

UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE FARMACOLOGÍA Y MORFOFISIOLOGÍA

**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE RUTINA DE DOLOR AGUDO EN
CANINOS: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Memoria de Título presentada como parte
de los requisitos para optar al TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO

ALEJANDRO NICOLÁS ENGBER DEL VALLE

VALDIVIA-CHILE

2013

PROFESOR PATROCINANTE

Marcelo Alejandro Gómez Jaramillo

PROFESOR CO-PATROCINANTE

Daniel Eduardo Herzberg Villanueva

PROFESORES INFORMANTES

Hedie Almagro Bustamante Díaz

Marcos Alberto Moreira Espinoza

FECHA DE APROBACIÓN: 19 de Octubre 2012

ÍNDICE

Capítulo	Página
1. RESUMEN.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. MATERIAL Y MÉTODOS	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6. REFERENCIAS.....	24

1. RESUMEN

El dolor es una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada a un daño tisular actual o potencial. En las últimas décadas ha aumentado la preocupación por el bienestar de los animales y el control del dolor es importante para lograr esa meta.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es entregar información sobre los mecanismos del dolor y sobre los distintos fármacos utilizados en caninos para el tratamiento de éste. Para ello, se recurrió a la búsqueda de información en bases de datos indexada y no indexada, así como también en el Portal Web Proxy SiBUACH de la biblioteca de la Universidad Austral de Chile.

En la transmisión, conducción y percepción del dolor se necesita el trabajo conjunto del sistema nervioso central (SNC) y el sistema nervioso periférico (SNP). La nocicepción es la respuesta nerviosa frente a estímulos nocivos. Los mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados, e integrados en SN; viajando desde la periferia hacia la médula espinal y desde ésta a centros superiores como el tálamo y corteza cerebral donde el dolor es percibido. Existen distintos tipos de dolor dependiendo de su curso temporal, ubicación anatómica y si cumple o no un rol en el organismo. La analgesia es la supresión parcial o total de la sensación dolorosa para lo cual se utilizan distintos fármacos pertenecientes a distintas familias de fármacos.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los analgésicos más utilizados en medicina veterinaria donde encontramos el ketoprofeno, meloxicam y carprofeno.

Los opioides son un grupo de fármacos que tienen propiedades analgésicas muy extensas y son utilizados en pacientes con trauma agudo e intervenciones quirúrgicas. La morfina es el fármaco más reconocido de esta familia.

Los anestésicos locales tienen propiedades analgésicas aprovechadas para complementar la generada por otros fármacos, lidocaína y bupivacaína son representantes de esta familia.

Otros fármacos adyuvantes de la analgesia pertenecen a las familias alfa-2 adrenérgicos, antagonistas a receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) y el Tramadol.

La analgesia multimodal es una modalidad de control del dolor de amplio espectro que utiliza fármacos con distinto mecanismo de acción. Sin embargo, aún existen nuevos campos de investigación relacionados con el tratamiento del dolor, por tanto, la actualización de conocimientos por parte del médico veterinario debe ser constante.

Palabras clave: dolor agudo, caninos, tratamiento.

2. SUMMARY

PHARMACOLOGICAL TREATMENT FOR ACUTE PAIN CONTROL IN DOGS: A LITERATURE REVIEW

Pain is an unpressured sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage. In the last decades the concerns about animal welfare has increased and pain control is very important to achieve that goal.

The objective of this review is to provide information about pain mechanisms and the different drugs used in dogs for acute pain treatment. For this, we performed a literature search of medical information in indexed and non-indexed database, as well as in the Proxy Portal SiBUACH of the Universidad Austral de Chile.

In transmission, conductance and pain perception requires the involvement of both central and peripheral nervous system. Nociception is the neural response against noxious stimuli. Nociceptive messages are transmitted, modulated and integrated into the nervous system, traveling from the periphery to the spinal cord and from here to the thalamus and cortex where pain is perceived. There are different types of pain depending on the time course, anatomic location and whether it meets a role in the organism. Analgesia is the partial or total suppression of the painful sensation, for this purpose we can use diverse drugs belonging to different drug families.

The non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most widely used analgesics in veterinary medicine; in this family we can find ketoprofen, meloxicam and carprofen.

Opioides is a group of drugs that have wide analgesic properties and are used in patients with acute and surgical trauma. Morphine is the most widely recognized drug in this family.

The local anesthetics have analgesic properties utilized to supplement the analgesic effect generated by the other drugs; Lidocaine and Bupivacaine represent this family.

Another group of drugs that are used as analgesic adjuvant is formed by alpha-2 adrenergic, N-methyl-D-aspartate antagonist receptor (NMDA) and tramadol.

Multimodal analgesia is a form of pain control that uses diverse drugs with different mechanism of action. However, there are still new areas of research related to pain management, therefore, the updating of knowledge must be continuous.

Key words: acute pain, canine, treatment.

3. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas la sociedad ha aumentado su preocupación por el bienestar de los animales, donde el control del dolor y el sufrimiento son los tópicos de interés. Debido a la presión ejercida en algunos países en lo relevante al bienestar y dolor de los animales, tanto de compañía como de producción, los gobiernos se han visto obligados a crear leyes destinadas a la protección y resguardo del bienestar animal (Rollin 2002).

El artículo 50° del Código de Ética del Colegio Médico Veterinario de Chile señala que es deber del médico veterinario buscar y aplicar las técnicas y métodos así como actualizar, en forma permanente, sus conocimientos destinados a disminuir el sufrimiento de los animales. Al igual que los humanos, los animales también poseen derechos, dentro de los cuales se encuentra la libertad de hambre y sed, protección ante depredadores, atención médica, libertad de sufrimiento innecesario y muerte humanitaria. El inadecuado tratamiento del dolor en los animales no sólo es un problema ético, sino que también disminuye la calidad de vida del paciente y la sobrevivencia de éste. El dolor afecta numerosos aspectos de la salud física, desde la capacidad de regeneración de las heridas hasta la respuesta inmune, e incluso pudiendo causar la muerte del animal (Rollin 2002).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define al dolor como una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada a un daño tisular actual o potencial o descrito en términos de dicho daño (Rivera 2001). Fisiológicamente el dolor posee un rol protector, el cual se manifiesta a través de la elaboración de una respuesta motora que tiende a evitar el daño frente a diferentes estímulos nocivos y es almacenada en la memoria del animal. Sin embargo cuando el estímulo es prolongado y no es tratado en forma oportuna y adecuada, el dolor se convierte en una respuesta patológica, en donde puede llegar a ser el centro de la enfermedad (Ortega y col 2002).

Es de vital importancia cuantificar el nivel de dolor en animales, con el objetivo de implementar una terapia adecuada. Sin embargo dada la incapacidad de los animales de manifestar en forma objetiva su percepción de dolor, la determinación de la magnitud de éste se hace muy difícil en la práctica veterinaria. Para llevar a cabo dicho propósito se han implementado escalas de evaluación de dolor de carácter subjetivo y semi-objetivo (Ortega y col 2002). Un ejemplo de esto lo constituyen las escalas descriptiva simple y analógica visual entre otras, donde se debe establecer el margen de discriminación que presenta el observador para valorar un acontecimiento (Daza y Álvarez 2001). En humanos se pueden establecer hasta veinte niveles de dolor, sin embargo en los animales no es posible establecer más de diez, debido a que el grado de discriminación es más difícil de percibir. Normalmente se establece una tabla con cinco puntos donde el menor sería la ausencia de dolor y el mayor, el dolor insoportable con manifestaciones violentas y continuas (Daza y Álvarez 2001).

La investigación acerca de los estados dolorosos en animales es un área de gran dificultad ética, debido a que, inevitablemente para crear nuevos fármacos analgésicos se debe someter animales a pruebas de dolor, lo cual puede ser visto como una práctica poco ética (Livingston 2002).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es entregar información sobre diferentes aspectos relacionados con el dolor, desde la generación de potenciales de acción hasta la percepción del mismo en los distintos niveles del sistema nervioso central, y por supuesto, tratar sobre las distintas familias de fármacos utilizadas en la clínica diaria de caninos para el tratamiento del dolor.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda de material bibliográfico de tipo no indexada en libros impresos, libros digitalizados y en el Portal Web Proxy SiBUACH de la biblioteca de la Universidad Austral de Chile (UACH) incluyendo material disponible (libros, revistas científicas y tesis) desde el año 2000 hasta la fecha. Adicionalmente se revisaron bases de datos indexadas y no indexadas incluyendo: Science Direct, ISI Web of Science, CAB Abstract, MEDLINE, Pubmed, Scielo, American Veterinary Medical Association, Blackwell Synergy. Complementariamente se utilizaron los buscadores de Internet Google y Google Académico.

Las Palabras clave con que se realizó la búsqueda fueron las siguientes:

Agonistas alfa-2 adrenérgicos / Alpha-2 adrenergic agonists

AINES/ NSAIDs

Analgesia

Analgesia multimodal / multimodal analgesia

Analgesia preventiva / preventive analgesia

Analgésicos / Analgesics

Anestésicos locales / Local anesthetics

Carprofeno / Carprofen

Canino/ Canine

Clasificación de dolor / Classification of pain

COX-3

Dolor / Pain

Dolor agudo / Acute pain

Dolor neuropático / Neuropathic pain

Ética en medicina veterinaria / Ethics in veterinary medicine

Fisiología del dolor / Physiology of pain

Ketamina / Ketamine

Manejo de dolor / Pain management

Neuroanatomía del dolor / Neuroanatomy of pain

Neurofisiología del dolor / Neurophysiology of pain

Nocicepción / Nociception

Opioides / Opioids

Perro/ Dog

Tipos de dolor / Types of pain

Tratamiento de dolor agudo / Acute pain treatment

4.1. ANÁLISIS DE DATOS

Los antecedentes encontrados fueron analizados y discutidos incluyendo familias de fármacos y sus mecanismos de acción y estudios experimentales comparativos entre fármacos

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

La percepción del dolor precisa de la participación del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP) y es similar en todos los mamíferos. La nocicepción es la respuesta nerviosa frente a estímulos nocivos o nociceptivos (Lemke 2004^a). Los mensajes nociceptivos son transmitidos, modulados, e integrados en diferentes niveles del sistema nervioso; viajando desde la periferia hacia la médula espinal y desde ésta a centros superiores como el tálamo y corteza cerebral. Los nociceptores son las estructuras especializadas que asumen la función de captar los estímulos de umbral alto de su entorno y transformarlos en señales nerviosas que se transportan al SNC (Rivera 2001). Histológicamente son terminaciones nerviosas libres de neuronas bipolares cuyos somas se ubican en los ganglios sensitivos dorsales. Estas neuronas proyectan un axón hacia el asta dorsal de la médula espinal y otro periféricamente hacia tejidos somáticos y viscerales (Moreno y Prada 2004). Se han descrito cuatro clases de nociceptores; mecánicos, térmicos, polimodales y silentes (Basbaum y Jessel 2000, Kidd y Urban 2001). Los nociceptores mecánicos responden a presiones intensas y tienen pequeñas fibras mielinizadas A δ que conducen los impulsos a velocidades de 3 a 30 m/s. Los nociceptores térmicos responden a temperaturas extremas y también tiene pequeñas fibras mielinizadas A δ . Los nociceptores polimodales responden a estímulos nocivos de tipo mecánicos, térmicos y químicos y tienen fibras pequeñas C no mielinizadas, que conducen los impulsos a velocidades menores a 3 m/s (Lemke 2004^a). Las fibras A δ mielinizadas llevan la información nociceptiva responsable del dolor rápido y agudo que se produce inmediatamente después de la lesión, y las fibras C, pequeñas y no mielinizadas, llevan la información nociceptiva del dolor prolongado y lento que ocurre varios segundos después. Nociceptores silentes son activados por estímulos químicos (mediadores inflamatorios) y responden a estímulos mecánicos y térmicos solo después de que fueron activados. Estos nociceptores también poseen fibras C pequeñas y no mielinizadas que conducen los impulsos a baja velocidad. Los canales de sodio son responsables de la despolarización de la membrana y conducen el impulso en fibras nociceptivas y no nociceptivas. Las Fibras A δ y C nociceptivas tienen un subtipo de canal de sodio que difiere de las encontradas en las fibras A δ no nociceptivas y son blancos potenciales para la intervención terapéutica (Muir y Woolf 2001).

La activación de los nociceptores da lugar a la generación de un potencial de acción que induce la liberación de una amplia gama de neurotransmisores en el asta dorsal de la médula espinal. Los principales neurotransmisores excitatorios son: Glutamato, que da lugar a potenciales sinápticos rápidos en las neuronas del asta dorsal, mediados por receptores ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA), y Sustancia P, en las neuronas que poseen fibras tipo C (Moreno y Prada 2004).

La transducción de la señal es mediada por receptores de membrana envolventes que se activan por estímulos nocivos mecánicos, térmicos y químicos (Kidd y Urban 2001). Los tejidos somáticos tienen mayor cantidad de nociceptores, pero pequeños campos receptores, mientras

que los tejidos viscerales tienen menos nociceptores y campos receptores más grandes. Esta diferencia explica porque el dolor somático es más localizado y punzante que el visceral, que se caracteriza por ser difuso, amplio y menos tolerable. Otros tipos de neuronas aferentes (fibras mielinizadas A δ) responden a estímulos no nocivos (tacto) pero no a estímulos nocivos directamente (Basbaum y Jessel 2000).

La modulación de la señal nociceptiva es llevada a cabo en la médula espinal mediante la liberación de neurotransmisores que incrementan o reducen la intensidad de las señales que son proyectadas hacia los centros superiores. Las vías nociceptivas se pueden explicar cómo una cadena de 3 neuronas diferentes. La primera es la neurona aferente primaria, que es responsable de la transducción del estímulo nociceptivo y la conducción de las señales desde los tejidos periféricos a las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal. La segunda neurona en la cadena es la neurona de proyección, que recibe la información desde la neurona aferente primaria y la proyecta a las neuronas en médula oblonga, puente, mesencéfalo, tálamo e hipotálamo. Las neuronas de tercer orden son neuronas supraespinales que integran señales de las neuronas espinales y las proyectan a las áreas subcorticales y corticales donde el dolor es finalmente percibido (Lemke 2004^a).

Durante el proceso nociceptivo normal, el glutamato se une a receptores AMPA y los neuropéptidos se unen a receptores de neuroquinina. La activación de los receptores AMPA es responsable de la generación de rápidos potenciales postsinápticos que duran unos pocos milisegundos. La recaptación del glutamato de la sinapsis es rápida y su efecto está restringido a las neuronas presentes en el área. La activación de los receptores de neuroquinina es responsable de la generación de un potencial sináptico lento que duran varios segundos y que refuerza el efecto de la activación de los receptores de AMPA. Además de tener una duración de acción más larga, los neuropéptidos se difunden fuera del espacio sináptico y activan neuronas fuera del área adyacente. Con una señal aferente intensa, la activación prolongada de los receptores de AMPA y neuroquinina lleva a una despolarización prolongada y la activación de tipos adicionales de receptores para glutamato N-metil-D-aspartato NMDA, metabotrópicos en el asta dorsal (Lemke 2004^a).

La mayoría de los axones de las neuronas nociceptivas-específicas y las de amplio rango dinámico cruzan la línea media y se comunican con centros supraespinales a través de 1 de las 3 vías ascendentes nociceptivas. La vía espinotalámica es la principal vía nociceptiva ascendente y está dividida en componentes laterales y mediales. El componente medial se proyecta hacia el núcleo talámico medial y luego, vía neurona de tercer orden, hacia el sistema límbico, este componente es responsable de la transmisión de información nociceptiva involucrada con los aspectos afectivos-motivacionales del dolor. El componente lateral se proyecta hacia el núcleo talámico lateral y luego hacia la corteza somatosensitiva, y es responsable de la transmisión de información nociceptiva involucrada con el aspecto sensorial-discriminativo del dolor. La vía espinoreticular se proyecta de la formación reticular en la médula oblonga y el puente, hasta el núcleo talámico y luego hacia la corteza somatosensitiva (Lemke 2004^a). La formación reticular es crítica para la integración de la información nociceptiva. La actividad reticular ascendente aumenta la actividad cortical, mientras que la actividad reticular descendente bloquea cualquier otra actividad sensorial. El tracto espinomesencefálico se proyecta a la formación reticular y a la materia gris

periacueductal. La materia gris periacueductal juega un rol central en la integración y modulación de la información nociceptiva a nivel supraespinal. Existen además dos pequeñas vías ascendentes que también están involucradas en la nocicepción. El tracto cervicotalámico se origina de neuronas en los dos primeros segmentos cervicales y se proyectan al núcleo talámico. El tracto espinohipotálamico se origina de neuronas en el asta dorsal y se proyecta hacia centros de control autonómico en el hipotálamo. La vía espinohipotálamica es responsable de la transmisión de información nociceptiva involucrada con la respuesta cardiovascular y neuroendocrina ante un estímulo nocivo, y probablemente participa en las respuestas autonómicas observadas en animales anestesiados (Lemke 2004^a)

Desde el tálamo se envían haces de fibras hacia las áreas somatosensitivas I y II del giro cingulado de la corteza parietal y hacia la pared superior de la cisura de Silvio. En dichas áreas tiene lugar la percepción y la localización concreta del dolor (Rivera 2001).

Además de existir vías nociceptivas, existen vías descendentes antinociceptivas que modulan la información nociva a nivel espinal y supraespinal (Basbaum y Jessel 2000, Lamont 2008). Las vías antinociceptivas descendentes comienzan a nivel supraespinal y se proyectan hacia las neuronas en el asta dorsal de la médula espinal. La materia gris periacueductal (mesencefalo), puente y el núcleo del rafe magno son estructuras importantes en la modulación de la información nociva. La materia gris periacueductal recibe información directa del tálamo, hipotálamo y la formación reticular e información indirecta desde la corteza cerebral. Estas neuronas del cerebro medio envían axones que originan, en el locus ceruleus, la liberación de norepinefrina en el asta dorsal, que comprende la vía noradrenérgica. La liberación supraespinal de péptidos opioides activa ambas vías antinociceptivas, y la liberación de ácido γ -aminobutírico (GABA) (mediado por receptores GABA_A) inhibe ambas vías antinociceptivas (Lemke 2004^a).

Los péptidos opioides modulan la información nociceptiva a nivel espinal y supraespinal. Los tres tipos de receptores opioides (μ , κ y δ) están presentes en las neuronas aferentes nociceptivas (neuronas de 1er orden) y en las proyecciones de las neuronas del asta dorsal, sin embargo, receptores μ y δ se encuentran en mayor cantidad en la materia gris periacueductal. A nivel supraespinal, los péptidos opioides no solo activan las vías descendentes antinociceptivas, sino que también inhiben la inhibición mediada por GABA de esas mismas vías, es decir, producen una desinhibición. A nivel espinal, los péptidos opioides actúan presinápticamente para inhibir la liberación de glutamato y neuropéptidos desde la neurona aferente primaria y post sinápticamente para inhibir (hiper polarizar) las neuronas de proyección (Lemke 2004^a)

5.2. CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Existen numerosos criterios para clasificar el dolor. De acuerdo a su curso temporal puede ser agudo o crónico, de acuerdo a su ubicación anatómica puede ser visceral, somático o neuropático y finalmente fisiológico o patológico en base a si su presencia cumple o no un rol en el organismo (Lemke 2004^a)

El dolor somático afecta a piel, músculos, articulaciones, ligamentos y huesos. Éste puede ser de ubicación superficial o profunda (Rivera 2001). El dolor visceral surge de la activación de mecano

receptores en la pared de la víscera, sensible a los cambios en la forma y la tensión, además, es urente, difuso y mal localizado (Rivera 2001).

El dolor clínico es causado por la inflamación asociada con el daño tisular (dolor inflamatorio) o por lesión nerviosa (dolor neuropático) (Muir y Woolf 2001). La inflamación sensibiliza los nociceptores mediante sustancias químicas endógenas liberadas cuando se produce una lesión tisular, dentro de las cuales podemos encontrar iones de K^+ y H^+ , serotonina, bradiquinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos y sustancia P (Moreno y Prada 2004), lo cual lleva a los fenómenos de hiperalgesia y alodinia. El primero es una reacción exagerada ante un estímulo doloroso, a diferencia de la alodinia que corresponde a una reacción dolorosa ante un estímulo inocuo. El dolor neuropático, también llamado anormal o patológico, es aquel en que la etiología predominante es siempre el resultado de una enfermedad o de una lesión del sistema nervioso, ya sea de los nervios periféricos o del propio SNC, dando lugar a un funcionamiento anormal de las vías nociceptivas que determinan tales percepciones dolorosas (Rivera 2001).

5.3. TRATAMIENTO DE DOLOR AGUDO

La analgesia es la supresión de la sensación dolorosa, pudiendo ser ésta, parcial o total. Existen distintos protocolos para la administración de analgésicos, uno de estos consiste en la administración de un régimen analgésico antes de que se inicie el estímulo nociceptivo (Ej: previo a la intervención quirúrgica), razón por la cual se ha denominado analgesia preventiva. El objetivo de este protocolo es prevenir la sensibilización periférica y central, limitando la experiencia de dolorosa (Daza y Álvarez 2001). Adicionalmente existe la analgesia multimodal, que consiste en la administración de dos o más fármacos combinados que poseen diferentes mecanismos de acción analgésica con el fin de potenciarla y disminuir los efectos colaterales (González de Mejía 2005).

Los grupos farmacológicos más utilizados en medicina veterinaria para el tratamiento del dolor agudo se pueden agrupar en:

5.3.1. Antiinflamatorios no esteroidales (AINES)

Tradicionalmente los AINES son los medicamentos más utilizados para el tratamiento del dolor agudo tanto de origen traumático como quirúrgico (Otero 2008). Su composición molecular es muy variada, pero con un mecanismo de acción común, la inhibición de la síntesis de prostanoïdes mediante el bloqueo de la acción de las ciclooxigenasas (COX). La enzima COX cataliza la síntesis de prostanoïdes y leucotrienos, por lo que el aumento de los niveles de COX incrementa la producción de éstos. Estos compuestos sirven como mediadores inflamatorios, amplificadores de la información nociceptivas y en la transmisión al SNP y SNC. Hasta hace muy pocos años se conocían solamente dos isoformas de COX: COX 1 y COX 2, las cuales fueron ampliamente estudiadas. La primera es una isoforma constitutiva que se encuentra en diferentes tejidos, está normalmente asociada a funciones fisiológicas, como por ejemplo en la mucosa gástrica, donde las prostaglandinas tienen una función citoprotectora, de igual manera la producción de tromboxanos en las plaquetas es un proceso mediado por COX-1. La isoforma COX-2 es una enzima inducible que se expresa en procesos inflamatorios tisulares por acción de citoquinas y otros mediadores de la inflamación. Hay evidencia de que existen isoformas de COX

2 constitutivas en riñones de algunas especies y también en la mucosa pilórica y duodenal en perros. Adicionalmente existe una tercera isoforma, denominada COX-3, considerada una variante de COX 1, la cual fue descubierta mucho más tarde que las isoformas 1 y 2 y se ha determinado que está presente en el cerebro y corazón de perros, así como en riñones, tejido aórtico y neuronal (Chandrasekharan y col 2002). Se sugiere que esta isoforma actúa en la fase de resolución de la respuesta inflamatoria aguda y es considerado un nuevo e importante blanco para la generación de nuevos agentes antiinflamatorios y analgésicos en caninos (Chandrasekharan y col 2002).

Inicialmente se consideraba que la acción antinociceptiva de los AINES estaba relacionada solo con su acción antiinflamatoria y se creía que era exclusivamente por la inhibición de la producción de prostaglandinas en el lugar de inflamación. Pero luego se obtuvo evidencia de que los AINES también tienen un efecto antinociceptivo central. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por parte de los AINES ocurre tanto a nivel de la zona inflamada como en el SNC, esto puede explicar la existencia de COX 3 en el SNC (Chandrasekharan y col 2002). Se ha reportado que algunos AINES tienen la capacidad de inhibir tanto de la síntesis de prostaglandinas como la degranulación de histamina en mastocitos, ayudando así a disminuir la inflamación del tejido dañado. Ciertos AINES que poseen una alta afinidad de inhibición sobre COX 3, también lo son contra COX 1, y viceversa. Por otro lado, los AINES que son afines a inhibir COX 2, no lo son para COX 3. Esto tiene relación con los estudios que revelan que COX 3 es una variante de COX 1 en el perro y que presentan varias similitudes moleculares (Chandrasekharan y col 2002).

El metabolismo de los AINES varía según el tipo de medicamento, pero la mayoría de ellos son metabolizados en el hígado en cierta medida y los metabolitos son excretados por los riñones (García y col 2001). Algunos de los AINES tienen un reciclaje entero-hepático, en donde las drogas conjugadas eliminadas en la bilis pueden ser desconjugadas y reabsorbidas (Papich 2000).

Algunas de las consideraciones generales que deben estar presentes al momento de tratar a un paciente con AINES, son, que éstos deben poseer una hidratación adecuada, normotensos, función renal y hepática normal, sin anomalías hemostáticas, sin evidencia o conocimiento de úlceras gástricas y no deben estar recibiendo corticosteroides (Mathews 2002).

5.3.1.1. Ketoprofeno

El ketoprofeno pertenece al grupo de los ácidos arilpropiónicos, subgrupo de los ácidos carboxílicos. El efecto analgésico del ketoprofeno se debe a dos mecanismos de acción diferentes, uno a nivel periférico y otro a nivel central. El mecanismo periférico está directamente relacionado con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, mientras que el efecto central se debe a mecanismos serotoninérgicos implicados en el efecto antinociceptivo del ketoprofeno. Se ha reportado que el ketoprofeno además de inhibir COX 1 y COX 2 tiene un efecto inhibitorio en la vía de la lipooxigenasa, es decir, inhibe la ruta inflamatoria de los leucotrienos, lo cual contribuye a la eficacia antiinflamatoria y analgésica de éste. Ketoprofeno puede ser administrado por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea, posee una vida media de 2 a 3 horas y una alta unión a proteínas plasmáticas y es ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y alteraciones musculoesqueléticas, sin embargo los efectos secundarios que presenta

son su limitante de uso. La formulación oral de ketoprofeno genera irritación estomacal, hepatotoxicidad y falla renal. Además se recomienda su utilización post operatoria para evitar potenciales hemorragias intraoperatorias debido a que la administración de ketoprofeno puede estar asociado con un aumento el tiempo de sangrado. Su uso post operatorio ha demostrado ser efectivo en el manejo de dolor en procedimientos de tejidos blandos y ortopédicos (Mathews 2002)

5.3.1.2. Carprofeno

Carprofeno al igual que ketoprofeno pertenece al grupo de los ácido arilpropiónicos, pero a diferencia de este, Carprofeno es altamente selectiva para COX 2 en líneas celulares caninas. También es inhibidor moderado de la fosfolipasa A₂, la cual es responsable de la liberación del ácido araquidónico desde la membrana celular e inhibe la producción de prostaglandinas a partir de células inflamatorias (García y col. 2001).

En perros los niveles terapéuticos de Carprofeno son alcanzados rápidamente, alcanzando el peak en el plasma entre 1 a 3 horas tras su administración oral. Al igual que la mayoría de los AINES, Carprofeno tiene una unión a proteínas plasmáticas del 99% y su vida media es de aproximadamente 8 horas. Una explicación para la larga duración de su efecto es que el Carprofeno penetra en mayor cantidad en tejido inflamado que el tejido sano, esto puede ser debido su alta unión a proteínas plasmáticas, las cuales son exudadas en el lugar de la inflamación transportando el fármaco, resultando en una alta concentración del medicamento en los tejidos afectados (García y col. 2001).

Carprofeno está indicado para su uso perioperatorio en cirugías de tejidos blandos y cirugías ortopédicas. Además está recomendado para controlar el dolor asociado a la enfermedades degenerativas articulares. Diferentes estudios han reportado que carprofeno provee buena analgesia por más de 12 horas en perros sometidos a procedimientos quirúrgicos (Hodge y Wahlstrom 2000)

Al igual que otros AINES, carprofeno también puede causar anomalías en la las líneas celulares sanguíneas, tanto eritrocitos, glóbulos blancos y plaquetas. Estas anomalías son raras y están reportadas en el 0.02% o menos de los animales tratados con carprofeno (Hodge y Wahlstrom 2000). Su actividad anti tromboxano es mínima, por lo tanto, la posibilidad de alguna coagulopatía inducida por la administración de este fármaco es mínima en pacientes con un mecanismo hemostático normal.

5.3.1.3. Meloxicam

Meloxicam pertenece al grupo de los oxicam, es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y anti piréticas. Este fármaco tiene una selectividad hacia la actividad de COX 2 pero también ejerce una inhibición leve de la actividad de COX 1 en plaquetas y riñones (Mathews y col 2001)

Meloxicam ha sido utilizado como analgésico pre y post operatorio y para el tratamiento de miositis aguda y crónica en perros. El uso de meloxicam pre operatorio en perros sometidos a cirugía ha demostrado tener similar potencia analgésica post operatoria que el ketoprofeno (Mathews y col 2001). Por otro lado, su uso postoperatorio provee analgesia similar a los efectos y duración del Carprofeno (Slingsby y Waterman-Pearson 2002). Sin embargo, meloxicam no es capaz de inhibir la presentación de hiperalgesia en los bordes de la herida quirúrgica (Caulkett y col 2003). La administración de Meloxicam ha sido utilizada de buena manera para el tratamiento de panosteitis. A diferencia de muchos AINES, meloxicam tiene un efecto mínimo en la función plaquetaria, por lo que el tiempo de sangrado en mucosas no se ve alterado después de la administración del fármaco (Caulkett y col 2003).

Existe evidencia que sugiere que los AINES inhibidores de COX 2, como meloxicam y carprofeno, comparten los mismos efectos adversos renales que los otros AINES no selectivos, por lo que se debe tener las mismas precauciones con la administración de inhibidores selectivos de COX 2 como los de COX 1. Los efectos adversos son raros, se describe vómito y diarrea cuando su uso es crónico (Doig y col 2000).

5.3.2. Opioides

Los opioides continúan siendo la piedra angular del tratamiento efectivo del dolor en Medicina Veterinaria. Son un grupo muy versátil de medicamentos con aplicaciones extensas en el manejo del dolor en pacientes con trauma agudo, intervenciones quirúrgicas, condiciones médicas dolorosas o en enfermedad en proceso y en pacientes sufriendo dolor crónico que requiere terapia a largo plazo (Lamont y Mathews 2007).

La mayoría de los opioides utilizados en clínica son sintetizados a partir de la morfina y son denominados semi sintéticos. Sin embargo existen péptidos opioides endógenos, los cuales corresponden a pequeñas moléculas que son producidas naturalmente en el SNC y en diversas glándulas en el organismo, como la pituitaria y la adrenal. Se han identificado 3 familias de péptidos opioides endógenos: Las encefalinas, dinorfinas y beta encefalinas, cada una de estas derivadas de un precursor polipeptídico distinto. Estas familias han demostrado afinidades diferentes hacia los receptores mu, delta y kappa, sin ser exclusivas para alguno de estos receptores y ninguna de estas tiene alguna afinidad específica con el receptor de la nociceptiva (Smith y Moran 2001).

Los opioides ejercen su efecto debido a su acción agonista sobre una familia de receptores acoplados a proteína G, denominados receptores opioides. Existen tres tipos de receptores opioides: mu (μ), kappa (κ) y delta (δ). Estos receptores difieren en sus funciones, uniones y distribución (Holden 2009). En el SNC los receptores opioides se distribuyen en una concentración particularmente alta en la sustancia gris periacueductal y en la sustancia gelatinosa de la medula espinal. También están presentes fuera del SNC, y eso puede tener relación con algunos de los efectos secundarios de la administración de opioides (Holden 2009). La actual nomenclatura de la Unión Internacional de Farmacología para los receptores opioides es MOP (péptido opioide μ), KOP (péptido opioide k), DOP (péptido opioide δ) y NOP (péptido opioide para nociceptina). Los MOP estimulan la apertura de canales iónicos de potasio, causando hiperpolarización de las membranas y reduciendo la descarga neuronal. En el terminal nervioso, la meseta del potencial de acción se acorta, por lo tanto reducen el influjo de iones de calcio y

consecuentemente disminuyen de la liberación de neurotransmisores excitatorios. Los receptores MOP se distribuyen preferentemente en neuronas aferentes primarias (pre y post sináptica), en neuronas periféricas sensoriales, sustancia gris periacueductal, núcleo del rafe magno, medula oblonga, tálamo y corteza cerebral. Los receptores DOP poseen las mismas características que los receptores MOP en todos sus ámbitos, sin embargo se ubican en zonas del organismo donde no existen receptores MOP, como en el bulbo olfatorio, corteza cerebral, neurona aferente primaria (presináptica), área de integración motora y áreas nociceptivas. Los receptores KOP en contraste, cierran los canales de calcio, de manera que el resultado final termine en una disminución de la liberación de neurotransmisores. Estos receptores se ubican en el hipotálamo y en áreas nociceptivas. Los receptores NOP también cierran canales de calcio, por lo que también reducen la liberación de neurotransmisores, éstos se ubican en el núcleo del rafe magno y en la neurona aferente primaria (Holden 2009).

Los receptores MOP median la mayoría de los efectos analgésicos clínicamente relevantes, así como también la mayoría de los efectos adversos asociados con la administración de opioides. Los fármacos agonistas de los receptores DOP tienden a ser analgésicos pobres. Los receptores KOP median analgesia en varias zonas específicas del SNC y en la periferia. En contraste con los receptores opioides clásicos, el receptor de la nociceptina no participa en la analgesia típica de los opioides, sino que produce efectos pronociceptivos (antioioides) (Smith y Moran 2001).

En base a la acción que ejercen sobre los receptores, los fármacos opioides se clasifican como agonistas, agonistas parciales, agonistas-antagonistas y antagonistas puros. Los agonistas opioides causan un amplio rango de efectos depresivos y otros estimulantes en el SNC a través de receptores específicos. Los principales objetivos del uso de opioides es producir analgesia y mantener la estabilidad hemodinámica durante la anestesia. La administración sistémica de opioides produce analgesia a través de acciones en dos regiones distintas anatómicas: región espinal y supra espinal (Holden 2009).

Los agonistas parciales y los agonistas-antagonistas producen analgesia en pacientes no tratados anteriormente con opioides puros. Además producen una menor depresión respiratoria, estreñimiento, efectos secundarios renales y adicción potencial. Los agonistas antagonistas están asociados con una menor incidencia de euforia, pero la producción de efectos psicotomiméticos, como alucinaciones, limitan su uso clínico (Holden 2009).

Los opioides poseen una gran cantidad de efectos secundarios, los cuales dependen de la edad del paciente, extensión de la enfermedad, presencia de alguna disfunción orgánica, co administración de ciertos fármacos, exposición anterior a opioide y la ruta de administración (Holden 2009).

A nivel del SNC, la administración de opioides en perros produce depresión nerviosa y sedación del paciente, por lo que generan una reducción en el nivel de conciencia y eventualmente producen sueño, a diferencia de lo que ocurre en otras especies como felinos y equinos, donde éstos producen diferentes grados de excitación neuronal e incremento de la actividad motora espontánea (Branson y col 2001). La administración de fármacos opioides además produce una disminución de entre un 60 a 70% en la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios. Adicionalmente incrementan la vasoconstricción cerebral en presencia de agentes vasodilatadores como los anestésicos volátiles (Holden 2009).

Otra función orgánica que se ve afectada por la administración de opioides es la termorregulación, donde la hipotermia es la respuesta más común, particularmente cuando es utilizado en el periodo perioperatorio en presencia de otros fármacos que produzcan depresión del SNC (Branson y col 2001). El jadeo es frecuente de observar en perros después de la administración de opioides, el cual disminuye al iniciarse la etapa hipotérmica (Lamont y Mathews 2007).

Las náuseas y el vómito está asociado a la administración de opioides debido a su efecto estimulante de la zona gatillante quimiorreceptora de la emesis (Gutstein y Akil 2001).

Los opioides tienen una eficacia variable en inhibir el reflejo tusígeno, esta disminución se debe a un efecto directo central sobre el centro de la tos por parte de los fármacos opioides (Gutstein y Akil 2001).

A nivel del sistema respiratorio los opioides producen una depresión dosis-dependiente de la ventilación, mayoritariamente mediada por receptores MOP, llevando a una acción depresora directa sobre los centros respiratorios en el tallo encefálico. (Gutstein y Akil 2001). Este efecto es caracterizado por una sensibilidad menor de estos centros al dióxido de carbono y se ve reflejado en un de la presión arterial del CO_2 (Pa CO_2) (Lamont y Mathews 2007).

La administración de ciertos opioides como morfina y meperidina, estimulan la liberación de histamina por parte de los mastocitos, especialmente cuando son administrados vía endovenosa en forma rápida, lo que puede llevar a vasodilatación generalizada e hipotensión (Branson y col 2001).

Los efectos gastrointestinales de los opioides son mediados por los receptores MOP y DOP, presentes en el plexo mesentérico del tracto gastrointestinal (Branson y col 2001, Gutstein y Akil 2001). La administración de estos fármacos generalmente estimula la defecación en perros y gatos, sin embargo, luego de esta respuesta inicial, espasmos del músculo liso gastrointestinal predispone a los pacientes a íleo y estreñimiento (Lamont y Mathews 2007). El estreñimiento sigue siendo el efecto secundario más común, especialmente cuando la administración de opioides es prolongada, e incluso pueden desencadenar megacolon con colitis ulcerativa (Holden 2009).

5.3.2.1 Morfina

La morfina es el prototipo de los analgésicos opioides ejerciendo un efecto agonista sobre todos los receptores (Gutstein y Akil 2001). Comparado con otros agonistas opioides sintéticos, la morfina es relativamente hidrofílica y cruza la barrera hematoencefálica más lentamente, retrasando su efecto máximo incluso después de la administración endovenosa (Gutstein y Akil 2001). Debido a su baja solubilidad en lípidos puede producir una analgesia de larga duración cuando es administrado por vía epidural o en el espacio subaracnoideo, proporcionando analgesia por 12 a 24 horas (Power y Paleologos 2009). El efecto de primer paso es significativo tras su administración oral y su biodisponibilidad tras la administración por esta vía es de solo un 25 % en perros, por lo que se recomienda ajustar la dosis a obtener un adecuado alivio del dolor (Lamont y Mathews 2007). Clínicamente, la morfina es un analgésico muy útil en caninos, así

como también en otras especies. Comúnmente es administrada a intervalos fijos vía intramuscular, subcutáneo o raramente vía endovenosa para manejar el dolor asociado con una variedad de lesiones traumáticas, procesos patológicos o procedimientos quirúrgicos. Adicionalmente, Morfina es particularmente efectiva cuando se administra en infusiones continuas (Muir y col 2003) y por vía epidural o subaracnoidea para controlar dolor en diversas situaciones clínicas (Pacharinsak y col 2003). Otra aplicación para la Morfina es la infiltración en articulaciones inflamadas y tópicamente en corneas dañadas

5.3.2.2. Fentanilo

Fentanilo es un agonista MOP altamente liposoluble de acción corta. A diferencia de la morfina, la administración de fentanilo vía endovenosa genera un comienzo de acción mucho más rápido y breve. El peak del efecto analgésico ocurre en aproximadamente 5 minutos y dura unos 30 minutos (Gutstein y Akil 2001). La rápida distribución del fármaco a tejidos inactivos, como grasa y músculo esquelético, lleva a la disminución de la concentración plasmática y es responsable del término de los efectos clínicos. Debido a su corta acción, el fentanilo es normalmente administrado como una infusión continua para proveer analgesia. El fentanilo intravenoso puede ser infundido a dosis relativamente bajas para complementar la analgesia intra y/o postoperatoria en perros y gatos. También es útil para el manejo de dolor no quirúrgico, como en el caso de pancreatitis (Lamont y Mathews 2007). Además, fentanilo puede ser depositado en el espacio epidural para generar analgesia. Debido a su alta solubilidad en lípidos, fentanilo epidural, a diferencia de la morfina, es rápidamente absorbida hacia la circulación sistémica. Consecuentemente, los efectos clínicos asociados a la administración de un bolo de fentanilo epiduralmente se parece a aquellos administrados vía endovenosa (Gutstein y Akil 2001).

La vida media del fármaco después de la aplicación de un bolo o una infusión es del rango de 2 a 3 horas. La administración de una dosis muy grande o una infusión muy prolongada puede causar la saturación de los tejidos inactivos y por lo tanto el cese del efecto farmacológico va a depender del metabolismo hepático y la excreción renal (Gutstein y Akil 2001). Así, la vida media del fentanilo incrementa considerablemente con la duración de la infusión y los efectos clínicos pueden persistir por un periodo mayor luego del término de una infusión intravenosa prolongada (Lamont y Mathews 2007). Los efectos secundarios asociados a la administración de fentanilo son similares a los de los otros agonistas puros de receptores MOP. Se puede producir bradicardia con dosis en bolos, la que responde rápidamente ante anticolinérgicos (Branson y col 2001, Gutstein y Akil 2001). En humanos se ha registrado rigidez muscular luego de la administración de fentanilo, lo cual no está claro si ocurre en los pacientes animales, por lo que se evita aplicar grandes cantidades en bolos rápidamente (Lamont y Mathews 2007).

5.3.2.3. Butorfanol

A diferencia de los fármacos opioides anteriormente mencionados, el butorfanol es un agonista-antagonista opioide sintético. Éste agente ejerce su acción a través de su interacción en los receptores KOP y actúa como antagonista en los receptores MOP. En general, sus efectos son más cortos que los de la morfina y probablemente están en el rango de 1 a 3 horas. Éste puede ser administrado vía intramuscular, subcutáneo o intravenoso, sin embargo, existe una formulación oral que es utilizada en perros (Lamont y Mathews 2007).

Butorfanol no estimula la liberación de histamina post administración y tiene mínimos efectos en la función cardiorrespiratoria. Además se ha demostrado que hay una reducción del CAM de Isoflurano luego de la administración de dosis clínicas de Butorfanol en perros y gatos (Ko y col 2000). Cuando Butorfanol es administrado como único agente a perros sanos produce solo una leve sedación. Sin embargo, este fármaco es comúnmente usado en combinación con una variedad de tranquilizantes y sedantes, como acepromacina o midazolam, para producir sedación y analgesia para procedimientos poco invasivos. También es utilizado durante el periodo preanestésico y post operatorio para proveer analgesia en procedimientos quirúrgicos asociados con dolor leve a moderado. Es importante mencionar que el Butorfanol no posee buena efectividad cuando es administrado como único analgésico, especialmente cuando el dolor proviene de algún trauma ortopédico (Borer y col 2003).

5.3.3. Anestésicos locales

Los anestésicos locales son compuestos que al aplicarse de manera local en cualquier parte del tejido nervioso bloquean, de forma reversible, la conducción nerviosa. El mecanismo de acción de estos fármacos se basa en la inhibición de la generación y propagación del potencial de acción en la neurona, esto lo logran bloqueando los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje en la membrana neuronal. El bloqueo se produce de forma directa por la interacción del fármaco con uno o más lugares de unión específicos dentro del canal (García y col 2001). Para lograr esto el fármaco debe estar en su forma ionizada y el canal iónico debe estar abierto (Smith 2009).

La utilización de anestésicos locales forma parte de los protocolos anestésicos comúnmente utilizados en medicina veterinaria, gracias a su capacidad de combinarlos con anestésicos generales a bajas dosis (Otero 2008).

Los anestésicos locales son bases débiles que a pH fisiológico existen en una combinación de fármaco en su estado ionizado y no ionizado. El estado no ionizado del fármaco es el que posee la capacidad de traspasar la membrana, sin embargo solo la forma ionizada del fármaco es la que ejerce su efecto. Pequeños cambios en el pH tienen un efecto marcado en proporción ionizada del fármaco y por lo tanto una marcada variación en la cantidad de fármaco activo (Hill 2009). La forma no ionizada es relativamente lipofílica, y atraviesa pasivamente la membrana, a favor del gradiente de concentración, al interior de la célula. Intracelularmente el pH varía, cambiando el balance de iónico hacia un estado ionizado. El fármaco ionizado, atraído por la carga negativa de la proteína de membrana, pasa a través del canal abierto, el que permanece abierto pero es bloqueado para el posterior paso de sodio. Otro mecanismo de acción, el cual es independiente del estado del canal, es el paso de fármaco no ionizado directamente a través de la membrana produciendo el bloqueo éste (Hill 2009).

Cronológicamente el bloqueo nerviosos ejercido por los anestésicos locales es en primera instancia sensorial debido al pequeño diámetro de las fibras nerviosas encargadas de la transmisión nociceptiva (fibras tipo A y C). Posteriormente los anestésicos locales bloquean las fibras motoras con la consecuente pérdida de movimiento de la zona tratada. La recuperación de la función nerviosa ocurre en sentido inverso, sin embargo existen excepciones anatómicas como

en el plexo braquial en el cual debido a la distribución superficial de las fibras motoras en el paquete nervioso, el bloqueo motor se produce antes que el sensorial (Smith 2009).

Los anestésicos locales, al igual que otros fármacos como opioides, sedantes y tranquilizantes, tienen la capacidad de disminuir la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios. El objetivo de disminuir el CAM de estos anestésicos es reducir la depresión cardiovascular asociada a su administración y en condiciones experimentales, dicho parámetro se utiliza para evaluar la efectividad de un medicamento analgésico (Muir y col 2003).

5.3.3.1. Lidocaína

La Lidocaína es considerada analgésica cuando es administrada peri neuralmente, ya que produce bloqueo de la conducción nerviosa. También puede ser administrada vía intravenosa, como bolo o infusión constante para proveer analgesia peri operatoria (Muir y col 2003). Existen estudios que muestran que el uso de infusiones de Lidocaína está asociada con una disminución del CAM de anestésicos inhalatorios como Halotano, Isoflurano y Enflurano (Muir y col 2003). Además, Lidocaína produce una rápida recuperación de la función intestinal en pacientes con íleo, disminuye el dolor post operatorio y reduce el consumo de opioides, acorta el periodo post-operatorio y anticipa la rehabilitación de pacientes sometidos a cirugía abdominal. En un estudio realizado por Smith y col 2004 se demostró que el uso intra y post operatorio de Lidocaína administrada mediante infusión produce una analgesia post operatoria similar a la otorgada por la Morfina. La Lidocaína también ha tenido buenos resultados analgésicos al ser utilizada intra operatoria en cirugía de cataratas en perros vía intracameral.

5.3.3.2. Bupivacaína

La Bupivacaína es un anestésico local utilizado en perros para generar una analgesia de larga duración. El bloqueo motor dado por la Bupivacaína es más prolongado que la analgesia generada por éste (Gómez y col 2009).

Aunque es relativamente segura, la Bupivacaína tiene un margen de toxicidad reducido y es más cardiotóxica que la Lidocaína, especialmente cuando es administrado vía intravenosa (Gómez y col 2009) y puede causar arritmias ventriculares así como también depresión del miocardio (García y col 2001).

La Bupivacaína también ha sido infiltrada como analgésico pre y post quirúrgico en el lugar de la incisión en perros sometidos a cirugía obteniendo buenos resultados, sin embargo, administración previa al estímulo confiere mayores beneficios analgésicos que cuando es utilizada como tratamiento analgésico post operatorio (Savvas y col 2008, Fitzpatrick y col 2010). No se usa por vía tópica, pero es muy útil en infiltración a nivel intra-articular, y para realizar bloqueos nerviosos periféricos o centrales (epidural e intratecal). También ha sido utilizada como analgésico postoperatorio irrigando las heridas quirúrgicas con buenos resultados (García y col 2001).

5.3.4. Agonistas alfa-2 adrenérgicos

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos son ampliamente utilizados en medicina veterinaria debido a que generan una buena sedación, analgesia y relajación muscular, la que puede ser fácilmente revertida al administrar fármacos antagonistas (Lemke 2004^b).

Su acción se centra en el agonismo de los receptores adrenérgicos alfa-2, de los cuales existen 3 subtipos: A, B y C, siendo el subtipo A el que tiene relación con la sedación, analgesia, hipotensión y bradicardia. Los receptores alfa-2 A, al igual que el receptor opioide MOP, son parte de la familia de receptores asociados a proteína G. Estos receptores se encuentran ubicados en diversas partes del organismo, como el tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos, útero, riñón, páncreas y plaquetas, así como en diferentes zonas del sistema nervioso (García y col 2001). Estos receptores también son abundantes en el tronco encefálico y el locus coeruleus, los que están implicados en la integración de información relacionada con el despertar, la vigilia y el dolor y su posterior transmisión al sistema límbico y corteza cerebral. Por tanto, el bloqueo de la liberación de noradrenalina en estos centros, lleva consigo una pérdida del estado de vigilia (sedación) y de la percepción del dolor (analgesia) (García y col 2001)

Existen estudios que sugieren que existe una interacción analgésica entre receptores opioides y receptores adrenérgicos, sin embargo, el mecanismo molecular que participa en la interacción sinérgica no está bien caracterizado. Es posible que los receptores alfa-2 estén anatómicamente asociados a los receptores opioides y esta interacción module la función del receptor (Jordan y col 2003).

Los agonistas alfa-2 adrenérgicos pueden ser administrados por diferente vías para complementar analgesia, algunas de estas son la vía epidural, intra articular o perineural. La administración preoperatoria de agonistas alfa-2 contrarresta el efecto cardiovascular del Isoflorano, primero, reduciendo la cantidad de este necesario para mantener la anestesia, y luego, restaurando el tono vascular. La utilización de estos fármacos disminuyen los requerimientos de anestésicos hasta en un 80% en perros (Lemke 2004^b)

El uso perioperatorio de agonistas alfa-2 en pequeños animales ha sido controversial. Ciertamente, la vasoconstricción inicial y el reflejo de bradicardia inducido por la administración de estos fármacos es problemático. Sin embargo, al utilizarse a bajas dosis en el perioperatorio se ha demostrado que los efectos cardiovasculares son bien tolerados en perros saludables. Los agonistas alfa-2 también generan una reducción en los volúmenes de tiopental o propofol requeridos para inducir anestesia general y en el porcentaje de Isoflorano requerido para mantenerla (Lemke 2004^b)

El efecto secundario más importante de los agonistas alfa-2 es la alteración en la función cardiovascular, esta alteración tiene dos fases, la primera consiste en bradicardia y vasoconstricción periférica con aumento de la presión sanguínea transitoria y posteriormente hipotensión sanguínea, de duración variable, debido a la reducción del tono simpático a nivel central. Sin embargo existen otros efectos secundarios como la alteración de la función gastrointestinal, donde el vómito ocurre en el 20 % de los perros que han sido administrados con estos fármacos. También la función renal y endocrina se ve afectada tras la administración de

agonistas alfa-2 adrenérgicos, como por ejemplo, la inhibición de la liberación de insulina por parte de las células beta del páncreas (Lemke 2004^b)

Actualmente Xilazina y Medetomidina son dos de los fármacos más utilizados en pequeños animales y son usadas a bajas dosis, solas o en combinación con otros fármacos como Benzodiazepinas u Opioides para inducir sedación para diagnósticos y procedimientos quirúrgicos menores (Lemke 2004^b)

La Xilazina puede tener un efecto analgésico adicional debido a su interacción con receptores alfa-1, sin embargo, la analgesia mediada por la Medetomidina es más profunda y tiene una duración mayor a la provocada por la Xilazina (Lemke 2004^b).

5.3.5. Antagonistas a receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)

Los receptores NMDA son un tipo de receptor cuyo ligando es el glutamato, están ubicados en alta densidad en el hipocampo y las regiones asociadas, así como también en otras zonas del organismo. Estos receptores son activados por glutamato, modulados por magnesio e inhibidos de manera no competitiva por la ketamina, óxido nitroso y xenón (Hill 2009). La activación del glutamato en los receptores NDMA del asta dorsal de la medula espinal, en conjunto con la sustancia P, es esencial para el desarrollo de la sensibilización central luego del daño tisular (Power y Paleologos 2009). La ketamina es un derivado de la fenciclidina y la ciclohexamina su efecto anestésico y analgésico se basa en el antagonismo no competitivo del canal iónico de calcio operado por el receptor de glutamato NMDA excitatorio. Ketamina también inhibe el receptor NMDA estereoselectivamente por la unión a la fenciclidina en el sitio de unión. Además, interactúa con los receptores opioides MOP, KOP y DOP. La analgesia que provee no es mediada por los receptores MOP, ya que existe evidencia de que ésta es antagonista de estos receptores (Smith 2009).

A nivel del SNC, ketamina produce sueño, analgesia y disociación, también incrementa el tono muscular y produce movimientos involuntarios (Smith 2009). La analgesia es ejercida mediante la inhibición de los componentes afectivos y emocionales del dolor, mediado por el sistema talámico reticular en lugar de inhibir la transmisión de señales nociceptivas (Smith 2009). La ventaja de la Ketamina es su efectividad en el control del dolor nociceptivo y neuropático (Power y Paleologos 2009).

Tradicionalmente la ketamina ha sido referida como un anestésico disociativo y ha sido usado en altas dosis, posteriormente, cuando sus efectos antagonistas en los receptores NMDA en la médula espinal fueron establecidos, ha sido usada como un anestésico complementario, ya que es un potente analgésico a dosis subanestésicas (Smith 2009).

Su uso en medicina veterinaria como infusión en pequeñas dosis ha sido utilizado ampliamente en el marco perioperatorio y se ha demostrado que tiene la capacidad de disminuir el CAM de ciertos anestésicos inhalatorios como el Isoflurano. Cuando es administrado en conjunto con otros fármacos como opioides, la Ketamina mejora la analgesia y reduce los efectos secundarios (Power y Paleologos 2009).

Slingsby y Waterman-Pearson 2000, demostraron la efectividad de la administración de ketamina intramuscular, antes de la inducción anestésica en perros sometidos a ovariectomía, donde hubo una disminución en la valoración del dolor, disminuyó el uso de analgésicos y la hiperalgesia de la incisión postoperatoria en comparación con el grupo control. Otro estudio reveló que el uso de Ketamina en perros sometidos a amputación del miembro anterior, disminuye los valores de dolor hasta 18 horas posterior a la cirugía, y mejora la recuperación en comparación con el grupo control (Wagner y col 2002)

5.3.6. Analgésicos misceláneos

Tramadol es un análogo sintético de la codeína que actúa a nivel central. Es un agonista débil a los receptores opioides MOP, sin embargo la naloxona no bloquea completamente sus efectos antinociceptivos, implicando un componente no opioide. Las propiedades analgésicas del tramadol son resultado de sus dos componentes, opioide y no opioide. Por otra parte tramadol inhibe la recaptación neuronal de la norepinefrina y la serotonina, generando modulación espinal del dolor y previniendo que los impulsos alcancen el cerebro (Lamont 2008).

Tramadol es ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor ortopédico en perros (Dhanjal y col 2009). También se utiliza para manejar el dolor agudo perioperatorio y el dolor crónico en perros y gatos (Lamont 2008). Mastrocinque y Fantoni 2003, compararon el uso de Tramadol intravenoso y morfina preoperatoria en perros sometidos a ovario histerectomía, los resultados demostraron que los efectos analgésicos del Tramadol son comparables a los de la morfina para ese tipo de dolor quirúrgico. Por otra parte, Monteiro y col 2008 determinaron que el uso de Tramadol en conjunto con Acepromacina no es recomendado cuando se necesita una sedación moderada a intensa.

Existen diversas vías de administración del fármaco que han sido utilizadas con buenos resultados, dentro de estas se encuentra la vía intravenosa y extradural (Vettorato y col 2010), oral (KuKanich y Papich 2004) y supositorios rectales (Giorgi y col 2009).

Uno de los aspectos positivos del uso de tramadol es que genera un efecto mínimo sobre la motilidad gastrointestinal y no tiene efectos significativos cardiovasculares ni respiratorios (Scott y Perry 2000).

5.4. ESTUDIOS COMPARATIVOS

Un estudio llevado a cabo en el 2005 comparó el efecto analgésico de Carprofeno con el de meloxicam por 72 horas en perras sometidas a ovariectomía, donde la evaluación del dolor se hizo mediante la escala analógica visual en tres grupos de animales, el primero contempló la administración preoperatoria de carprofeno 4 mg/kg subcutánea seguido de administración oral de carprofeno 2 mg/kg dos veces al día por 72 horas, el grupo dos recibió Meloxicam preoperatorio en dosis de 0.2 mg/kg subcutáneo, seguido de meloxicam suspensión en dosis de 0.1 mg/kg una vez al día por 72 horas. El tercer grupo corresponde al grupo control donde solo se administró solución salina (Leece y col 2005).

Los valores de dolor obtenidos a las 6 horas de la extubación en los grupos tratados fueron considerablemente menores al grupo control. En los días siguientes los grupos tratados con carprofeno y meloxicam demostraron proveer analgesia adecuada sin presentarse diferencias significativas entre ambos grupos (Leece y col 2005).

Otro estudio comparativo se realizó en perros para comprar el efecto analgésico entre meloxicam y ketoprofeno en perros sometidos a cirugía ortopédica. En este estudio se crearon dos grupos, el primero fue administrado con 0.2 mg/kg de meloxicam intravenoso inmediatamente después de la inducción anestésica. El segundo grupo fue tratado con 2 mg/kg de ketoprofeno 30 minutos antes del término de la cirugía. El estudio fue evaluado con la escala analógica visual. Los resultados entregados con este estudio determino que no existe una diferencia significativa en los valores de dolor en los distintos grupos tratados (Deneuche y col 2004).

Almeida y col 2010 realizaron un estudio para comprar distintos protocolos anestésicos en perros sometidos a castración, donde se crearon 3 grupos. La premedicación e inducción anestésica fue la misma en los distintos grupos, la inyección epidural administrada fue la variable en el estudio. El grupo uno recibió 6 mg/kg de lidocaína combinada con 1 mg/kg de tramadol, en el segundo grupo se administró 6 mg/kg de lidocaína más 0.1 mg/kg de morfina y finalmente el grupo tres recibió 6 mg/kg de lidocaína más NaCl. La comparación se realizó con la escalada de evaluación de dolor, con un valor máximo de 27. Los resultados entregados por el estudio no demostraron una diferencia significativa en los valores de dolor entre los grupos tratados con morfina y tramadol. El valor máximo en el grupo uno fue 9 solo en un perro, en el grupo dos el valor máximo fue de 8 también solo en un individuo, a diferencia de 11 perros que excedieron 10 en la escala de evaluación en el grupo número 3. Este estudio demuestra que la utilización de protocolos analgésicos multimodales, como anestésicos locales más opioides y anestésicos locales más tramadol en este tipo de procedimientos provee una analgesia superior a la provista por la administración única de anestésicos locales (Almeida y col 2010).

5.5 CONCLUSIONES

Una vez recopilada y analizada la información presente en esta revisión bibliográfica podemos dilucidar ciertos conocimientos útiles para la práctica clínica referente al tratamiento del dolor agudo, ya sea traumático o postquirúrgico, el cual es un tópico común en el desempeño de la profesión. Se abordaron distintos temas, donde el foco principal fueron las distintas familias de fármacos y los fármacos que son utilizados comúnmente para tratar los estados de dolor de los animales, enfocándonos en estudios clínicos y analizando sus resultados. Los AINEs poseen un mecanismo de acción que consiste en la inhibición mediadores inflamatorios mediante el bloqueo de la enzima ciclo-oxigenasa. La familia Opiode ejerce su acción analgésica gracias los receptores opioides los que reducen la descarga neuronal a nivel del SNC mediante la hiperpolarización de la membrana neuronal. Los Anestésicos Locales funcionan bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje, por tal se inhibe la generación y propagación del potencial de acción de la neurona. Los fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos actúan gracias a los receptores alfa-2, los que al ser activados inhiben la liberación de noradrenalina, neurotransmisor involucrado en la transmisión del dolor a través de la médula espinal y el encéfalo. El mecanismo de acción analgésico de la familia de fármacos antagonistas a receptores NMDA se lleva a cabo mediante la inhibición de componentes afectivos y emocionales del dolor, mediado por el sistema talámico

reticular. El tramadol posee un componente opioide que genera analgesia, pero por otra parte tramadol produce modulación espinal del dolor y previene que los impulsos alcancen el cerebro.

Una de las conclusiones que se obtuvieron en este trabajo es que una de las maneras más eficaces de lograr una analgesia adecuada es la utilización de fármacos con distintos mecanismos de acción para prevenir o atenuar el dolor, lo que se denomina analgesia multimodal, donde fármacos son utilizados en distintos protocolos analgésicos para evitar el sufrimiento de los animales luego de haber sido sometidos a un procedimiento quirúrgico o haber sufrido algún tipo de traumatismo.

Existen nuevos campos de investigación asociados al control del dolor en Medicina Veterinaria. Como por ejemplo se puede mencionar el estudio del rol de la enzima COX-3 presente en tejidos animales, cuáles son sus funciones, qué utilidad terapéutica genera su inhibición, qué fármaco existente la tiene como blanco o qué nuevo fármaco tendrá una mejor acción sobre ella. Es así como la Medicina y la Farmacología avanzan vertiginosamente, generando nuevos conocimientos y probando nuevos fármacos. Por tanto nuestros conocimientos deben ser constantemente actualizados y renovados, para así poder aplicar en los animales las mejores herramientas que la ciencia nos ofrece para tratar el dolor.

6. REFERENCIAS

- Almeida R M, A Escobar, S Maguilnik. 2010. Comparison of analgesia provided by lidocaine, licocaine – morphine or lidocaine – tramadol delivered epidurally in dogs following orchietomy. *Vet Anaesth Analg* 37, 542 – 549.
- Basbaum AI, TM Jessel. 2000. The perception of pain. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, eds. Principles of Neural Science. New York: McGraw-Hill 472 – 491
- Borer LR, JE Peel, W Seewald, P Schawalder, DE Spreng. 2003. Effect of carprofeno, etodolac, meloxicam or butorphanol in dog with induced acute synovitis. *Am J Vet Res* 64, 1429 – 1437.
- Branson K, M Gross, N Booth. 2001. Opioid agonists and antagonists. In: Adams HR, ed Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Ames: Iowa State Press 273 – 310.
- Caulkett N, M Read, D Fowler, C Waldner. 2003. A comparison of the analgesic effects of butorphanol with those of meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Can Vet J* 44, 565 - 570.
- Chandrasekharan N, H Dai, K Roos, N Evanson, J Tomsik, T Elton, DL Simmons. 2002. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/ antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci* 99, 13926 - 13931.
- Daza MA, I Álvarez. 2001. Reconocimiento del dolor: manifestaciones y valoración clínica. En: *Canis et Felis: Terapéutica del dolor* (I) 52, 31 - 48.
- Deneuche A J, C Dufayet, L Goby, P Fayolle, C Desbois. 2004. Analgesic comparison of Meloxicam or Ketoprofen for orthopedic surgery in dogs. *Vet Surg* 33, 650 – 660.
- Dhanjal JK, DV Wilson, E Robinson, TT Tobin, L Dirokulu. 2009. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. *Vet Anaesth Analg* 36, 581 – 590.
- Doig PA, KA Purbrick, JE Hare, DB McKeown. 2000. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J* 41, 296 – 300.
- Fitzpatrick C, H Weir, E Monnet. 2010. Effects of infiltration of the incision site with bupivacaine on postoperative pain and incisional healing in dogs undergoing ovariohysterectomy. *JAVMA* 237, 395 – 401.
- García P, J Rodríguez, A García. 2001. Agentes utilizados para el control del dolor. En: *Canis et Felis: Terapéutica del dolor* (I) 52, 49 - 78.

- Giorgi M, S Del Carlo, G Saccomanni, B Łebkowska-Wieruszewska, CJ Kowalski. 2009. Pharmacokinetics of tramadol and its major metabolites following intravenous and rectal administration in dogs. *NZ Vet J* 57, 146 - 152.
- González de Mejía N. 2005. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor* 12, 112 - 118.
- Gomez I, A Menafro, P García, S Murillo, E Parodi, 2009. Analgesic and motor-blocking action of epidurally administered levobupicaine or bupivacaine in the conscious dog. *Vet Anaesth Analg* 36, 485 – 494.
- Gutstein H, H Akil. 2001. Opioid analgesics. In: Harman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York: McGraw-Hill 569 – 619.
- Hill SA. 2009. Mechanisms of drugs action. In: Smith T, Pinnock C, Lin T, eds. Fundamentals of Anaesthesia 3rd ed Cambridge University Press 540 – 556.
- Hodge TM, Wahlstrom T. 2000. Three years (1998–1999) of U.S. clinical experience with Rimadyl (carprofen). In: Hodge TM, Wahlstrom T, editors. Pfizer Animal Health Technical Bulletin, December. New York: Pfizer Animal Health
- Holden D. 2009. Proceeding of the SEVC. Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional, Barcelona. Spain
- Jordan BA, I Gomes, C Rios, J Filipovska, LA Devi. 2003. Functional interactions between mu opioid and alpha-2A adrenergic receptors. *Mol Pharmacol* 64, 1317 - 1324.
- Kidd BL, LA Urban. 2001. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 87, 3 - 11.
- Lamont LA, WJ Tranquilli, KA Grimm. 2000. Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30, 703 - 728.
- KuKanich B, MG Papich. 2004. Pharmacokinetics of tramadol and the metabolite O-desmethyltramadol in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 27 239 - 246.
- Lamont LA, KA Mathews. 2007. Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, and analgesic adjuvants. En: Tranquilli, Thurmon and Grimm (eds): *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Pp: 241-271. Cuarta Edición, Blackwell Publishing. USA.
- Lamont LA. 2008. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. *Vet Clin Small Anim* 38, 1187 – 1203.
- Leece E A, J C Brearley, E F Harding. 2005. Comparison of Carprofeno and Meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 32, 184 – 192.

- Lemke KA. 2004^a. Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Can Vet J* 45, 405 - 413.
- Lemke KA. 2004^b. Perioperative use of selective alpha-2 agonists and antagonists in small animals. *Can Vet J* 45, 475 - 480.
- Livingston A. 2002. Ethical issues regarding pain in animals. *J Am Vet Med Assoc* 221, 229 - 233.
- Mastrocinque S, DT Fantoni. 2003. Comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 30, 220 - 228.
- Mathews KA, G Pettifer, R Foster, W McDonell. 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.
- Mathews KA. 2002. Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *J Vet Emerg Crit Care* 12, 89 - 97.
- Monteiro ER, CD Figueroa, JC Choma, D Campagnol, CM Bettini. 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.
- Moreno C, D Prada. 2004. Fisiopatología del dolor clínico. *Asociación Colombiana Neurología* 2, 9 - 21.
- Muir WW 3rd, CJ Woolf. 2001. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc* 219, 1346 - 1356.
- Muir WW, AJ Wiese, PA March. 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.
- Otero P. 2008. Valoración del dolor en el paciente crítico y Analgesia. En Proceeding of Congreso Latinoamericano de Emergencia y Cuidados Intensivos. Rio de Janeiro, Brazil.
- Ortega A, A Roca, JA Mico. 2002. Modelos animales de dolor. Una visión crítica. *Rev Soc Esp Dolor* 9, 447 - 453
- Pacharinsak C, SA Greene, RD Keegan, PW Kalivas. 2003. Postoperative analgesia in dogs receiving epidural morphine plus medetomidine. *J Vet Pharmacol Ther* 26, 71 - 77.
- Papich M. 2000. Pharmacologic considerations for opiate analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30, 815 - 837.

- Power I, M Paleologos. 2009. Analgesics drugs. In: Smith T, Pinnock C, Lin T, eds. *Fundamentals of Anaesthesia* 3rd ed Cambridge University Press 584 – 608.
- Rivera L. 2001. Fisiología del dolor. En *Canis et Felis: Terapéutica del dolor* (I) 52, 6 - 30.
- Rollin B E. 2002. The use and abuse of aesculapian authority in veterinary medicine. *JAVMA* 220, 1144 – 1149.
- Savvas I, L Papazoglou, G Kazakos, T Anagnostou, V Tsioli, D Raptopoulos. 2008. Incisional block with bupivacaine for analgesia alter celiotomy in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 44, 60 – 66.
- Scott LJ, CM Perry. 2000. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 60, 139 - 176.
- Slingsby LS, AE Waterman-Pearson. 2000. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy: a comparison between pre- or post-operative administration. *Res Vet Sci* 69, 147 - 52.
- Slingsby LS, AE Waterman-Pearson. 2002. Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *J Small Anim Pract* 43, 286 - 289.
- Smith LJ, E Bentley, A Shih, P Miller. 2004 Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study. *Vet Anaesth Analg* 31, 53–63.
- Smith TC. 2009. Local anaesthetic agents. In: Smith T, Pinnock C, Lin T, eds. *Fundamentals of Anaesthesia* 3rd ed Cambridge University Press 620 – 631.
- Smith TC. 2009. Hypnotics and intravenous anaesthetic agents. In: Smith T, Pinnock C, Lin T, eds. *Fundamentals of Anaesthesia* 3rd ed Cambridge University Press 569 – 583.
- Vettorato E, A Zonca, M Isola, R Villa, M Gallo, G Ravasio, M Beccagnia, C Montesissa, P Cagnardi. 2010. Pharmacokinetics and efficacy of intravenous and extradural tramadol in dogs. *Vet J* 183, 310 -315.
- Wagner AE, Walton JA, Hellyer PW, J Gaynor, KR Mama. 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 - 5.