo tratamiento. Muchos de los perros eran labradores, pero no

INTRODUCCIÓN

hay evidencias adicionales que muestren predisposición en esta raza a sufrir hepatotoxicidad asociada al carprofeno (Hickford et al. 2001). En cuanto a otros fármacos estudiados, el firocoxib provocó el desarrollo de hígado graso en perros jóvenes cuando se administraba a altas dosis (FDA 2008d).

A pesar de que los AINES son seguros, se recomienda que, ante cualquier incremento en las enzimas hepáticas o la bilirrubina entre los 7 y 90 días desde el comienzo de la administración del AINE, sin otra causa aparente, debe ser analizada y considerar parar el tratamiento. Afortunadamente el daño hepático suele ser reversible con el tratamiento adecuado y suprimiendo las causas que lo han provocado (Papich & Messenger 2015).

Daño en el cartílago

Con el uso crónico de algunos AINES se ha observado una aceleración del daño del cartílago articular en articulaciones artríticas. Esto ha sido demostrado experimentalmente administrando dosis altas de AINES en modelos caninos de artritis, aunque, la relevancia clínica de este hallazgo aún no ha sido evaluada. La mayoría de los AINES que se utilizan actualmente no han mostrado una aceleración de la degradación del cartílago articular *in vivo* (Budsberg et al. 2013).

Efectos sobre la coagulación sanguínea: inhibición de las plaquetas y anomalías trombóticas

Los AINES que inhiben la COX₁ pueden reducir la síntesis de tromboxanos en las plaquetas y disminuir su función, lo cual puede llevar a episodios de sangrados perioperatorios. La aspirina (ácido acetilsalicílico), a dosis bajas, es el AINE más específico de COX₁, y su grupo acetyl inhibe de forma irreversible la COX₁ en las plaquetas. Los AINES no acetilados sólo inhiben la función plaquetaria cuando sus

concentraciones en sangre se mantienen a niveles elevados. Por tanto, los efectos de los AINES, exceptuando a la aspirina, son escasos y rara vez producen complicaciones clínicas a estos niveles.

El ketoprofeno es un inhibidor no selectivo de las COX y se ha demostrado que altera la hemostasis (Niemi et al. 1997). En un estudio realizado por Lemke y colaboradores en 2001 en perras sometidas a castración, observaron que el ketoprofeno inhibió la agregación plaquetaria pero no hubo efectos en el tiempo de sangrado de la mucosa oral. Los autores concluyeron que mientras los animales estén sanos y no presenten otro tipo de alteración de la coagulación, la administración de este AINE es segura durante el período perioperatorio.

1.4.4. AINES más comunes de uso veterinario en perros

i. Ácidos carboxílicos

Carprofeno

Es considerado un AINE preferentemente selectivo de COX₂ que está disponible tanto en forma inyectable como oral. La biodisponibilidad oral es de más del 90%, y el pico plasmático se alcanza entre 1 y 3 horas tras su administración, y su vida media en plasma es de 10 horas. En su administración intravenosa, el tiempo de inicio de acción es de menos de 1 hora y su duración es de 12 a 18 horas (Dzikiti et al. 2006).

A la dosis de 4 mg/kg IV es un analgésico muy efectivo en perros sometidos tanto a cirugía ortopédica como de tejidos blandos. Su uso preoperatorio es más eficaz que su uso postoperatorio en perros (Lascelles et al. 1998). Su eficacia en el postoperatorio inmediato no llega a ser tan potente como la de los opioides puros, pero hay un estudio

INTRODUCCIÓN

que muestra que es superior al butorfanol en un modelo experimental de sinovitis aguda (McCann et al. 2004). Ha demostrado ser eficaz como analgésico en numerosos estudios de osteoartritis en perros (Brown et al. 2013; Brown 2014; Payne-Johnson et al. 2015)

Tiene una buena tolerancia gastrointestinal cuando se administra durante largos periodos de tiempo, y su larga vida media permite que se administre una vez al día. Hay un estudio que documentó hepatotoxicidad relacionada con su administración, como ya se comentó anteriormente (MacPhail et al. 1998). Sin embargo, datos publicados por la Administración de alimentos y fármacos de Estados Unidos (US Food and Drug Administration) sugieren que la incidencia de la hepatotoxicidad del carprofeno es similar a la de otros AINES (0,05%).

No se han demostrado alteraciones renales importantes asociadas a su administración antes de la anestesia (Bergmann et al. 2005). Sin embargo, es importante mantener un buen flujo renal con fluidoterapia y garantizar unas buenas presiones arteriales cuando se administran AINES perioperatoriamente.

El carprofeno no altera los niveles séricos de tromboxano, y no ha mostrado ningún efecto significativo en el tiempo de sangrado de la mucosa oral en perros sanos ni en perros sometidos a intervenciones por fracturas (Hickford et al. 2001; Bergmann et al. 2005; Blois et al. 2010).

La dosis recomendada es de 2 mg/kg cada 12h ó 4 mg/kg cada 24h, vía subcutánea, intravenosa u oral (Kerr 2007).

Ketoprofeno

Es un inhibidor no específico de la COX disponible en forma inyectable (IV, SC, IM) y oral. A pesar de su relativa corta vida media, sus efectos tienen una duración larga,

INTRODUCCIÓN

de manera que se puede administrar una vez al día. Su biodisponibilidad oral es alta, y tiene una rápida absorción intestinal (Kerr 2007).

El ketoprofeno ha demostrado ser un analgésico eficaz para el postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica y de tejidos blandos (Grisneaux et al. 1999; Deneuche et al. 2004). Debido a su falta de selectividad, inhibe la agregación plaquetaria y aumenta el riesgo de úlceras gastrointestinales. Sólo debe ser administrado en el postoperatorio a pacientes con un perfil hemostático normal y durante un máximo de 5 días (Lemke et al. 2002).

Etodolaco

Es un inhibidor selectivo de la COX₂ disponible en presentación oral. Se usa en perros para el dolor y la inflamación asociados a osteoartritis (Borer et al. 2003). Su vida media es de 14 horas. Al igual que otros AINES, su uso durante un tratamiento a largo plazo está asociado a erosiones gastrointestinales y a problemas de sangrado intestinal cuando se usan dosis altas (Luna et al. 2007).

Las dosis recomendadas son 10-15 mg/kg/24h (Kerr 2007).

Ácido tolfenámico

Es un inhibidor selectivo de la COX₂, aunque también inhibe el tromboxano. Está disponible tanto inyectable como oral y se usa en perros para el tratamiento del dolor postoperatorio y crónico. Tiene excelentes propiedades antipiréticas y antiinflamatorias, y una vida media larga. Debido a su actividad anti-tromboxano, no se recomienda su uso preoperatorio en pacientes con problemas de hemostasia. Hay pocos estudios que comparen su eficacia analgésica con otros AINES, aunque los que se han hecho sugieren que proporciona analgesia similar al carprofeno, ketoprofeno o meloxicam en ovariectomía en gatas (Slingsby & Waterman-Pearson 2000).

ii. Ácidos enólicos

Meloxicam

Es un AINE selectivo de COX₂ disponible en presentación inyectable y en suspensión oral. La presentación inyectable se puede administrar subcutáneo y en algunos países intravenoso. Tiene una vida media larga en perros (20-30 horas) con lo que se puede administrar una vez al día. Proporciona una buena analgesia perioperatoria tanto en cirugías de tejidos blandos como en cirugía ortopédica (Slingsby & Waterman-Pearson 2000; Slingsby & Waterman-Pearson 2002). El grado de analgesia no iguala al proporcionado por los opioides puros, pero el meloxicam si ha demostrado ser más potente que la buprenorfina y el butorfanol (Mathews et al. 2001; Caulkett et al. 2003; Carroll et al. 2005; Gassel et al. 2005). La analgesia que proporciona es similar a la del carprofeno en perras y gatas sometidas a ovariectomía (Slingsby & Waterman-Pearson 2000; Slingsby & Waterman-Pearson 2002; Leece et al. 2005). El meloxicam proporcionó un efecto analgésico similar al ketoprofeno en perros sometidos a cirugía ortopédica (Deneuche et al. 2004).

No se han observado efectos adversos a nivel renal en perros que hayan recibido meloxicam de forma preoperatoria, incluso en perros que han sufrido un breve periodo de hipotensión, y no ha mostrado interferir en la funcionalidad de las plaquetas o producir alteración en la coagulación (Fresno et al. 2005; Boström et al. 2006).

El meloxicam también es una buena opción para tratar osteoartritis crónica y ha demostrado ser efectivo y bien tolerado en tratamientos a largo plazo (Peterson & Keefe 2004). Los efectos adversos que provoca con más frecuencia en perros que reciben un tratamiento crónico son vómitos, diarrea e inapetencia. No obstante, hay publicaciones

sobre complicaciones más graves como perforación intestinal (Duerr et al. 2004; Luna et al. 2007).

iii. Coxibs

Deracoxib

Es un AINE muy selectivo de COX₂ usado para el tratamiento del dolor postoperatorio y la inflamación asociados a cirugía ortopédica y osteoartritis en perros (Gordon-Evans et al. 2010). Es el único coxib que es capaz de inhibir la COX₂ de manera irreversible. Con una alta biodisponibilidad oral, sólo se encuentra disponible en formulación oral. A pesar de su corta vida media (6h), se administra cada 24 horas.

Se ha demostrado su efecto analgésico en un modelo de sinovitis en el perro, en el cual fue superior al carprofeno (Millis et al. 2002; Karnik et al. 2006). A una dosis de 1-2 mg/kg/día mejoró la analgesia postoperatoria en cirugía de tejidos blandos en perros (Bienhoff et al. 2012).

A pesar de ser selectivo de COX₂ puede provocar efectos adversos y los perros deben ser monitorizados durante el tratamiento. Los efectos adversos más comunes asociados a tratamientos crónicos son vómitos y diarreas. También se han registrado casos de perforación gastrointestinal a dosis clínicas (Case et al. 2010; Monteiro-Steagall et al. 2013).

La dosis recomendada es de 3-4 mg/kg/24h en el postoperatorio y de 1-2 mg/kg/24h en tratamientos crónicos (Papich & Messenger 2015).

Firocoxib

Disponible en formulación oral para tratamiento de osteoartritis y de dolor postoperatorio en perros. Es el más selectivo sobre COX₂ de los AINES disponibles en

INTRODUCCIÓN

veterinaria. Tiene una buena eficacia analgésica, similar a otros AINES disponibles para el tratar el dolor postoperatorio en perros. Se considera un AINE seguro, y en perros con osteoartritis dio mejores resultados que el carprofeno y el etodolaco (Hanson et al. 2006; Pollmeier et al. 2006). La dosis es de 5 mg/kg/24h vía oral (Kerr 2007).

Marbacoixib

El marbacoixib es un AINE muy selectivo de COX₂ para perros, recientemente desarrollado. Se absorbe rápidamente tras su administración oral, y su administración con comida mejora su biodisponibilidad. Su perfil de seguridad se considera bueno. Los periodos de administración entre dosis son largos porque el rango de eliminación es de entre 8 y 39 días. En un estudio en el que se comparaba con el carprofeno en perros con osteoartritis demostró una eficacia antiinflamatoria al menos igual que la proporcionada por éste en perros con osteoartrosis (Payne-Johnson et al. 2015). Aún son necesarios más estudios para determinar su eficacia comparada con la de otros AINES (Kerr 2007).

Robenacoxib

Es un AINE muy selectivo de COX₂ disponible en presentación inyectable para administración subcutánea y también en tabletas orales. Se usa en el tratamiento crónico de la osteoartritis y en cirugía ortopédica y de tejidos blandos en perros. Tiene una vida media en sangre muy corta, pero permanece mucho tiempo en los tejidos inflamados. Teóricamente esta característica reduce su toxicidad, aunque aún debe ser demostrado en estudios clínicos. Su biodisponibilidad oral mejora mucho cuando se administra en ayuno. Su eficacia analgésica en perros sometidos a cirugías de tejidos blandos y ortopédicas parece ser similar a la del carprofeno y el meloxicam (Edamura et al. 2012; Reymond et al. 2012; Sano et al. 2012; Gruet et al. 2013).

La dosis recomendada es de 2 mg/kg/24h subcutánea y 1 mg/kg/24h oral (Kerr 2007).

Cimicoxib

Es un inhibidor selectivo de la COX₂ que ha salido recientemente al mercado para su uso en veterinaria. Tiene una vida media de 3 horas (Kim et al. 2014). Hay un estudio que indica que presenta una eficacia similar a la del carprofeno en cirugía ortopédica y de tejidos blandos a dosis de 2-4 mg/kg/24h (Grandemange et al. 2013). No obstante, son necesarios estudios adicionales para determinar su potencia analgésica y seguridad porque la metodología de este estudio y los métodos de valoración fueron inapropiados (Kropf et al. 2014).

1.4.5. Dexketoprofeno

El ketoprofeno es un ácido 2-arylpropiónico quiral. En su estructura posee un átomo de carbono asimétrico que determina su quiralidad. El dexketoprofeno es el enantiómero-S (+) de la mezcla racémica del ketoprofeno que conserva las propiedades de su AINE originario, mientras que el enantiómero-R (-) carece de las mismas. Es un AINE relativamente nuevo con propiedades analgésicas y antipiréticas, siendo un inhibidor de las enzimas COX-1 y COX-2 (Mauleón et al. 1996; Barbanj 2006). La selección de la mitad beneficiosa de un AINE tiene varias ventajas potenciales:

- Se podría reducir la dosis requerida para alcanzar el mismo efecto analgésico que la mezcla racémica del AINE de origen.
- La carga metabólica puede disminuir a la mitad.
- El riesgo de aparición de los efectos secundarios causados directa o indirectamente por el isómero innecesario podrían minimizarse.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo farmacológico de los últimos años se ha encaminado a la búsqueda de la forma enantiómera de los fármacos para reemplazar a la mezcla racémica, con el fin de mejorar los tratamientos (Caldwell et al. 1988).

Dexketoprofeno trometamol

El dexketoprofeno trometamol es una formulación hidrosoluble del isómero activo (enantiómero-S(+)) del ketoprofeno, desarrollado en 1994 (Carganico et al. 1994). Existe un estudio realizado en este Departamento que evaluó la farmacocinética del S-(+)-ketoprofeno en beagles tras ser administrado por vía oral e intravenosa a dos dosis (1 y 3 mg/kg) (Serrano-Rodríguez et al. 2014). Los resultados obtenidos demostraron una rápida eliminación del fármaco tras una administración intravenosa con una vida media de eliminación cerca de las dos horas y un volumen de distribución en el estado estacionario cerca de 0,2 L/kg. Además, la absorción oral fue rápida con una elevada biodisponibilidad, por encima del 85%. Considerando los parámetros farmacocinéticos favorables obtenidos y el hecho de no observar efectos adversos secundarios, los autores concluyeron que el uso de S-(+)-ketoprofeno en perros a 1 y 3 mg/kg tras una administración IV u oral puede ser considerada. Para determinar la dosis óptima y su eficacia clínica, los autores consideraron que este fármaco requiere de una evaluación clínica tanto en estudios para tratar dolor agudo como en estudios para dolor crónico en perros.

En medicina humana ya se ha demostrado su efectividad y su buena tolerancia en la práctica clínica (Ezcurdia y colaboradores, 1998). Hay estudios en medicina humana en los que se compara a otros antiinflamatorios, como el diclofenaco, proporcionando una mejor cobertura analgésica en procedimientos de cirugía de tejidos blandos (Anil et al. 2016). De la misma manera es un buen analgésico en casos de cirugía ortopédica. En dos

INTRODUCCIÓN

estudios con pacientes sometidos a cirugía de columna, demostró proporcionar analgesia de manera efectiva y reducir los requerimientos de tramadol (Yazar et al. 2011; Kelsaka et al. 2014).

Actualmente existen pocas publicaciones que evalúen el dexketoprofeno en la especie canina. Morgaz y colaboradores en 2013 realizaron un estudio en el que compararon los efectos del dexketoprofeno a los de la buprenorfina y el tramadol en perras sometidas a ovariectomía, concluyendo que el dexketoprofeno y el tramadol proporcionaron mejor analgesia que la buprenorfina. Hay otro estudio en perras sometidas a ovariectomía en el que evaluaron la analgesia proporcionada por el dexketoprofeno durante el postoperatorio comparándolo con un placebo, demostrando tener una buena capacidad analgésica (Saritas et al. 2015).

2. OBJETIVOS

Objetivos

Los objetivos de este trabajo fueron los siguientes:

1. Evaluar y comparar el efecto analgésico del dexketoprofeno frente al de la metadona de manera intraoperatoria durante un procedimiento quirúrgico ortopédico en perros.
2. Evaluar y comparar la eficacia del dexketoprofeno con la de la metadona durante el postoperatorio inmediato (24h) en perros sometidos a cirugía ortopédica.
3. Determinar la posible aparición clínica de efectos secundarios asociados a la administración del dexketoprofeno durante las primeras 24 horas tras el procedimiento quirúrgico.

La presente tesis doctoral se dividió en dos estudios. El primero de ellos se realizó para determinar el primero de los objetivos descritos anteriormente. En el segundo estudio se abordaron el segundo y tercer objetivos. Para facilitar la lectura del presente manuscrito se describen cada una de las secciones (Material y método, Resultados y Discusión) en dos bloques, correspondientes a los dos estudios comentados. A continuación, se ofrece una descripción detallada de cada uno de los estudios.

3. ESTUDIO 1:
COMPARACIÓN DE LA
CONCENTRACIÓN DE
ISOFLUORANO CON EL USO DE
DEXKETOPROFENO O DE
METADONA EN
PREMEDICACIÓN EN PERROS
SOMETIDOS A CIRUGÍA
ORTOPÉDICA

ESTUDIO 1: COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ISOFLUORANO CON EL USO DE DEXKETOPROFENO O METADONA EN PREMEDICACIÓN EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Como ya se ha comentado anteriormente, la analgesia preventiva es muy efectiva para prevenir la sensibilización central y reducir los requerimientos analgésicos durante el postoperatorio (Woolf 1989; Woolf & Chong 1993). Además, la analgesia preventiva tiene efectos beneficiosos en el periodo perioperatorio inmediato, incluyendo un mantenimiento anestésico con menos concentración de gases inhalatorios (lo que implica una menor depresión cardiopulmonar) y una mejor recuperación anestésica (Hellyer et al. 2007).

En la introducción ya se comentó que existen varios estudios que evalúan el papel de los AINES durante el periodo intraoperatorio, estudiando su influencia sobre la CAM de los anestésicos inhalatorios (Ko et al. 2000; Ko et al. 2009; Bufalari et al. 2012; Tamura et al. 2014). Sin embargo, hasta la realización de este estudio, no existía ningún trabajo que determinase y comparase las necesidades de isofluorano en perros durante un procedimiento quirúrgico ortopédico que previamente hubieran recibido dexketoprofeno o metadona como premedicación. El objetivo de este estudio fue determinar y comparar la concentración de isofluorano requerida, así como valorar la calidad del plano anestésico en perros premedicados con dexketoprofeno o metadona. La hipótesis de este estudio es que ambos fármacos van a proporcionar unas necesidades anestésicas similares.

Este estudio fue ya publicado en la revista *Research in Veterinary Science* (nº 105, páginas 36-40) bajo el título de “Comparison of the isoflurane concentration of using dexketoprofen or methadone at premedication during orthopedic surgery in dogs” en 2016 (Navarrete-Calvo et al. 2016).

4. ESTUDIO 2:
EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN
DE LOS EFECTOS ANALGÉSICOS
POSTOPERATORIOS DEL
DEXKETOPROFENO Y LA
METADONA EN PERROS
SOMETIDOS A CIRUGÍA
ORTOPÉDICA

ESTUDIO2: EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS ANALGÉSICOS POSTOPERATORIOS DEL DEXKETOPROFENO Y LA METADONA EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

El dolor postoperatorio es el síntoma más frecuente tras un procedimiento quirúrgico, y juega un papel importante en el pronóstico, la evolución y el resultado final de la cirugía. Sin un tratamiento adecuado para el dolor, los pacientes pueden sufrir numerosos efectos no deseados, como ya se ha ido comentando a lo largo de la introducción de esta tesis doctoral, que van a incrementar el tiempo de convalecencia (Mathews 2000; Pascoe 2000).

Tradicionalmente los AINES se han empleado para el tratamiento del dolor de intensidad media a moderada, sin embargo, los AINES de última generación tienen una eficacia comparable a la de los opioides puros agonistas de μ , siendo muy útiles para tratar el dolor de intensidad moderada a intensa. Además parecen tener efecto sinérgico con los opioides y, como ya se ha descrito en la introducción, nos van a permitir reducir las dosis de los mismos y disminuir sus posibles efectos adversos (Lamont & Mathews 2007). Entre las ventajas de los AINES sobre los opioides podemos encontrar: una mayor duración de acción, efecto antiinflamatorio además de analgésico, no producen cambios en el comportamiento, no tienen efectos secundarios cardiorrespiratorios, amplia disponibilidad en formulaciones orales y que no están sometidos a un control tan exhaustivo. Todas estas ventajas hacen de ellos una buena opción para el tratamiento de dolor agudo y crónico en veterinaria (Kerr 2007; Kerr 2016).

Algunas publicaciones recientes han demostrado la eficacia de los AINES en el control del dolor postoperatorio en perros sometidos tanto a cirugía de tejidos blandos (Morgaz et al. 2013; Tsai et al. 2013) como a procedimientos ortopédicos (Bufalari et al.

2012; Gruet et al. 2013). La administración perioperatoria de estos fármacos previene los fenómenos de hiperalgesia y garantiza el control del dolor postoperatorio (Deneuche et al. 2004).

El primer objetivo de este segundo estudio fue evaluar la eficacia del dexketoprofeno y compararlo con la metadona durante las primeras 24 horas del postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica. El segundo objetivo fue valorar la posible aparición clínica de efectos secundarios asociados a la administración del dexketoprofeno durante las primeras 24 horas tras el procedimiento quirúrgico. Considerando las publicaciones anteriores, en concreto las del dexketoprofeno, nuestra hipótesis de partida fue que este fármaco va a proporcionar un efecto analgésico similar al de la metadona con escasos o nulos efectos secundarios.

Este estudio ha sido enviado recientemente a la revista *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* bajo el título de “Evaluation and comparison of postoperative analgesic effects of dexketoprofen and methadone in dogs undergoing orthopaedic surgery” (Gutiérrez-Bautista, Navarrete-Calvo y colaboradores). Hemos recibido la primera contestación por parte del editor de la revista. Los revisores aconsejan cambios en el manuscrito previo a su publicación. Actualmente estamos en fase de revisión y modificación del artículo.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. Estudio 1. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ISOFLUORANO CON EL USO DE DEXKETOPROFENO O DE METADONA EN PREMEDICACIÓN EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Animales

En este estudio se incluyeron perros ASA I ó II según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología, con buen carácter y un peso superior a 4 kg (estado físico entre 3 y 6), que fueran sometidos a cualquier procedimiento ortopédico, excepto aquellos que presentasen traumas múltiples o lesiones ortopédicas severas. Quedaron excluidos del estudio aquellos animales con enfermedades gastrointestinales, hepáticas, renales o cardíacas, epilepsia, hembras gestantes o perros que hubiesen recibido antiinflamatorios, incluyendo corticoides, en las dos semanas anteriores a la cirugía. El protocolo experimental fue aprobado por el comité clínico del Hospital Clínico Veterinario (n°55).

Diseño del estudio y protocolo anestésico

Con un error α de 0,05 y β de 0,80 y para detectar diferencias significativas entre las medias de un 15%, considerando un EtIso de 1,25 veces la CAM del isofluorano en perros ($1,3\% \times 1,25 = 1,7\%$ EtIso) y una desviación estándar del 0,20%, se estimó en 14 animales por grupo el tamaño muestral apropiado. Se incrementó la potencia del estudio a un 15% por posibles pérdidas de animales, determinando un tamaño muestral de 18 perros.

A todos los perros se les realizó un examen físico completo y una analítica de sangre que incluía hemograma completo y bioquímica. Previo al procedimiento quirúrgico, los animales fueron sometidos a un ayuno de comida y agua de 12 y 2 horas, respectivamente. Un vez determinada el ASA del animal (I ó II) mediante las pruebas

MATERIAL Y MÉTODO

realizadas, se cateterizó una de las venas cefálicas para la administración intravenosa de los fármacos y de fluidoterapia con Ringer Lactado a un ritmo de 5 ml/kg/h. Los animales que entraron en el estudio fueron asignados aleatoriamente al grupo DK, recibiendo en premedicación dexmedetomidina a 1 µg/kg (Dexdomitor® 0,5 mg/ml, Laboratorios Esteve SA, Barcelona, Spain) por vía intravenosa (IV) diluida en suero fisiológico hasta 5 ml y administrada durante 3 minutos y, cinco minutos después, dexketoprofeno a 1 mg/kg (Enantyum® 50mg/2ml Laboratorios Menarini S.A., Barcelona, España), también vía IV o al grupo M, recibiendo en premedicación dexmedetomidina a 1 µg/kg por vía IV diluida en suero fisiológico hasta 5 ml y administrada durante 3 minutos y, cinco minutos después, metadona a 0,2 mg/kg IV administrada lentamente (Metasedin® 1%, DR. Laboratorios Esteve S.A., España). Veinte minutos más tarde se evaluó la calidad de sedación en base a Bell y colaboradores 2011 (Tabla 2). Tras recibir oxigenoterapia al 100% durante 5 minutos (3 litros/minuto), se llevó a cabo la inducción anestésica con propofol (Propofol Lipuro® 1%, 10 mg/ml, Laboratorios B.Braun, Barcelona, España) a dosis-efecto, registrando los mg/kg totales administrados, hasta quedar abolidos los reflejos laríngeos, momento en el cual se realizó la intubación endotraqueal. Tras la inducción anestésica, los animales recibieron cefazolina intravenosa a 22 mg/kg (Cefazolina® Normon 1 g IV, Laboratorios Normon S.A., Madrid, España), repitiendo la dosis cada 2 horas durante el procedimiento.

Tabla 2. Grado de sedación. Fuente: Bell y colaboradores en 2011.

GRADO DE SEDACIÓN	
0 (Ninguna)	No hay signos visibles de sedación
1 (Media)	Grado de alerta disminuido, respuesta media a estímulos sonoros
2 (Moderada)	Decúbito esternal/lateral, respuesta mínima a estímulos sonoros
3 (Profunda)	Decúbito esternal/lateral, no hay respuesta a estímulos acústicos

Monitorización intraoperatoria

Tras la conexión a un circuito circular, la anestesia se mantuvo con isoflurano (IsoVet[®], B.Braun, Laboratorios VetCare S.A., Barcelona, España) vehiculado en oxígeno al 60% y 40% aire, empleando una máquina anestésica para pequeños animales (Mc Kiley Tipo , Everest. Veterinary Technology). Seguidamente se procedió a la monitorización del animal: frecuencia cardíaca (FC, lpm) mediante electrocardiografía posicionada en derivación II, la frecuencia respiratoria (FR, rpm) mediante el capnograma, a través de un sonda colocada al final del tubo endotraqueal del animal registrando a su vez la concentración de CO₂ al final de la espiración (EtCO₂, mmHg), la concentración de isoflurano al final de la espiración (EtIso,%) y la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂,%). Se cateterizó la arteria metatarsiana dorsal para el registro de las presiones arteriales invasivas sistólica (PAS, mmHg), media (PAM, mmHg) y diastólica (PAD, mmHg). En caso de que no se hubiese podido cateterizar la arteria, el registro de las presiones se llevaba a cabo mediante el método oscilométrico no invasivo, aunque solo se tuvieron en cuenta para el análisis estadístico los datos de presión arterial invasiva. Además, se monitorizó la saturación parcial de oxígeno en sangre arterial periférica

MATERIAL Y MÉTODO

(SpO₂, %), colocando una pinza de pulsioximetría en la lengua. Los animales se mantuvieron con ventilación mecánica controlada por volumen ajustando los valores de FR y volumen tidal (Vt) para mantener la normocapnia (EtCO₂: 35-45 mmHg). Todos los animales se mantuvieron a una temperatura entre 37 y 39 °C, con ayuda de una manta de aire caliente (EquatorTM Convective Warming, Level 1, Smith Medical ASD), registrándose la temperatura con ayuda de una sonda esofágica (T^a). Para la monitorización se utilizó un monitor multiparamétrico Datex-Ohmeda[®] (GE Healthcare[®], Finlandia). Todos estos parámetros se registraron antes del inicio de la cirugía realizándose la media de tres mediciones (valor pre-incisional, PI) y cada cinco minutos durante el procedimiento quirúrgico hasta fin de cirugía (T5, T10, T15, etc) y posteriormente se calculó un valor medio para cada parámetro (periodo quirúrgico, PQ). Se consideró PQ desde la realización de la incisión en piel hasta el cierre de la herida. Además, se evaluaba el grado de profundidad anestésica valorando el reflejo palpebral, tono mandibular, ausencia o presencia de movimientos cada cinco minutos, justo tras la medición de los parámetros citados. Se registró el tiempo transcurrido desde la administración de la dexmedetomidina hasta el inicio de la cirugía (DEX-incisión).

Control plano anestésico

Antes de comenzar la cirugía, el EtIso se fijaba a un valor de 1,3% (CAM del Isoflurano en perros, 1,27% según Valverde y colaboradores en 2003). Una vez comenzada la cirugía, se disminuía 0,2% el EtIso cada 10 minutos si la anestesia se consideraba suficiente, para lo cual valoramos el reflejo palpebral, tono mandibular, ausencia o presencia de movimientos en respuesta al estímulo quirúrgico y cambios cardiorrespiratorios. Si por el contrario la profundidad anestésica era demasiado ligera y FC, FR o PAM >25% del valor PI, se incrementaba 0,5% el EtIso. Si de forma repentina la FC, FR o PAM >25% del PI y el anestesista apreciaba signos de dolor, un bolo de

MATERIAL Y MÉTODO

fentanilo a 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ IV se administraba sin aumentar el % Isoflurano (Bosmans et al. 2012). En el caso que el animal moviese las extremidades o la cabeza aunque no cambiasen las variables fisiológicas se administraba 1,5 $\text{mg}/\text{Kg}/\text{IV}$ de propofol (Almeida et al. 2010). Se registraron el número de animales que recibieron fentanilo o propofol, y la cantidad total del fármaco administrada en $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el fentanilo y mg/kg para el propofol. El estudio fue doble ciego, dado que ni la persona que administraba los fármacos (RNC), ni la que evaluó a los animales (AJGB) sabían a qué grupo pertenecía cada animal. Además, siempre era el mismo evaluador el responsable de valorar el plano anestésico y determinar los cambios en el vaporizador del isoflurano, así como valorar las necesidades de fentanilo y/o propofol.

En caso de que la FC < 55 lpm durante el procedimiento quirúrgico se administraba atropina (Atropina[®] 1mg, B Braun laboratorios, Barcelona, España) a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por vía intravenosa y si la PAM < 60 mmHg durante más de 15 minutos, se administraba dopamina (Dopamin[®] 40 mg/ml, Grifols laboratorios SA, España) a 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ hasta restablecer los valores (Perkowski & Oyama 2015). En el caso de que cualquiera de estos fármacos fuese empleado, el animal era excluido del estudio.

Recuperación

Una vez finalizada la cirugía, registrándose el tiempo de cirugía en cada caso (desde primera incisión en piel hasta fin sutura incisión quirúrgica), los animales eran trasladados a la sala de rayos para las pertinentes radiografías. En dicha sala, se dejaban de registrar los datos anteriormente citados. Una vez finalizado el estudio radiográfico, se dejaba de suministrar isoflurano, continuando la oxigenoterapia al 100% hasta la extubación del animal, una vez recuperados los reflejos laríngeos. Se evaluó la calidad de recuperación en base a la escala empleada por Psathe y colaboradores en 2011 (Tabla 3). En caso de que el animal presentase disforia o excitación en la recuperación, se

MATERIAL Y MÉTODO

administraba 1 µg/kg IV de dexmedetomidina, diluida en 5 ml de suero fisiológico (Gómez-Villamandos et al. 2006)

Tabla 3. Calidad de recuperación. Fuente: Psathe y colaboradores 2011.

CALIDAD DE RECUPERACIÓN	
1 (Muy suave)	No hay excitación, ni movimientos natatorios, vocalización, temblores o vómitos. Ausencia de convulsiones.
2 (Moderadamente suave)	Algo de excitación. Algún movimiento de cabeza, ligero tiriteo pero sin movimiento natatorio, vocalizaciones, temblores o vómitos. Ausencia de convulsiones.
3 (Ligeramente suave)	Excitación moderada. Algún movimiento natatorio, vocalizaciones, temblores o vómitos. Ausencia de convulsiones.
4 (Pobre)	Excitación extrema, agresiones, vocalizaciones, movimientos violentos o convulsiones. Sedación de rescate.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS (SPSS Ltd, Londres, UK) para Windows. Mediante el test de Shapiro-Wilk se evaluó la normalidad de las variables. El modelo empleado para el análisis fue un modelo lineal generalizado mixto para comparar las variables tanto entre ambos grupos de tratamiento como dentro de cada uno, siendo la variable independiente el grupo y las variables dependientes el tiempo y los parámetros registrados (FC, FR, EtIso, PAS, PAM, PAD, T^a, EtCO₂ y SpO₂). Los resultados se presentan como media ± desviación típica (SD). Para evaluar diferencias en la edad, peso, tiempo de cirugía, tiempo DEX-incisión, calidades de sedación y recuperación, dosis total de propofol utilizada en inducción y dosis total de propofol y

MATERIAL Y MÉTODO

fentanilo durante la cirugía se utilizó el test de U de Mann-Whitney. El sexo, la raza, el tipo de cirugía, el número de animales que recibieron propofol o fentanilo y el porcentaje de observaciones positivas en la evaluación reflejo palpebral, tono mandibular y movimiento durante la cirugía fueron analizados mediante un test de Chi-cuadrado. Los resultados se presentan como mediana (máximo y mínimo) o número de animales. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos.

5.2. Estudio 2: EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS ANALGÉSICOS POSTOPERATORIOS DEL DEXKETOPROFENO Y LA METADONA EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Animales

Se incluyeron animales con un riesgo anestésico ASA I o II según la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología que fueran sometidos a cualquier procedimiento ortopédico, con un buen comportamiento y un peso mínimo de 4 kg (estado físico entre 3 y 6). Aquellos animales que presentasen alteraciones gastrointestinales, hepáticas, renales o cardíacas, así como pacientes epilépticos, bajo tratamiento con AINES o glucocorticoides en las dos semanas previas a la cirugía fueron excluidos del estudio. Además, aquellos que presentasen traumas múltiples o lesiones ortopédicas severas tampoco fueron incluidos. El protocolo experimental fue aprobado por el comité clínico del Hospital Clínico Veterinario (n°55).

Diseño del estudio y protocolo anestésico

Con un error α de 0,05 y β de 0,80 y una desviación típica (SD) de 3,3, se realizó un estudio prospectivo de potencia estadística para fijar el número de animales requeridos, determinando cambios de hasta 3 puntos en la forma simplificada de la escala de Glasgow de valoración del dolor (CMPS-SF). Este análisis estableció que no se requerían más de 19 perros en cada grupo para detectar diferencias significativas entre ellos.

A todos los perros se les realizó un examen físico completo y una analítica de sangre que incluía hemograma completo y bioquímica. Previo al procedimiento quirúrgico, los animales fueron sometidos a un ayuno de comida y agua de 12 y 2 horas, respectivamente. A continuación, se cateterizó la vena cefálica (Vasovet® 18-20G,

MATERIAL Y MÉTODO

1x3mm. BBraun Melsungen AG, Alemania) para la administración de fluidoterapia y la premedicación según el grupo de estudio.

Los animales de ambos grupos de estudio recibieron 1 µg/kg de dexmedetomidina IV (Dexdomitor® Dexmedetomidina clorhidrato 0,5 mg/mL, Esteve, España) diluido en solución salina hasta 5 ml y administrado durante 3 minutos. Posteriormente los animales fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos en estudio: grupo DK, el cual recibió 1 mg/kg de dexketoprofeno IV (Enamtyum® 5 mg/2 Ml solución inyectable, Laboratorios Menarini, Barcelona, España) y grupo M, el cual recibió 0,2 mg/kg de metadona IV administrada lentamente (Metasedin® metadona clorhidrato 10 mg/ml, Esteve, España). Veinte minutos después y tras recibir oxigenoterapia al 100% durante los últimos 5 minutos (3 litros/minuto), los animales fueron inducidos con propofol a dosis efecto (Propofol-Lipuro ® 1% BBraun, Alemania) hasta que fue posible la intubación endotraqueal. La anestesia se mantuvo con isoflurano (Isoflo® Esteve Veterinaria, España) vehiculado en oxígeno al 60% a través de un circuito circular. Todos los perros recibieron fluidoterapia durante el procedimiento a un ritmo de 5 ml/kg/h (Ringer Lactato®, Braun VetCare, España). También recibieron cefazolina IV a dosis de 22 mg/kg como cobertura antibiótica.

Las constantes cardiorrespiratorias fueron monitorizadas durante el procedimiento anestésico y registradas cada 5 minutos. Se registró la duración de la cirugía, desde la incisión en piel hasta el cierre de la herida. Todos los animales fueron ventilados mecánicamente con un V_t y una FR que mantuviesen un $EtCO_2$ dentro de los valores de referencia (35-45 mmHg).

Durante las 24 horas tras la extubación, los animales del grupo DK continuaron recibiendo dexketoprofeno a la misma dosis cada 8 horas, mientras que los animales del grupo M recibieron metadona cada 4 horas. El estudio fue doble ciego, dado que ni la

MATERIAL Y MÉTODO

persona que administraba los fármacos (RNC), ni la que evaluó a los animales (AJGB) sabían a qué grupo pertenecía cada animal. Para realizar el estudio de forma ciega, ambos fármacos fueron diluidos hasta un mismo volumen de 4 ml, y teniendo en cuenta los diferentes tiempos de administración (DK cada 8 h y M cada 4 h), los animales del grupo DK recibieron 4 ml de solución salina entre dos dosis de dexketoprofeno. Todos los animales recibieron 22 mg/kg de amoxicilina + ácido clavulánico vía subcutánea (SC) (Synulox®, Zoetis España, S.L.) cada 24 horas durante el postoperatorio.

Valoración del dolor

Las evaluaciones del dolor fueron realizadas en basal (B) y a las 1, 2, 4, 6, 18 y 24 horas tras la extubación del paciente (1H, 2H, 4H, 6H, 18H y 24H). Las evaluaciones se llevaron a cabo con la ayuda de 4 métodos: la escala DIVAS, la forma simplificada de la escala del dolor de Glasgow, midiendo la sensibilidad de la herida a través de un dinamómetro de fuerza (MWT), y determinando el cortisol plasmático en sangre venosa (las tomas de muestras para la determinación de cortisol se tomaron en B, 2H, 6H y 18H). También se registraron los valores de la FC, FR y TR en cada una de las evaluaciones.

Hasta la fecha, el método más fiable validado para valorar el dolor agudo postoperatorio en perros es la escala de Glasgow (Holton et al. 2001). Como ya se mencionó en la introducción, Reid y colaboradores en 2007 desarrollaron una forma simplificada de la escala de Glasgow (SF-CMPS) más fácil de utilizar y fijaron el valor de puntuación a la que se considera que un animal necesita tratamiento analgésico. La mayoría de los animales de nuestro estudio no podían caminar durante las primeras 24 horas, por lo que la categoría B de la escala fue descartada. La puntuación máxima era 20 puntos, y el nivel de intervención recomendado fue de 5 sobre 20 puntos.

MATERIAL Y MÉTODO

Con la escala de DIVAS el grado de dolor del animal se valoró mediante su comportamiento en tres pasos: observación del animal sin molestarlo en su box de hospitalización (DIVAS I), sacándolo fuera de su box y animándolo a caminar alrededor de manera cuidadosa (DIVAS II) y palpando con precaución el área operada (DIVAS III) (Lascelles et al. 1997). Para cada una de ellos, se hizo una marca en una línea de 100 mm en la cual el extremo izquierdo corresponde a la ausencia de dolor (0 mm) y el derecho corresponde al máximo dolor posible (100 mm). Cada marca hecha en cada una de las tres líneas se midió en milímetros y se calculó un valor medio. Como se ha comentado anteriormente, la DIVAS II no pudo valorarse por la imposibilidad del animal a caminar durante las primeras 24 horas.

El tercer método utilizado fue el MWT con el dinamómetro. El dinamómetro es una célula de carga que tiene un vástago metálico que transmite la fuerza aplicada en un punto hasta la célula, la cual lo transforma en un valor numérico en Newtons. El estímulo se aplica en una zona cercana a la herida a un ratio aproximado de 1,6 N/s sobre un relieve óseo en un ángulo recto con la piel. La presión se iba aumentando hasta que los animales mostraban una respuesta. Cualquier movimiento repentino intentado evitar el estímulo, o agitación de la cabeza, retirada de la extremidad, vocalización o intento de morder el dinamómetro o al evaluador, fue considerado respuesta positiva y el final de la lectura. Se tomaron tres mediciones en cada valoración cerca de la herida quirúrgica (MWTh) y otras tres en una zona sana, sobre el cuarto hueso metacarpiano (MWTm) para asegurarnos de que el animal no mostraba una respuesta exagerada y comprobar el correcto funcionamiento del dispositivo. Posteriormente se obtuvo un valor medio de las tres mediciones en cada una de las dos zonas. Para evitar dañar al animal, la máxima fuerza aplicada fue de 15 N.

MATERIAL Y MÉTODO

En caso de que la valoración del animal coincidiese con la aplicación del fármaco, se realizaron primero las valoraciones y después se administró la medicación.

Además, se tomaron muestras de sangre para hacer una determinación de la concentración de cortisol plasmático. Las muestras de sangre se depositaron en viales para la obtención de suero en B, 2H, 6H y 18H. Tras treinta minutos y tras la formación del coágulo, se realizó una centrifugación a 1500 G durante diez minutos. El suero se separó en viales Eppendorf y se almacenó a -70°C para su posterior envío al laboratorio de referencia y determinación de la concentración de cortisol mediante un test ELISA quimioluminescente (Inmmulite, Siemens medical Solutions Diagnostics).

El orden de realización de las mencionadas pruebas sobre el animal fue el siguiente:

1. Apartado A SF-CMPS - DIVAS I
2. Toma de FC, FR y TR
3. Extracción muestras de sangre
4. Apartado C SF-CMPS - DIVAS III-dinamómetro de fuerza (MWTm y MWTh)
5. Apartado D SF-CMPS.

Analgesia de rescate

En caso de que la puntuación en la escala de Glasgow fuese superior a 5, el protocolo analgésico fue considerado insuficiente, y se administró metadona a una dosis de 0,3 mg/kg IV lentamente. Los datos obtenidos durante las cuatro horas tras la administración del fármaco fueron excluidos del estudio estadístico. Aquellos animales que requirieron de una segunda dosis de analgesia de rescate fueron excluidos del estudio.

Evaluación de la sedación

MATERIAL Y MÉTODO

En cada punto de la evaluación del dolor, también se evaluó la sedación de los pacientes. La escala empleada fue la diseñada por Bell y colaboradores en 2011 (Tabla 2).

Efectos adversos

El segundo de los objetivos de este estudio fue determinar si la utilización de este AINE es segura en perros a las dosis empleadas. Para ello, la posible aparición de efectos adversos como vómitos, diarreas, sangrado de las mucosas, hipersalivación y otros fueron registrados durante las 24 horas del estudio.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos se empleó el programa SPSS versión 15,0 para Windows (SPSS Ltd, London, UK). Se evaluó la normalidad de los datos a través del test de Kolmogorov-Smirnov. Según lo obtenido, las variables normales (DIVAS, MWTm, MWTh, concentración de cortisol plasmático, FC y TR) fueron evaluadas usando un modelo general lineal univariante teniendo en cuenta dos factores: el tiempo y el grupo de estudio. En caso de encontrar diferencias significativas entre ambos grupos, se realizó una T de Student para comparar los valores de un grupo con el otro en cada tiempo registrado. Si se detectaron diferencias significativas dentro de un mismo grupo de tratamiento, se realizó un ANOVA de un factor utilizando un post-hoc de Dunnet, comparando los valores basales con cada uno de los obtenidos en los diferentes puntos de registro. Estos datos se representaron como medias \pm desviación típica (SD). Para aquellos parámetros que no presentaron una distribución normal se realizó un test de U de Mann-Whitney (edad, peso, tiempo de cirugía, CMPS-SF, FR y grado de sedación) para detectar diferencias entre ambos tratamientos en cada tiempo, y un test de Friedman dentro de cada grupo de tratamiento. Si dentro de los grupos se encontraban diferencias

MATERIAL Y MÉTODO

significativas, se comparó el valor basal de cada parámetro con cada uno de los tiempos usando el test de Wilcoxon. Estos resultados se presentan como medianas (máximo-mínimo). El valor de p fue considerado significativo cuando era menor de 0,05.

Para comparar el sexo, la raza, el tipo de cirugía y el número de animales que recibieron analgesia de rescate de cada grupo se usó un test de Chi-cuadrado.

6. RESULTADOS

6.1 Estudio 1. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ISOFLUORANO CON EL USO DE DEXKETOPROFENO O DE METADONA EN PREMEDICACIÓN EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Se incluyeron un total de 36 animales en el estudio (18 en el grupo DK y 18 en M). Un perro del grupo DK y dos del grupo M desarrollaron hipotensión intraoperatoria que fue tratada con dopamina a 7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, por lo tanto, fueron excluidos del estudio. Uno de los animales del grupo M recibió atropina a dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a causa de una bradicardia consecuencia de la administración intravenosa de fentanilo, excluyéndose del análisis estadístico. Un perro del grupo M recibió tres dosis de fentanilo durante los primeros 60 minutos de cirugía, continuando a partir de T60 el mantenimiento anestésico con una infusión continua de fentanilo a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ para mejorar el plano anestésico-analgésico. A partir de T60 los datos de este paciente no se incluyeron en el análisis. Finalmente se analizaron los datos de 17 perros del grupo DK y 15 del grupo M. Sólo se incluyeron en el análisis los datos obtenidos hasta T120, porque hubo menos de cinco animales de cada grupo cuyas intervenciones duraran más de 120 minutos.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, edad, peso, dosis total de propofol en inducción, tiempo de cirugía, tiempo DEX-incisión, raza, y tipo de intervención quirúrgica (Tabla 4).

Variables de profundidad anestésica

En cuanto a las variables de profundidad anestésica, únicamente se observaron diferencias significativas entre grupos en el tono mandibular, con mayor porcentaje de observaciones positivas en DK (Tabla 5).

Fentanilo y propofol intraoperatorios

La cantidad total de fentanilo y de propofol y el número de animales que recibieron ambos fármacos no cambió significativamente entre ambos tratamientos (Tabla 6).

Calidades de sedación y recuperación

En cuanto a la calidad de sedación y de recuperación, no se detectaron diferencias significativas entre grupos (Tabla 7). En DK, un solo perro mostró una sedación profunda, 9 presentaron una calidad de sedación moderada, 5 ligera y 2 de ellos no presentaron signos clínicos de sedación, recibiendo 20 minutos después de la premedicación, una dosis de 3 µg/kg de dexmedetomidina IM. En M, 5 perros mostraron una sedación profunda, 6 moderada, 3 ligera y uno no mostró signos evidentes de sedación, recibiendo la misma sedación que en el caso anterior 20 minutos tras la premedicación. Sólo dos perros, uno de cada grupo, necesitaron sedación de rescate durante la recuperación anestésica (1µg/kg IV).

Variables cardiorrespiratorias monitorizadas

Respecto a las variables monitorizadas durante PQ, se detectaron diferencias significativas en la FC y en la PAM entre ambos grupos durante el procedimiento quirúrgico, presentando el grupo M valores más elevados de FC y más bajos en PAM. En ambos grupos, los valores de EtIso aumentaron significativamente en PQ respecto a PI. Además, hubo un incremento considerable en las presiones arteriales en DK y en la FC en M durante PQ con respecto a PI (Tabla 8).

RESULTADOS

Tabla 4. Sexo (representada por n), edad (meses), peso (kg), dosis total de propofol para la inducción anestésica (mg/kg), tiempo de cirugía (min) y tiempo DEX-primera incisión (min) representados como mediana (min-max), raza (representada por n) y tipo de intervención quirúrgica (representada por n). Diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

	Grupo DK		Grupo M		Valor P
Sexo	Hembras	9	Hembras	10	0,335
	Machos	8	Machos	5	
Edad	15 (4–84)		24 (4–108)		0,837
Peso	10 (4–32,5)		16 (4–33)		0,551
Propofol	5,14 (0,69-13,68)		4,25 (2,96-8,89)		0,295
Tiempo cirugía	100 (50–220)		115 (50–340)		0,153
Tiempo DEX-primera incisión	85 (78-99)		87 (79-101)		0,744
Raza	Labrador Retriever (2) Mestizo (3) Golden Retriever (3) Galgo (2) Bretón español (2) Bodeguero andaluz (2) Ratón de Praga (1) Podenco (2)		Labrador Retriever (3) Mestizo (2) Golden Retriever (2) Galgo (2) Bretón español (2) Bodeguero andaluz (1) Dogo argentino (1) Chow Chow (1) Braco alemán (1)		0,623
Intervención quirúrgica	Luxación bilateral de rótula (2) Luxación de rótula izquierda (4) Fractura de húmero (1) Fractura de cúbito y radio (2) Fragmentación del proceso coronoides medial (1) Fractura de fémur (2) Luxación de cadera izquierda (1) Rotura de ligamento cruzado craneal (3) Osteotomía de cabeza y cuello femoral (1)		Luxación bilateral de rótula (1) Luxación de rótula izquierda (2) Fractura de húmero (1) Fractura de radio y cúbito (2) Fragmentación del proceso coronoides medial (2) Fractura de ilion (1) Doble osteotomía pélvica (1) Rotura de ligamento cruzado craneal (5)		0,316

RESULTADOS

Tabla 5. Reflejo palpebral, tono mandibular y movimientos. Representados por % de positivos registrados durante el mantenimiento anestésico. Diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

Grupos	Reflejo palpebral	Tono mandibular	Movimientos
	% positivos	% positivos	% positivos
DK	0,36	12 ^a	2,3
M	0,7	3,8 ^a	0,7
Valor P	0,501	0	0,548

a. Diferencias significativas entre grupos.

Tabla 6. Número de animales que recibieron fentanilo y propofol (n), veces por animal, cantidad total de fentanilo ($\mu\text{g}/\text{kg}$) y propofol (mg/kg) en ambos grupos. Se muestra el valor de p al comparar n entre grupos y al comparar la cantidad total entre grupos. Diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

FÁRMACO	GRUPO	n	VECES POR ANIMAL	CANTIDAD TOTAL	Valor P entre grupos n	Valor P entre grupos cantidad total
Fentanilo	DK	11	7 animales /una vez 3 animales/dos veces 1 animal/tres veces	18,3 (9,5-65,0)	0,595	0,571
	M	7	3 animales/una vez 3 animales/dos veces 1 animal/tres veces	14,4 (6,2-42,5)		
Propofol	DK	6	4 animales/una vez 2 animales/dos veces	10,0 (2,0-15,0)	0,360	0,738
	M	5	3 animales/una vez	10,0 (5,0-20,0)		

RESULTADOS

Tabla 7. Calidad de sedación y de recuperación (representada por n) en ambos grupos. Diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

CALIDAD SEDACIÓN					
	0 (ninguna)	1 (media)	2 (moderada)	3 (profunda)	Valor P
DK	2	5	9	1	0,370
M	1	3	6	5	
CALIDAD RECUPERACIÓN					
	1 (muy suave)	2 (moderadamente suave)	3 (ligeramente suave)	4 (pobre)	Valor P
DK	10	4	2	1	0,666
M	7	5	2	1	

RESULTADOS

Tabla 8. Parámetros registrados durante el procedimiento quirúrgico (FC, lat/min; EtIso, %; PAS, PAM y PAD, mmHg; T^a, °C; FR, resp/min; EtCO₂, mmHg; SpO₂, %). Valor PI: valor preincisional; Valor PQ: valor medio durante el procedimiento quirúrgico. Se muestra el valor p dentro de un mismo grupo, el valor p entre los grupos en PI y el valor p entre los grupos en PQ. Las diferencias se consideran significativas cuando p<0,05.

PARÁMETROS	GRUPO	VALOR PI	VALOR PQ	Valor de P dentro del grupo	Valor P entre los grupos (PI)	Valor P entre los grupos (PQ)
FC	DK	93 ± 21	96 ± 18 ^a	0,452	0,791	0,001
	M	90 ± 21 ^b	103 ± 21 ^{a,b}	0,023		
EtIso	DK	1,57 ± 0,16 ^b	1,74 ± 0,22 ^b	0,002	0,426	0,125
	M	1,61 ± 0,12 ^b	1,71 ± 0,24 ^b	0,015		
PAS	DK	98 ± 18 ^b	111 ± 18 ^b	0,007	0,696	0,324
	M	102 ± 25	113 ± 28	0,125		
PAM	DK	72 ± 16 ^b	84 ± 16 ^{a,b}	0,004	0,739	0,016
	M	70 ± 16	79 ± 20 ^a	0,073		
PAD	DK	55 ± 14 ^b	67 ± 16 ^b	0,003	0,872	0,139
	M	56 ± 15	64 ± 18	0,099		
T ^a	DK	37,7 ± 0,9	37,1 ± 1,2	0,731	0,216	0,095
	M	37,5 ± 1,5	37,0 ± 1,1	0,651		
FR	DK	13 ± 8	15 ± 1	0,371	0,955	0,501
	M	13 ± 7	13 ± 3	0,972		
EtCO ₂	DK	41 ± 5	43 ± 8	0,589	0,887	0,136
	M	42 ± 4	44 ± 5	0,220		
SPO ₂	DK	97 ± 1	97 ± 2	0,853	0,702	0,777
	M	97 ± 1	97 ± 1	0,838		

a. Diferencias significativas entre grupos dentro de un mismo período. b. Diferencias significativas dentro de un mismo grupo entre ambos periodos.

6.2. Estudio 2. EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS ANALGÉSICOS POSTOPERATORIOS DEL DEXKETOPROFENO Y LA METADONA EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Se incluyeron un total de 38 perros en el estudio, 19 pertenecientes al grupo DK y otros 19 al grupo M. No se detectaron diferencias significativas en cuanto al sexo, edad, peso, tiempo de cirugía, raza y tipo de intervención quirúrgica entre ambos grupos (Tabla 9).

Valoraciones postoperatorias, sedación y analgesia de rescate

No se detectaron diferencias significativas en la FC y en la FR entre ambos grupos de tratamiento. Dentro del grupo M, la FC disminuyó significativamente en 1H ($p=0,01$), 4H ($p=0,008$), 6H ($p=0,025$), 18H ($p=0,019$) y 24 H ($p=0,001$) comparada con el valor obtenido en basal. En general, la temperatura rectal fue más alta en el grupo DK que en el M, aunque no se detectaron diferencias significativas en ningún punto excepto en 2H ($p=0,004$). En 1H, la temperatura fue significativamente menor que en basal en ambos grupos (DK, $p=0,001$ y M, $p=0,001$), continuando baja en M a las dos horas ($p=0,001$) (Tabla 10).

En la evaluación del grado de sedación se detectaron diferencias significativas dentro de los grupos. En el grupo DK, el valor de sedación en 1H fue significativamente mayor que en basal ($p=0,001$). En el grupo M, el grado de sedación fue significativamente mayor en 1H ($p=0,005$) y 4H ($p=0,005$) comparado con el valor basal (Tabla 10).

En el grupo DK hubo únicamente un animal que necesitó analgesia de rescate (1/19: 5,3%) en el tiempo 1H. En el grupo M, dos animales necesitaron analgesia de rescate (2/19: 10,5%), uno de ellos recibió una dosis en el punto 2H y el otro recibió dos

RESULTADOS

dosis, a las 4H y a las 6H. El segundo fue excluido del estudio tras recibir la segunda dosis. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Valoraciones del dolor

Los resultados obtenidos con la escala CMPS-SF mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en todos los tiempos de evaluación (1H, $p=0,012$; 2H, $p=0,001$; 4H, $p=0,001$; 6H, $p=0,001$; 18H, $p=0,007$; 24H, $p=0,011$). Los valores fueron más altos en el grupo M que en el grupo DK en todas las mediciones. Dentro del grupo DK, los valores registrados en 1H ($p=0,0001$), 2H ($p=0,001$) y 4H ($p=0,018$) fueron significativamente más altos que los obtenidos en la medición en basal. Dentro del grupo M, todos los valores fueron significativamente más altos que el valor basal, excepto en la última medición realizada a las 24 horas postextubación (1H, $p=0,001$; 2H, $p=0,001$; 4H, $p=0,01$; 6H, $p=0,001$; 18H, $p=0,017$).

Los valores de DIVAS también fueron significativamente diferentes entre ambos grupos en 2H ($p=0,001$), 4H ($p=0,023$), 6H ($p=0,001$) y 24H ($p=0,006$); siendo mayores en el grupo M que en el grupo DK. Además, dentro de cada grupo, los valores de DIVAS se mantuvieron significativamente más altos que en basal durante más tiempo en el grupo M (1H ($p=0,001$), 2H ($p=0,001$), 4H ($p=0,001$), 6H ($p=0,001$) Y 18H ($p=0,007$)) que en el grupo DK (1H ($p=0,001$) y 2H ($p=0,05$)).

En cuanto a los datos del umbral de estimulación mecánica (MWTm y MWTh), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ni dentro de cada uno de ellos.

Los resultados del análisis del cortisol plasmático tampoco mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, sí se detectaron diferencias significativas cuando el análisis se realizó dentro de cada grupo, entre los valores obtenidos en basal y

RESULTADOS

en 2H (DK $p=0,046$ y M $p=0,021$). Todos los datos obtenidos en la valoración del dolor se muestran en la tabla 11.

Efectos adversos

No se registraron efectos adversos en los animales incluidos en el grupo DK durante el periodo de estudio. En el grupo M, tres animales presentaron hipersalivación, y uno de ellos presentó taquipnea tras la administración de la metadona. Cuatro animales del grupo M presentaron una frecuencia cardíaca de menos de 60 latidos por minuto, uno en 4H y otro en 6H y 24H.

RESULTADOS

Tabla 9. Sexo (representada por n), edad (meses), peso (kg), tiempo de cirugía (min) representados como mediana (min-max), raza (representada por n) y tipo de intervención quirúrgica (representada por n). Diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

	Grupo DK		Grupo M		Valor P
Sexo	Hembras	10	Hembras	11	0,447
	Machos	9	Machos	8	
Edad	12 (6–70)		18 (6–98)		0,834
Peso	9 (4–29,5)		14 (4–28)		0,479
Tiempo de cirugía	95 (50–220)		117 (50–340)		0,479
Raza	Labrador Retriever (2) Mestizos (4) Golden Retriever (3) Braco alemán (2) Bretón español (2) Galgo (2) Bodeguero andaluz (2) Ratón de Praga (1) Podenco (1)		Labrador Retriever (2) Mestizo (3) Golden Retriever (2) Braco alemán (3) Bretón español (3) Galgo (2) Bodeguero andaluz (2) Dogo Argentino (1) Chow Chow(1)		0,688
Intervención quirúrgica	Luxación bilateral rótula (3) Luxación rótula izquierda (3) Fractura de húmero (1) Fractura de cúbito y radio (2) Fragmentación del proceso coronoides medial (2) Fractura de fémur (2) Luxación cadera izquierda (1) Rotura de ligamento cruzado craneal (4) Osteotomía de la cabeza y cuello femoral (1)		Luxación bilateral rótula (3) Luxación rótula izquierda (2) Fractura de húmero (1) Fractura de cúbito y radio (2) Fragmentación del proceso coronoides medial (3) Fractura de fémur (2) Doble osteotomía pélvica (1) Rotura de ligamento cruzado craneal (5)		0,183

RESULTADOS

Tabla 10. Frecuencia cardíaca (FC, latidos/minuto), frecuencia respiratoria (FR, respiraciones/minuto), temperatura rectal (TR, °C) y grado de sedación (Bell y colaboradores 2011). FC y TR se presentan como media \pm desviación típica. FR y grado de sedación como mediana (max-min). Diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

Parámetro	Grupo	B	1H	2H	4H	6H	18H	24H
FC	DK	117 \pm 29	99 \pm 24	96 \pm 39	95 \pm 26	101 \pm 23	91 \pm 19	98 \pm 29
	M	113 \pm 25	88 \pm 17*	96 \pm 14	80 \pm 20*	79 \pm 20*	89 \pm 20*	80 \pm 19*
FR	DK	29(20-40)	22(12-36)	20 (12-36)	20(8-28)	24(20-36)	24(12-48)	26(12-40)
	M	28(16-36)	20(12-52)	28(12-52)	22(16-48)	20(12-44)	22(12-36)	24(16-32)
TR	DK	38,7 \pm 0,7	37,5 \pm 0,6*	38,2 \pm 0,5 ^a	38,2 \pm 0,4	38,3 \pm 0,5	38,3 \pm 0,4	38,4 \pm 0,7
	M	38,6 \pm 0,4	37,0 \pm 1,1*	37,3 \pm 0,8 ^{*a}	37,8 \pm 0,7	38,1 \pm 0,8	38,3 \pm 0,7	37,8 \pm 0,6
Grado de sedación	DK	0(0-0)	1(0-1)*	0(0-2)	0(0-1)	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)
	M	0(0-0)	1,5(0-3)*	0(0-2)	1(0-2)*	0(0-1)	0(0-2)	0(0-0)

a. Diferencias significativas entre ambos grupos. * Diferencias dentro de un grupo con el valor basal.

RESULTADOS

Tabla 11. Forma simplificada de la Escala de Glasgow (CMPS-SF, Puntos), DIVAS (milímetros), valores del dinamómetro en metatarso (MWTm, Newton) y en la herida (MWTh, Newton) y cortisol plasmático (ng/dl). DIVAS, MWT y cortisol se presentan como media \pm desviación típica. CMPS-SF como mediana (max-min). Diferencias significativas cuando $p < 0,05$.

	Grupo	B	1H	2H	4H	6H	18H	24H
CMPS-SF	DK	1(0-3)	2(1-5) ^{*a}	1,5(0-3) ^{*a}	2(1-3) ^{*a}	1(0-2) ^a	1(0-3) ^a	1(0-3) ^a
	M	1(0-4)	3,5(1-4) ^{*a}	4(1-6) ^{*a}	3,5(1-5) ^{*a}	3,5(1-6) ^{*a}	2(1-4) ^{*a}	1,5(1-3) ^a
DIVAS	DK	1,05 \pm 1,67	3,83 \pm 2,42*	2,69 \pm 1,59 ^{*a}	2,57 \pm 1,91 ^a	1,66 \pm 0,78 ^a	1,71 \pm 2,08	1,08 \pm 0,75 ^a
	M	0,74 \pm 1,05	4,00 \pm 1,24*	5,28 \pm 2,07 ^{*a}	4,28 \pm 1,89 ^{*a}	4,56 \pm 2,18 ^{*a}	2,90 \pm 1,51*	2,24 \pm 1,12 ^a
MWTm	DK	13,33 \pm 2,52	15,28 \pm 0,78	14,65 \pm 2,13	15,03 \pm 0,98	14,66 \pm 0,90	14,12 \pm 1,29	14,20 \pm 1,78
	M	14,54 \pm 1,31	15,22 \pm 1,06	15,16 \pm 0,91	14,80 \pm 1,87	15,10 \pm 1,10	15,05 \pm 1,09	14,14 \pm 2,49
MWTh	DK	10,70 \pm 4,38	8,91 \pm 3,97	7,79 \pm 4,35	9,05 \pm 4,04	9,12 \pm 2,76	8,30 \pm 4,32	8,97 \pm 3,00
	M	11,33 \pm 3,45	8,22 \pm 3,27	8,38 \pm 3,87	9,01 \pm 4,04	7,83 \pm 4,25	8,22 \pm 4,61	9,34 \pm 5,60
Cortisol	DK	3,83 \pm 1,96		6,51 \pm 3,93*		3,81 \pm 2,54	3,52 \pm 1,98	
	M	2,24 \pm 1,05		5,51 \pm 3,74*		4,53 \pm 3,77	3,02 \pm 1,50	

a. Diferencias significativas entre ambos grupos. * Diferencias dentro de un grupo con el valor basal.

7. DISCUSIÓN

7.1. Estudio 1. COMPARACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ISOFLUORANO CON EL USO DE DEXKETOPROFENO O DE METADONA EN PREMEDICACIÓN EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

Los resultados del presente estudio mostraron que el dexketoprofeno y la metadona mantienen una concentración similar de isofluorano durante una cirugía ortopédica en perros. Además, ambos grupos de tratamiento requirieron similares dosis de fentanilo y propofol intraoperatorias. Respecto al grado de sedación alcanzado tras recibir la premedicación establecida, en ambos grupos fue similar, y hubo 2 perros en DK y 1 en M que, en ausencia de signos de sedación, hubo que volver a sedar. En cuanto a la calidad de recuperación, en ambos tratamientos la calidad fue suave en la mayoría de los casos, aunque hubo algunos que presentaron excitación y vocalización. Concretamente, dos perros, uno de cada grupo, necesitaron sedación de rescate con dexmedetomidina tras la extubación.

En algunos estudios que evalúan los efectos de los AINES sobre la CAM del sevofluorano en perros (carprofeno y meloxicam en Yamashita et al. 2008) o sobre la CAM-BAR del sevofluorano en perros (robenacoxib en Tamura et al. 2014) se concluyó que la administración de estos AINES produjo una reducción significativa de la CAM comparada con el grupo control. Yamashita y colaboradores en 2008 no encontraron diferencias significativas en el valor de la CAM obtenida en perros tras recibir meloxicam o carprofeno y la obtenida en el grupo que recibió butorfanol. Por otro lado, Ko y colaboradores en 2000 y 2009 no consiguieron demostrar una reducción significativa de la CAM del isofluorano tras la administración de carprofeno. En un estudio llevado a cabo en perros sometidos a una TPLO (Bufalari et al. 2012), no se detectaron diferencias significativas en los requerimientos intraoperatorios de sufentanilo entre el grupo que

DISCUSION

recibió carprofeno en premedicación y el control que recibió solución salina. No obstante, el grupo que recibió el AINE presentó una mayor estabilidad cardiovascular.

En nuestro trabajo, las concentraciones de isoflurano requeridas por ambos grupos fueron similares (DK: $1,74 \pm 0,22\%$; M: $1,71 \pm 0,24\%$), sin diferencias significativas en los requerimientos intraoperatorios de fentanilo y propofol. Las concentraciones de isoflurano obtenidas tanto en DK como en M fueron mayores que la CAM obtenida por Ko y colaboradores en 2000 ($1,2 \pm 0,13\%$) y en 2009 ($1,13 \pm 0,13\%$) en perros premedicados con carprofeno. Hay que considerar que los animales incluidos en el presente estudio clínico fueron sometidos a un estímulo quirúrgico severo y continuo, mientras que en los estudios experimentales de Ko y colaboradores se usó el método del clampaje de la cola de forma intermitente para inducir un estímulo doloroso.

Actualmente, se conoce que los agonistas α -2 adrenérgicos producen un efecto analgésico estimulando receptores en diferentes niveles de las vías de transmisión del dolor entre el cerebro y la médula espinal (Stenberg 1989). Kuusela y colaboradores en 2000 determinaron, a través de la retirada de la extremidad por clampaje del dedo, que el efecto analgésico de la dexmedetomidina a $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ dura aproximadamente 1 hora. En el presente estudio, se administró dexmedetomidina a $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV, 85 (78-99) y 87 (79-101) minutos antes de la primera incisión en piel en los grupos DK y M respectivamente. Por tanto, es muy improbable que la dexmedetomidina ejerciera efecto analgésico durante la cirugía.

Con el objetivo de reducir los efectos cardiovasculares y para reforzar los efectos sedantes de los agonistas α -2 adrenérgicos, se ha sugerido que se empleen en combinación con opioides (Dart 1999). Cardoso y colaboradores en 2014 observaron que el empleo de dexmedetomidina en combinación con metadona produjo una sedación intensa durante los primeros 45 minutos tras su administración, siendo muy superior a la proporcionada

DISCUSION

empleando únicamente dexmedetomidina. En el presente trabajo, aunque hubo más animales del grupo M que presentaron un grado de sedación profunda tras la premedicación, la calidad de sedación fue similar en ambos grupos, no habiendo diferencias significativas en la dosis total de propofol necesaria para la inducción anestésica. Para reducir los posibles efectos adversos cardiovasculares dosis dependientes de la administración intravenosa de los agonistas α -2 adrenérgicos (Pypendop & Verstegen 1998), se decidió utilizar una dosis mucho menor que la utilizada por Cardoso y colaboradores en 2014 (10 μ g/kg). De hecho, hay un estudio previo que determinó que el uso de una dosis de dexmedetomidina más baja (1 μ g/kg) vía intravenosa en premedicación ofreció un grado de sedación satisfactorio, permitiendo un manejo fácil de los perros (Gómez-Villamandos et al. 2006).

La metadona y el dexketoprofeno son dos fármacos muy seguros tanto a nivel cardiovascular como respiratorio (Kerr 2016). Tres perros (1 del grupo DK y dos del grupo M) desarrollaron hipotensión durante el mantenimiento anestésico, y fueron excluidos del estudio porque recibieron una infusión continua de dopamina, lo cual provocó un rápido incremento de las presiones. Como causa de esta hipotensión, debería considerarse la administración del isoflurano, un depresor cardiovascular dosis-dependiente (Pang 2016). Hubo un perro en M que presentó bradicardia tras la administración de un bolo de fentanilo y fue excluido del estudio. La bradicardia es un efecto secundario común tras la administración intravenosa de opioides debido a un incremento del tono vagal (Kerr 2007). Se trató con atropina intravenosa a dosis de 10 μ g/kg y cinco minutos después la FC volvió a sus valores normales. No se observó ningún otro efecto cardiovascular. En PQ, aparecieron diferencias significativas entre ambos grupos en la FC y en la PAM, aunque esas diferencias no son clínicamente relevantes.

DISCUSION

Morgaz y colaboradores en 2013 observaron que el grupo que recibió dexketoprofeno previo a una ovariectomía, presentó una mayor incidencia de disforia en la recuperación anestésica que los otros grupos de estudio. En nuestro estudio, dos perros, uno de cada grupo, presentaron excitación extrema, agresividad, y movimientos violentos durante la recuperación. Fue necesario la administración de un sedante para poder manipularlos. No se observaron otros efectos adversos. Por lo tanto, no se puede concluir que esta complicación esté asociada al uso de este AINE. Una posible explicación a este evento es la falta de analgesia intraoperatoria en ambos grupos, ya que, tanto la metadona como el dexketoprofeno administrados preoperatoriamente en una dosis única, demostraron ser insuficientes para este tipo de procedimientos (requerimientos de isoflurano elevados y necesidad de administrar fentanilo y propofol durante el mantenimiento anestésico).

Una de las limitaciones de este estudio fue el bajo tamaño muestral y la variedad de procedimientos quirúrgicos realizados. Sin embargo, como ya ha sido descrito en el capítulo de material y métodos, asumiendo un error α de 0,05 y un error β de 0,80, el tamaño de cada grupo era suficiente para poder detectar diferencias significativas entre medias de un 15%, considerando una concentración de isoflurano espirado de 1,25 veces la CAM del isoflurano en perros ($1,3\% \times 1,25 = 1,7\%$ EtISO) y una desviación típica de 0.2 %. Hay que considerar que todas las cirugías fueron procedimientos ortopédicos con estímulos dolorosos similares. Además, para aumentar la objetividad de las evaluaciones, el estudio fue doble ciego, ni la persona que administraba los fármacos ni el evaluador conocían el grupo al que pertenecían los animales. Asimismo, siempre era el mismo evaluador el responsable de valorar el plano anestésico y determinar los cambios en el vaporizador del isoflurano, así como valorar las necesidades de fentanilo y/o propofol.

DISCUSION

Otra limitación del presente estudio es la ausencia de análisis de las concentraciones plasmáticas de metadona y dexketoprofeno. Se ha publicado que la vida media tras la administración de metadona intravenosa a 0,5 mg/kg es de 1,5 a 4,3 horas, siendo superior que la morfina a la misma dosis (0,87-1,28 h) (Schmidt et al. 1994; Kukanich et al. 2005; KuKanich et al. 2005a; KuKanich et al. 2005b; Kukanich & Borum 2008; KuKanich & Borum 2008). A una dosis de 0,4 mg/kg la vida media de la metadona tras su administración intravenosa es de $3,9 \pm 1$ horas (Ingvast-Larsson et al. 2010). No hay ningún estudio que determine la farmacocinética de la metadona a dosis de 0,2 mg/kg IV, y se desconoce si la vida media a esta dosis es la mitad de la descrita a 0,4 mg/kg. En el análisis estadístico, se incluyeron los datos recogidos hasta T120. En ocho de los quince perros del grupo M, el tiempo aproximado desde que se administró la dosis de metadona, hasta T120 fue de 221 minutos (3,6 h), en el resto transcurrió menos tiempo (151, 175, 180, 190, 196, 196 y 207 minutos). Hay que considerar la posibilidad de que durante el procedimiento quirúrgico las concentraciones plasmáticas de metadona disminuyeran hasta niveles insuficientes como para proporcionar un nivel de analgesia adecuado. Sin embargo, no podemos confirmar esta observación, ya que los niveles plasmáticos no fueron determinados.

7.2. Estudio 2. EVALUACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS EFECTOS ANALGÉSICOS POSTOPERATORIOS DEL DEXKETOPROFENO Y LA METADONA EN PERROS SOMETIDOS A CIRUGÍA ORTOPÉDICA

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio con las escalas CMPS-SF y DIVAS, los animales que recibieron dexketoprofeno obtuvieron una mejor valoración clínica que aquellos que recibieron metadona. Sin embargo, estas diferencias no se apreciaron en las concentraciones de cortisol plasmático, los valores de MWT y los animales que recibieron analgesia de rescate. Con las escalas CMPS-SF y DIVAS también pudimos apreciar que el malestar físico de los animales se alargaba más en el tiempo en el grupo M que en DK.

Hay diferentes autores que han determinado que AINES como el robenacoxib (Gruet et al. 2013), el meloxicam (Gruet et al. 2011, 2013), carprofeno (Bufalari et al. 2012), ketoprofeno (Deneuche et al. 2004) son buenos analgésicos para aliviar el dolor postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica. Hay sólo dos publicaciones que evalúan los efectos analgésicos del dexketoprofeno en perros, y lo hacen en perras sometidas a ovariectomía (Morgaz et al. 2013; Saritas et al. 2015). Morgaz et al. en 2013 determinaron que la administración de dexketoprofeno a dosis de 1 mg/kg cada 8 horas proporcionó una cobertura analgésica superior a la proporcionada por la buprenorfina. Saritas et al. en 2015 observaron que la administración de dexketoprofeno de forma preoperatoria proporcionó una buena cobertura analgésica durante 6 horas. En medicina humana, la administración perioperatoria de dexketoprofeno redujo significativamente los requerimientos de opioides en pacientes sometidos a artroplastia de rodilla (Iohom et al. 2002) lo cual demostrando su eficacia analgésica.

DISCUSION

Es difícil reconocer y cuantificar el dolor en perros debido a la alta variabilidad individual para expresar el dolor, así como a su incapacidad de comunicarse verbalmente. Se recomienda que la evaluación del dolor en animales incluya métodos subjetivos y objetivos (Mathews 2000). En el presente estudio se emplearon las escalas CMPS-SF y DIVAS como métodos subjetivos. Siempre fue el mismo evaluador el que realizó las valoraciones, el cual desconocía el tratamiento recibido en cada paciente, con el objetivo de reducir la variabilidad de los resultados. Como métodos objetivos se utilizó el MWT, el cual ha sido utilizado previamente en perros (Lascelles et al. 1998; Morgaz et al. 2014) y en gatos (Benito-de-la-Víboras et al. 2008). Además, se determinaron las concentraciones plasmáticas de cortisol, habiéndose demostrado previamente su utilidad como indicador de estrés quirúrgico en perros (Marcovich et al. 2001).

La escala CMPS-SF es un método de evaluación del dolor basado en el comportamiento del perro y su respuesta ante la presencia de ciertos estímulos. Este método está validado para su uso en perros hospitalizados (Holton et al. 2001). Esta escala ha sido utilizada anteriormente en otros estudios para valorar la eficacia de algunos AINES (como el deracoxib en (Bienhoff et al. 2012) o el robenacoxib en Gruet et al., 2011) demostrando que estos fármacos son analgésicos efectivos para el tratamiento del dolor perioperatorio en perros. En el presente estudio, los resultados obtenidos con esta escala mostraron que los animales que recibieron dexketoprofeno durante las primeras 24 horas tras el procedimiento quirúrgico obtuvieron unas puntuaciones menores a las de aquellos que recibieron metadona, a pesar de que el valor medio en el grupo M en los tiempos registrados fue menor de 5 (nivel de intervención con analgesia de rescate). Además, los animales en M permanecieron con valores significativamente más elevados con respecto al basal durante más tiempo apareciendo diferencias significativas entre basal y los tiempos hasta 18H. En DK se encontraron diferencias significativas entre basal

y los tiempos 1H, 2H y 4H. En cuanto a las dosis de analgesia de rescate recibidas, sólo un animal en el grupo DK y dos del grupo M recibieron 0,2 mg/kg de metadona IM. Uno de los animales que recibieron analgesia de rescate en M tuvo que ser retirado del estudio por recibir dos dosis de analgesia de rescate.

Otro de los métodos subjetivos utilizados en el presente estudio fue la escala DIVAS (Lascelles et al. 1995), una variante de la escala VAS. Utilizando este método, autores como Morgaz y colaboradores en 2013 demostraron que el dexketoprofeno fue efectivo en el control del dolor postoperatorio en perros sometidos a una ovariectomía. En nuestro estudio, los resultados son similares a los obtenidos por estos autores, y la tendencia de los valores de DIVAS se asemeja a los obtenidos con la escala CMPS-SF de nuestro estudio, dado que el grupo M presentó valores significativamente más altos y por un periodo más prolongado de tiempo que los animales del grupo DK (M: diferencias significativas entre basal y todos los tiempos registrados hasta 18H; DK: diferencias significativas entre basal y los tiempos 1H y 2H).

Además de estos dos métodos subjetivos, en este estudio utilizamos el MWT de la misma forma que otros autores lo habían utilizado previamente en perros (Lascelles et al. 1998; Morgaz et al. 2014) y en gatos (Benito-de-la-Víboras et al. 2008). Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, lo cual nos sugiere que ambos tratamientos tienen una eficacia similar en el control de la hiperalgesia local. Por el contrario, las escalas CMPS-SF y DIVAS sí que mostraron diferencias significativas entre DK y M. Hay que tener en cuenta que ambos métodos subjetivos nos van a proporcionar una visión más global del estado clínico del animal, y el MWT valora el dolor inducido en un punto cercano a la herida (Benito-de-la-Víboras et al. 2008). En el presente estudio, no encontramos diferencias significativas dentro de cada uno de los grupos en MWTh, a diferencia del estudio realizado por Lascelles y colaboradores en

1998, en el cual los autores encontraron una disminución significativa en MWT en la zona de la herida antes y después de la ovariectomía. Hay que considerar que, en el presente estudio, un amplio número de animales presentaban dolor en el momento de la valoración basal debido a una patología ortopédica previa (fracturas, luxaciones, etc). Por tanto, los valores de MWT en basal podrían ser más bajos de lo normal, lo cual hace más difícil encontrar diferencias estadísticamente significativas tras el procedimiento quirúrgico.

En el presente estudio también se determinaron las concentraciones plasmáticas de cortisol, obteniendo valores similares en ambos grupos. Para valorar el estrés quirúrgico en los perros, los valores preoperatorios fueron comparados con los obtenidos después de la cirugía, como ya han realizado publicaciones previas (Walsh et al. 1999; Devitt et al. 2005; Yoder & Wolf 2005). En el presente estudio, el análisis estadístico mostró diferencias significativas entre los valores basales y los obtenidos a las 2H dentro de cada grupo de tratamiento, de forma similar a los resultados obtenidos por Morgaz y colaboradores en 2014. Existen publicaciones que han demostrado que este parámetro puede ser utilizado como un indicador de eficacia analgésica (Smith et al. 1996; Dobbins et al. 2002; Yardeni et al. 2007). Sin embargo, un aumento en los niveles de cortisol no es un signo patognomónico de dolor. Bajo condiciones de estrés, como cambios en el alojamiento, el sistema simpático se estimula (Pagani et al. 1991) y se produce una activación del eje adrenal hipotalámico-hipofisario (Thalke 1971; Vial et al. 1979), lo cual conduce a una liberación de glucocorticoides a nivel de la corteza adrenal, y en perros, el cortisol es el principal glucocorticoide.

Durante el periodo de evaluación los animales del grupo DK no presentaron ninguna variación significativa de la FC en comparación con el valor basal. Por el contrario, en el grupo M, se detectó una disminución de la FC en casi todos los tiempos

con respecto a la basal. Cuatro animales del grupo M presentaron una FC menor de 60 latidos por minuto, y de acuerdo con (Haskins 2015), una FC por debajo de 60 latidos por minuto debería ser tratada. Ninguno de estos animales necesitó tratamiento, ya que ninguno mostró signos clínicos (hipotensión, perfusión tisular insuficiente) que justificaran la necesidad de tratarlos. La bradicardia es un efecto secundario de los opioides que ha sido descrito previamente debido a un aumento del tono vagal (KuKanich & Wiese 2015).

En ambos grupos pudimos observar una reducción de la TR en algunos tiempos registrados, siendo más pronunciada en 1H. Esto puede ser explicado por la proximidad al procedimiento quirúrgico y a una falta de recuperación de la temperatura corporal. Sólo dos perros del grupo M mostraron valores de temperatura por debajo de los 36 °C (34.7 °C y 35.2 °C) en 1H, y se les aplicó una fuente de calor hasta normalizarla. Aunque sólo detectamos diferencias significativas en 2H entre ambos grupos, la temperatura en el grupo M se mantuvo más baja durante todo el estudio que en el grupo DK, lo cual es un efecto conocido asociado a la administración de opioides (KuKanich & Wiese 2015).

Con respecto al grado de sedación, en ambos grupos detectamos diferencias significativas al comparar el valor basal con el de 1H, lo cual podría ser debido a la proximidad con el procedimiento quirúrgico. En el grupo M hubo perros que presentaron un grado moderado de sedación incluso hasta en 18H. Se ha descrito con anterioridad que la administración de opioides en perros causa una depresión del SNC, pudiendo inducir cierto grado de sedación (KuKanich & Wiese 2015).

Los animales incluidos en este estudio se sometieron a diferentes tipos de procedimientos ortopédicos, al contrario que en otros estudios similares que evaluaron la eficacia de los AINES frente a un tipo concreto de intervención como por ejemplo a una TPLO (Bufalari et al. 2012) o reparaciones extracapsulares de rupturas de ligamento

DISCUSION

cruzado craneal (Reese et al. 2000; Horstman et al. 2004). Esta falta de homogeneidad en la muestra podría ser considerada como una debilidad en el estudio. Sin embargo, la elección de una muestra representativa de diferentes tipos de intervenciones y la división aleatoria de los pacientes en ambos grupos de estudio, hace que los resultados obtenidos tengan una mayor aplicabilidad y similitud con la situación clínica diaria (Deneuche et al. 2004). Otra de las limitaciones del estudio fue la falta de un grupo placebo. La presencia del grupo placebo habría hecho más fácil detectar diferencias entre los grupos y evidenciar la eficacia del tratamiento analgésico, sin embargo, por razones éticas y de bienestar animal no consideramos apropiado incluirlo.

8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

En base a los objetivos fijados al inicio de la presente tesis doctoral, se enumeran las conclusiones derivadas tras el análisis y discusión de los resultados obtenidos:

1. La administración preoperatoria de dexketoprofeno a 1 mg/kg IV requiere de una concentración de isofluorano para mantener un buen plano anestésico similar a la obtenida cuando se administra metadona a 0,2 mg/kg IV. Se recomienda incorporar técnicas analgésicas más agresivas durante el procedimiento quirúrgico cuando se utilice algunos de los dos protocolos evaluados, debido a la necesidad de una mayor concentración de isofluorano durante el mantenimiento anestésico y que algunos animales incluidos en el estudio requirieron fentanilo y/o propofol.
2. El dexketoprofeno administrado a dosis de 1 mg/kg IV cada 8 horas, durante las primeras 24 horas tras un procedimiento quirúrgico en perros, proporciona un nivel de analgesia adecuado, similar al proporcionado por la metadona a dosis de 0,2 mg/kg IV cada 4 horas.
3. El uso de dexketoprofeno a 1 mg/kg administrados cada 8 horas las 24 primeras horas de un procedimiento quirúrgico, no se asocia a la aparición clínica de efectos adversos.

9. RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

Los objetivos de este trabajo fueron evaluar y comparar el efecto analgésico del dexketoprofeno frente al de la metadona tanto durante un procedimiento quirúrgico ortopédico como en el postoperatorio inmediato (24h) en perros. También se evaluaron los posibles efectos adversos clínicos de este AINE durante el período de evaluación. Para ello, la tesis doctoral se dividió en dos estudios.

El primer estudio se centró en el periodo intraoperatorio. Se incluyeron un total de 32 animales que se sometieron a una cirugía de tipo ortopédica (17 en el grupo DK y 15 en M). El estudio fue prospectivo, aleatorio y doble ciego. Los animales fueron premedicados con dexmedetomidina a dosis de 1 µg/kg IV y posteriormente de forma aleatoria recibieron dexketoprofeno a dosis de 1mg/kg IV (grupo DK) o metadona a dosis de 0,2 mg/kg IV (grupo M). Posteriormente se evaluó la calidad de sedación. A los 30 minutos los perros fueron inducidos con propofol y la anestesia se mantuvo con isoflurano vehiculado en oxígeno al 60%. Durante el procedimiento quirúrgico se monitorizaron y registraron la FC, la FR, las presiones arteriales, SpO₂, EtCO₂, EtIso y T^a. La concentración de isoflurano se modificó dependiendo de los signos clínicos de profundidad anestésica (reflejo palpebral, tono mandibular y presencia de movimientos) y cambios cardiorrespiratorios. Se administró fentanilo o propofol según los requerimientos de los pacientes y se registraron las cantidades totales administradas. Tras la cirugía la calidad de recuperación fue evaluada. Dependiendo de la normalidad de los parámetros, éstos fueron analizados con un modelo lineal generalizado mixto o un test de U de Mann-Whitney, considerando diferencias significativas cuando el valor de p fue menor a 0,05. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las calidades de sedación y recuperación, en las concentraciones de isoflurano y en la cantidad total de propofol y fentanilo utilizados durante el periodo intraoperatorio. Los

RESUMEN / ABSTRACT

resultados mostraron que los requerimientos de isoflurano tras la administración de dexketoprofeno a dosis de 1 mg/kg IV o metadona a dosis de 0,2 mg/kg IV son similares durante intervenciones ortopédicas en perros. Además, sería recomendable administrar analgesia de forma adicional ya que los animales de ambos grupos necesitaron fentanilo y propofol durante la cirugía.

El segundo estudio se centró en el periodo postoperatorio. En este caso se incluyeron 38 (19 en el grupo DK y 19 en el grupo M) animales que fueron sometidos a cirugía ortopédica. De igual forma fue un estudio aleatorio prospectivo y doble ciego. La premedicación y el protocolo anestésico que se utilizaron fueron los mismos que en el estudio anterior. Durante las 24 horas posteriores a la cirugía, se continuó administrando dexketoprofeno o metadona a los pacientes según el grupo al que pertenecían a las mismas dosis que en la premedicación. El dexketoprofeno se administró cada 8 horas y la metadona cada 4 horas. Las valoraciones del dolor se realizaron en basal y a las 1, 2, 4, 6, 18 y 24 horas tras la extubación empleando cuatro métodos: escala DIVAS, CMPS-SF, MWT y nivel de cortisol plasmático. También se evaluó el grado de sedación. Si la puntuación en la CMPS-SF era mayor de 5 puntos, se administraba analgesia de rescate con metadona a 0,3 mg/kg IV. Los datos fueron evaluados utilizando un modelo lineal general, un test de U de Mann-Whitney o una Chi cuadrado dependiendo de la normalidad de las variables. Las diferencias fueron consideradas significativas si los valores de p fueron menores a 0,05. CMPS-SF y DIVAS mostraron valores significativamente más altos en M que en DK, permaneciendo además elevados durante más tiempo. No se detectaron diferencias significativas en cuanto al MWT. Los niveles de cortisol mostraron un aumento significativo respecto al nivel basal a las 2 horas de la extubación en ambos grupos, no detectándose diferencias significativas entre grupos. Hubo tres animales que necesitaron analgesia de rescate, uno del grupo DK y dos del grupo M. No se registraron

RESUMEN / ABSTRACT

efectos adversos en el grupo DK durante el estudio. Los resultados mostraron que el dexketoprofeno a dosis de 1 mg/kg cada 8 horas IV proporcionó un buen nivel de analgesia y similar al de la metadona a dosis de 0,2 mg/kg cada 4 horas vía intravenosa durante el postoperatorio inmediato en perros sometidos a una cirugía ortopédica.

ABSTRACT

Objectives from this study were to evaluate and compare the analgesic efficacy of dexketoprofen and methadone both intraoperative and first 24 hours postoperative in dogs undergoing orthopaedic surgery. Also, adverse clinical effects were evaluated during the period evaluated. To reach them this doctoral thesis was divided in two studies.

The first study was focused on the intraoperative period. Thirty-two dogs undergoing orthopaedic procedure were included in this prospective, randomized, clinical double blinded study (17 in Group DK and 15 in Group M). Dexmedetomidine was administered at 1 µg/kg IV for premedication and randomly each dog received either dexketoprofen 1 mg/kg IV (Group DK) or methadone 0.2 mg/kg IV (Group M). Afterwards quality of sedation was assessed. Dogs were induced with propofol and maintained with isoflurane in 60% oxygen. Heart rate, respiratory rate, arterial pressures, SpO₂, EtCO₂, EtIso and T^a were registered during the surgery. Isoflurane concentration was changed depending on clinical signs of depth of anaesthesia (palpebral reflex, mandibular tone and movement) and cardiorespiratory changes. Fentanyl and propofol were used according to patient requirement and total amount of each drug was registered. After surgery quality of recovery was evaluated. A generalized linear mixed model or Mann-Whitney U test was used depending on normality of parameter, and a $p < 0.05$ was considered statistically significant. No significant differences were observed between groups in the qualities of sedation and recovery, isoflurane concentration and in total amount of fentanyl and propofol administered intraoperatively. This study shows that the administration of dexketoprofen at 1 mg/kg IV at premedication required a similar isoflurane concentration to maintain anaesthesia as methadone at 0.2 mg/kg IV during

RESUMEN / ABSTRACT

orthopaedic surgery in dogs. Further analgesia is recommended, because of the need of fentanyl and propofol in both groups.

The second study focused on postoperative period. In this case 38 dogs undergoing orthopaedic surgery were included (19 in Group DK and 19 in Group M). It was a prospective randomized double blinded clinical research. Premedication and anaesthetic protocol were the same as in the previous study. During the 24 hours post-extubation, dexketoprofen was administered every 8 hours (DK) and methadone every 4 hours (M). Analgesia assessment was made at baseline and at 1, 2, 4, 6, 18 and 24 hours after extubation using four methods: DIVAS, CMPS-SF, MWT and plasma cortisol level. Sedation degree was also evaluated. If CMPS-SF score was ≥ 5 , rescue analgesia was administered with methadone at 0.3 mg/kg, IV. Data were analyzed using univariate general linear model, Mann-Whitney U test and chi-square as appropriate according to normality of parameters; p value <0.05 was considered significant. CMPS-SF and DIVAS showed significantly higher values in M than in DK, and remained higher for a longer period of time in M. No significant differences were found in MWT assessment. Plasma cortisol level showed a significantly increase 2 hours after extubation, without significant differences between treatments. Three animals received rescue analgesia, one in DK and two in M. No adverse effects were recorded in DK along the evaluated period. Our results showed that dexketoprofen at 1 mg/kg every 8 hours IV provided suitable degree of analgesia similar to methadone at 0.2 mg/kg IV every 4 hours, during 24 hours after orthopedic surgery.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. **Almeida RM**, Escobar A, Maguilnik S (2010) Comparison of analgesia provided by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchiectomy. *Vet Anaesth Analg* 37, 542-549.
2. **Aloisi AM**, Albonetti ME, Carli G (1994) Sex differences in the behavioural response to persistent pain in rats. *Neurosci Lett* 179, 79-82.
3. **Anıl A**, Kaya FN, Yavaşcaoglu B et al. (2016) Comparison of postoperative analgesic efficacy of intraoperative single-dose intravenous administration of dexketoprofen trometamol and diclofenac sodium in laparoscopic cholecystectomy. *J Clin Anesth* 32, 127-133.
4. **Barbanoj MJ** (2006) Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol: recent studies. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 28 Suppl A, 3-5.
5. **Basbaum AI**, Bautista DM, Scherrer G et al. (2009) Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 139, 267-284.
6. **Bell RF** (2009) Ketamine for chronic non-cancer pain. *Pain* 141, 210-214.
7. **Benito-de-la-Víborá J**, Lascelles BD, García-Fernández P et al. (2008) Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet Anaesth Analg* 35, 501-510.
8. **Bergmann HM**, Nolte IJ, Kramer S (2005) Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair. *Am J Vet Res* 66, 1356-1363.
9. **Berry SH** (2015) Analgesia in the Perioperative Period. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 45, 1013-1027.
10. **Bertolini A**, Ottani A, Sandrini M (2001) Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacol Res* 44, 437-450.

BIBLIOGRAFÍA

11. **Bienhoff SE**, Smith ES, Roycroft LM et al. (2012) Efficacy and safety of deracoxib for control of postoperative pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs. *Vet Surg* 41, 336-344.
12. **Bjorkman D** (1998) Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated toxicity of the liver, lower gastrointestinal tract, and esophagus. *Am J Med* 105, 17S-21S.
13. **Blois SL**, Allen DG, Wood RD et al. (2010) Effects of aspirin, carprofen, deracoxib, and meloxicam on platelet function and systemic prostaglandin concentrations in healthy dogs. *Am J Vet Res* 71, 349-358.
14. **Bonnet F**, Marret E (2005) Influence of anaesthetic and analgesic techniques on outcome after surgery. *Br J Anaesth* 95, 52-58.
15. **Borer LR**, Peel JE, Seewald W et al. (2003) Effect of carprofen, etodolac, meloxicam, or butorphanol in dogs with induced acute synovitis. *Am J Vet Res* 64, 1429-1437.
16. **Bosmans T**, Piron K, Oosterlinck M et al. (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. *Vet Anaesth Analg* 39, 618-627.
17. **Boström IM**, Nyman G, Hoppe A et al. (2006) Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Vet Anaesth Analg* 33, 62-69.
18. **Brown DC** (2014) The Canine Orthopedic Index. Step 3: Responsiveness testing. *Vet Surg* 43, 247-254.
19. **Brown DC**, Boston RC, Farrar JT (2013) Comparison of force plate gait analysis and owner assessment of pain using the Canine Brief Pain Inventory in dogs with osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 27, 22-30.

20. **Bryant CE**, Farnfield BA, Janicke HJ (2003) Evaluation of the ability of carprofen and flunixin meglumine to inhibit activation of nuclear factor kappa B. *Am J Vet Res* 64, 211-215.
21. **Budsberg SC**, Stoker AM, Johnston SA et al. (2013) In vitro effects of meloxicam on metabolism in articular chondrocytes from dogs with naturally occurring osteoarthritis. *Am J Vet Res* 74, 1198-1205.
22. **Bufalari A**, Maggio C, Cerasoli I et al. (2012) Preemptive carprofen for peri-operative analgesia in dogs undergoing Tibial Plateau Leveling Osteotomy (TPLO): a prospective, randomized, blinded, placebo controlled clinical trial. *Schweiz Arch Tierheilkd* 154, 105-111.
23. **Bussières G**, Jacques C, Lainay O et al. (2008a) *Res Vet Sci* 85, 294-306.
24. **Bussières G**, Jacques C, Lainay O et al. (2008b) Development of a composite orthopaedic pain scale in horses. *Res Vet Sci* 85, 294-306.
25. **Cagnardi P**, Zonca A, Gallo M et al. (2013) Pharmacokinetics and perioperative efficacy of intravenous ketorolac in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 36, 603-608.
26. **Caldwell J**, Hutt AJ, Fournel-Gigleux S (1988) The metabolic chiral inversion and dispositional enantioselectivity of the 2-arylpropionic acids and their biological consequences. *Biochem Pharmacol* 37, 105-114.
27. **Cambridge AJ**, Tobias KM, Newberry RC et al. (2000) Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc* 217, 685-690.
28. **Campbell VL**, Drobotz KJ, Perkowski SZ (2003) Postoperative hypoxemia and hypercarbia in healthy dogs undergoing routine ovariohysterectomy or castration and receiving butorphanol or hydromorphone for analgesia. *J Am Vet Med Assoc* 222, 330-336.

BIBLIOGRAFÍA

29. **Campoy L**, Martin-Flores M, Ludders JW et al. (2012) Procedural sedation combined with locoregional anesthesia for orthopedic surgery of the pelvic limb in 10 dogs: case series. *Vet Anaesth Analg* 39, 436-440.
30. **Camps Morey T**, Amat Grau M (2013) Conceptos generales y fisiología del dolor. In: Cambios de comportamiento asociados al dolor en animales de compañía. Sevet (ed). pp. 1-35.
31. **Carganico G**, Mauleón D, García M (1994) A novel arylpropionic derivative, its method of preparation and its application as an analgesic, PCT IP (ed).
32. **Carroll GL**, Howe LB, Peterson KD (2005) Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 226, 913-919.
33. **Case JB**, Fick JL, Rooney MB (2010) Proximal duodenal perforation in three dogs following deracoxib administration. *J Am Anim Hosp Assoc* 46, 255-258.
34. **Caulkett N**, Read M, Fowler D et al. (2003) A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Can Vet J* 44, 565-570.
35. **Chabot-Doré AJ**, Schuster DJ, Stone LS et al. (2015) Analgesic synergy between opioid and α_2 -adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 172, 388-402.
36. **Chandrasekharan NV**, Dai H, Roos KL et al. (2002) COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 13926-13931.
37. **Chiu IM**, von Hehn CA, Woolf CJ (2012) Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci* 15, 1063-1067.

BIBLIOGRAFÍA

38. **Clark C**, Mendl M, Jamieson J et al. (2011) Do psychological and physiological stressors alter the acute pain response to castration and tail docking in lambs? *Vet Anaesth Analg* 38, 134-145.
39. **Cobos EJ**, Portillo-Salido E (2013) "Bedside-to-Bench" Behavioral Outcomes in Animal Models of Pain: Beyond the Evaluation of Reflexes. *Curr Neuropharmacol* 11, 560-591.
40. **Codd EE**, Shank RP, Schupsky JJ et al. (1995) Serotonin and norepinephrine uptake inhibiting activity of centrally acting analgesics: structural determinants and role in antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 274, 1263-1270.
41. **Conzemius MG**, Hill CM, Sammarco JL et al. (1997) Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 210, 1619-1622.
42. **Coulter CA**, Flecknell PA, Richardson CA (2009) Reported analgesic administration to rabbits, pigs, sheep, dogs and non-human primates undergoing experimental surgical procedures. *Lab Anim* 43, 232-238.
43. **Crandell DE**, Mathews KA, Dyson DH (2004) Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *Am J Vet Res* 65, 1384-1390.
44. **Dart CM** (1999) Advantages and disadvantages of using alpha-2 agonists in veterinary practice. *Aust Vet J* 77, 720-721.
45. **Davies NM**, Good RL, Roupe KA et al. (2004) Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?--Not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharm Sci* 7, 217-226.
46. **Davis KD**, Moayedi M (2013) Central mechanisms of pain revealed through functional and structural MRI. *J Neuroimmune Pharmacol* 8, 518-534.

BIBLIOGRAFÍA

47. **Deneuche AJ**, Dufayet C, Goby L et al. (2004) Analgesic comparison of meloxicam or ketoprofen for orthopedic surgery in dogs. *Vet Surg* 33, 650-660.
48. **DeRossi R**, Frazílio FO, Jardim PH et al. (2011) Evaluation of thoracic epidural analgesia induced by lidocaine, ketamine, or both administered via a lumbosacral approach in dogs. *Am J Vet Res* 72, 1580-1585.
49. **Devitt CM**, Cox RE, Hailey JJ (2005) Duration, complications, stress, and pain of open ovariohysterectomy versus a simple method of laparoscopic-assisted ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 227, 921-927.
50. **Dixon MJ**, Robertson SA, Taylor PM (2002) A thermal threshold testing device for evaluation of analgesics in cats. *Res Vet Sci* 72, 205-210.
51. **Dobbins S**, Brown NO, Shofer FS (2002) Comparison of the effects of buprenorphine, oxymorphone hydrochloride, and ketoprofen for postoperative analgesia after onychectomy or onychectomy and sterilization in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 38, 507-514.
52. **Dodman N**, Clarke G, Court M et al. (1992) Epidural opioid administration for postoperative pain relief in the dog. In: *Animal Pain*. Short C & Van Pozna A (eds). Churchill Livingstone, New York, USA. pp. pp 274-277.
53. **Dogrul A**, Coskun I, Uzbay T (2006) The contribution of alpha-1 and alpha-2 adrenoceptors in peripheral imidazoline and adrenoceptor agonist-induced nociception. *Anesth Analg* 103, 471-477, table of contents.
54. **Doig PA**, Purbrick KA, Hare JE et al. (2000) Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J* 41, 296-300.
55. **Dolin SJ**, Cashman JN, Bland JM (2002) Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 89, 409-423.

BIBLIOGRAFÍA

56. **Duerr FM**, Carr AP, Bebchuk TN et al. (2004) Challenging diagnosis--icterus associated with a single perforating duodenal ulcer after long-term nonsteroidal antiinflammatory drug administration in a dog. *Can Vet J* 45, 507-510.
57. **Duncan GE**, Moy SS, Knapp DJ et al. (1998) Metabolic mapping of the rat brain after subanesthetic doses of ketamine: potential relevance to schizophrenia. *Brain Res* 787, 181-190.
58. **Dyson DH**, Doherty T, Anderson GI et al. (1990) Reversal of oxymorphone sedation by naloxone, nalmefene, and butorphanol. *Vet Surg* 19, 398-403.
59. **Dzikiti TB**, Joubert KE, Venter LJ et al. (2006) Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J S Afr Vet Assoc* 77, 120-126.
60. **Edamura K**, King JN, Seewald W et al. (2012) Comparison of oral robenacoxib and carprofen for the treatment of osteoarthritis in dogs: a randomized clinical trial. *J Vet Med Sci* 74, 1121-1131.
61. **Eddie Clutton R**, Clarke KW, Pascoe PJ (2011) Animal welfare in biomedical publishing. *Vet Anaesth Analg* 38, 1-2.
62. **Elia N**, Tramèr MR (2005) Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 113, 61-70.
63. **Enberg T**, Braun L, Kuzma A (2006) Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *Journal of Veterinary Emergencies and Critical Care* 16, 34-43.
64. **Fairbanks CA**, Kitto KF, Nguyen HO et al. (2009) Clonidine and dexmedetomidine produce antinociceptive synergy in mouse spinal cord. *Anesthesiology* 110, 638-647.
65. **FDA** (2002) NADA 141-203 DERAMAXX™ Chewable Tablets (deracoxib). U.S. Food and Drug Administration,

BIBLIOGRAFÍA

- <http://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDugProducts/FOIADrugSummaries/ucm117640.pdf>.
66. **FDA** (2008a) NADA 141-053 Rimadyl[®] Caples, chewable tablets and inyectable solution for dogs (Carprofen)NADA 141-230 Previcox Chewable tablets (Firocoxib). U.S. Food and Drug Administration.
 67. **FDA** (2008b) NADA 141-108 EtoGesic[™]-original approvalNADA 141-230 Previcox Chewable tablets (Firocoxib). U.S. Food and Drug Administration.
 68. **FDA** (2008c) NADA 141-203 Deramaxx[™] Chewable tablets (Deracoxib)NADA 141-230 Previcox Chewable tablets (Firocoxib). U.S. Food and Drug Administration.
 69. **FDA** (2008d) NADA 141-230 Previcox Chewable tablets (Firocoxib). U.S. Food and Drug Administration.
 70. **Fehrenbacher JC**, Loverme J, Clarke W et al. (2009) Rapid pain modulation with nuclear receptor ligands. *Brain Res Rev* 60, 114-124.
 71. **Festing MF** (2003) Principles: the need for better experimental design. *Trends Pharmacol Sci* 24, 341-345.
 72. **Fiorucci S**, de Lima OM, Mencarelli A et al. (2002) Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage. *Gastroenterology* 123, 1598-1606.
 73. **Firth AM**, Haldane SL (1999) Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 214, 651-659.
 74. **Flake J**, Flake W, Bloor B (1987) Histamine release by four narcotics: a double blind study in humans. *Anaesthesia and Analgesia* 66, 723-730.
 75. **Flecknell PA** (2000) Animal Pain - An introduction. In: Pain management in animals. Flecknell P & Waterman-Pearson A (eds). WB Saunders, London. pp. 1-7.

BIBLIOGRAFÍA

76. **Forsyth SF**, Guilford WG, Haslett SJ et al. (1998) Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *J Small Anim Pract* 39, 421-424.
77. **Fortun PJ**, Hawkey CJ (2005) Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the small intestine. *Curr Opin Gastroenterol* 21, 169-175.
78. **Fox S** (2008) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: *Small Animal Anesthesia and Analgesia*. Ames I (ed). Blackwell Publishing. pp. 143-157.
79. **Fox SM**, Mellor DJ, Lawoko CR et al. (1998) Changes in plasma cortisol concentrations in bitches in response to different combinations of halothane and butorphanol, with or without ovariohysterectomy. *Res Vet Sci* 65, 125-133.
80. **Freise KJ**, Linton DD, Newbound GC et al. (2012a) Population pharmacokinetics of transdermal fentanyl solution following a single dose administered prior to soft tissue and orthopedic surgery in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 35 Suppl 2, 65-72.
81. **Freise KJ**, Newbound GC, Tudan C et al. (2012b) Pharmacokinetics and the effect of application site on a novel, long-acting transdermal fentanyl solution in healthy laboratory Beagles. *J Vet Pharmacol Ther* 35 Suppl 2, 27-33.
82. **Frendin JH**, Boström IM, Kampa N et al. (2006) Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *Am J Vet Res* 67, 1967-1973.
83. **Fresno L**, Moll J, Peñalba B et al. (2005) Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet J* 170, 138-140.

84. **Fusellier M**, Desfontis JC, Le Roux A et al. (2008) Effect of short-term treatment with meloxicam and pimobendan on the renal function in healthy beagle dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 31, 150-155.
85. **Gambaro G**, Perazella MA (2003) Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 253, 643-652.
86. **Garcia J**, Altman RD (1997) Chronic pain states: pathophysiology and medical therapy. *Semin Arthritis Rheum* 27, 1-16.
87. **Garrett ER**, Derendorf H, Mattha AG (1985) Pharmacokinetics of morphine and its surrogates. VII: High-performance liquid chromatographic analyses and pharmacokinetics of methadone and its derived metabolites in dogs. *J Pharm Sci* 74, 1203-1214.
88. **Gassel AD**, Tobias KM, Egger CM et al. (2005) Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 227, 1937-1944.
89. **Gear RW**, Miaskowski C, Gordon NC et al. (1996) Kappa-opioids produce significantly greater analgesia in women than in men. *Nat Med* 2, 1248-1250.
90. **Gellasch KL**, Kruse-Elliott KT, Osmond CS et al. (2002) Comparison of transdermal administration of fentanyl versus intramuscular administration of butorphanol for analgesia after onychectomy in cats. *J Am Vet Med Assoc* 220, 1020-1024.
91. **Giordano T**, Steagall PV, Ferreira TH et al. (2010) Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 37, 357-366.
92. **Glass PS**, Gan TJ, Howell S et al. (1997) Drug interactions: volatile anesthetics and opioids. *J Clin Anesth* 9, 18S-22S.

BIBLIOGRAFÍA

93. **Gold MS**, Gebhart GF (2010) Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nat Med* 16, 1248-1257.
94. **Golden JP**, Hoshi M, Nassar MA et al. (2010) RET signaling is required for survival and normal function of nonpeptidergic nociceptors. *J Neurosci* 30, 3983-3994.
95. **Gómez-Villamandos RJ**, Palacios C, Benítez A et al. (2006) Dexmedetomidine or medetomidine premedication before propofol-desflurane anaesthesia in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 29, 157-163.
96. **Gordon-Evans WJ**, Dunning D, Johnson AL et al. (2010) Randomised controlled clinical trial for the use of deracoxib during intense rehabilitation exercises after tibial plateau levelling osteotomy. *Vet Comp Orthop Traumatol* 23, 332-335.
97. **Graham BA**, Hammond DL, Proudfit HK (2000) Synergistic interactions between two alpha(2)-adrenoceptor agonists, dexmedetomidine and ST-91, in two substrains of Sprague-Dawley rats. *Pain* 85, 135-143.
98. **Grandemange E**, Fournel S, Woehrlé F (2013) Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs. *J Small Anim Pract* 54, 304-312.
99. **Grimm KA**, Tranquilli WJ, Gross DR et al. (2005) Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am J Vet Res* 66, 1222-1226.
100. **Grisneaux E**, Pibarot P, Dupuis J et al. (1999) Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 215, 1105-1110.
101. **Gruet P**, Seewald W, King JN (2011) Evaluation of subcutaneous and oral administration of robenacoxib and meloxicam for the treatment of acute pain and inflammation associated with orthopedic surgery in dogs. *Am J Vet Res* 72, 184-193.

102. **Gruet P**, Seewald W, King JN (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 Vet Res* 9, 92.
103. **Guesgen MJ**, Beausoleil NJ, Stewart M (2013) Effects of early human handling on the pain sensitivity of young lambs. *Vet Anaesth Analg* 40, 55-62.
104. **Guo TZ**, Jiang JY, Buttermann AE et al. (1996) Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. *Anesthesiology* 84, 873-881.
105. **Gutierrez-Blanco E**, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA et al. (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. *Vet Anaesth Analg* 42, 309-318.
106. **Gruenewald M**, Ilies C, Herz J et al. (2013) Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 110, 1024-1030.
107. **Haldane ES**, Ross GRT (1989) Selection from discorde on method, part 5. In: *Philosophic Wors of Descartes*. Cambridge University Press L (ed). pp. 115-118.
108. **Hanson PD**, Brooks KC, Case J et al. (2006) Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Vet Ther* 7, 127-140.
109. **Haskins SC** (2015) Monitoring anesthetized patients. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* Lumb and Jones. (Fifth Edition edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, et al. (eds). John Wiley & Sons. pp. 86-113.
110. **Hellyer P**, Robertson S, Fails A (2007) Pain and its management. In: *Lumb and Jones Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. (4th Edition edn). Tranquilli W, Thurmon J & Grimm K (eds).

111. **Henderson LA**, Peck CC, Petersen ET et al. (2013) Chronic pain: lost inhibition? *J Neurosci* 33, 7574-7582.
112. **Hickford FH**, Barr SC, Erb HN (2001) Effect of carprofen on hemostatic variables in dogs. *Am J Vet Res* 62, 1642-1646.
113. **Hielm-Björkman A** (2014) Treatment of chronic pain in dogs. In: *Pain Management in Veterinary Practice*. Egger CM, Love L & Doherty T (eds). Willey-Blackwell. pp. 239-268.
114. **Hoke JF**, Cunningham F, James MK et al. (1997) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 281, 226-232.
115. **Holton L**, Reid J, Scott EM et al. (2001) Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec* 148, 525-531.
116. **Holton LL**, Scott EM, Nolan AM et al. (1998a) Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract* 39, 469-474.
117. **Holton LL**, Scott EM, Nolan AM et al. (1998b) Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 212, 61-66.
118. **Horstman CL**, Conzemius MG, Evans R et al. (2004) Assessing the efficacy of perioperative oral carprofen after cranial cruciate surgery using noninvasive, objective pressure platform gait analysis. *Vet Surg* 33, 286-292.
119. **Houghton KJ**, Rech RH, Sawyer DC et al. (1991) Dose-response of intravenous butorphanol to increase visceral nociceptive threshold in dogs. *Proc Soc Exp Biol Med* 197, 290-296.
120. **Hurley JW**, Crandall LA (1964) The effect of salicylates upon the stomachs of dogs. *Gastroenterology* 46, 36-43.

121. **IASP** (2011) IASP Pain terminology. Part III. Pain Terms. A Current List of Definitions and Notes on Usage. IASP Taxonomy Working Group. pp. http://www.iasppain.org/files/Content/ContentFolders/Publication2/ClasificationofChronicPain/Part_III-PainTerms.pdf.
122. **Ilkiw JE**, Pascoe PJ, Tripp LD (2002) Effects of morphine, butorphanol, buprenorphine, and U50488H on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 63, 1198-1202.
123. **Ingvast-Larsson C**, Holgersson A, Bondesson U et al. (2010) Clinical pharmacology of methadone in dogs. *Vet Anaesth Analg* 37, 48-56.
124. **Iohom G**, Walsh M, Higgins G et al. (2002) Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 88, 520-526.
125. **Ishii H**, Kohno T, Yamakura T et al. (2008) Action of dexmedetomidine on the substantia gelatinosa neurons of the rat spinal cord. *Eur J Neurosci* 27, 3182-3190.
126. **Jones CJ**, Streppa HK, Harmon BG et al. (2002) In vivo effects of meloxicam and aspirin on blood, gastric mucosal, and synovial fluid prostanoid synthesis in dogs. *Am J Vet Res* 63, 1527-1531.
127. **Joo JD**, Choi JW, In JH et al. (2011) Lidocaine suppresses the increased extracellular signal-regulated kinase/cyclic AMP response element-binding protein pathway and pro-inflammatory cytokines in a neuropathic pain model of rats. *Eur J Anaesthesiol* 28, 106-111.
128. **Karnik PS**, Johnston S, Ward D et al. (2006) The effects of epidural deracoxib on the ground reaction forces in an acute stifle synovitis model. *Vet Surg* 35, 34-42.

129. **Kelsaka E**, GÜldoğan F, Cetinoğlu E (2014) [Effect of intravenous dexketoprofen use on postoperative analgesic consumption in patients with lumbar disc surgery]. *Agri* 26, 82-86.
130. **Kerr C** (2007) Pain management 1: Systemic analgesics. In: *BSAVA Manual of Feline and Canine Anaesthesia and Analgesia*. (Second edition edn). Seymour C (ed). pp. 89-103.
131. **Kerr CL** (2016) Pain management 1: systemic analgesics. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (Third edition edn). Duke-Novakovsky T, Vries Md & Seymour C (eds). pp. 124-141.
132. **Khodayar MJ**, Shafaghi B, Naderi N et al. (2006) Antinociceptive effect of spinally administered cannabinergic and 2-adrenoceptor drugs on the formalin test in rat: possible interactions. *J Psychopharmacol* 20, 67-74.
133. **Kim TW**, Lebkowska-Wieruszewska B, Owen H et al. (2014) Pharmacokinetic profiles of the novel COX-2 selective inhibitor cimicoxib in dogs. *Vet J* 200, 77-81.
134. **Kimura M**, Saito S, Obata H (2012) Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. *Neurosci Lett* 529, 70-74.
135. **Klinck MP**, Troncy E (2016) The physiology and pathophysiology of pain. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (Third edition edn). Tanya Duke-Novayovski MdV, Chris Seymour (ed). pp. 97-111.
136. **Ko JC**, Lange DN, Mandsager RE et al. (2000) Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 217, 1025-1028.
137. **Ko JC**, Weil AB, Inoue T (2009) Effects of carprofen and morphine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 45, 19-23.

138. **Kohli U**, Muszkat M, Sofowora GG et al. (2010) Effects of variation in the human alpha2A- and alpha2C-adrenoceptor genes on cognitive tasks and pain perception. *Eur J Pain* 14, 154-159.
139. **Konturek JW**, Dembinski A, Stoll R et al. (1994) Mucosal adaptation to aspirin induced gastric damage in humans. Studies on blood flow, gastric mucosal growth, and neutrophil activation. *Gut* 35, 1197-1204.
140. **Konturek SJ**, Konturek PC, Brzozowski T (2005) Prostaglandins and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol* 56 Suppl 5, 5-31.
141. **Kosharskyy B**, Almonte W, Shaparin N et al. (2013) Intravenous infusions in chronic pain management. *Pain Physician* 16, 231-249.
142. **Kropf J**, Bennett RC, Self G et al. (2014) Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs: a critique. *J Small Anim Pract* 55, 652-653.
143. **Kukanich B**, Borum SL (2008) Effects of ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine in healthy Greyhounds. *Am J Vet Res* 69, 664-669.
144. **KuKanich B**, Borum SL (2008) The disposition and behavioral effects of methadone in Greyhounds. *Vet Anaesth Analg* 35, 242-248.
145. **Kukanich B**, Lascelles BD, Aman AM et al. (2005) The effects of inhibiting cytochrome P450 3A, p-glycoprotein, and gastric acid secretion on the oral bioavailability of methadone in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 28, 461-466.
146. **KuKanich B**, Lascelles BD, Papich MG (2005a) Pharmacokinetics of morphine and plasma concentrations of morphine-6-glucuronide following morphine administration to dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 28, 371-376.
147. **KuKanich B**, Lascelles BD, Papich MG (2005b) Use of a von Frey device for evaluation of pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine after intravenous administration as an infusion or multiple doses in dogs. *Am J Vet Res* 66, 1968-1974.

148. **KuKanich B**, Papich M (2009) Opioids analgesic drugs. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. JE Riviere MP (ed). Wiley-Blackwell, Iowa. pp. 301-335.
149. **KuKanich B**, Wiese AJ (2015) Opioids. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* Lumb and Jones. (Fifth Edition edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, et al. (eds). John Wiley & Sons. pp. 207-226.
150. **Kuner R** (2010) Central mechanisms of pathological pain. *Nat Med* 16, 1258-1266.
151. **Kyles AE**, Papich M, Hardie EM (1996) Disposition of transdermally administered fentanyl in dogs. *Am J Vet Res* 57, 715-719.
152. **Kästner SB** (2006) A2-agonists in sheep: a review. *Vet Anaesth Analg* 33, 79-96.
153. **Lamont LA**, Mathews KA (2007) Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories and Analgesic Adjuvants. In: Lumb & Jones's Veterinary Anesthesia and Analgesia. (4th edn). Tranquilli W.J. TJC, Grimm K.A. (ed). pp. 241-271.
154. **Laneuville O**, Breuer DK, Dewitt DL et al. (1994) Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 271, 927-934.
155. **Lascelles BD**, Blikslager AT, Fox SM et al. (2005) Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002-2003). *J Am Vet Med Assoc* 227, 1112-1117.
156. **Lascelles BD**, Cripps P, Mirchandani S et al. (1995) Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *J Small Anim Pract* 36, 535-541.
157. **Lascelles BD**, Cripps PJ, Jones A et al. (1997) Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain* 73, 461-471.

BIBLIOGRAFÍA

158. **Lascelles BD**, Cripps PJ, Jones A et al. (1998) Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg* 27, 568-582.
159. **Lascelles BD**, Robertson SA (2004) Use of thermal threshold response to evaluate the antinociceptive effects of butorphanol in cats. *Am J Vet Res* 65, 1085-1089.
160. **Latremoliere A**, Woolf CJ (2009) Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 10, 895-926.
161. **Lee DD**, Papich MG, Hardie EM (2000) Comparison of pharmacokinetics of fentanyl after intravenous and transdermal administration in cats. *Am J Vet Res* 61, 672-677.
162. **Lee HK**, Wang SC (1975) Mechanism of morphine-induced miosis in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 192, 415-431.
163. **Lee WM** (2003) Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 349, 474-485.
164. **Lee YS**, Kim H, Wu TX et al. (2006) Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther* 79, 407-418.
165. **Leece EA**, Brearley JC, Harding EF (2005) Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 32, 184-192.
166. **Lees P**, Giraudel J, Landoni MF et al. (2004a) PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther* 27, 491-502.
167. **Lees P**, Landoni MF, Giraudel J et al. (2004b) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 27, 479-490.
168. **Lemke KA**, Runyon CL, Horney BS (2002) Effects of preoperative administration of ketoprofen on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and

- hematologic indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 220, 1818-1822.
169. **Leppert W** (2013) Ketamine in the management of cancer pain. *J Clin Oncol* 31, 1374.
170. **Lima D** (2009) Ascending pathways: anatomy and physiology. In: *Science of pain*. AI Bausbaum CB (ed). Academic Press, Oxford. pp. 477-526.
171. **Liu Z**, Lu H, He G et al. (2012) Non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce the stress response during sevoflurane anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 56, 890-895.
172. **Lobetti RG**, Joubert KE (2000) Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 61, 1501-1507.
173. **Loix S**, De Kock M, Henin P (2011) The anti-inflammatory effects of ketamine: state of the art. *Acta Anaesthesiol Belg* 62, 47-58.
174. **Ludovic P**, Sanchis-Mora S (2016) Pain assessment methods. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (Third edition edn). Duke-Novakovski T, Vries Md & Seymour C (eds). pp. 113-123.
175. **Luna SP**, Basílio AC, Steagall PV et al. (2007) Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 68, 258-264.
176. **MacDonald E**, Kobilka BK, Scheinin M (1997) Gene targeting--homing in on alpha 2-adrenoceptor-subtype function. *Trends Pharmacol Sci* 18, 211-219.
177. **Machado CE**, Dyson DH, Grant Maxie M (2006) Effects of oxymorphone and hydromorphone on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anaesth Analg* 33, 70-77.

BIBLIOGRAFÍA

178. **MacPhail CM**, Lappin MR, Meyer DJ et al. (1998) Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 212, 1895-1901.
179. **Maiante AA**, Teixeira Neto FJ, Beier SL et al. (2009) Comparison of the cardio-respiratory effects of methadone and morphine in conscious dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 32, 317-328.
180. **Malmberg AB**, Yaksh TL (1992) Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 263, 136-146.
181. **Marcovich R**, Williams AL, Seifman BD et al. (2001) A canine model to assess the biochemical stress response to laparoscopic and open surgery. *J Endourol* 15, 1005-1008.
182. **Martínez Taboada F** (2013) Anestésicos Locales. In: *Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales*. (Primera Edición edn). García ER, Nussio VS, Fernández MM, et al. (eds). Asis Biomédica, Zaragoza.
183. **Mathews K**, Kronen PW, Lascelles D et al. (2014) Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA Global Pain Council members and co-authors of this document. *J Small Anim Pract* 55, E10-68.
184. **Mathews KA** (1996) Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Can Vet J* 37, 539-545.
185. **Mathews KA** (2000) Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30, 729-755, v.
186. **Mathews KA** (2008) Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 1365-1414, vii-viii.

BIBLIOGRAFÍA

187. **Mathews KA**, Doherty T, Dyson DH et al. (1990) Nephrotoxicity in dogs associated with methoxyflurane anesthesia and flunixin meglumine analgesia. *Can Vet J* 31, 766-771.
188. **Mathews KA**, Pettifer G, Foster R et al. (2001) Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res* 62, 882-888.
189. **Mauleón D**, Artigas R, García ML et al. (1996) Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 52 Suppl 5, 24-45; discussion 45-26.
190. **McCann ME**, Andersen DR, Zhang D et al. (2004) In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *Am J Vet Res* 65, 503-512.
191. **McCracken L**, Waran N, Mitchinson S et al. (2010) Effect of age at castration on behavioural response to subsequent tail docking in lambs. *Vet Anaesth Analg* 37, 375-381.
192. **McCrackin MA**, Harvey RC, Sackman JE et al. (1994) Butorphanol tartrate for partial reversal of oxymorphone-induced postoperative respiratory depression in the dog. *Vet Surg* 23, 67-74.
193. **McKellar Q**, Pearson T, Bogan J (1990) Pharmacokinetics, tolerance and serum thromboxane inhibition of carprofen in the dog. *Journal of Small Animal Practise* 31, 443-448.
194. **McKellar QA**, Delatour P, Lees P (1994) Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 17, 447-454.
195. **McKune CM**, Murrell jC, Nolan AM et al. (2015) Nociception and Pain. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, Lumb and Jones. (Fifth Edition edn). Kurt A.

- Grimm LAL, William J. Tranquilli, Stephen A. Greene, Sheilah A. Robertson (ed). pp. 584-623.
196. **Melzack R** (1975) The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1, 277-299.
197. **Messenger KM**, Wofford JA, Papich MG (2016) Carprofen pharmacokinetics in plasma and in control and inflamed canine tissue fluid using in vivo ultrafiltration. *J Vet Pharmacol Ther* 39, 32-39.
198. **Meunier JC**, Mollereau C, Toll L et al. (1995) Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 377, 532-535.
199. **Meyer H**, Starke A, Kehler W et al. (2007) High caudal epidural anaesthesia with local anaesthetics or alpha(2)-agonists in calves. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 54, 384-389.
200. **Michelsen LG**, Salmenperä M, Hug CC et al. (1996) Anesthetic potency of remifentanyl in dogs. *Anesthesiology* 84, 865-872.
201. **Millette VM**, Steagall PV, Duke-Novakovski T et al. (2008) Effects of meperidine or saline on thermal, mechanical and electrical nociceptive thresholds in cats. *Vet Anaesth Analg* 35, 543-547.
202. **Millis DL**, Weigel JP, Moyers T et al. (2002) Effect of deracoxib, a new COX-2 inhibitor, on the prevention of lameness induced by chemical synovitis in dogs. *Vet Ther* 3, 453-464.
203. **Minville V**, Fourcade O, Girolami JP et al. (2010) Opioid-induced hyperalgesia in a mice model of orthopaedic pain: preventive effect of ketamine. *Br J Anaesth* 104, 231-238.

204. **Mogil JS**, Chesler EJ, Wilson SG et al. (2000) Sex differences in thermal nociception and morphine antinociception in rodents depend on genotype. *Neurosci Biobehav Rev* 24, 375-389.
205. **Monteiro ER**, Figueroa CD, Choma JC et al. (2008) Effects of methadone, alone or in combination with acepromazine or xylazine, on sedation and physiologic values in dogs. *Vet Anaesth Analg* 35, 519-527.
206. **Monteiro ER**, Teixeira-Neto FJ, Campagnol D et al. (2010) Effects of remifentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Am J Vet Res* 71, 150-156.
207. **Monteiro-Steagall BP**, Steagall PV, Lascelles BD (2013) Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *J Vet Intern Med* 27, 1011-1019.
208. **Morgaz J**, Muñoz-Rascón P, Serrano-Rodríguez JM et al. (2014) Effectiveness of pre-peritoneal continuous wound infusion with lidocaine for pain control following ovariohysterectomy in dogs. *Vet J* 202, 522-526.
209. **Morgaz J**, Navarrete R, Muñoz-Rascón P et al. (2013) Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Res Vet Sci* 95, 278-282.
210. **Morton DB**, Griffiths PH (1985) Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet Rec* 116, 431-436.
211. **Muir WW**, Wiese AJ, March PA (2003) Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 64, 1155-1160.
212. **Muir WW**, Woolf CJ (2001) Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc* 219, 1346-1356.

BIBLIOGRAFÍA

213. **Murrell JC**, Hellebrekers LJ (2005) Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Vet Anaesth Analg* 32, 117-127.
214. **Narita T**, Sato R, Motoishi K et al. (2007) The interaction between orally administered non-steroidal anti-inflammatory drugs and prednisolone in healthy dogs. *J Vet Med Sci* 69, 353-363.
215. **Navarrete-Calvo R**, Gutiérrez-Bautista Á, Granados MM et al. (2016) Comparison of the isoflurane concentration of using dexketoprofen or methadone at premedication during orthopedic surgery in dogs. *Res Vet Sci* 105, 36-40.
216. **Nazarian A**, Christianson CA, Hua XY et al. (2008) Dexmedetomidine and ST-91 analgesia in the formalin model is mediated by alpha2A-adrenoceptors: a mechanism of action distinct from morphine. *Br J Pharmacol* 155, 1117-1126.
217. **Niedfeldt RL**, Robertson SA (2006) Postanesthetic hyperthermia in cats: a retrospective comparison between hydromorphone and buprenorphine. *Vet Anaesth Analg* 33, 381-389.
218. **Niemi TT**, Taxell C, Rosenberg PH (1997) Comparison of the effect of intravenous ketoprofen, ketorolac and diclofenac on platelet function in volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 41, 1353-1358.
219. **Nolan A**, Livingston A, Morris R et al. (1987) Techniques for comparison of thermal and mechanical nociceptive stimuli in the sheep. *J Pharmacol Methods* 17, 39-49.
220. **Noonan GJ**, Rand JS, J. P et al. (1994) Behavioral observation of piglets undergoing tail docking, teeth clipping and ear notching. *Applied animal behaviour science* 39, 203-213.
221. **Otero P** (2006) Manejo del dolor agudo y de origen traumático y quirúrgico. In: *Dolor, evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Otero PE (ed), Buenos Aires.

222. **Paalzow L** (1974) Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 26, 361-363.
223. **Pagani M**, Rimoldi O, Pizzinelli P et al. (1991) Assessment of the neural control of the circulation during psychological stress. *J Auton Nerv Syst* 35, 33-41.
224. **Pairet M**, van Ryn J (1998) Experimental models used to investigate the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 47 Suppl 2, S93-101.
225. **Pang SJD** (2016) Inhalant anaesthetic agents. In: *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. (Third Edition edn). Duke-Novakovski T, Vries Md & Seymour C (eds). British Small Animal Veterinary Association (BSAVA).
226. **Papich MG** (2008) An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 38, 1243-1266, vi.
227. **Papich MG**, Messenger K (2015) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* Lumb and Jones. (Fifth edition edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, et al. (eds). John Wiley & Sons. pp. 227-243.
228. **Pascoe PJ** (2000) Perioperative pain management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30, 917-932.
229. **Pascoe PJ**, Black WD, Claxton JM et al. (1991) The pharmacokinetics and locomotor activity of alfentanil in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 14, 317-325.
230. **Pasero C**, Paice J, McCaffery M (1999) Basic mechanism underlying the causes and effects of pain. In: *Pain: clinical manual*. (Second Edition edn). M M & C P (eds), St. Louis, Mosby. pp. 15-34.
231. **Payne-Johnson M**, Becskei C, Chaudhry Y et al. (2015) Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 176, 284.

232. **Perkowski SZ**, Oyama MA (2015) Pathophysiology and anesthetic management of patient with cardiovascular disease. In: *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* Lumb and Jones. (Fifth Edition edn). Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, et al. (eds). Willey Blackwell. pp. 496-512.
233. **Peterson KD**, Keefe TJ (2004) Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 225, 1056-1060.
234. **Phillips K**, Clauw DJ (2013) Central pain mechanisms in the rheumatic diseases: future directions. *Arthritis Rheum* 65, 291-302.
235. **Plummer JL**, Cmielewski PL, Gourlay GK et al. (1992) Antinociceptive and motor effects of intrathecal morphine combined with intrathecal clonidine, noradrenaline, carbachol or midazolam in rats. *Pain* 49, 145-152.
236. **Pollmeier M**, Toulemonde C, Fleishman C et al. (2006) Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 159, 547-551.
237. **Posner LP**, Pavuk AA, Rokshar JL et al. (2010) Effects of opioids and anesthetic drugs on body temperature in cats. *Vet Anaesth Analg* 37, 35-43.
238. **Price J**, Catriona S, Welsh EM et al. (2003) Preliminary evaluation of a behaviour-based system for assessment of post-operative pain in horses following arthroscopic surgery. *Vet Anaesth Analg* 30, 124-137.
239. **Pypendop BH**, Brosnan RJ, Ilkiw JE (2011) Use of naltrexone to antagonize high doses of remifentanyl in cats: a dose-finding study. *Vet Anaesth Analg* 38, 594-597.
240. **Pypendop BH**, Verstegen JP (1998) Hemodynamic effects of medetomidine in the dog: a dose titration study. *Vet Surg* 27, 612-622.

241. **Reese CJ**, Trotter EJ, Short CE et al. (2000) Assessing the efficacy of perioperative carprofen administration in dogs undergoing surgical repair of a ruptured cranial cruciate ligament. *J Am Anim Hosp Assoc* 36, 448-455.
242. **Reid J**, Nolan A, Hughes J et al. (2007) Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare* 16, 97-104.
243. **Reinscheid RK**, Nothacker HP, Bourson A et al. (1995) Orphanin FQ: a neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor. *Science* 270, 792-794.
244. **Reymond N**, Speranza C, Gruet P et al. (2012) Robenacoxib vs. carprofen for the treatment of canine osteoarthritis; a randomized, noninferiority clinical trial. *J Vet Pharmacol Ther* 35, 175-183.
245. **Richardson CA**, Flecknell PA (2005) Anaesthesia and post-operative analgesia following experimental surgery in laboratory rodents: are we making progress? *Altern Lab Anim* 33, 119-127.
246. **Ricketts AP**, Lundy KM, Seibel SB (1998) Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 59, 1441-1446.
247. **Riedl MS**, Schnell SA, Overland AC et al. (2009) Coexpression of alpha 2A-adrenergic and delta-opioid receptors in substance P-containing terminals in rat dorsal horn. *J Comp Neurol* 513, 385-398.
248. **Rinne A**, Birk A, Bünemann M (2013) Voltage regulates adrenergic receptor function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 1536-1541.
249. **Robertson SA**, Taylor PM, Lascelles BD et al. (2003) Changes in thermal threshold response in eight cats after administration of buprenorphine, butorphanol and morphine. *Vet Rec* 153, 462-465.

BIBLIOGRAFÍA

250. **Romero TR**, Duarte ID (2013) Involvement of ATP-sensitive K(+) channels in the peripheral antinociceptive effect induced by ketamine. *Vet Anaesth Analg* 40, 419-424.
251. **Rossat J**, Maillard M, Nussberger J et al. (1999) Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 66, 76-84.
252. **Roughan JV**, Flecknell PA (2001) Behavioural effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. *Pain* 90, 65-74.
253. **Salazar Nussio V**, Rioja García E, Martínez Taboada F (2014) Analgesia. In: Manual de anestesia y analgesia de pequeños animales. SERVET (ed). pp. 58-84.
254. **Sanford J**, Ewbank R, Molony V et al. (1986) Guidelines for the recognition and assessment of pain in animals. Prepared by a working party of the Association of Veterinary Teachers and Research Workers. *Vet Rec* 118, 334-338.
255. **Sano T**, King JN, Seewald W et al. (2012) Comparison of oral robenacoxib and ketoprofen for the treatment of acute pain and inflammation associated with musculoskeletal disorders in cats: a randomised clinical trial. *Vet J* 193, 397-403.
256. **Santos M**, Kunkar V, García-Iturralde P et al. (2004) Meloxicam, a specific COX-2 inhibitor, does not enhance the isoflurane minimum alveolar concentration reduction produced by morphine in the rat. *Anesth Analg* 98, 359-363, table of contents.
257. **Saritas ZK**, Saritas TB, Pamuk K et al. (2015) Evaluation of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Bratisl Lek Listy* 116, 191-195.
258. **Schauvliege S** (2016) Patient monitoring and monitoring equipment. In: BSAVA Manual of Canine and Felina Anaesthesia and Analgesia. (Third Edition edn). Duke-Novakovsky T, Vries Md & Seymour C (eds). pp. 77-96.

259. **Schmidt N**, Brune K, Williams KM et al. (1994) Stereoselective pharmacokinetics of methadone in beagle dogs. *Chirality* 6, 492-495.
260. **Schnoebel R**, Wolff M, Peters SC et al. (2005) Ketamine impairs excitability in superficial dorsal horn neurones by blocking sodium and voltage-gated potassium currents. *Br J Pharmacol* 146, 826-833.
261. **Serrano-Rodríguez JM**, Serrano JM, Rodríguez JM et al. (2014) Pharmacokinetics of the individual enantiomer S-(+)-ketoprofen after intravenous and oral administration in dogs at two dose levels. *Res Vet Sci* 96, 523-525.
262. **Sharpe LG**, Pickworth WB (1985) Opposite pupillary size effects in the cat and dog after microinjections of morphine, normorphine and clonidine in the Edinger-Westphal nucleus. *Brain Res Bull* 15, 329-333.
263. **Slingsby LS**, Jones A, Waterman-Pearson AE (2001) Use of a new finger-mounted device to compare mechanical nociceptive thresholds in cats given pethidine or no medication after castration. *Res Vet Sci* 70, 243-246.
264. **Slingsby LS**, Murrell JC, Taylor PM (2010) Combination of dexmedetomidine with buprenorphine enhances the antinociceptive effect to a thermal stimulus in the cat compared with either agent alone. *Vet Anaesth Analg* 37, 162-170.
265. **Slingsby LS**, Taylor PM, Monroe T (2009) Thermal antinociception after dexmedetomidine administration in cats: a comparison between intramuscular and oral transmucosal administration. *J Feline Med Surg* 11, 829-834.
266. **Slingsby LS**, Waterman-Pearson AE (1998) Comparison of pethidine, buprenorphine and ketoprofen for postoperative analgesia after ovariohysterectomy in the cat. *Vet Rec* 143, 185-189.

BIBLIOGRAFÍA

267. **Slingsby LS**, Waterman-Pearson AE (2000) Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *J Small Anim Pract* 41, 447-450.
268. **Slingsby LS**, Waterman-Pearson AE (2001) Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. *Vet Rec* 148, 441-444.
269. **Slingsby LS**, Waterman-Pearson AE (2002) Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract* 43, 286-289.
270. **Smith JD**, Allen SW, Quandt JE et al. (1996) Indicators of postoperative pain in cats and correlation with clinical criteria. *Am J Vet Res* 57, 1674-1678.
271. **Smith WL**, Meade EA, DeWitt DL (1994) Pharmacology of prostaglandin endoperoxide synthase isozymes-1 and -2. *Ann N Y Acad Sci* 714, 136-142.
272. **Song XJ**, Zhao ZQ (1993) NMDA and non-NMDA receptors mediating nociceptive and non-nociceptive transmission in spinal cord of cat. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 14, 481-485.
273. **Spaulding TC**, Fielding S, Venafro JJ et al. (1979) Antinociceptive activity of clonidine and its potentiation of morphine analgesia. *Eur J Pharmacol* 58, 19-25.
274. **Steagall PV**, Pelligand L, Giordano T et al. (2013) Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats. *Vet Anaesth Analg* 40, 83-95.
275. **Steffey EP**, Eisele JH, Baggot JD (2003) Interactions of morphine and isoflurane in horses. *Am J Vet Res* 64, 166-175.
276. **Stenberg D** (1989) Physiological role of alpha 2-adrenoceptors in the regulation of vigilance and pain: effect of medetomidine. *Acta Vet Scand Suppl* 85, 21-28.

BIBLIOGRAFÍA

277. **Sternberg WF**, Ridgway CG (2003) Effects of gestational stress and neonatal handling on pain, analgesia, and stress behavior of adult mice. *Physiol Behav* 78, 375-383.
278. **Sturtevant FM**, Drill VA (1957) Tranquilizing drugs and morphine-mania in cats. *Nature* 179, 1253.
279. **Swanton BJ**, Shorten GD (2003) Anti-inflammatory effects of local anesthetic agents. *Int Anesthesiol Clin* 41, 1-19.
280. **Tamura J**, Itami T, Ishizuka T et al. (2014) Sparing effect of robenacoxib on the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 76, 113-117.
281. **Taylor LA**, Crawford LM (1968) Aspirin-induced gastrointestinal lesions in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 152, 617-619.
282. **Thalken CE** (1971) Use of beagle dogs in high intensity noise studies. *Lab Anim Sci* 21, 700-704.
283. **Tham SM**, Angus JA, Tudor EM et al. (2005) Synergistic and additive interactions of the cannabinoid agonist CP55,940 with mu opioid receptor and alpha2-adrenoceptor agonists in acute pain models in mice. *Br J Pharmacol* 144, 875-884.
284. **Thienhaus O**, Cole B (2002) Classification of pain. In: *Weiner's pain management: a practical guide for clinicians*. Raton B (ed).
285. **Tolman KG** (1998) Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *Am J Med* 105, 13S-19S.
286. **Tranquilli W**, Thurman J, Turner T (1983) Buthorfanol Tartrate as an adjunct to xylacine-ketamine in the horse. *Equine Practise* 5, 26-29.
287. **Treinen-Moslen M**, Kanz MF (2006) Intestinal tract injury by drugs: Importance of metabolite delivery by yellow bile road. *Pharmacol Ther* 112, 649-667.

BIBLIOGRAFÍA

288. **Tsai TY**, Chang SK, Chou PY et al. (2013) Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 40, 615-622.
289. **Turk D**, Okifuji A (2001) Pain terms and taxonomy of pain. In: Bonica's management of pain. Bonica J, Loeser J, Chapman C, et al. (eds). Lippincott Williams & Wilkins, Hagerstown.
290. **Valtolina C**, Robben JH, Uilenreef J et al. (2009) Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Vet Anaesth Analg* 36, 369-383.
291. **Valverde A** (2010) Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 26, 515-532.
292. **Van Elstraete AC**, Sitbon P, Trabold F et al. (2005) A single dose of intrathecal morphine in rats induces long-lasting hyperalgesia: the protective effect of prior administration of ketamine. *Anesth Analg* 101, 1750-1756.
293. **Vane JR**, Botting RM (1995) New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 44, 1-10.
294. **Vial GC**, Stabenfeldt GH, Franti CE et al. (1979) Influence of environment on adrenal cortical response to ACTH stimulation in clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 40, 919-921.
295. **Victoria NC**, Inoue K, Young LJ et al. (2013) A single neonatal injury induces life-long deficits in response to stress. *Dev Neurosci* 35, 326-337.
296. **Wagner AE**, Walton JA, Hellyer PW et al. (2002) Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 221, 72-75.

BIBLIOGRAFÍA

297. **Wagner AE**, Worland GA, Glawe JC et al. (2008) Multicenter, randomized controlled trial of pain-related behaviors following routine neutering in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 233, 109-115.
298. **Wall PD** (2000) *Pain: the science of suffering*. Columbia University Press, New York.
299. **Wallenstein MC**, Wang SC (1979) Mechanism of morphine-induced mydriasis in the cat. *Am J Physiol* 236, R292-296.
300. **Walsh PJ**, Remedios AM, Ferguson JF et al. (1999) Thoracoscopic versus open partial pericardectomy in dogs: comparison of postoperative pain and morbidity. *Vet Surg* 28, 472-479.
301. **Warner TD**, Giuliano F, Vojnovic I et al. (1999) Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 7563-7568.
302. **Welsh EM**, Nolan AM, Reid J (1997) Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec* 141, 251-253.
303. **White PF**, Way WL, Trevor AJ (1982) Ketamine--its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56, 119-136.
304. **Wilson DV**, Tom Evans A, Mauer WA (2007) Pre-anesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. *Vet Anaesth Analg* 34, 15-22.
305. **Wilson JE**, Chandrasekharan NV, Westover KD et al. (2004) Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 65, 810-818.
306. **Wolfe MM**, Lichtenstein DR, Singh G (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 340, 1888-1899.

307. **Woolf CJ** (1989) Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 63, 139-146.
308. **Woolf CJ** (2011) Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2-15.
309. **Woolf CJ**, Chong MS (1993) Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77, 362-379.
310. **Wooten JG**, Blikslager AT, Ryan KA et al. (2008) Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 69, 457-464.
311. **Wright-Williams SL**, Courade JP, Richardson CA et al. (2007) Effects of vasectomy surgery and meloxicam treatment on faecal corticosterone levels and behaviour in two strains of laboratory mouse. *Pain* 130, 108-118.
312. **Wunsch LA**, Schmidt BK, Krugner-Higby LA et al. (2010) A comparison of the effects of hydromorphone HCl and a novel extended release hydromorphone on arterial blood gas values in conscious healthy dogs. *Res Vet Sci* 88, 154-158.
313. **Yamashita K**, Okano Y, Yamashita M et al. (2008) Effects of carprofen and meloxicam with or without butorphanol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 70, 29-35.
314. **Yardeni IZ**, Shavit Y, Bessler H et al. (2007) Comparison of postoperative pain management techniques on endocrine response to surgery: a randomised controlled trial. *Int J Surg* 5, 239-243.
315. **Yazar MA**, Inan N, Ceyhan A et al. (2011) Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 23, 193-197.

BIBLIOGRAFÍA

316. **Yoder B**, Wolf JS (2005) Canine model of surgical stress response comparing standard laparoscopic, microlaparoscopic, and hand-assisted laparoscopic nephrectomy. *Urology* 65, 600-603.

ANEXO 1

Forma simplificada de la escala de valoración del dolor de Glasgow

En las siguientes secciones marca la puntuación adecuada y suma todas al final.

A. Mirando al perro en la jaula:

¿Se encuentra...?

(i)		(ii)	
Tranquilo	0	Ignora la herida o área dolorosa	0
Llorando o gimoteando	1	Mira la herida o área dolorosa	1
Quejándose	2	Lame herida o área dolorosa	2
Aullando	3	Muerde herida o área dolorosa	3

En caso de fracturas de columna, pelvis o fracturas múltiples en las patas, o cuando se necesite ayuda para que los animales anden, no realizar la sección B y pasar directamente a la C. Marca la casilla si ésta es la situación y pasa a la sección C.

B. Pon el collar al perro y sácalo de la jaula.

¿Cómo se levanta y anda?

(iii)	
Normal	0
Cojea	1
Despacio/reacio	2
Rígido	3
No quiere moverse	4

C. Si tiene una herida o un área dolorosa incluido el abdomen, aplica una presión moderada a unos 10 cm de la zona lesionada.

¿Cómo responde?

(iv)	
No hace nada	0
Mira alrededor	1
Se estremece	2
Gruñe o esconde la zona	3
Muerde	4
Llora	5

D. De forma global**¿Cómo está el perro?**

(v)

Contento y vital	0
Calmado	1
Indiferente o no responde al ambiente	2
Nervioso, ansioso o asustado	3
Deprimido o no responde a la estimulación	4

¿Cómo se ve al perro?

(vi)

Confortable	0
Inquieto	1
Agitado	2
Tenso o encorvado	3
Rígido	4

PUNTUACIÓN TOTAL: (i + ii + iii + iv + v + vi) =

Si la puntuación total es 6 o más, o 5 o más si no se incluye en apartado B, la analgesia del perro es insuficiente

