

# Bases para el manejo del dolor en perros y gatos



# **Bases** para el **manejo** del **dolor** en **perros** y **gatos**

**Carlos Arturo Morales Vallecilla**



**UNIVERSIDAD  
DE ANTIOQUIA**

---

**Facultad de Ciencias Agrarias**

---

# Bases para el manejo del dolor en perros y gatos

**Carlos Arturo Morales Vallecilla**

[carlos.morales@udea.edu.co](mailto:carlos.morales@udea.edu.co)

Edición: Carlos Arturo Morales Vallecilla

Revisión de estilo y diagramación: Luis Fernando Acevedo Ruiz

Diseño gráfico: Guillermo Morales Jaramillo

Fotografía de la portada: María Camila Gómez Diazgranados

Universidad de Antioquia

Facultad de Ciencias Agrarias

Escuela de Medicina Veterinaria

Medellín, Colombia

2016

ISBN: 978-958-8947-88-4

Licencia Creative Commons:



Apreciado Lector: con el ánimo de garantizar un óptimo nivel de calidad en la presente obra, el autor agradece sus observaciones y sugerencias respecto al contenido, que puede dirigir al correo: [carlos.morales@udea.edu.co](mailto:carlos.morales@udea.edu.co)

### **Para tener en cuenta**

La medicina veterinaria es una profesión en constante desarrollo. La investigación básica y clínica, lo mismo que la práctica veterinaria, acrecientan los conocimientos terapéuticos, especialmente los farmacológicos. El autor ha aplicado el máximo cuidado, para que la información incluida en este libro sobre las vías de administración, dosificación y efectos adversos de los fármacos, esté en consonancia con los conocimientos existentes al momento de su publicación. No obstante, el mismo, no asume la responsabilidad sobre estos aspectos. Es deber del lector seguir las instrucciones de los prospectos de los fármacos a utilizar, solicitar opinión especializada de ser necesario, y verificar las inconsistencias existentes entre dichas instrucciones, el conocimiento farmacológico actualizado y lo recomendado en el presente texto. El uso y la prescripción de los fármacos son responsabilidad del médico veterinario tratante.

*Con inmenso amor e imperecedera gratitud dedico este libro a:*

Mi madre Carmen Tulia

Mis tías Esther y Nydia

Mis hermanos Gloria Stella, Olga Piedad y Fernando

Mi esposa Marcela y mis hijos Juliana y David Alejandro, inspiración y aliciente de mis mejores sueños y mis acciones diarias por lograrlos

La memoria de mi querido padre y mis adorados abuelos,  
Gonzalo y Susana

A toda mi familia

## Autor

***Carlos Arturo Morales Vallecilla, MV, MSc.***

En la actualidad, Profesor Asociado del Área de Fisiología en la Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Vinculado a esta institución como profesor desde 1994.

En la misma institución también ha sido docente de Clínica de Perros y Gatos, tanto en pregrado como en posgrado, con énfasis en neurología y endocrinología.

Coordinador y docente del Curso de Área: Bioética, en los programas de Maestría y Doctorado en Ciencias Veterinarias y en Ciencias Animales, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Docente de la asignatura Legislación y Bioética de la Especialización Médica en Pequeñas Especies Animales (modalidad virtual), Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Ha participado como docente en la Maestría en Medicina Veterinaria de Pequeñas Especies Animales (Anestesiología), Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia.

## Revisores

***Carlos Humberto Riaño Benavides, MVZ, Esp., MSc.***

Profesor Asociado del Área de Cirugía, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín - Colombia. Expresidente y Exmagistrado del Tribunal de Ética Profesional de Medicina Veterinaria y Zootecnia de Colombia –TRINADEP–.

***Tiberio Álvarez Echeverri, MD, Esp. Anestesiología, Subesp. Cuidados Paliativos.***

Profesor Titular (jubilado), Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Práctica privada en el Instituto de Cancerología Las Américas, Clínica Las Américas, Medellín, Colombia. Pionero de la Clínica de Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente de Paul, Medellín, Colombia.

***Lynda Tamayo Arango, MV, MSc, PhD.***

Profesora Asistente del Área de Morfología, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

***David Villar Argáiz, MV, MSc, Diplomate of the American Board of Veterinary Toxicology, PhD.***

Profesor Asistente del Área de Farmacología y Toxicología, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

***Isabel Cristina Ruiz Sierra, MV, MSc.***

Exprofesora del Área de Anestesiología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia. Práctica privada.

***Carlos Mauricio Acevedo Naranjo, MV, MSc.***

Profesor de las áreas de Fisiología y Clínica de Pequeños Animales, Facultad de Medicina Veterinaria, Fundación Universitaria Autónoma de Las Américas, Medellín, Colombia. Profesor de Cátedra de Fisiología Veterinaria, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Práctica privada: Clínica Veterinaria de Especialistas Vital, Medellín, Colombia.

***Sandra Patricia Acevedo Toro, MV, Esp, MSc.***

Exprofesora de las área de anestesiología y oftalmología, Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Práctica privada: Clínica Veterinaria de Especialistas Vital, Medellín, Colombia.

# Contenido

Presentación.....	1
1. Consideraciones generales acerca del dolor y el sufrimiento animal.....	3
Introducción.....	3
Efectos fisiopatológicos del dolor.....	4
Manifestaciones clínicas del dolor en perros y gatos.....	6
Alternativas terapéuticas en el manejo del dolor en perros y gatos.....	7
2. Consideraciones éticas acerca del dolor y el sufrimiento animal.....	11
Introducción.....	11
Evolución histórica de la ética en el manejo de los animales.....	12
Implicaciones éticas del manejo del dolor en medicina veterinaria.....	19
3. Morfología y función de las vías nerviosas nociceptivas.....	30
Introducción.....	30
Componentes funcionales de las señales sensitivas y motoras.....	31
Los nervios periféricos.....	32
Fibras nerviosas y su clasificación.....	33
Niveles funcionales de los sistemas sensitivos.....	36
4. Fisiología y fisiopatología del dolor.....	64
Introducción.....	64
Mecanismos fisiológicos generales responsables de la nocicepción.....	65
El concepto de nocicepción y la generación de dolor.....	70
Dolor fisiológico.....	70
Dolor patológico.....	71
Clasificación del dolor de acuerdo a su duración.....	74
Clasificación del dolor según su origen anatómico.....	76
Mediadores químicos de la nocicepción.....	76
Mecanismos de sensibilización.....	90

Sistemas moduladores: mecanismos analgésicos endógenos.....	94
Memoria del dolor .....	96
5. Dolor y estrés .....	104
Introducción .....	104
Cascadas neuroendocrinas implicadas en el estrés y el dolor .....	106
Acciones de las hormonas liberadas durante el estrés.....	108
Respuesta renal al estrés y su relación con la vasopresina, la renina y el sistema cardiovascular .....	110
Efectos metabólicos del estrés y el dolor.....	111
Dolor, estrés y sistema nervioso autónomo (SNA) .....	111
Efectos del estrés y el dolor sobre el sistema inmune y los parámetros hemáticos .....	112
Interacciones entre dolor, estrés y comportamiento .....	113
6. Reconocimiento del dolor en perros y gatos .....	118
Introducción .....	118
Modelos experimentales para la evaluación del dolor.....	119
Indicadores generales de dolor en perros y gatos .....	121
Indicadores de dolor más frecuentes en perros .....	123
Indicadores de dolor más frecuentes en gatos.....	123
Parámetros fisiológicos asociados al dolor .....	125
Métodos para categorizar el dolor y la analgesia: escalas de dolor .....	125
7. Fármacos utilizados en el manejo del dolor en perros y gatos.....	135
Introducción .....	135
Los opioides.....	136
Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) .....	153
Agonistas $\alpha_2$ .....	164
Antagonistas de los receptores NMDA .....	167
Otros fármacos analgésicos .....	170
Anestésicos locales.....	173
Anestésicos generales .....	178
8. Uso de glucocorticoides en el manejo del dolor en perros y gatos .....	205
Introducción .....	205

Utilidad terapéutica general de los glucocorticoides y su relación con el dolor en perros y gatos .....	206
Efectos secundarios y toxicidad de los glucocorticoides .....	208
<b>9. Manejo multimodal del dolor .....</b>	<b>212</b>
Introducción .....	212
La teoría de la “neuromatriz de la conciencia corporal” como base para la terapia multimodal .....	213
Intervenciones farmacológicas en los nociceptores .....	216
Intervenciones farmacológicas en las fibras aferentes primarias.....	218
Intervenciones farmacológicas en el cuerno dorsal y en las vías espinales ascendentes .....	219
Intervenciones farmacológicas en el sistema tálamocortical .....	220
Intervenciones farmacológicas en las vías antinociceptivas descendentes .....	221
Intervenciones farmacológicas en los procesos de sensibilización del sistema nervioso .....	222
Intervención farmacológica en la sensibilización periférica .....	222
Intervención farmacológica en la sensibilización central .....	223
<b>10. Términos de uso común en el estudio del dolor en animales .....</b>	<b>233</b>
Introducción .....	233
Glosario .....	233
<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>247</b>

## Figuras

Figura 1. Nervio espinal.....	32
Figura 2. Divergencia y convergencia de fibras nerviosas.....	40
Figura 3. Cordones o funículos blancos de la médula espinal .....	41
Figura 4. Láminas de la materia gris medular, con sus respectivas entradas sensitivas y salidas motoras .....	44
Figura 5. Arco reflejo .....	52
Figura 6. Reflejo extensor cruzado.....	54
Figura 7. Vías aferentes y eferentes del SNA .....	56
Figura 8. Dolor referido .....	57
Figura 9. Localización de las modalidades sensitivas en los centros superiores del SNC .....	62
Figura 10. Potenciales receptores y generadores .....	66
Figura 11. Relación entre la intensidad de un estímulo y la amplitud del potencial receptor .....	66
Figura 12. Relación entre la intensidad de un estímulo y la frecuencia de potenciales de acción (impulsos).....	67
Figura 13. Fraccionamiento del rango en células receptoras. ....	68
Figura 14. Adaptación o desensibilización de receptores sensoriales .....	70
Figura 15. Dolor fisiológico.....	71
Figura 16. Dolor patológico .....	72
Figura 17. Curvas que describen la respuesta de dolor con relación a la intensidad de los estímulos: hiperalgesia, analgesia y alodinia .....	74
Figura 18. Síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.....	82
Figura 19. Sensibilización periférica .....	91
Figura 20. Sensibilización central .....	93

Figura 21. Relaciones entre dolor, estrés, distrés y sufrimiento animal.....	106
Figura 22. Actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del SNA en la respuesta al estrés asociado al dolor .....	107
Figura 23. Mantenimiento de la volemia y la presión arterial por la acción integrada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la producción de ADH y la actividad de la división simpática del SNA .....	110
Figura 24. Fórmula estructural del ketoprofeno.....	158
Figura 25. Fórmula estructural del ácido acetilsalicílico .....	159
Figura 26. Fórmula estructural del anestésico disociativo ketamina.....	168
Figura 27. Moléculas de algunos anestésicos locales más utilizados en medicina veterinaria.. ....	174
Figura 28. Fórmulas estructurales de varios anestésicos volátiles. ....	180
Figura 29. Fórmula estructural del propofol y el fospropofol.....	181
Figura 30. Fórmula estructural del etomidato .....	183
Figura 31. Fórmula estructural de los barbitúricos tiopental, tiamilal y metohexital .....	184
Figura 32. Terapia multimodal integral del dolor .....	213
Figura 33. Neuromatriz de la conciencia corporal .....	214
Figura 34. Resumen esquemático de la teoría de la neuromatriz de la conciencia corporal .....	215
Figura 35. Neuromatriz de la conciencia corporal .....	216
Figura 36. Familia de receptores TRP .....	218
Figura 37. Potencial de acción con sus diferentes fases .....	239
Figura 38. Períodos refractarios absoluto y relativo .....	242
Figura 39. A. Registro gráfico de un potencial de acción. B. Gráfico que describe un tren de potenciales de acción.....	245

## Tablas

Tabla 1. Equivalencia de los sistemas de clasificación de las fibras nerviosas.....	35
Tabla 2. Principales opioides utilizados en perros y gatos, sus dosis y algunas notas importantes para su uso .....	147
Tabla 3. Principales AINE utilizados en perros y gatos, sus dosis y algunas notas importantes para su uso .....	161

## Presentación

Actualmente, cuando la práctica veterinaria se ha tornado más especializada, y cuando además se observa un auge notorio en la aplicación del concepto de *bienestar animal* en múltiples esferas, el dolor se posiciona como uno de los fenómenos que reclama un mayor conocimiento por parte de los profesionales y estudiantes de medicina veterinaria, y por aquellas personas que ejercen profesiones afines a la misma.

La investigación sobre el tratamiento eficaz del dolor, y el correspondiente desarrollo de analgésicos de gran eficacia, acción prolongada y seguros, es relativamente reciente si se considera la larga historia de las medicinas humana y veterinaria. Evidencia de ello es que hasta comienzos de la década de los ochenta del siglo pasado, el número de artículos sobre dolor publicados en revistas científicas alcanzaba cifras que se podían contar en decenas, y su auge se produce apenas desde mediados de los años noventa de la misma centuria. Hoy, artículos sobre esta temática se cuentan por miles.

Respecto a la publicación de libros sobre dolor en medicina veterinaria, su incremento ocurre sobre todo a finales del siglo pasado y comienzos del presente, especialmente en el Reino Unido, los Países Bajos, los Estados Unidos de América y España. En el ámbito latinoamericano estos textos son escasos.

Además de las implicaciones éticas que acompañan al tema del dolor, su manejo requiere de un conocimiento básico sobre la anatomía y la fisiología de los órganos y sistemas implicados en su presentación, y una gran idoneidad en el reconocimiento de sus signos y en la aplicación de las diferentes alternativas terapéuticas y de soporte.

Este texto, dirigido principalmente a estudiantes de medicina veterinaria, pretende brindar las bases generales necesarias para comprender de forma integral el fenómeno del dolor en perros y gatos, con miras a un adecuado abordaje de su prevención, control y paliación. Adicionalmente, el autor espera que su contenido sea un estímulo importante

para la lectura de textos y artículos más especializados, entre ellos los que aparecen referenciados al final de los diferentes capítulos de la presente obra.

A partir de una exhaustiva revisión bibliográfica especializada en el tema del dolor (con énfasis en perros y gatos), la consulta a colegas y expertos, y las propias experiencias y conocimientos del autor, el libro está propuesto conceptualmente en cinco grandes apartados alrededor de las cuales se desarrollan los diferentes capítulos: 1) consideraciones generales y éticas sobre el dolor, 2) morfología y fisiología de las vías que conducen dolor, 3) fisiología y fisiopatología del dolor, 4) reconocimiento del dolor en perros y gatos, y 5) bases generales de la terapéutica farmacológica del dolor en perros y gatos. Al final se presenta un glosario de términos relacionados con el dolor, utilizados a lo largo del texto.

Agradezco a la Universidad de Antioquia y a su Facultad de Ciencias Agrarias, en las cuales laboro con entusiasmo, por posibilitar el desarrollo de la mayor parte de este trabajo durante el Año Sabático que me fuera concedido, y que además valoro como un incentivo especial del que gozamos quienes, por fortuna, desarrollamos nuestra vida académica en la universidad pública colombiana.

Mis agradecimientos también a los doctores Carlos Riaño Benavides y Tiberio Álvarez Echeverri, quienes revisaron el capítulo *Consideraciones éticas acerca del dolor y el sufrimiento animal*; a la doctora Lynda Tamayo Arango, quien revisó el capítulo *Morfología y función de las vías nerviosas nociceptivas*; a los doctores David Villar Argai, Isabel Ruiz Sierra, Carlos Mauricio Acevedo Naranjo y Sandra Acevedo Toro, quienes revisaron los capítulos *Fármacos utilizados en el manejo del dolor en perros y gatos*, y *Uso de glucocorticoides en el manejo del dolor en perros y gatos*. Las generosas y oportunas observaciones de todos ellos me permitieron introducir mejoras al libro, para bien de los lectores.

Finalmente, debo hacer mención de los valiosos aportes del psicólogo Luis Fernando Acevedo Ruiz, vinculado al Departamento de Bibliotecas de la Universidad de Antioquia, quien revisó el estilo de los textos, y del licenciado en Educación Física Guillermo Morales Jaramillo, vinculado al área administrativa de la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad de Antioquia, por las ilustraciones esmeradamente realizadas en formato electrónico, con base en los conceptos y los bosquejos elaborados por el autor de la obra que los lectores tienen a la vista.

# 1. Consideraciones generales acerca del dolor y el sufrimiento animal

El dolor silencioso es el más funesto.

*Jean-Baptiste Racine*

## Introducción

En la actualidad existen abundantes evidencias neuroanatómicas y neurofisiológicas, que demuestran que los animales son capaces de sentir dolor y que, por lo menos en el caso de los mamíferos, los mecanismos de transducción, transmisión, modulación y percepción de los estímulos nocivos, son similares, en general, a los hallados en los humanos. Posiblemente la principal diferencia existente entre el hombre y los demás mamíferos, respecto del procesamiento de los estímulos nociceptivos que se traducen en la percepción de dolor, tiene su asiento en las fases cognitiva y evaluativa de dicho proceso.

Tanto en el hombre como en los animales, receptores especializados llamados nociceptores se encargan de recibir y transformar estímulos nocivos o “noxa” en señales que llegan al cerebro, pasando por la médula espinal y una serie de estructuras supraespinales, entre las cuales se destaca el tálamo, en un proceso denominado nocicepción. Una vez localizadas en el cerebro, dichas señales son procesadas e interpretadas generando la sensación de dolor.

De acuerdo con la International Association for the Study of Pain –IASP– *“El dolor es una sensación desagradable y una vivencia emocional que se acompaña de lesiones tisulares reales o potenciales”*. Es justamente el componente afectivo o emocional, altamente subjetivo, el que hace tan difícil la evaluación del dolor en humanos y animales, sobre todo en los segundos, en donde no es posible la manifestación verbal de tal vivencia. De esta circunstancia se deriva la gran responsabilidad profesional, ética y moral que le compete a la medicina veterinaria en el manejo del dolor, pues el reconocimiento de sus

signos, de acuerdo a la especie animal evaluada, resulta ser perentorio para su prevención y tratamiento.

Como consecuencia de la investigación básica y clínica, hoy también es claro que la sumatoria del componente sensorial nociceptivo, que explica la sensación desagradable propia del dolor, con el componente afectivo emocional, produce una sobrecarga física y síquica que deriva en estrés y *sufrimiento animal*, siendo este último un concepto bien establecido en la ética que se aplica hoy en día al manejo del dolor en las especies animales.

### Efectos fisiopatológicos del dolor

Descontada la inexistencia de dudas sobre la capacidad que tienen los animales de sentir dolor, hecho que será desarrollado con mayor detalle en los capítulos sobre anatomía, fisiología y fisiopatología de este fenómeno, y el consecuente compromiso ético y moral de la medicina veterinaria de prevenirlo y tratarlo para disminuir el sufrimiento de los animales, el siguiente aspecto a considerar es la importancia que tiene su manejo en el mantenimiento de la homeostasia orgánica. Estudios controlados demuestran que los animales a los cuales no se les instaura tratamiento analgésico, después de haber sido sometidos a intervenciones quirúrgicas, retrasan su recuperación, si se comparan con aquellos que reciben tratamiento.

Los ajustes fisiológicos generados por el dolor son, en principio, protectores del organismo. No obstante, cuando el dolor no es tratado de manera oportuna e idónea, el organismo desborda el terreno de los ajustes fisiológicos e instaura procesos fisiopatológicos en una cascada que involucra prácticamente a todos los sistemas. Ello no es otra cosa que el *síndrome general de adaptación*, que después de una fase inicial de alarma puede evolucionar a un estado de resistencia y, más adelante, de agotamiento si no se remueve la causa que lo genera.

Por causa del dolor incontrolado, y específicamente por vía de la estimulación del sistema nervioso simpático, se elevan las catecolaminas, produciéndose inicialmente taquicardia, incremento del consumo de oxígeno por parte del miocardio, aumento de la irrigación a órganos vitales como el corazón, el cerebro y los pulmones, constricción de los vasos sanguíneos periféricos y elevación de la presión arterial. La persistencia de vasoconstricción periférica puede, a su vez, generar acidosis debida al bajo aporte de oxígeno a los tejidos. En casos muy prolongados de ausencia de analgesia, se puede llegar incluso a estados de choque con signos paradójicos como bradicardia e hipotensión,

además de *coagulación intravascular diseminada* (CID) y aumento de la permeabilidad vascular.

Cuando ocurren dolores intensos localizados en el tórax y en la región craneal del abdomen, se genera de manera defensiva en el individuo afectado una disminución de los movimientos respiratorios y, por lo tanto, una hipoventilación que, sumada a la mayor demanda de oxígeno inducida por las catecolaminas, deriva en un cuadro incipiente de acidosis respiratoria que complica el estado del paciente. En casos extremos de ausencia de terapia analgésica, la hipoventilación persistente agota los mecanismos tampón del organismo, afectando todas sus funciones, llegando inclusive a poner en riesgo la vida.

Los animales con dolor incontrolado, agudo o crónico, no se alimentan correctamente, pues es común la inapetencia causada en forma directa por el malestar que produce el dolor, e indirectamente por la disminución de la motilidad intestinal de origen simpático.

El vómito que a veces ocurre en la etapa posquirúrgica y suele atribuirse en la mayoría de los casos a efectos derivados de la anestesia, parece estar relacionado también con una marcada disminución de la motilidad gastrointestinal que produce acumulación de contenido estomacal y aumento de la presión intraluminal. En animales que se encuentran en estado de inconciencia por efectos anestésicos, esta condición aumenta el riesgo de asfixia por aspiración.

El dolor incontrolado actúa sobre el sistema nervioso induciendo alteraciones del comportamiento como agitación, depresión y actitudes de agresión o de huida. Los animales que sufren dolor posquirúrgico muestran, con relativa frecuencia, tendencia a la automutilación del sitio intervenido o de las zonas cercanas al mismo. Se observan también tics, temblores y contracturas del tejido muscular. En términos generales, el dolor que no se controla por tiempo prolongado es un potencial generador de choque neurogénico.

Los glucocorticoides que se liberan por causa del dolor en la fase crónica, ejercen efecto inmunosupresor por ser linfolíticos y disminuir la producción de anticuerpos. Se disminuye así la resistencia del animal ante diferentes enfermedades y se pueden activar infecciones latentes.

El desarrollo de la investigación sobre los mecanismos de transmisión de los impulsos nerviosos y las vías nociceptivas, ha demostrado el alto grado de *plasticidad* que caracteriza a este intrincado sistema. Con base en este conocimiento, hoy se sabe que el tratamiento inadecuado del dolor puede propiciar fenómenos de sensibilización que instauran dolores crónicos, pues se activan vías mediadas por mecanismos moleculares de activación de neurotransmisores y receptores, que terminan afectando los procesos de

transducción, transmisión y modulación del dolor, los cuales pueden asimilarse a cambios estructurales en las vías nerviosas. Derivados de los procesos de sensibilización, ocurren fenómenos como la hiperalgesia (primaria y secundaria), alodinia, miembro fantasma y memoria del dolor, que son tratados en el capítulo sobre fisiología y fisiopatología del dolor.

### **Manifestaciones clínicas del dolor en perros y gatos**

Como hemos visto, el fenómeno del dolor involucra dos componentes fundamentales: el sensorio y el afectivo. Esto hace que el diagnóstico clínico, para ser exitoso, deba apoyarse no solo en consideraciones biológicas y fisiológicas inherentes al dolor, sino también en aspectos como la especie animal afectada, la raza, la edad, el uso zootécnico si lo hay, el entorno en que vive, el trato al que es sometido el animal, el papel que juega en la familia y la existencia previa de experiencias de dolor, entre otras. En todo esto no debe perderse de vista la alta relación existente entre el miedo, el estrés y el dolor; actualmente se sabe con claridad que la reducción de los dos primeros redundará en un incremento del umbral del dolor.

Lo planteado en el párrafo anterior, aunado a la incapacidad de comunicación verbal de los pacientes animales, hace que el diagnóstico temprano del dolor no sea tarea sencilla. El desconocimiento de la semiología y la deficiencia o ausencia de un análisis que involucre los aspectos mencionados, son causas frecuentes de errores médicos que impiden la implementación de tratamientos oportunos que, además de garantizar el alivio del dolor, generen menores efectos adversos.

En los casos de traumatismos, tumores y procesos inflamatorios crónicos, lo mismo que en las etapas posquirúrgicas, el diagnóstico del dolor suele ser más sencillo por la evidente relación entre el evento y las manifestaciones de los pacientes.

No obstante lo anterior, muchos procesos de dolor resultan de difícil diagnóstico porque las patologías de base que los generan, al igual que las manifestaciones por parte de los pacientes, no son claras. En muchos casos lo único que manifiestan estos últimos es un cambio de conducta, para lo cual es muy valiosa la información que suministran los propietarios en la anamnesis, pues son los primeros en detectarlo. Este reconocimiento de signos poco relevantes es clave, por ejemplo, en la detección de dolores ocultos.

El logro de un acertado diagnóstico y un eficaz tratamiento del dolor dependen del adecuado reconocimiento de sus variadas manifestaciones de acuerdo a la especie, tema que se desarrollará en detalle en el capítulo “Reconocimiento del dolor en perros y gatos”.

### **Alternativas terapéuticas en el manejo del dolor en perros y gatos**

Después de realizar el diagnóstico, se debería proceder a la elección de las alternativas terapéuticas que permitan el alcance de una mayor efectividad analgésica, con los menores efectos adversos. Para ello han de tomarse en consideración buena parte de las variables analizadas en el reconocimiento del dolor en el paciente específico, pero además enfatizando en aspectos como el tipo de dolor a tratar, el sitio donde se implementará la terapéutica y el personal encargado de impartirla.

A propósito de lo anterior, e igual que en la etapa de diagnóstico, el entorno familiar resulta decisivo en el éxito de la terapia o terapias escogidas para aliviar el dolor, por el conocimiento que tienen los miembros del núcleo familiar sobre las actitudes cotidianas de sus mascotas y la colaboración que los propietarios pueden ofrecer, por ejemplo, en el suministro de los fármacos que se prescriben, y en el desarrollo domiciliario de los posibles tratamientos complementarios, como es el caso de la fisioterapia. La familia es además garantía importante para el suministro de un ambiente limpio, seco, tibio y tranquilo, fundamental en el tratamiento adecuado del dolor, sobre todo cuando se la educa acerca del tratamiento específico que haya de instaurarse.

Para el logro de un tratamiento analgésico eficaz, se hacen imprescindibles el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad a la cual está asociado el dolor, el tiempo de evolución de la misma, la realización de un examen clínico idóneo, la aplicación de exámenes de laboratorio complementarios y el establecimiento de los posibles diagnósticos diferenciales. Cada tratamiento debería estar remitido a las particularidades de cada paciente y tomando en cuenta si el padecimiento es de carácter agudo o crónico.

Es fundamental el conocimiento de las bases farmacológicas que sustentan la farmacocinética, la farmacodinamia, las vías de administración y la posología de los medicamentos que conforman el conjunto de alternativas disponibles para el control y prevención del dolor. En tal sentido es importante recordar que uno de los preceptos actuales a seguir en la aplicación de tratamientos analgésicos verdaderamente eficaces, consiste en utilizar intervalos de posología que impidan la manifestación de dolor.

En lo que se refiere al momento adecuado para establecer un tratamiento analgésico farmacológico, es criterio general anticiparlo en aquellos casos previsibles como son las intervenciones quirúrgicas o la realización de algunas ayudas diagnósticas invasivas. En estos casos se suele utilizar el término analgesia preoperatoria. En general, el tratamiento analgésico que se realiza en momentos muy cercanos a la intervención quirúrgica, tanto en la etapa previa como posterior a la misma, se denomina analgesia perioperatoria y es de uso cada vez más creciente en medicina veterinaria.

Después de producido el dolor, el tratamiento analgésico debería instaurarse rápidamente, no solo con el fin de erradicar sus signos, sino también con el propósito de prevenir la aparición de fenómenos de sensibilización. Muchos de los clásicos y antiguos analgésicos y sus derivados aún se siguen usando, por ejemplo la morfina, y la mayoría de los analgésicos de nueva generación son versiones mejoradas sintéticamente de aquellos, para obtener acciones más selectivas, mayor eficacia con dosis más bajas y menores efectos colaterales. Todos ellos se clasifican por grupos que comparten características comunes, generalmente asociadas a su estructura química y sus mecanismos de acción, las cuales deberán ser conocidas en detalle.

Actualmente, en los casos que no responden a tratamientos con un único analgésico, se opta por la *analgesia multimodal*, que combina varios fármacos o tratamientos que actúan utilizando diferentes mecanismos de acción, produciendo una analgesia más efectiva, si se compara con la utilización de agentes o técnicas individuales.

Respecto a las vías y formas de administración, la oferta disponible de analgésicos para el uso en pequeños animales contiene prácticamente todas las opciones, pasando por las de uso oral, intramuscular, endovenoso, transcutánea, intraarticular y rectal. Esta última opción, aunque de fácil implementación, no es de uso frecuente en nuestro medio.

En los casos de pacientes quirúrgicos y hospitalizados, los protocolos para el control del dolor incluyen la administración espinal y epidural de agentes analgésicos, lo mismo que la aplicación de analgesia conductiva y regional. La utilización de estas técnicas requiere entrenamiento especial, que garantice la integridad del paciente, evitando el surgimiento de accidentes y efectos indeseables.

Finalmente, es importante acotar la creciente utilización de la acupuntura y la fisioterapia en el tratamiento del dolor, especialmente en afecciones crónicas y en procesos de recuperación. La combinación de la medicina alopática con las técnicas de acupuntura y fisioterapia como tratamientos complementarios, pueden surtir excelentes resultados en la prevención y tratamiento del dolor.

En conclusión, es deber del médico veterinario escoger acertadamente entre las diferentes opciones terapéuticas, aquellas que logren los mejores resultados médicos con los menores costos en términos de bienestar animal.

## Referencias

- Cabezas MA. Manejo práctico del dolor en pequeños animales. Barcelona, España: Multimédica Ediciones Veterinarias; 2015.
- Clark L. Pain management at home. In: SCIVAC, 62<sup>o</sup> Congresso Internazionale Multisala SCIVAC; 2009; Rimini, Italy. p.126-7.
- Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. Handbook of Veterinary Pain Management. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009.
- Hatfield LA. Neonatal pain: what's age got to do with it? Surg Neurol Int 2014 Nov 13; 5 (Suppl 13): S479-89.
- Hellebrekers LJ. Manejo del dolor en medicina veterinaria. Un enfoque práctico para el control del dolor en pequeños animales, especies exóticas y equinos. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2002.
- Henke J, Erhardt W. Control del dolor en pequeños animales y mascotas. Barcelona, España: Editorial Masson S.A.; 2004.
- Howard Lee B. Managing pain in human neonates - applications for animals. J Am Vet Med Assoc 2002; 221:233-7.
- Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989; 63: 189-95.
- Lascelles BDX, Main DCJ. Surgical trauma and chronically painful conditions –within our comfort levels but beyond their? J Am Vet Med Assoc 2002; 221:215-22.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. Handbook of Veterinary Neurology. 5<sup>th</sup> ed. St. Louis, Missouri, USA: Elsevier Saunders; 2011.
- McMahon S, Koltzenburg M. Wall and Melzack's Textbook of Pain. 5<sup>th</sup> ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2005.
- McMillan, FD. Comfort as the primary goal in veterinary medical practice. J Am Vet Med Assoc 1998; 212:1370-4.

- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2<sup>nd</sup> ed. Seattle, USA: International Association for the Study of Pain (IASP); 1994.
- Otero PE. Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004.
- Piersma FE, Daemen MARC, Bogaard AEJM, Buurman WA. Interference of pain control employing opioids in vivo immunological experiments. *Lab Anim* 1999; 33:328-33.
- Robinson NG. Complementary and alternative medicine for pain management in Veterinary patients. In: Gaynor JS, Muir WW. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009.
- Smith JA. A question of pain in invertebrates. *ILAR J* 1991; 33:25-32.
- Sneddon LU. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Res Rev* 2004; 46:123-30.
- Thomson C, Hahn C. *Veterinary Neuroanatomy. A clinical approach*. UK: Saunders Elsevier; 2012.
- Wright EM, Marcello KL, Watson JF. Animal pain: evaluation and control. *Lab Anim* 1985; 14: 20-30.

## 2. Consideraciones éticas acerca del dolor y el sufrimiento animal

Según como trata una nación a sus animales, se puede decir si es o no civilizada.

*Mahatma Ghandi*

### Introducción

Aunque en la actualidad es poco probable que una gran proporción de la humanidad ignore la contundencia de las pruebas neurofisiológicas que demuestran que los animales son seres sintientes, y por lo tanto sujetos de bienestar, sufrimiento y dolor, las posturas éticas y morales frente a este asunto no han sido homogéneas a través de la historia. Estas han pasado por el escepticismo desinformado, fruto del poco desarrollo de la ciencia (en tiempos pasados) o de una deficiente educación (en la actualidad); por convicciones filosóficas o religiosas que argumentan que la ausencia de alma en los animales les impide sentir y sufrir; por una actitud indolente o indiferente respecto del bienestar y el sufrimiento animal, a pesar de contar con un aparente buen nivel de información y educación; hasta el reconocimiento pleno de la capacidad que tienen los animales de sentir y sufrir, lo cual determina consideraciones morales y actitudes éticas consecuentes con esta condición.

El ejercicio de la medicina veterinaria involucra una permanente reflexión sobre las responsabilidades morales y las actitudes éticas implicadas en las diferentes intervenciones que buscan la provisión de salud y bienestar animal, especialmente cuando emerge el dolor, principal generador de sufrimiento. Bajo esta óptica, en el presente capítulo abordaremos algunas consideraciones éticas y morales sobre el manejo de los animales y el control del dolor en los mismos.

## Evolución histórica de la ética en el manejo de los animales

Con base en la datación científica, hoy sabemos que el primer humano, como especie, apareció hace aproximadamente dos millones y medio de años a.C (*Homo habilis*) y que el perro fue el primer mamífero domesticado por el ser humano, hace unos 20.000 a 30.000 años. La domesticación del gato ocurrió aproximadamente hace 10.000 a 14.000 años, en tanto que la crianza de ganado se implementó alrededor de 9.000 a 8.000 años a.C.

Estos datos permiten concluir que la mayor parte de la existencia del hombre sobre la tierra ha transcurrido sin que se establezca entre éste y los animales una relación diferente a la basada en la caza, como un imperativo para la sobrevivencia biológica de la especie humana. Según el arqueólogo e historiador australiano Gordon Childe (Burcher, 1996), “para vivir, el hombre debe comer. El alimento constituye quizás la única necesidad absoluta y suprema. En las primeras y primitivas sociedades, la búsqueda del alimento era la preocupación más absorbente de todos los miembros del grupo. La ampliación de la provisión alimenticia fue presumiblemente la condición indispensable del progreso humano”.

La transición ocurrida en el neolítico, cuando se pasa de una economía de caza y recolección a una en la cual se producen alimentos con base en el cultivo de plantas y la domesticación de animales, generó cambios trascendentales en la vida de la humanidad, con implicaciones no solo económicas sino también culturales, biológicas, sociales y políticas, entre otras. Un factor importante para dicha transición fue el desarrollo de nuevos y más eficientes instrumentos de caza que facilitaron la aparición de excedentes animales, que fueron empleados para la crianza.

La domesticación de animales, fenómeno de adaptación genética que ocurre a través de largos periodos de tiempo, se produce por la confluencia de múltiples factores naturales, culturales y económicos, entre los que se cuentan los cambios climatológicos, la presión demográfica, la atracción por las mascotas y el sedentarismo.

La domesticación de animales y el cultivo de plantas garantizaron una mayor provisión de alimentos y crearon la necesidad de inventar tecnologías para su conservación y almacenamiento, incentivaron el comercio en forma de trueque y consolidaron aún más el sedentarismo de la especie humana, lo cual derivó en la constitución de los primeros pequeños poblados, que posteriormente dieron origen a las ciudades.

En estas condiciones, el humano diversifica los usos dados a los animales, acrecienta el conocimiento sobre las diferentes especies, desarrolla técnicas que los hace más productivos e igualmente consolida los lazos afectivos con los mismos. Además de ser

fuelle de alimentos, de servir como mascotas, de ser medios de carga y de transporte, y de su papel en los sacrificios propios de algunas religiones, los animales proporcionaron al hombre una variedad de subproductos que fueron utilizados para la elaboración de objetos e instrumentos usados en la vida diaria. Como resultado de ello, la productividad y la calidad de vida mejoraron, con lo cual se desarrollaron nuevos oficios y, adicionalmente, se generó un excedente de tiempo que fue utilizado en actividades del pensamiento, las artes y la cultura.

Superada la etapa prehistórica, y desde el inicio de las primeras civilizaciones, se observa la irrupción de diferentes inquietudes morales respecto de la diversidad de vivencias que éstas deben afrontar, motivadas por el auge de la actividad intelectual, la presencia de diferentes tendencias del pensamiento y el surgimiento de las escuelas filosóficas y las religiones.

La relación que el hombre establece con los animales no escapa a estas inquietudes, especialmente por el carácter afectivo que comporta y que ya hemos mencionado. Diferentes culturas y pueblos han materializado este hecho con la escritura y proclamación de códigos que regulan la relación con los animales, incluyendo el castigo para quienes les causen maltrato. Muchos de estos códigos son de origen religioso. En la Biblia, por ejemplo, se define la crueldad con los animales como una conducta premeditada y desviada, que causa dolor y sufrimiento innecesarios, por lo cual está prohibida. El libro del Génesis define al hombre como el principal ser emergido de la creación, pero con responsabilidades morales respecto de los demás que están por debajo de él.

Otras religiones, diferentes a las judeocristianas, también incluyen en sus preceptos el cuidado de los animales, como es el caso del Islam, el Hinduismo y el Budismo. Aunque el profeta Mahoma (570-632) consideraba lícito sacrificar animales, prohibía hacerlo cuando no había necesidad o cuando se hacía con crueldad. En muchas culturas primitivas se incluyen creencias, tabúes y leyes respecto de la relación del hombre con los animales. Así, por ejemplo, en algunas de ellas se proscribe matar más animales de los que se pueda comer.

No obstante lo anterior, se observa que el grado de interés de la humanidad en torno al dolor, al sufrimiento y al bienestar animal solamente se acrecienta en épocas recientes. La idea de que los animales son incapaces de sentir, en tanto son seres sin alma y carecen de razonamiento, ha perdurado por centurias debido a corrientes de pensamiento o creencias religiosas fuertemente antropocéntricas.

En el siglo XVII el filósofo francés René Descartes ratifica esta postura al decir que uno de los principales errores en el que ha incurrido la humanidad es creer que los animales puedan pensar y por lo tanto sentir. Para Descartes, los animales no eran más que autómatas sin almas ni mentes. Estas afirmaciones produjeron diferentes reacciones en otros pensadores. El filósofo inglés Jeremy Bentham afirmó que el asunto no consistía en preguntarse si los animales podían razonar o podían hablar, sino en saber si eran capaces de sentir. John Locke, en su obra *Algunos pensamientos educativos*, en 1693, advertía sobre los peligros que representaba la crueldad con los animales en la formación ética de los niños, pues ellos podrían trasladar igual conducta, en la edad adulta, a la relación con sus semejantes. Arthur Schopenhauer (1788-1860), filósofo alemán, consideraba que el desdén por los deberes del hombre con los animales, y el poco valor moral que se les daba a dichos deberes, era una de las barbaridades de occidente, cuyo origen había que buscarlo en el judaísmo. Para Schopenhauer, al igual que para Rousseau, el basamento de la piedad está en la identificación con el otro, en ver en el otro el propio ego. En 1859, Charles Darwin publica *El origen de las especies*, obra que también contribuyó a la creación de una atmósfera favorable para el crecimiento de las ideas que abogaban por un mejor tratamiento hacia los animales.

En medio de estas condiciones intelectuales y sociales, se expiden las primeras leyes sobre crueldad animal en Inglaterra. No obstante, en esos inicios de las posturas proteccionistas hacia los animales, el problema del sufrimiento es apenas parcialmente solucionado, pues las leyes enfatizan solamente en la crueldad deliberada, sin tomar en cuenta otros manejos que causan sufrimiento a los animales y que apenas se han reconocido en las tres últimas décadas.

Antes de 1980, las políticas y leyes existentes en los pocos países que las tenían, eran muy laxas respecto del uso de animales de laboratorio y en la práctica se asumía que el sufrimiento infligido a los animales utilizados en experimentación era inevitable y necesario para el desarrollo de la ciencia. De hecho, en Estados Unidos las primeras leyes sobre animales de laboratorio se expidieron apenas en 1985. En España, la legislación conducente a la protección de los animales utilizados en experimentación y otros fines científicos se inaugura mediante la expedición del Real Decreto 223 de 1988 y se ratifica por Orden Ministerial en octubre de 1990, basada en disposiciones de la Unión Europea. A partir de allí esta legislación se empezó a endurecer en la medida que fueron denunciados experimentos que, produciendo dolor a los animales, no eran acompañados de anestesia o se realizaban usando fármacos inadecuados, como era el caso de los agentes paralizantes, entre ellos la succinilcolina. Adicionalmente, en algunos experimentos se inducían envenenamientos y fracturas, se confinaban primates y otras especies en

pequeñas jaulas que no cumplían con las mínimas condiciones de confort y la eutanasia era tomada tímidamente en consideración. De allí que las leyes empezaron a reflejar en sus contenidos el compromiso moral de dar un mejor tratamiento a los animales usados en investigación, obligando al control del dolor, a la terminación del experimento si el dolor resultaba intratable y al enriquecimiento de los ambientes en los cuales eran ubicados los animales.

La ética incorporada a las leyes que regulan el uso de animales de laboratorio ha beneficiado a aquellos utilizados con fines distintos a la investigación, como es el caso de los animales de abasto y las mascotas, y ha presionado la expedición de normas correspondientes.

En los Estados Unidos, desde mediados de la década de los 80 del siglo pasado, muchos Estados Federales modificaron sus legislaciones, elevando la crueldad con los animales de delito menor a delito grave, lo cual ha propiciado demandas que han afectado inclusive al propio Estado, como fue el caso ocurrido en 1997 cuando, a través de una disposición legal, el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos – USDA – instauró el marcaje en la cara de vacas lecheras, medida que fue demandada por parte de sociedades protectoras de animales y de criadores de ganado que no estaban de acuerdo con la misma, y un juez del Estado de Nueva York determinó que el USDA era culpable de crueldad por no utilizar métodos alternativos menos invasivos para marcar al ganado.

Hoy, la sociedad no tolera el dolor y el sufrimiento animal en usos que, aparentemente y de acuerdo con paradigmas éticos ya rebasados, eran vistos como inofensivos al bienestar animal, ni tampoco en actividades que se valoran como esenciales para el progreso de la especie humana, como son los casos de la investigación con fines biomédicos y de mejora de la agricultura.

Las corridas de toros, las peleas de gallos y de perros, los espectáculos circenses con animales, la caza deportiva, el marcaje con hierro caliente, la castración sin anestesia y hasta el entrenamiento de animales con técnicas severas de reforzamiento negativo, entre otras, son prácticas mal vistas por esta nueva concepción, pues se considera que son fuente de dolor y sufrimiento animal.

Un factor importante que impulsó la idea de proporcionar un mejor tratamiento a los animales de granja, fue el cambio ocurrido en la transición de los años 40 a 50 del siglo pasado, cuando la agricultura se hizo más industrializada, y ocurrió que las prácticas agrícolas que eran poco intensivas y se desarrollaban en ambientes más ajustados a la

naturaleza de los animales, devinieron en prácticas que se alejaron de este ideal. Si bien este auge industrial mejoró la producción y la productividad animal, basado en importantes desarrollos de la ciencia y la tecnología, se hizo a un alto costo en términos de bienestar animal, especialmente por el confinamiento al que empezaron a ser sometidos los animales.

Motivada por el Informe de la Comisión Brambell de 1965, en la actualidad la World Veterinary Association, con base en las directrices del Britain's Farm Animal Welfare Council –FAWC– propone cinco libertades aplicables a los animales domésticos: libertad de vivir sin hambre ni sed; libertad de vivir cómodamente; libertad de vivir sin dolor, heridas y enfermedades; libertad de expresar un comportamiento normal; y libertad de vivir sin miedo y angustia.

Al respecto, cuando amplios sectores académicos y de la opinión pública equiparan estas libertades al concepto de “derechos de los animales”, encuentran en otros sectores una fuerte oposición pues, en efecto, la ciencia jurídica define que los animales no son sujetos de derechos y que estos últimos son aplicables exclusivamente a las personas naturales o jurídicas. No obstante, y en tanto se resuelve este asunto desde la perspectiva formal del derecho, todo parece indicar que mucha gente ha optado por una actitud pragmática que centra su atención más en los deberes que tiene el hombre con los animales, que en los derechos de los mismos. Hoy, la sociedad tiene mayor conocimiento sobre la naturaleza sensible de los animales que los hace sujetos de dolor y sufrimiento, y asume por lo tanto una postura ética y moral de respeto ante esta realidad.

Dado que la inmensa mayoría de la sociedad considera que la investigación biomédica, la agricultura y la ganadería son esenciales para el desarrollo de la humanidad y la provisión de alimentos, lo que ha ocurrido es el advenimiento de una nueva ética adaptada a estas circunstancias, que presiona la expedición de leyes que garanticen la protección de los animales utilizados con estos propósitos en términos de bienestar, dolor y sufrimiento. Además, hay sectores de la opinión pública que abogan por la abolición total del uso de animales en experimentación y porque la cría de animales se haga totalmente exenta de confinamiento.

En el concepto de “salud humana”, planteado por la Organización Mundial de la Salud –OMS–, se observa la relación directa que ésta guarda con el bienestar, al definir que “la salud es el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad”. Esta declaración, contenida en el Preámbulo de la Constitución de dicha organización, adoptada por la Conferencia de Salud Internacional realizada en

Nueva York entre el 19 y el 22 de junio de 1946, suscrita en ese momento por 61 Estados y vigente desde el 7 de abril de 1948, hoy se hace extensiva de manera análoga a la Medicina Veterinaria, de tal forma que el propósito de esta profesión no se circunscribe únicamente a prevenir y curar las enfermedades de los animales, sino también a garantizarles un bienestar general, lo cual incluye el combate contra el dolor y el sufrimiento.

La literatura mundial reporta múltiples definiciones del concepto de *bienestar animal*. Hollands, en 1980, respecto del mismo, de manera muy breve pero con gran claridad, plantea: “Acordar a los animales la dignidad natural que merecen como seres vivos y sensibles” (De la Sota, 2004). Sabiamente, esta afirmación involucra de manera explícita el aspecto ético, pero quizás lo más importante es que de manera implícita incluye a la etología como el aspecto científico que lo posibilita. El suministro efectivo de bienestar a las diferentes especies animales depende del conocimiento que se tiene sobre el comportamiento y las necesidades de cada una de ellas.

Los sistemas tradicionales de producción animal, antes de la aparición de las corrientes que hoy propugnan por el bienestar animal y por la agroecología, han centrado su interés en aspectos como la alta eficiencia productiva y reproductiva, la selección genética, la eficiencia nutricional, la resistencia a enfermedades y al estrés, entre otros. Hoy, esa realidad se ha transformado con la aparición de nuevos aspectos y criterios en el manejo de los animales de producción, a saber: la sostenibilidad, la sustentabilidad, la producción ecológica, la producción limpia, la calidad, la inocuidad, la trazabilidad y el bienestar animal.

Cada vez son más valoradas las estrategias que proporcionan ambientes y manejos que garantizan mayor bienestar a los animales, disminuyen su dolor y sufrimiento, y garantizan una oferta de productos y subproductos más sanos para los consumidores. Es en este contexto que las regulaciones sobre confinamiento, transporte y sacrificio de animales de abasto se empiezan a incrementar hace tres décadas y se han hecho más rigurosas en las dos últimas.

Las instituciones nacionales y transnacionales que regulan la salud animal se han visto abocadas a la expedición de normas adaptadas a esta nueva visión. La World Organisation for Animal Health –OIE–, que tradicionalmente centraba sus lineamientos en aspectos eminentemente sanitarios, en la última década reconoce la necesidad de integrar la sanidad de los animales con su bienestar y emite recomendaciones en este sentido para la comunidad internacional.

En síntesis, la tendencia mundial actual es ponderar cada vez más aquellos sistemas productivos animales que ofrezcan a la sociedad productos y subproductos de calidad, generados con bajo impacto sobre la ecología, buenos réditos económicos para los productores y buena calidad de vida para los animales objeto de explotación.

En el caso de las mascotas, y particularmente en lo que respecta a la tenencia de perros y gatos, es evidente el papel que juegan en la sociedad moderna, acentuado, entre otras razones, por el predominio de la vida urbana, la disminución del número de integrantes de las familias y el aumento de la expectativa de vida de los humanos, condiciones sociales que han hecho más fuerte el lazo afectivo del humano con estas especies. Es indiscutible el apoyo y aliciente psicológico que en muchos casos puede prodigar la compañía de una mascota, especialmente en fenómenos como la soledad, el desarrollo de la infancia y la adolescencia, la vejez y el sobrellevar o recuperarse de una enfermedad, por mencionar solo algunos ejemplos.

Hemos visto, entonces, como los aspectos éticos y morales que se aplican a la tenencia y al manejo de animales para la experimentación y la producción agraria, se han ajustado cada vez más a los fenómenos de dolor, sufrimiento y bienestar animal. Este hecho, más notable en el caso de las mascotas, dada la estrecha convivencia del hombre con las mismas, genera una mayor sensibilidad, que promueve, por analogía, la extensión a los animales, de muchos de los principios morales que se aplican a los estados de bienestar, dolor y sufrimiento de la especie humana. En muchos casos, inclusive, esta situación genera, de forma paradójica y desafortunada, tendencias antropomórficas que equiparan la naturaleza de los animales con la humana, induciendo la práctica de medidas exageradas e inadecuadas. No obstante este último peligro, que puede ser removido con una adecuada educación a los propietarios, las actuales posturas éticas y morales nos muestran un mejor panorama respecto de la calidad de vida de los animales, que aquel imperante en la época en que la mayoría de la humanidad pensaba que los animales no sentían ni sufrían.

En Colombia la normatividad sobre protección animal ha alcanzado logros importantes en los últimos años. Recientemente, el 6 de enero de 2016, fue expedida la Ley 1774, mediante la cual se considera a los animales como seres sintientes y se les protege contra el sufrimiento y el dolor, especialmente el infligido por los humanos. En ella también se tipifican como punibles algunas conductas relacionadas con el maltrato a los animales, y se establecen procedimientos para sancionarlas policiva y judicialmente. Esta Ley amplía y

mejora disposiciones establecidas previamente en la Ley 84 de 1989, llamada también Estatuto Nacional de Protección de los Animales.

La expedición de estas normas no ha sido fortuita, sino el producto de una mayor conciencia ciudadana, apoyada por el trabajo efectivo de grupos de activistas que han presionado y trabajado al lado de legisladores sensibles al tema, tanto a nivel nacional como regional.

Es destacable el liderazgo de dichos grupos y legisladores en la ciudad de Medellín, en donde a través del Concejo Municipal, máximo órgano legislativo de la ciudad, se han logrado sacar adelante programas, normas y Acuerdos Municipales relacionados con la protección animal, tales como: Creación del Refugio Ecológico La Perla, para el alojamiento y manutención de animales callejeros o desprotegidos de la ciudad (Acuerdo Municipal 25 del 6 de agosto de 2002); Prohibición de las denominadas “marranadas” en la temporada decembrina, mediante las cuales se sacrificaban de forma cruel y en las vías públicas ejemplares de la especie porcina (Acuerdo Municipal 49 del 4 de diciembre de 2003); Política Pública para la protección integral de la fauna del Municipio de Medellín (Acuerdo Municipal 22 del 26 de julio de 2007); Programa de sustitución de vehículos de tracción animal en la ciudad de Medellín (2008); Reglamentación de los desfiles con animales que se realizan en la zona urbana de la ciudad de Medellín (Acuerdo Municipal 104 del 2 de diciembre de 2013); Reglamentación de criaderos y comercialización de animales domésticos y exóticos en la ciudad de Medellín (Acuerdo Municipal 04 del 17 de abril de 2015); Inclusión de la gestión del riesgo para animales domésticos en el Plan Municipal de Gestión del Riesgo de Desastres y la creación de la Unidad de Rescate Animal del Municipio de Medellín (Acuerdo Municipal 37 del 24 de noviembre 2015), entre otros. Mención especial merecen el Concejal Alvaro Múnera y su equipo legislativo quienes han liderado buena parte de esta noble actividad en defensa de los animales.

### **Implicaciones éticas del manejo del dolor en medicina veterinaria**

Históricamente, el compromiso ético más importante y el que más honra le confiere al ejercicio de las medicinas humana y veterinaria, es el de evitar el sufrimiento a sus pacientes. En este contexto, el dolor aparece como protagonista por ser el principal generador de sufrimiento. A pesar de ello, el camino que ha recorrido la humanidad para llegar a los actuales niveles de prevención y control del dolor ha sido tortuoso, y en el caso de los animales, el sendero ha sido aún más complicado, puesto que a los grandiosos esfuerzos científicos realizados para alcanzar los niveles de prevención y control

mencionados, se han sumado creencias filosóficas y teológicas, por fortuna ya superadas en su gran mayoría, que consideran que los animales no sienten, como hemos comentado.

Las antiguas civilizaciones persas, egipcias, chinas, griegas y romanas, utilizaban preparaciones con diversas plantas para disminuir el dolor durante las intervenciones quirúrgicas. Entre ellas estaban el opio, del cual se obtienen los morfínicos, y la mandrágora, de la cual se obtiene la atropina y la escopolamina. 3000 a 2500 años a.C., en Mesopotamia y Babilonia, médicos sacerdotes empleaban semillas de beleño para tratar el dolor. Celso, erudito romano del *Siglo de Augusto*, descubrió los efectos analgésicos de la mezcla de opio, vino y mandrágora, que era utilizada antes de la amputación de miembros. Dioscórides, médico y botánico, quien ejerció en la época de Nerón y escribió la farmacopea más usada en la Edad Media y el Renacimiento, incluía en ésta a la mandrágora y al opio como analgésicos.

En la edad media, con el fin de calmar el dolor durante la cirugía, se preparaba una mezcla de jugos y semillas que contenía opio, mora verde, beleño, cicuta, hojas de mandrágora, yedra leñosa y semilla de bardana, que después de hervida se aplicaba con una esponja en la nariz de los pacientes, por lo cual se le llamó *spongia somnifera*. Para despertarlos de los efectos de esta mezcla, se aplicaba la misma esponja impregnada con vinagre tibio. Desafortunadamente, como estas mezclas eran muy imperfectas, en ocasiones producían la muerte de los pacientes.

En 1540, Valerius Cordus, médico, botánico y farmacéutico alemán, perdió el conocimiento al inhalar éter, obtenido por la mezcla de ácido sulfúrico (llamado en la época medieval *aceite de vitriolo o vitriolo*) con alcohol. Aunque en ese momento la química y la medicina no se habían desarrollado lo suficiente para entender lo sucedido, esta observación fue interpretada posteriormente y tres siglos después el éter empezó a ser usado en la práctica médica.

Garcilaso de la Vega, historiador español, en su obra *Historia de los Incas*, hace referencia a la planta *Eritroxilon coca* que era utilizada por los médicos españoles con fines analgésicos durante los siglos XV y XVI.

Humphry Davy, químico y físico británico, en 1798, observó que el óxido nitroso suprimía el dolor físico, pues al inhalarlo con motivo de una gingivitis que padecía, se liberó de su dolencia, por lo cual recomendaba que fuera utilizado en operaciones en las cuales no hubiera grandes pérdidas de sangre. Davy no continuó sus experimentos, pero su experiencia fue retomada posteriormente por Gardner Colton. Durante la primera mitad

del siglo XIX, en los espectáculos de circo era frecuente el uso de óxido nitroso, que al ser inhalado por las personas les inducía un estado de euforia que producía risa y los animaba a bailar, cantar, hablar o luchar. Por esta razón recibió el nombre de *Gas de la risa* o *Gas hilarante*.

En uno de estos espectáculos, en 1844, estaba presente el doctor Horace Wells, dentista, quien observó que uno de los espectadores que había inhalado el gas, al herirse fuertemente no manifestó ningún signo de dolor. Su aguda observación lo llevó a experimentar sobre su propio organismo y fue así como se sometió a la extracción de una muela después de inhalar óxido nitroso que le suministró Gardner Colton, reportando que solo había sentido un ligero pinchazo. Después de esta experiencia, realizó una fracasada demostración pública el 15 de febrero de 1845, con un paciente al cual le extrajo una muela. Posiblemente dicho fracaso se debió a la notable obesidad del paciente o al retiro prematuro de la bolsa que contenía el gas y había sido colocada sobre su cara. Este hecho condujo al escepticismo sobre el uso del óxido nitroso como anestésico y Wells fue tratado como charlatán.

No obstante los anteriores intentos de combatir el dolor, antes del 16 de octubre de 1846, fecha en la cual se realizó la primera intervención quirúrgica bajo anestesia en la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, la humanidad hubo de padecer indescriptibles y, hasta ese momento, irremediables dolores durante el acto quirúrgico. En esa fecha, el doctor William Thomas Green Morton suministró éter sulfúrico a un paciente de nombre Gilbert Abbott, quien fue intervenido por el jefe de cirugía de aquella Escuela, doctor John Collins Warren, para extirpar un tumor vascular que tenía en el cuello. Este acontecimiento es uno de los hitos históricos más importantes de la medicina. Por mucho tiempo la palabra eterización fue utilizada como sinónimo de anestesia.

Respecto de la medicina veterinaria, el 29 de enero de 1847, el diario londinense *The Times* informó sobre la primera administración exitosa de éter a un caballo, ocurrida en el Royal Veterinary College de Londres. El 11 de marzo de 1848, se reporta la primera anestesia realizada en España, utilizando cloroformo en animales, hecho que acontece en la Escuela Superior de Veterinaria de Madrid.

A pesar de la resistencia de algunos teólogos al uso de la anestesia, quienes consideraban que el dolor debía ser soportado como un castigo divino, este portentoso invento se esparció por el mundo con gran rapidez, liberando a la humanidad del terror que causaba el solo hecho de imaginarse ser operado. En 1853, John Snow administró cloroformo a la reina Victoria de Inglaterra para evitarle el dolor durante el parto en el que dio a luz al

príncipe Leopoldo. Posteriormente ocurrió lo mismo en el nacimiento de la princesa Beatriz.

El dolor que no está asociado al acto quirúrgico, también tuvo que ser soportado estoicamente por la humanidad durante miles de años, antes de que la investigación científica, en el siglo XX, empezara a poner a disposición de la medicina, analgésicos que cada vez se han hecho más eficaces, potentes y seguros. Un suceso muy importante en los primeros pasos del devenir de la farmacología de los analgésicos, fue el aislamiento de la morfina a partir del opio, realizado por el botánico alemán Friedrich Sertürner, quien la denominó inicialmente *morphium* en referencia a Morfeo, el dios de los sueños.

Durante la mayor parte de la historia de la humanidad, el desarrollo de la medicina ha tenido como propósito primario liberar de dolor y sufrimiento a las personas, con escaso interés por el dolor y el sufrimiento de los animales, con el agravante de que, aun después de haberse logrado importantes desarrollos en la analgesia y la anestesia en humanos, por muchos años persistieron algunas creencias y prácticas erradas sobre el dolor. Así por ejemplo, hasta los años 80 del siglo pasado se hacían cirugías en neonatos, incluyendo las de corazón abierto, utilizando únicamente agentes paralizantes. Se partía del supuesto según el cual los recién nacidos tenían menor sensibilidad frente al dolor. Igualmente, algunos procedimientos realizados con fines diagnósticos, como biopsias y aspiraciones de médula ósea, se realizaban sin la utilización de anestesia, aplicando solamente fármacos sedantes de corta duración.

La medicina paliativa, encargada del tratamiento de los pacientes terminales y la asistencia especial para aminorar el dolor que los aqueja, hace su aparición a finales de la década de los sesenta, con la fundación del Saint Christopher's Hospice, en Londres, en 1967, por la doctora Cicely Saunders. En Colombia, esta medicina se empieza a implementar a comienzos de los años ochenta en el Hospital San Vicente de Paul y la Universidad de Antioquia, en Medellín, y en el Hospital Militar de Bogotá, siendo el origen de las actuales Clínicas de Alivio del Dolor. Antes de la aparición de esta práctica médica, posteriormente constituida en especialidad, el dolor de los enfermos terminales fue subvalorado. En muchos casos, pacientes con dolores intensos que hubieran podido ser tratados, fueron dejados a la suerte de padecer un sufrimiento innecesario.

La descripción anterior, para afirmar que si en la medicina humana ocurrieron estas graves falencias, respecto de la prevención y control del dolor, el panorama ha sido peor en la práctica de la medicina veterinaria. Con base en el supuesto de la incapacidad de los animales para sentir, y en el papel de la medicina veterinaria fundamentado en primer

lugar en el valor económico de los mismos, sobre todo en los de granja, el dolor no ha sido por mucho tiempo tema prioritario para el ejercicio de esta profesión.

A comienzos del siglo pasado, medio siglo después de haberse iniciado el uso de la anestesia en la medicina humana, en Estados Unidos no existía ninguna regulación sobre su utilización en la práctica veterinaria y muy pocos profesionales la usaban en caninos, presionados, las más de las veces, por los propietarios de las mascotas. Excepcionalmente en Inglaterra, desde 1919, las leyes obligaron al uso de anestesia para todas las intervenciones quirúrgicas que se realizaran en animales. En la década de los años sesenta del siglo XX, eran comunes las orquiectomías de caballos con agentes paralizantes como succinilcolina y la sedación se consideraba sinónimo de anestesia.

Por otra parte, los primeros textos de anestesia veterinaria que se publicaron en Estados Unidos a comienzos de los años sesenta y setenta del siglo XX, no mencionaban al dolor como razón prioritaria para el uso de la anestesia, ni tampoco contenían discusión alguna sobre la analgesia. A comienzos de la década de los años 80 del siglo pasado, eran escasos los artículos sobre dolor publicados en revistas científicas.

Además de la errada concepción según la cual los animales no sentían, o sentían menos que los humanos, la práctica veterinaria se ha enfrentado también a una serie de mitos o creencias que han impedido el progreso de la lucha contra el dolor. Aun en épocas muy recientes, muchos clínicos recomendaban no tratar el dolor en la etapa postquirúrgica, por considerar que de esta manera el animal se abstendría de moverse y por lo tanto se aceleraría su recuperación. Además, se creía que al aplicar analgesia los animales tendían a dañarse las suturas. Hoy sabemos de las consecuencias negativas que tiene el dolor cuando no es tratado de manera oportuna, entre ellas la presencia de mayor estrés, el aumento del tiempo de cicatrización y de convalecencia, el riesgo de sepsis en algunos casos, y el peligro de instauración de dolores crónicos como consecuencia de fenómenos de sensibilización.

Al igual que en medicina humana, en veterinaria también existió la creencia según la cual los animales neonatos o muy jóvenes sentían menos dolor que los adultos, y por lo tanto no se necesitaba anestesia para procedimientos como las amputaciones de cola o las orquiectomías, que se suelen practicar en las primeras semanas de vida. La ausencia de vocalizaciones de los animales eran interpretadas como ausencia de dolor, desconociendo que estas manifestaciones sólo se hacen presentes en dolores severos y que además algunos animales se abstienen de manifestar dolor por autopreservación ante una eventual amenaza, representada en la presencia de congéneres, otras especies (entre

ellas los humanos y especialmente quien infligió el dolor) o en ambientes extraños. Adicionalmente, cuando los aullidos y gemidos postquirúrgicos se hacían presentes, muchas veces no eran considerados como signos de dolor sino como efectos propios de la anestesia.

A pesar del auge observado en la década de los noventa del siglo pasado, respecto del manejo del dolor en animales, en dos estudios realizados en el Reino Unido en 1999 (Capner et al, 1999a,b), en los cuales se encuestaron 2000 veterinarios sobre la utilización de analgésicos en perros, gatos y pequeños mamíferos, el 97% de los interrogados respondió que suministraba analgesia en procedimientos ortopédicos complejos en caninos, pero solamente el 53% y 32% dijo utilizar analgésicos en ovariectomías y castraciones, respectivamente. En el caso de los gatos, la situación fue peor, pues el 94% de los veterinarios respondió que utilizaba analgesia en cirugías ortopédicas, pero solamente el 26% y el 16% lo hacían en ovariectomías y castraciones, respectivamente. El mismo estudio mostró que el 84% de los veterinarios utilizaban analgesia en cirugías de oído en perros y apenas el 39% la usaban en casos de cirugía dental en gatos. Este mismo estudio determinó que las mujeres y los veterinarios más recientemente graduados, hacían mayor uso de analgesia perioperatoria, tanto en perros como en gatos.

En Canadá, Dohoo & Dohoo (1996), en dos estudios análogos a los anteriores, hallaron resultados muy similares, con excepción del uso de analgésicos en cirugías no ortopédicas en gatos, el cual mostró un porcentaje superior al compararse con el uso en caninos.

En Francia, Hugonnard et al. (2004) publicaron los resultados de una investigación mediante encuesta a 189 veterinarios, con el fin de comparar sus actitudes respecto de la utilización de analgesia en perros y gatos, con las reportadas en otros países, hallando resultados semejantes a los obtenidos en países de habla inglesa. En este estudio también se observó un mayor interés de las mujeres por el tratamiento del dolor, al compararlas con los hombres. El 58.8% de los encuestados consideraron que sus métodos para la cuantificación y control del dolor eran inadecuados por el desconocimiento de los signos y por deficiencias en el uso de los analgésicos. El 30% de los veterinarios manifestaron que el temor a los efectos adversos de los fármacos era la principal causa para abstenerse del uso de analgésicos. El 16.1% y el 8.1% de los encuestados dijeron usar opioides en perros y gatos, respectivamente. El bajo porcentaje de utilización de estos fármacos, según la misma encuesta, se debía a las restricciones impuestas por la legislación vigente sobre narcóticos en Francia, al momento del estudio, y por el desconocimiento de la farmacología de los opioides. Paradójicamente, la encuesta demostró una excesiva confianza de los veterinarios franceses en sus habilidades para reconocer el dolor, a pesar

de que otras respuestas evidenciaron un conocimiento limitado sobre el tema y la persistencia de conceptos equivocados sobre los analgésicos.

Los hechos mencionados ratifican el escaso interés que ha despertado, por largo tiempo, en la humanidad en general y en la práctica veterinaria en particular, el dolor y el sufrimiento de los animales. Por fortuna, y especialmente en los últimos veinte años, además del desarrollo científico que ha permitido un eficaz combate contra el dolor, han aparecido nuevas tendencias éticas y morales que han cambiado en la práctica las acepciones de conceptos como piedad y trato humanitario, que hacen referencia a la compasión, la caridad y la solidaridad con los humanos, haciéndolos extensivos a los animales. Hoy, muchas personas comparten nuevas formas de pensar que propician la actitud de ponerse en el lugar de los animales, al considerarlos como seres capaces de sentir y sufrir y, por lo tanto, dignos de un trato consecuente con esta condición. En este contexto, el prestigio de la medicina veterinaria depende no solamente de su eficacia científica y técnica, sino también de su postura ética y moral respecto del dolor y el sufrimiento de sus pacientes.

## Referencias

- Adey MA. Arqueología de las primeras civilizaciones. Orígenes del hombre. Eslabón perdido (I). Tomo I. Barcelona, España: Ediciones Folio S.A.; 1994. p.8-20.
- Álvarez T. Consideraciones sobre la anestesiología y la reanimación. En: Álvarez T, Restrepo J, Noreña A. Manual básico de anestesia y reanimación. Medellín, Colombia: Editorial por Hacer Ltda.; 1990. p.3-9.
- Álvarez T, Velásquez O. Aproximación al concepto y evolución histórica de los cuidados paliativos. En: Cadavid AM, Estupiñán JR, Vargas JJ, eds. Dolor y cuidados paliativos. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB; 2005. p.1-4.
- Anand K. The biology of pain perception in newborn infants. *Adv Pain Res Therap* 1990; 15: 113-22.
- Barquín M. Historia de la medicina. 8ª ed. México: Méndez Editores; 1994.
- Bowd AD. Ethics and animals experimentation. *Am Psychol* 1980; 35:224-5.
- Burcher P. Origen de los animales domésticos. Medellín, Colombia: Editorial Universidad de Antioquia; 1996.
- Capner CA, Lascelles BDX, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet Rec* 1999a; 145:601-4.

- Capner CA, Lascelles BDX, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet Rec* 1999b; 145:95-9.
- Chapman RC. Limbic process and the affective dimension of pain. In: Carli G, Zimmerman M., eds. *Progress in brain research*. USA: Elsevier Science B.V.; 1996. p.63-81.
- Clark JD, Rager DR, Calpin JP. Animal well-being. I. General considerations. *Lab Anim Sci* 1997; 47:564-70.
- Cruz JI. Recuerdo histórico de la anestesiología veterinaria. *Consulta Difus Vet* 2001; 9(78):79-86.
- Consejo de Europa, ed. *Bienestar animal*. Zaragoza, España: Editorial ACRIBIA, S.A; 2010.
- Davis SJM, Valla FR. Evidence for domestication of the dog 12,000 years ago in the Natufian of Israel. *Nature* 1978; 276:608-10.
- De Fontenay E. ¿Tienen derechos los animales? En: Consejo de Europa, ed. *Bienestar animal*. Zaragoza, España: Editorial ACRIBIA, S.A; 2010. p.17-27.
- De la Sota, MD. *Manual de procedimientos*. Bienestar animal. Buenos Aires, Argentina: Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria SENASA; 2004.
- Defez A. ¿Qué decimos cuando decimos que los animales tienen derecho? En: Rodríguez J. *Animales no humanos entre animales humanos*. Madrid, España: Plaza y Valdés Editores; 2012. p.191-226.
- Dohoo SE, Dohoo IR. Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996a; 37: 552-6.
- Dohoo SE, Dohoo IR. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996b; 37:546-51.
- Driscoll CA, Macdonald DW. Top dogs: Wolf domestication and wealth. *J Biol* 2010; 9(10):185-91.
- Endenburgh N. Cambio de roles de los animales en la sociedad. En: Hellebrekers LJ. *Manejo del dolor en medicina veterinaria. Un enfoque práctico para el control del dolor en pequeños animales, especies exóticas y equinos*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2002. p.27-36.
- Flecknell PA. The relief of pain in laboratory animals. *Lab Anim* 1984; 18:147-60.
- Giráldez A, Zúñiga JM. La ciencia del animal de laboratorio y el procedimiento experimental. En: Zúñiga JM, Tur Marí JA, Milocco SN, Piñeiro R. *Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal*. Madrid, España: Mc Graw-Hill/Interamericana de España; 2001. p.3-22.

- Goldin G. A Protohospice at the Turn of Century: St Luke's House, London, from 1893 to 1921. *J Hist Med Allied Sci* 1981; 4: 383-417.
- González M, Riechmann J, Rodríguez J, Tafalla M., eds. *Razonar y actuar en defensa de los animales*. Madrid, España: Catarata; 2008.
- Grant D. *Pain management in small animals: a manual for veterinary nurses and technicians*. Philadelphia, USA: Butterworth Heinemann – Elsevier; 2006.
- Hatfield LA. Neonatal pain: what's age got to do with it? *Surg Neurol Int* 2014 Nov 13; 5(Suppl 13): S479-89.
- Herrera J. *Historia de la anestesiología en Colombia*. Santa Fe de Bogotá, Colombia: Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación -SCARE-; 1999.
- Hewson CJ, Dohoo IR, Lemke KA. Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. *Can Vet J* 2006; 47: 352-9.
- Horta O. Tomándonos en serio la consideración moral de los animales: más allá del especismo y el ecologismo. En: Rodríguez J. *Animales no humanos entre animales humanos*. Madrid, España: Plaza y Valdés Editores; 2012. p.191-226.
- Horta O. What is Speciesism? *J Agric Environ Ethics* 2010; 23:243-66.
- Howard Lee B. Managing pain in human neonates - applications for animals. *J Am Vet Med Assoc*. 2002; 221:233-7.
- Hugonnard M, Leblond A, Keroack, S, Cadoré, J.L., Troncy E. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaest Analg* 2004; 31: 154-63.
- Lain P. *Historia universal de la medicina*. Barcelona, España: Salvat; 1997.
- Lascelles BDX, Main DCJ. Surgical trauma and chronically painful conditions -within our comfort levels but beyond their? *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221:215-22.
- McGrath P. 1990. Pain assessment in children - a practical approach. *Adv Pain Res Ther* 15: 5-30.
- McMillan FD. Comfort as the primary goal in veterinary medical practice. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212:1370-4.
- McMillan FD. Influence of mental states on somatic health in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214:1221-5.
- McMillan FD. Effects of human contact on animal well-being. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 215:1592-8.

- McMillan FD. Quality of life in animals. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216:1904-10.
- McMillan FD. Maximizing quality of life in ill animals. *J Am An Hosp Assoc* 2003; 39: 227-35.
- Melzack R. The tragedy of needless pain. *Sci Am* 1990; 262:27-33.
- Moberg GP. When does stress become distress? *Lab Animal* 1999; 28:22-6.
- Morton DB, Griffiths PHM. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and hypothesis for assessment. *Vet Rec* 1985; 116:431-6.
- Peña L. Derechos y deberes de nuestros hermanos inferiores. En: Rodríguez J. *Animales no humanos entre animales humanos*. Madrid, España: Plaza y Valdés Editores; 2012. p. 277-328.
- Pérez JM. Evolución del marco jurídico de la protección animal desde 1929 hasta 2010. En: Rodríguez J. *Animales no humanos entre animales humanos*. Madrid, España: Plaza y Valdés Editores; 2012. p.329-93.
- Poole T. Happy animals make good science. *Lab Anim* 1997; 31: 289-97.
- Prioreschi P. Medieval anesthesia – the spongia somnifera. *Med Hypoth* 2003; 61(2): 213–19.
- Robertson SA. What is pain? *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221:202-5.
- Rodríguez J. *Animales no humanos entre animales humanos*. Madrid, España: Plaza y Valdés Editores; 2012.
- Rollin BE. Los aspectos éticos del control del dolor en los animales de compañía. En: Hellebrekers LJ. *Manejo del dolor en medicina veterinaria. Un enfoque práctico para el control del dolor en pequeños animales, especies exóticas y equinos*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2002. p.7-26.
- Rollin BE. Some conceptual and ethical concerns about current views of pain. *Pain Forum* 1999; 8:78-83.
- Rollin BE. The Ethics of Pain Management. En: Gaynor JS, Muir WW. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>nd</sup> ed. St. Louis, Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009. p.2-12.
- Sarmiento JJ. Aspectos éticos del dolor y del sufrimiento. En: Cadavid AM, Estupiñán JR, Vargas JJ, eds. *Dolor y cuidados paliativos*. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB; 2005. p.5-7.
- Smith JA. A question of pain in invertebrates. *ILAR J* 1991; 33:25-32.
- Sneddon LU. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Res Rev* 2004; 46:123-30.

Thalmann O, Shapiro B, Cui P, Schuenemann VJ, Sawyer SK, Greenfield DL. Complete Mitochondrial Genomes of Ancient Canids Suggest a European Origin of Domestic Dogs. *Science* 2013; 342(6160):871-4.

Toscani F. Is Palliation “Medicine”? Ethical and Epistemological Problems. *J Palliat Care* 1991; 7(3): 33-9.

Zúñiga JM, Tur Marí JA, Milocco SN, Piñeiro R. *Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal*. Madrid, España: Mc Graw-Hill/Interamericana de España; 2001.

### 3. Morfología y función de las vías nerviosas nociceptivas

El dolor no es nocicepción sino la experiencia consciente de la nocicepción.

*William W. Muir III*

#### Introducción

El dolor es una percepción no cuantificable, altamente subjetiva y desagradable, que genera respuestas de alarma y protección del organismo, consistentes en acciones reflejas, acciones motoras voluntarias y recordables, acciones vegetativas y acciones conductuales o de comportamiento. La percepción del dolor está condicionada por múltiples factores de tipo afectivo, emocional y motivacional.

Aunque de forma genérica la literatura especializada suele referirse a “vías de dolor”, este concepto, a la luz de las líneas precedentes, resulta inexacto. La sensación dolorosa final que es percibida por el sujeto, es producto de la acción ejercida por estímulos nociceptivos (noxa: lesión o daño) sobre receptores especializados denominados nociceptores, que se comunican con el Sistema Nervioso Central (SNC) a través de vías nociceptivas. La información nociceptiva es llevada por dichas vías, de manera simultánea, en dos direcciones: hacia las motoneuronas de los músculos flexores, en donde se producen respuestas reflejas, y en dirección hacia el encéfalo, para generar respuestas orgánicas diversas, incluyendo las afectivas y comportamentales.

Dado que las vías ascendentes y descendentes del SNC, aun hoy, con los adelantos científicos y tecnológicos alcanzados, no se pueden visualizar totalmente de manera directa, un enfoque funcional para su estudio facilita la comprensión de su morfología. De hecho, el conocimiento alcanzado hasta hoy sobre sus trayectorias se ha basado, las más de las veces, en datos obtenidos de enfermedades que revelan déficits observables en la

clínica y en intervenciones de corte fisiológico experimental. Este enfoque, que también es fundamental para el abordaje de la patología y la farmacología, será aplicado en el presente capítulo, con el propósito de entregar al lector los fundamentos que le permitan entender cómo llegan los estímulos nociceptivos al SNC y cómo emergen desde allí las respuestas efectoras correspondientes.

### Componentes funcionales de las señales sensitivas y motoras

Los nervios periféricos son las estructuras encargadas de conectar los receptores sensitivos y los efectores con el SNC, constituido por la médula espinal, el tronco encefálico y los hemisferios cerebrales. El conjunto formado por un centro nervioso específico y las vías que lo unen a sus respectivas terminaciones receptoras o efectoras, se denomina *componente funcional*.

Dependiendo del tipo de información que circula en ambos sentidos entre los centros nerviosos y las diferentes vías, se pueden definir cuatro grupos de *componentes funcionales*:

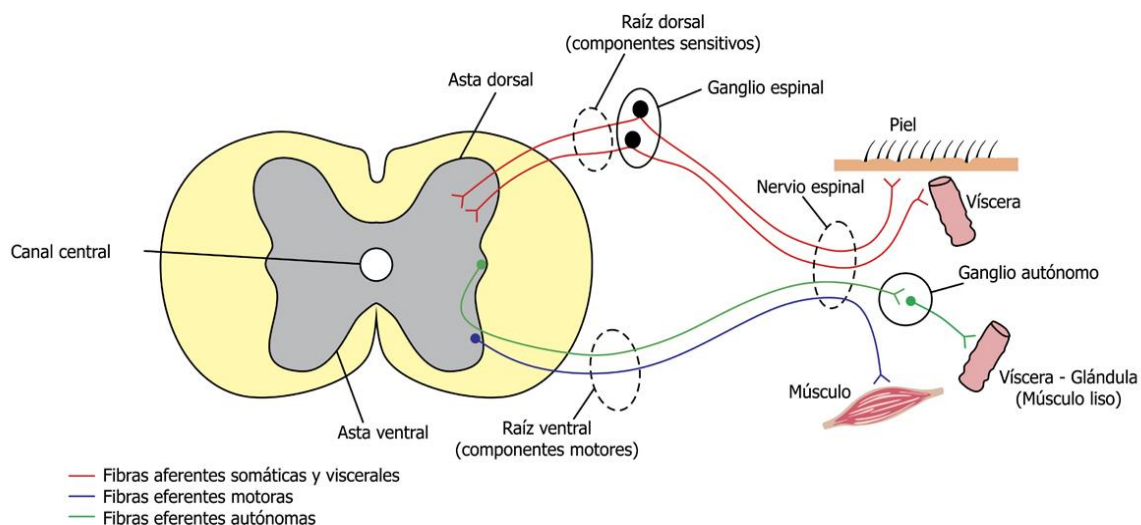
1. *Componentes somatoaférentes o sensitivos somáticos*: se encargan de transportar al SNC sensaciones exteroceptivas que tienen origen en la superficie corporal, y sensaciones propioceptivas provenientes del aparato locomotor, a través de terminaciones localizadas en tendones, músculos y articulaciones. En la práctica clínica se suele referir a ellas como sensibilidad superficial y sensibilidad profunda, respectivamente, constituyendo en conjunto la sensibilidad somática general. Estos componentes también transportan las sensaciones somáticas especiales de equilibrio, audición y visión.
2. *Componentes somatoeferentes o motores somáticos*: conducen los impulsos desde los centros nerviosos hasta los músculos voluntarios responsables de las respuestas.
3. *Componentes visceroaferentes o sensitivos viscerales*: llevan los impulsos desde las vísceras hasta el SNC, fenómeno conocido como sensibilidad visceral general, en contraste con la llamada sensibilidad visceral especial, que se origina en los receptores gustativos ubicados en la lengua, y los receptores olfativos localizados en la nariz.
4. *Componentes visceroeferentes o motores viscerales*: se encargan de conducir los impulsos desde los centros nerviosos: a) hasta las glándulas o músculos involuntarios viscerales, a través de fibras motoras viscerales generales, y b) hasta la musculatura voluntaria de origen branquial, a través de fibras motoras viscerales

especiales. Se debe recordar que en los vertebrados superiores, durante el periodo embrionario, los arcos branquiales dan origen a estructuras ubicadas en el cuello y en el oído.

En la literatura especializada, algunos autores suelen excluir de la clasificación precedente, a los sentidos del olfato y la visión, argumentando que, de manera estricta, los nervios olfatorio y óptico deberían ser considerados como tractos nerviosos encefálicos, que no responden al modelo típico de un nervio periférico.

### Los nervios periféricos

Los nervios periféricos se agrupan en espinales o craneales, dependiendo de su origen en la médula espinal, o en el encéfalo, respectivamente. Los nervios espinales contienen los cuatro tipos de fibras constitutivas de los componentes funcionales ya descritos, y se localizan a lo largo y por fuera de la columna vertebral. Los dos componentes sensitivos (*somatoaférentes* y *visceroaférentes*) ingresan a la médula espinal por sus raíces dorsales, en donde se halla un ganglio que contiene cuerpos de neuronas pseudomonopolares. Los dos componentes motores (*somatoeferentes* y *visceroeferentes*) salen de la médula espinal por sus raíces ventrales. Una vez emergen, a través de los forámenes vertebrales, ambas raíces confluyen y se fusionan conformando un nervio mixto (Fig.1).



**Figura 1.** Nervio espinal. Por la raíz dorsal ingresan las fibras sensitivas (aférentes). Por la raíz ventral emergen las fibras motoras (eferentes). Estas fibras se reúnen formando un nervio espinal que atraviesa el agujero intervertebral.

De otro lado, y con base en sus componentes funcionales, los nervios craneales se pueden dividir en tres agrupaciones, a saber:

*Nervios somatosensitivos especiales:* de naturaleza exclusivamente aferente, están asociados a receptores muy especializados ubicados en la cabeza. Son ellos los nervios olfatorio (I par craneal), óptico (II par craneal) y vestibulococlear (VIII par craneal).

*Nervios branquiales:* su origen embriológico se ubica en estructuras relacionadas con el aparato branquial. Este grupo incluye los nervios trigémino (V par craneal), facial (VII par craneal), glossofaríngeo (IX par craneal), vago (X par craneal) y accesorio (XI par craneal). Exceptuando al nervio accesorio, los demás nervios tienen ganglios, por lo cual se consideran homotípicos de las raíces dorsales de los nervios espinales. Además de las fibras sensitivas viscerales y somáticas, estos nervios tienen fibras visceromotoras, que inervan fibras musculares estriadas voluntarias, ubicadas en las vísceras y cuyo origen es branquial, como ocurre en la faringe y el esófago.

*Nervios somatomotores:* guardan homotipia con las raíces ventrales de los nervios espinales y se componen de fibras motoras somáticas que inervan músculos estriados voluntarios. No hay en ellos fibras sensitivas. Esta agrupación incluye a los nervios oculomotor (III par craneal), troclear (IV par craneal), abducens (VI par craneal) e hipogloso (XII par craneal).

### **Fibras nerviosas y su clasificación**

Las fibras nerviosas están constituidas por axones, llamados también cilindroejes, y están ubicadas tanto en el SNC, en donde se agrupan para formar tractos o fascículos, como en el Sistema Nervioso Periférico (SNP), donde su agrupamiento da origen a nervios.

La sustancia gris del SNC se caracteriza por la presencia de un gran número de fibras desnudas o amielínicas. La sustancia blanca del SNC posee fibras recubiertas por mielina que se produce en prolongaciones de los oligodendrocitos.

Los nervios periféricos también pueden tener mielina proveniente de prolongaciones de los neurolemocitos. Recordemos que éstos y los oligodendrocitos hacen parte de la neuroglia, grupo celular no excitable que cumple importantes funciones en el sistema nervioso, especialmente de carácter trófico, de sostén, de defensa e intercambio de sustancias.

Las fibras nerviosas se pueden clasificar a la luz de varios criterios, entre los cuales están:

*El sentido en el cual se dirigen los impulsos nerviosos:* permite hablar de fibras aferentes o eferentes, si el impulso se dirige hacia o desde el SNC, respectivamente. Este criterio ya fue utilizado en este texto al abordar los componentes funcionales de las señales sensitivas y motoras.

*La ubicación en la sinapsis:* según esta ubicación, se puede hablar de fibras presinápticas o postsinápticas.

*El diámetro de la fibra:* criterio denominado Sistema Histológico, fue establecido por Alan Lloyd Hodgkin (1938). Permite relacionar el grosor de la fibra con las velocidades de conducción de los impulsos. Las fibras más gruesas transmiten los impulsos a una mayor velocidad.

*La velocidad de conducción:* se denomina Sistema Electrofisiológico y fue inventado por Joseph Erlanger y Herbert S. Gasser (1943). A partir de manipulaciones electrofisiológicas se mide la velocidad de conducción de los impulsos en las fibras.

*La presencia o no de cubierta de mielina:* tal como hemos visto, las fibras nerviosas pueden ser mielinizadas o amielínicas. Considerando fibras nerviosas de igual diámetro, las fibras mielinizadas conducen los impulsos a mayor velocidad que las amielínicas.

Los criterios de velocidad y diámetro de la fibra que dan origen a los *sistemas electrofisiológico e histológico*, respectivamente, son los más utilizados para clasificar las fibras nerviosas, con la ventaja de guardar un alto nivel de equivalencia u homología entre ellos, como se puede observar en la Tabla 1.

### *Sistema electrofisiológico*

Se utiliza para clasificar fibras sensitivas (aferentes) y motoras (eferentes), y se divide en tres tipos, así:

*Tipo A:* formadas por axones mielinizados originados en raíces dorsales y ventrales que se subdividen, a su vez, en  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , con velocidades de conducción decrecientes en el orden mencionado y cuyos valores se pueden ver en la Tabla 1. Las fibras  $A\alpha$  transmiten información propioceptiva y cinestésica; las fibras  $A\beta$  información sobre presión, tacto y propiocepción; las fibras  $A\delta$  conducen información nociceptiva, térmica y táctil.

*Tipo B:* integradas por axones eferentes autónomos preganglionares con diámetros entre 3 y 16 micras.

*Tipo C:* formadas por axones amielínicos de diámetro pequeño, localizados en algunas raíces dorsales y en fibras simpáticas postganglionares. Son las más lentas de los tres tipos de fibras que conforman el sistema electrofisiológico (Tabla 1). Transmiten información nociceptiva, térmica y táctil.

Sistema histológico	Sistema electrofisiológico	Diámetro (micras)	Velocidad de conducción (m/seg)	Función
<b>Grupo IA y IB</b>	Grupo A $\alpha$	12 - 20	71 - 120	Propiocepción, cinestesia, (huso muscular, órgano tendinoso de Golgi).
<b>Grupo II</b>	Grupo A $\beta$	7 - 11	31 - 70	Tacto, presión, propiocepción, dolor ante estímulos mecánicos muy intensos.
<b>Grupo III</b>	Grupo A $\delta$	2 - 6	6 - 30	Temperatura, tacto, nocicepción (dolor punzante).
<b>Grupo IV</b>	Grupo C	0.5 - 1.5	< 2.5	Temperatura, tacto burdo, nocicepción (dolor continuo), prurito.

**Tabla 1.** Equivalencia de los sistemas de clasificación de las fibras nerviosas (ver explicación en el título “Fibras nerviosas y su clasificación”)

### *Sistema histológico*

Se utiliza para clasificar fibras exclusivamente sensitivas y se divide en cuatro tipos, así:

*Tipo IA:* son las más rápidas, provienen de las terminaciones primarias de los husos musculares y guardan homología con las fibras A $\alpha$  de la clasificación del sistema electrofisiológico.

*Tipo IB:* son más lentas que las anteriores, tienen su origen en los órganos tendinosos de Golgi y también son equivalentes en gran medida a las fibras A $\alpha$  del sistema electrofisiológico.

*Tipo II:* proceden de receptores táctiles cutáneos, que se caracterizan por tener una elevada capacidad de discriminación (tacto epicrítico), y de las terminaciones secundarias de los husos musculares. Guardan gran homología con las fibras A $\beta$  y A $\gamma$  del sistema electrofisiológico.

*Tipo III:* conducen información sensitiva de temperatura, tacto burdo y dolor punzante. Equivalen a las fibras A $\gamma$  y A $\delta$  del sistema electrofisiológico.

*Tipo IV:* corresponden a las fibras C del sistema electrofisiológico y conducen sensaciones de dolor continuo, prurito, temperatura y tacto burdo.

Con base en estas clasificaciones, podemos concluir que la información nociceptiva proveniente del medio interno y/o externo, es transmitida al SNC por fibras nerviosas A $\delta$  y C. Las aferencias relacionadas con la percepción del dolor son parte de los sistemas sensitivos del organismo y del esquema general de funcionamiento del sistema nervioso, en el cual se pueden identificar básicamente procesos de entrada, elaboración, salida y memorización de información.

### **Niveles funcionales de los sistemas sensitivos**

La vía sensorial primaria está constituida, básicamente, por una cadena de tres neuronas. Una primera neurona que lleva impulsos desde la periferia (medio interno o externo) hasta la médula espinal o el tronco encefálico, en donde hace sinapsis con una segunda neurona, cuyos axones alcanzan una tercera neurona, localizada en el tálamo, que a su vez se comunica con neuronas localizadas en la corteza cerebral. Adicionalmente existen vías que conectan la tercera neurona con el cerebelo, encargadas de llevar información para la coordinación de respuestas motoras.

La comprensión de los procesos nociceptivos se basa en el entendimiento previo de los niveles en los cuales ocurren los fenómenos sensitivos en general. Dichos niveles están relacionados con el concepto de vía sensorial primaria, ya comentado, y son: *nivel del receptor, nivel del circuito y nivel de la percepción.*

#### ***Nivel del receptor***

Corresponde a los fenómenos que acontecen en los receptores sensoriales, cualquiera sea su categoría o ubicación en el organismo.

Recordemos que, anteriormente, los criterios básicos para la clasificación de los receptores eran dos: el primero se basaba en el tipo de sensación que se generaba por su estimulación, lo cual daba origen a los cinco sentidos clásicos (vista, oído, olfato, gusto y tacto) y el segundo se basaba en la localización del origen del estímulo, lo que permitía diferenciarlos como exteroceptores (piel, mucosas), interoceptores (vísceras), teleceptores (vista, olfato) y propioceptores (músculos, tendones y articulaciones). No obstante, esta clasificación resultaba incompleta y ambigua.

Actualmente, la clasificación funcional de los receptores se realiza en atención a la naturaleza física del estímulo que es adecuado para su activación o perturbación. Los receptores entonces se pueden categorizar como: mecanorreceptores, termorreceptores, nociceptores, quimiorreceptores y receptores electromagnéticos (que también se suelen llamar electrorreceptores).

Lo primero que ocurre en un receptor cuando es estimulado por una forma de energía a la cual es sensible, es la conversión de dicha energía en señales eléctricas, en un proceso denominado *transducción*, mediante el cual la energía del estímulo produce cambios en la permeabilidad de la membrana del receptor, que perturban su potencial de reposo y originan potenciales de acción que se propagan hasta alcanzar el SNC. Los procesos de transducción y transmisión de las señales nerviosas serán abordados con mayor profundidad en el capítulo de fisiología y fisiopatología del dolor.

Anatómicamente, los receptores se pueden dividir en terminaciones nerviosas sensitivas y neuroepitelios. Estos últimos hacen parte de vías sensitivas muy especializadas como son la óptica, la olfatoria, la auditiva, la vestibular y la gustativa.

Con base en su estructura anatómica, las terminaciones nerviosas sensitivas se pueden clasificar en:

- a. *Terminaciones nerviosas libres*: carecen de estructuras acompañantes que las encapsulen. Están presentes en los nociceptores y en los discos táctiles.
- b. *Terminaciones nerviosas encapsuladas*: presentan estructuras que encapsulan las fibras nerviosas terminales y se encuentran en mecanorreceptores ubicados en dermis, subdermis, vasos sanguíneos y peritoneo, lo mismo que en receptores térmicos y en corpúsculos genitales, especializados en captar información sensitiva en estos órganos.
- c. *Terminaciones nerviosas de estructuras complejas y especializadas*: hacen parte de las vías sensitivas que se originan en el huso muscular y el órgano tendinoso de Golgi, y actúan como mecanorreceptores encargados de captar la longitud y la tensión muscular, respectivamente.

### *Nociceptores y fibras nociceptivas*

Como se desprende de la anterior clasificación, los receptores especializados en la detección de estímulos nocivos están constituidos por terminaciones nerviosas libres, que se disponen de forma muy ramificada formando plexos en la piel, los músculos, las articulaciones y las diferentes vísceras.

En la piel, los nociceptores se pueden categorizar en tres grupos, dependiendo de la modalidad sensorial que pueden captar, así:

- a. *Mecanonociceptores*: se caracterizan por responder a estímulos mecánicos muy intensos, que dañan o amenazan dañar los tejidos, como apretar, pinchar o pellizcar. Pueden ser fibras mielinizadas tipo A $\delta$  o fibras amielínicas tipo C. Estos receptores también responden a estímulos térmicos repetitivos.
- b. *Mecanotermonociceptores*: son terminaciones libres de fibras A $\delta$  que responden a temperaturas menores de 10°C y mayores de 45°C. Estas fibras también responden a estímulos mecánicos de alta intensidad, lo cual determina su nombre.
- c. *Nociceptores polimodales*: responden a estímulos térmicos, mecánicos y químicos. En los animales domésticos, entre el 60 y el 90% de estos receptores son fibras terminales tipo C, que se caracterizan por tener un umbral alto para la excitación. La activación de las fibras C es responsable del dolor secundario de comienzo lento, que ocurre después de la lesión inicial y que en humanos se describe como una sensación de quemazón.

En general, las fibras nerviosas A $\delta$  descargan potenciales de acción a frecuencias más altas que las fibras C, proporcionando información más discriminativa al SNC.

Al parecer, los estímulos nocivos que actúan sobre estructuras profundas como músculos, tendones, articulaciones, fascias y ligamentos, son captados por nociceptores similares a los cutáneos. Estas fibras pueden ser estimuladas por las actividades muscular, vascular y respiratoria asociadas al ejercicio.

La información nociceptiva en las vísceras es transmitida por fibras A $\delta$  y C, las cuales son escasas. En la mucosa endotraqueal y endobronquial, la estimulación química o mecánica de fibras A $\delta$  que viajan con el nervio vago, produce sensaciones de disnea, compresión torácica y quemazón. El dolor asociado al edema y al embolismo pulmonar se produce por el estímulo de nociceptores yuxtapulmonares que envían información a través de fibras vagales tipo C. El dolor típico percibido en la angina de pecho que acompaña al infarto del miocardio es producido por la activación de receptores polimodales que envían información a través de fibras simpáticas, en tanto que el dolor percibido en el sistema digestivo se origina en mecanonociceptores de las paredes viscerales que envían información a través de fibras A $\delta$  y C que acompañan a las fibras simpáticas de los nervios espláncnicos. Los mecanonociceptores del tubo digestivo son especialmente sensibles a la tracción y a la distensión, por lo cual se estimulan notablemente cuando ocurren espasmos de la musculatura lisa visceral, fenómeno que se manifiesta en forma de cólico.

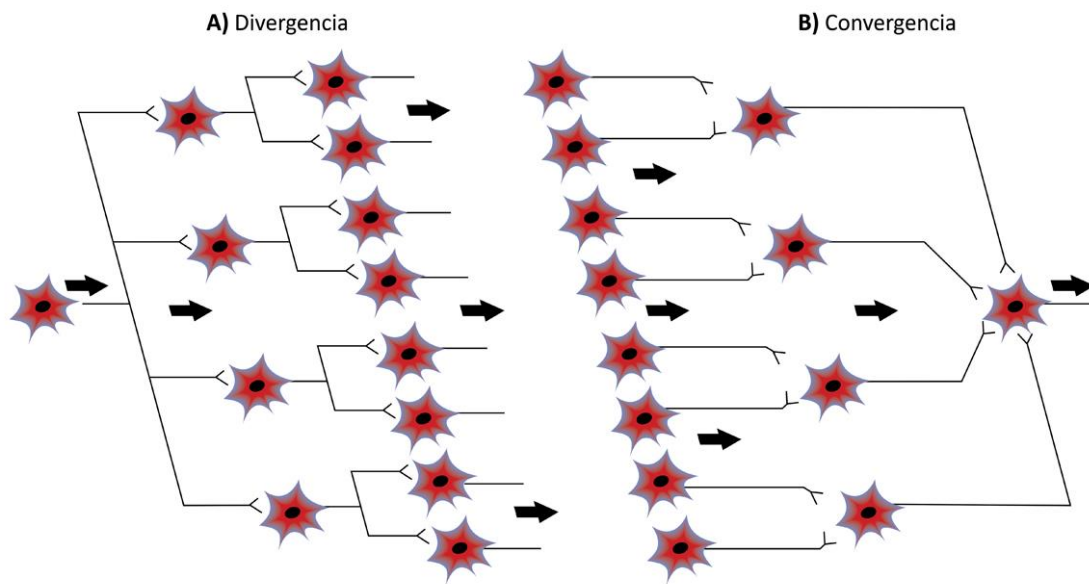
### *Campos receptivos de los nociceptores*

De forma general, se define el campo receptivo periférico como el área de la piel inervada por una fibra nerviosa aferente. Mediante estudios histológicos, se ha demostrado que existen en promedio unas 200 terminaciones nerviosas libres por cada centímetro cuadrado de piel, y que los campos receptivos son pequeños en la cara y la cabeza (1 a 2 mm<sup>2</sup>) y más grandes en el resto de la superficie corporal. Los campos receptivos de los nociceptores de las fibras A $\delta$  son generalmente más grandes que los de las fibras C y además existe una gran sobreposición entre los campos de ambos tipos de fibras.

Comparadas con las fibras aferentes cutáneas, las fibras aferentes nociceptivas de las vísceras torácicas y abdominales son escasas y representan menos del 10% de las entradas sensitivas a la médula espinal. La naturaleza difusa de las sensaciones de dolor en las vísceras se explica en este último hecho, dado que un número pequeño de fibras aferentes suele inervar áreas muy extensas. La capacidad de discriminación aumenta en proporción directa con el número de campos receptivos. En la práctica clínica se utiliza el término dermatoma para referirse a una zona de la piel inervada por fibras nerviosas aferentes derivadas de la misma raíz dorsal. La sobreposición de dermatomas adyacentes minimiza los déficits que ocurren cuando se producen daños en las raíces dorsales de la médula espinal.

### *Nivel del circuito*

La información que llega al SNC proveniente de los receptores, es procesada e integrada a través de circuitos que permiten el flujo de información entre diferentes núcleos nerviosos. Para ello, los sistemas sensitivos utilizan mecanismos como la *divergencia*, mediante el cual una célula nerviosa ramifica sus axones para hacer sinapsis con más de una neurona, llevando información a una mayor área; o la *convergencia*, que consiste en la confluencia de varios axones hacia una misma neurona, produciendo focalización de la información (Fig.2).



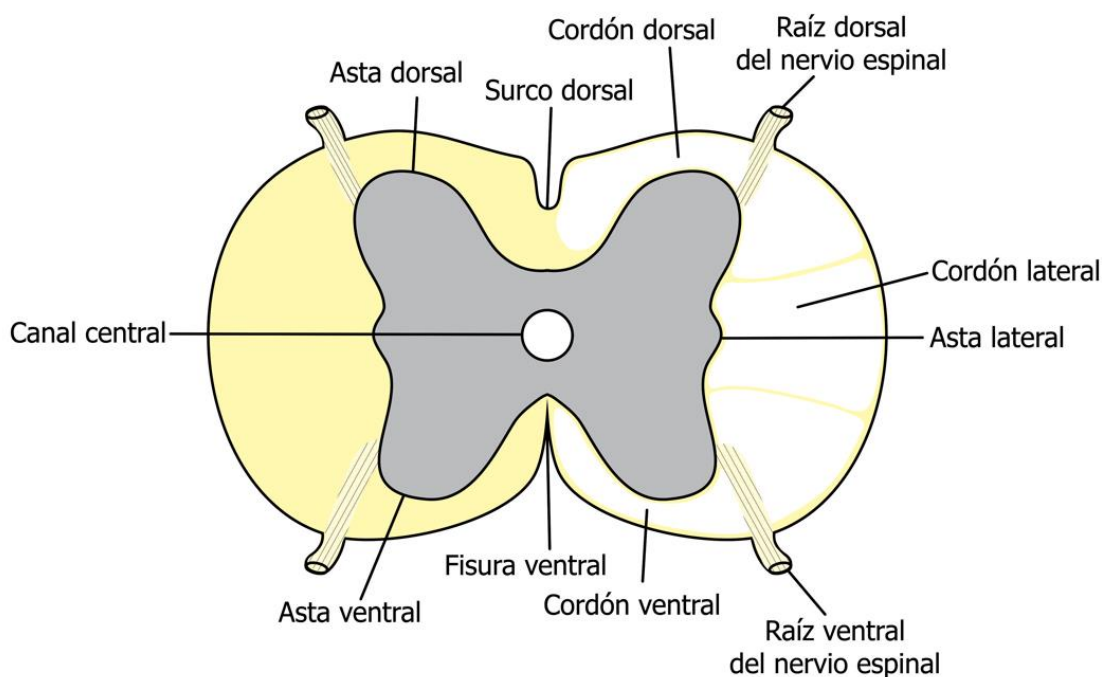
**Figura 2.** Divergencia y convergencia de fibras nerviosas. A) Divergencia de fibras nerviosas. Una neurona ramifica sus axones para hacer sinapsis con más de una neurona, llevando información a una mayor área. B) Convergencia de fibras nerviosas. Confluencia de varios axones hacia una misma neurona, produciendo focalización de la información hacia un área más restringida, posiblemente especializada en una función (por ejemplo, áreas de la corteza somatosensorial).

### *Núcleos nerviosos, vías sensitivas y proyección de las fibras nerviosas*

Dado que los circuitos sensitivos del SNC están constituidos por cadenas de núcleos y vías específicas interconectadas a través de sinapsis, es pertinente tener la suficiente claridad sobre su ubicación (en el caso de los núcleos), y sus trayectorias y proyecciones (en el caso de las vías), para comprender cabalmente cómo se generan las diferentes respuestas del organismo a los estímulos tanto generales como nociceptivos. Para el efecto, a continuación abordaremos la organización funcional de la médula espinal, el tallo encefálico y el tálamo. La organización funcional de la corteza cerebral será tratada con mayor detalle en el *nivel de percepción*.

### *Médula espinal*

Recordemos que la médula espinal está contenida en el canal que forman las vértebras y es posible diferenciar en su estructura áreas de materia gris, que se organizan en dos cuernos dorsales, dos cuernos ventrales y una porción intermedia; y áreas de materia blanca, que se disponen en tres cordones o funículos pareados bilaterales, que envían información hacia y desde el cerebro: cordones dorsales, laterales y ventrales (Fig.3).



**Figura 3.** Cordones o funículos blancos de la médula espinal. Reciben el adjetivo de blancos por el predominio de axones mielinizados. Se ubican a ambos lados de la médula espinal y se comunican con regiones supramedulares.

Por las raíces dorsales entran las fibras de neuronas sensitivas, cuyos cuerpos celulares forman un ganglio nervioso en el interior del canal vertebral. A través de las raíces ventrales salen hacia la periferia las fibras de tipo motor (Fig.3). Los cuerpos de las neuronas que forman el ganglio de la raíz dorsal producen neurotransmisores que son importantes en la transmisión de señales y en el mantenimiento de las células nerviosas.

*Materia gris de la médula espinal*

Con base en la presencia de grupos de neuronas que tienen funciones similares, la materia gris de la médula espinal se divide en 10 láminas (Fig.4). Esta disposición laminar, en la cual ocurren procesos de interacción entre las neuronas de las diferentes láminas, permite que, además de su papel como estación de relevo de información entre la periferia y los centros superiores, la médula espinal ejerza funciones de integración y control muy importantes, capaces inclusive de modificar los mensajes nociceptivos provenientes de los medios interno o externo.

En la materia gris de la médula espinal se pueden diferenciar dos grupos grandes de neuronas: el primero, conformado por aquellas que procesan información nociceptiva muy específica, de umbral alto y campos receptivos pequeños; el segundo, constituido por neuronas que procesan información de alto y bajo umbral, actúan como nociceptores inespecíficos y tienen campos receptivos grandes, a las cuales se les denomina *neuronas de rango dinámico amplio* (WDR: Wide Dynamic Range).

La información nociceptiva que llega al cuerno dorsal, principalmente a través de fibras A $\delta$  y C, produce liberación de aminoácidos excitatorios como glutamato y aspartato, y neuropéptidos moduladores como sustancia P (SP), somatostatina, neurocinina (NK), colecistocinina (CCC) y péptido intestinal vasoactivo (PIV) que actúan sobre neuronas postsinápticas.

Algunos aspectos importantes de la compleja organización funcional de las láminas que constituyen la materia gris, son:

Las láminas I a VI constituyen el cuerno dorsal de la materia gris, la lámina VII constituye la zona intermedia y las láminas VIII y IX constituyen el cuerno ventral. Estas láminas se extienden a todo lo largo del cordón espinal y se funden cranealmente en la médula oblonga. La lámina X se ubica rodeando el canal central de la médula espinal (Fig.4).

Como regla general, respecto de las láminas que constituyen la materia gris de la médula espinal, se observa que las fibras filogenéticamente más antiguas hacen sinapsis en las láminas más superficiales del cuerno dorsal, y que las sensaciones más primitivas son controladas por un mayor número de láminas que las sensaciones más evolucionadas.

*Lámina I:* es la más superficial de todas las capas, por lo cual se le denomina *capa marginal*. Contiene neuronas nociceptivas específicas, neuronas WDR y neuronas de proyección. Es un centro importante de relevo de información nociceptiva y térmica, y recibe la mayoría de sus entradas desde fibras simpáticas A $\delta$  y C originadas en la piel, músculo esquelético, articulaciones, vísceras y estructuras trigeminales.

*Lámina II:* recibe también el nombre de *sustancia gelatinosa*. Está dividida en dos capas, una externa y una interna, que reciben información sensitiva proveniente de nociceptores cutáneos, principalmente a través de fibras C y de fibras A $\delta$  delgadas y mielinizadas, que se proyectan a la lámina I. Esta lámina contiene neuronas WDR, casi todas las cuales son interneuronas, lo que sugiere su

importancia en la modulación de la transmisión sináptica. El árbol dendrítico de las denominadas “neuronas en tallo” de esta lámina se comunica de manera muy eficiente con las láminas III y IV. A esta lámina llegan pocas fibras aferentes viscerales. En las láminas II y III está ubicado el mayor número de neuronas del *sistema somatosensorial*.

*Lámina III:* en ella se produce una importante integración de información sensitiva, que llega a través de fibras A $\beta$ , con información descendente proveniente del cerebro, para producir respuestas adecuadas a los estímulos. Hay además neuronas que proyectan información al cerebro.

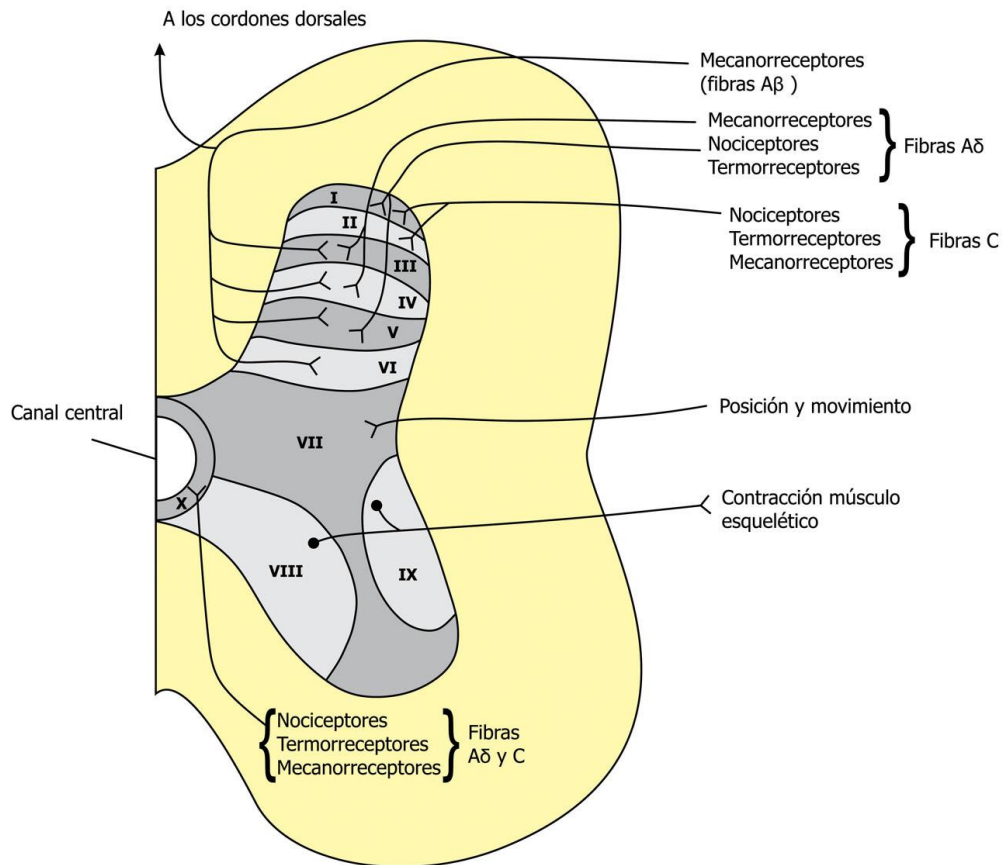
*Lámina IV:* a ella llega información sensitiva a través de fibras A $\beta$  de diámetro grande, captada por mecanorreceptores cutáneos de umbral bajo (alta sensibilidad) que responden a estímulos táctiles y térmicos inocuos. También recibe información proveniente de piel, músculo y vísceras a través fibras A $\delta$  y C de diámetro pequeño, lo mismo que fibras inhibitorias de las láminas II y III.

*Lámina V:* está constituida principalmente por neuronas WDR que reciben información de fibras A $\beta$  y fibras simpáticas A $\delta$  y C y hacen sinapsis con neuronas cuyos axones se proyectan hacia el cerebro. Estas neuronas responden a estímulos nociceptivos e inocuos.

*Lámina VI:* en ella se concentra el control espinal de la tensión y la longitud de los músculos esqueléticos, pues en su parte medial recibe fibras del grupo II o tipo A $\beta$  con información proveniente de los husos neuromusculares, y a su parte lateral llegan fibras IB o tipo A $\alpha$  procedentes de los órganos tendinosos de Golgi.

*Láminas VII, VIII y IX:* contienen interneuronas que regulan la contracción del músculo esquelético y el movimiento de las extremidades.

*Lámina X:* recibe información sensitiva similar a la recibida por las láminas I y II.



**Figura 4.** Láminas de la materia gris medular, con sus respectivas entradas sensitivas y salidas motoras. Se observan las relaciones que tienen las diferentes fibras sensitivas y motoras con dichas láminas. Nótese que las vías nociceptivas están relacionadas con las láminas I, II, V y X.

Parte de la información sensitiva que llega al cuerno dorsal de la materia gris de la médula espinal, a través de fibras radicales provenientes de los ganglios espinales, es vehiculizada por dos fascículos que se diferencian claramente: el *fascículo grácil* y el *cuneiforme*, ambos localizados en el cordón o funículo dorsal (*vía lemniscal o de las columnas dorsales*) (Fig.4). Estos fascículos contienen fibras mielínicas gruesas tipo A $\alpha$  y A $\beta$  que llevan información propioceptiva, cinestésica y de tacto epicrítico captada en receptores somáticos encapsulados.

De otro lado, la sensibilidad térmica, dolorosa, y de tacto burdo y presión burda (sensibilidad protopática), llega al cuerno dorsal a través de fibras delgadas escasamente mielinizadas o amielínicas, tipo A $\delta$  y C, que transmiten impulsos originados en receptores

con terminaciones nerviosas libres. En este caso, la neurona sensitiva primaria es más pequeña que la que da origen a los fascículos grácil y cuneiforme, y se localiza en posición más periférica en el ganglio espinal. Dicha neurona hace sinapsis con neuronas de segundo orden, cuyos axones cruzan la línea media para llegar a la sustancia blanca en el cuadrante ventrolateral de la médula espinal, y de allí al tálamo. A esta vía se le conoce como *espinotalámica*.

A modo de resumen general, respecto de la forma como se organiza funcionalmente la materia gris de la médula espinal, podemos decir que el cuerno dorsal está constituido por neuronas de proyección, neuronas propioespinales e interneuronas, que envían información sensitiva al cerebro y activan sistemas descendentes, encargados de controlar la sensibilidad de las neuronas del asta dorsal a los impulsos excitatorios e inhibitorios.

Las neuronas propioespinales transfieren información sensitiva de un segmento de la médula espinal al siguiente, y finalmente al cerebro, a través de los fascículos propios (*fascículos espinoespinales o vía intrínseca*). Las interneuronas, además de modular información sensitiva, la transmiten a corta distancia dentro de la médula espinal.

Por otra parte, se observa que la información no nociceptiva conducida por fibras A $\beta$  llega principalmente a las láminas III y IV del asta dorsal, mientras que la información nociceptiva llega a las láminas I, II, V y X, donde predominan neuronas nociceptivas específicas de umbral alto.

Las neuronas WDR reciben entradas de fibras A $\beta$ , A $\delta$  y C. La mayoría están localizadas en la lámina V y unas pocas en las láminas I y II. Estas neuronas se caracterizan por responder a estímulos tanto inocuos como nocivos y codificar, de forma precisa, la intensidad de los estímulos.

En sus funciones sensitivas, la médula espinal se constituye en un centro homeostático que produce un balance entre las entradas nerviosas periféricas y las salidas excitatorias e inhibitorias que descienden desde el cerebro, y que en el caso del dolor modifican la respuesta integral al proceso nociceptivo.

Finalmente, el cuerno ventral está conformado por interneuronas y neuronas motoras que ejercen control sobre la actividad de los músculos esqueléticos, en tanto que la parte lateral de la zona intermedia, que forma el asta lateral, contiene neuronas preganglionares del SNA, encargadas de controlar las funciones viscerales.

### *Materia blanca de la médula espinal*

Como se mencionó, las fibras nerviosas que constituyen la materia blanca se disponen en cordones pareados y bilaterales para llevar información hacia y desde el encéfalo. Su disposición es:

*Cordones dorsales:* localizados dorsalmente respecto del cuerno dorsal, envían información sensitiva somática hacia el bulbo raquídeo.

*Cordones laterales:* ubicados lateralmente a la materia gris, contienen fibras nerviosas sensitivas, motoras y autónomas que se conectan con el cerebro.

*Cordones ventrales:* ubicados ventralmente respecto de los cuernos ventrales, están compuestos principalmente por neuronas descendentes del cerebro que controlan los músculos esqueléticos.

### *Sensibilidad, dolor y tronco encefálico*

Además de los circuitos descritos que comunican diferentes segmentos de la médula espinal, entre ellos y con porciones superiores del encéfalo, existen también circuitos que comunican los nervios craneales con porciones encefálicas supramedulares localizadas en el tronco encefálico, en donde núcleos nerviosos especializados reciben información proveniente de la cabeza, las vísceras y el aparato locomotor. Dichos núcleos, y sus principales funciones sensitivas, son:

*Núcleos grácil y cuneiforme medial:* reciben información cinestésica y táctil altamente discriminativa o epicrítica, proveniente del aparato locomotor, a través de fibras tipo A $\alpha$  y A $\beta$ . Las neuronas que constituyen estos núcleos, a su vez, proyectan sus fibras hacia el tálamo.

*Núcleo cuneiforme lateral:* a este núcleo llega información similar a la que reciben los núcleos grácil y cuneiforme medial, pero sus proyecciones se dirigen hacia el cerebelo, en donde se producen fenómenos de integración, de suma importancia para la coordinación de las respuestas motoras.

*Núcleo solitario:* localizado en la porción dorso medial de la médula oblonga, recibe información sensitiva visceral general, a través de fibras que viajan con los nervios glossofaríngeo (IX par craneal) y vago (X par craneal). El nervio glossofaríngeo lleva información proveniente de la parte posterior de la lengua, de la mucosa faríngea y de la mucosa de la trompa auditiva, lo mismo que información sobre presión hidrostática

captada por barorreceptores ubicados en los senos carotideos. El nervio vago vehiculiza información táctil, térmica y nociceptiva de los sistemas circulatorio, respiratorio y digestivo. Al *núcleo solitario* llegan también fibras sensitivas especiales con información gustativa recogida en los dos tercios anteriores de la lengua, a través de la cuerda del tímpano (rama del nervio facial o VII par craneal) y del tercio posterior de la lengua a través del nervio glossofaríngeo.

*Núcleos del complejo trigeminal sensitivo:* el complejo trigeminal sensitivo está conformado por tres núcleos: 1) el núcleo del tracto espinal, que recibe información nociceptiva y térmica a través de los nervios trigémino, facial y vago; 2) el núcleo sensitivo pontino, relacionado con información de tacto fino y presión; 3) el núcleo mesencefálico, al cual llega información propioceptiva de los músculos faciales, masticatorios y extrínsecos del globo ocular. Su relación con los músculos masticatorios es fundamental para el control de la fuerza de la mordida.

*Núcleos cocleares y vestibulares:* se conectan con las ramas coclear y vestibular del nervio vestibulococlear, respectivamente, para recibir información somática procedente de receptores auditivos y del aparato vestibular.

#### *Vías sensitivas y dolor*

En el SNC la información está sometida a procesos complejos de tránsito, procesamiento e integración entre núcleos nerviosos interconectados. Ubicados en los cordones dorsal, ventral y lateral de la médula espinal, que ya hemos comentado, se hallan axones sensitivos constituyendo vías por las cuales discurre la información aferente hacia núcleos ubicados en diferentes centros nerviosos supramedulares (tronco encefálico, cerebro y cerebelo).

La información sensitiva somática y visceral llega a la corteza cerebral a través de dos grandes pasajes axonales diferenciados, que conforman los sistemas *lemniscal* y *extralemniscal*.

El *sistema lemniscal* es la vía filogenéticamente más reciente y está constituida por fibras colaterales de axones grandes mielinizados de los grupos I y III, y por fibras que se originan en las láminas III y IV ipsilaterales. Los fascículos grácil y cuneiforme, una vez llegan a los núcleos correspondientes en el bulbo raquídeo, hacen sinapsis con neuronas de segundo orden, las cuales dan origen a fibras que cruzan y ascienden al tálamo, formando el lemnisco medial.

La información aferente que llega a la corteza sensitiva sin hacer sinapsis en la médula espinal (aferencias directas), como es el caso de la vía lemniscal, produce sensaciones con un alto grado de discriminación espacial táctil, que permiten determinar con precisión la intensidad del estímulo aplicado sobre la zona y contribuyen al sentido muscular o propiocepción consciente, responsable del posicionamiento y de los ajustes corporales.

El *sistema lemniscal*, a través del lemnisco medial, conduce información sensitiva exclusivamente cinestésica al tálamo y a la neocorteza, a través de fibras directas provenientes de los músculos y articulaciones de los miembros anteriores, lo cual es fundamental para elevar el nivel de discriminación que requieren las funciones propias de la manipulación. Aquí debemos considerar, desde luego, las diferencias evolutivas existentes entre las especies, respecto del desarrollo de las capacidades para la manipulación.

De otra parte, las aferencias de segundo orden que se originan en las láminas II y IV de la médula espinal, primero hacen sinapsis en la zona reticulada de los núcleos grácil y cuneiforme, posteriormente cruzan la línea media y, finalmente, ascienden junto al lemnisco medial para terminar en el tálamo, el colículo rostral y el paleocerebelo. En relación con esta última estructura es importante resaltar que, en general, las vías espinocerebelosas son indispensables para la coordinación sensomotora y el mantenimiento del tono y la posición de los músculos.

Al lemnisco medial se unen fibras del tracto trigeminal (V par craneal) que transmiten información sensitiva somática general de tipo táctil, térmica y nociceptiva proveniente de la cabeza, lo mismo que fibras con información propioceptiva de los músculos masticatorios.

El tracto espinal del trigémino, formado por fibras que emergen del ganglio trigeminal, recibe fibras sensitivas somáticas generales de los nervios facial (VII par craneal) y vago (X par craneal) provenientes de la piel del meato acústico externo y de la oreja. Las fibras ascendentes del tracto espinal del V par craneal terminan en el núcleo sensitivo pontino del mismo par, en tanto que las descendentes finalizan en el núcleo del tracto espinal trigeminal. Los axones que salen del núcleo pontino del V par craneal, cruzan hacia el lado opuesto y forman el lemnisco trigeminal, cuyas fibras llegan al tálamo unidas al lemnisco medial, en donde ocurren sinapsis con neuronas que van a la neocorteza.

Los axones que salen del tracto mesencefálico del V par craneal también cruzan la línea media antes de alcanzar el tálamo y en dirección a la neocorteza, pero lo hacen independientemente de los lemniscos trigeminal y medial.

Algunas fibras del tracto trigeminal se conectan con los núcleos motores de otros nervios craneales a través de la formación reticular, interviniendo en la actividad refleja del tronco encefálico. Otras llegan al cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso caudal, por lo cual se denominan fibras trigeminocerebelosas.

El tracto mesencefálico del V par craneal, localizado en el puente y el mesencéfalo, está formado por fibras sensitivas propioceptivas originadas en los músculos masticatorios y recibe otras provenientes de los músculos extraoculares a través de los nervios oculomotor, troclear y abducens.

El *sistema extralemniscal (vía espinotalámica)* se inicia con los axones primarios que llegan a las neuronas del cuerno dorsal de la médula espinal. Dichos axones hacen sinapsis con series de interneuronas que ubican sus fibras en los cordones lateral y ventral, y desde allí ascienden a centros superiores localizados en el tronco encefálico. Este sistema conduce aferencias somáticas generales relacionadas con las formas más burdas de tacto y presión, con la temperatura y con la nocicepción. Se caracteriza por una propagación más lenta y una menor capacidad de localización de los estímulos.

Las fibras que conducen la información nociceptiva se organizan en tractos ascendentes que pueden subdividirse, según sus funciones y áreas de proyección, en grupos medial y lateral. Al grupo medial pertenece el *tracto paleoespinotalámico*, el más antiguo de la sustancia blanca, caracterizado por la conducción lenta de las sensaciones nociceptivas, a través de múltiples sinapsis a lo largo del tronco encefálico.

El *tracto paleoespinotalámico* se extiende desde la médula espinal hasta el tálamo, a través de un sistema polineural difuso que, a nivel del tronco encefálico, se conecta con diversos núcleos pertenecientes, en su mayoría, a la formación reticular, dando origen a la vía espinoreticular que se inicia en las láminas V a VIII de la médula espinal, y finaliza en la formación reticular pontinobulbar ipsilateral, en el núcleo gigantocelular, en el reticular pontino caudal, en el subcuerno y en el del rafe magno.

Otras fibras del *tracto paleoespinotalámico*, procedentes de las láminas V a VIII, y adicionalmente de la lámina I, que ascienden en su mayoría a lo largo de la médula

contralateral y terminan en la *sustancia gris periacueductal (SGP)*, en el núcleo cuneiforme y en los colículos rostral y caudal del mesencéfalo, conforman *el haz espinomesencefálico*.

En el tronco encefálico, el tracto paleoespinotalámico se complementa con fibras del tracto espinal del V par craneal, denominadas fibras *paleoquintotalámicas*.

El grupo lateral del sistema extralemniscal está conformado por tractos ascendentes que se comunican de forma directa con el tálamo y la neocorteza, permitiendo la conducción rápida de información nociceptiva. Dichos tractos son: el *neoespinotalámico*, denominado también *espinotalámico lateral*; el *tracto del núcleo cervical lateral* o *espinocervical*, y el *tracto solitario*.

El *tracto neoespinotalámico (espinotalámico lateral)* es el sistema más evolucionado y predomina como vía nociceptiva en el hombre y en los primates. Es responsable de la percepción y discriminación termoalgésica, sus fibras espinales emergen de neuronas ubicadas en las láminas I y VI a VIII, y presenta una decusación de fibras del 75 al 80%. En su ascenso, las fibras más ventrales originan colaterales que van a estructuras del tronco encefálico, como la sustancia gris periacueductal y a la formación reticular mesencefálica (*núcleo cuneiforme*).

El *tracto del núcleo cervical lateral* o *espinocervical* se origina en grandes neuronas de las láminas IV a VII y está bien desarrollado en los carnívoros. Contiene fibras de las regiones torácica craneal y cervical caudal, que hacen sinapsis en el núcleo cervical lateral, ubicado en los dos primeros segmentos cervicales, desde donde emergen axones hacia el tálamo, por lo cual reciben el nombre de *fibras cervicotalámicas*. Las neuronas que forman el tracto espinocervical reciben información de fibras aferentes cutáneas y de algunos receptores articulares, principalmente de mecanorreceptores de adaptación lenta, y poseen una alta discriminación espacial ante estímulos táctiles.

Al *núcleo cervical lateral (espinocervical)* también llegan fibras procedentes de las porciones lumbares y sacras de la médula espinal, denominadas fibras espinocervicales, que a través de colaterales terminan en la zona reticulada de los *núcleos del cordón dorsal*.

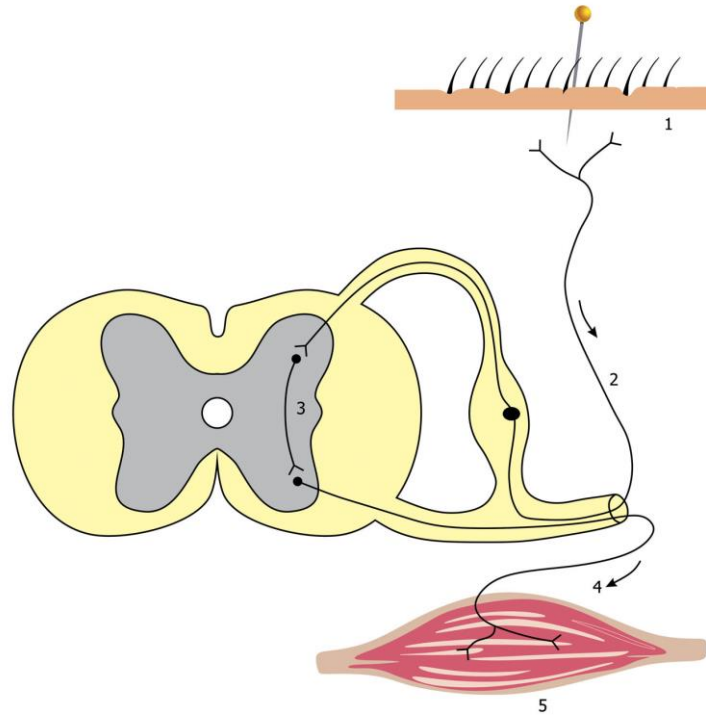
El *tracto solitario* se forma por las proyecciones centrales de los nervios facial, glossofaríngeo y vago, provenientes del núcleo geniculado del facial y de los ganglios distales del glossofaríngeo y el vago. Posteriormente, los axones penetran en el tronco encefálico, constituyendo el tracto solitario que finaliza en el núcleo del tracto solitario.

Como hemos mencionado, al hacer referencia al núcleo solitario, el tracto solitario transmite sensibilidad visceral especial gustativa por medio de fibras de los nervios facial y glossofaríngeo, al igual que sensibilidad táctil, térmica y nociceptiva procedente del tercio posterior de la lengua y de las mucosas faríngea y de la trompa auditiva, a través del nervio glossofaríngeo. Por éste último también se informa al SNC sobre la presión sanguínea detectada por receptores ubicados en el seno carotideo. A través del vago, el tracto solitario conduce información sensitiva visceral general, procedente de los sistemas digestivo, respiratorio y circulatorio.

La capacidad que tiene el sistema nervioso de llevar información desde una parte específica del cuerpo, utilizando diferentes vías, como lo hemos visto, es muy importante para asegurar las entradas sensitivas al SNC y producir las respuestas que el mismo organismo demanda. A este mecanismo se le denomina *procesamiento paralelo* y se identifica con el concepto de *redundancia*.

### *Reflejos y dolor*

Los reflejos son respuestas involuntarias, estereotipadas y genéticamente determinadas del organismo ante estímulos que, después de ser transducidos a impulsos nerviosos por los receptores sensitivos, alcanzan el SNC y desde allí se reflejan hacia la periferia en forma de acciones motoras o secretorias. La información que transita ordenadamente a través del receptor, el nervio aferente, una o varias sinapsis, el nervio eferente y, finalmente, el órgano efector, describe un circuito denominado arco reflejo (Fig.5), fundamental para la fisiología de la postura y el movimiento en particular, y, en general, para los diversos ajustes somáticos y vegetativos que demanda el organismo.



**Figura 5.** Arco reflejo. 1) Receptor (nociceptor), 2) fibra aferente, 3) sinapsis (incluye, en este caso, una interneurona), 4) fibra eferente y 5) efector (músculo en este ejemplo) (Ver explicación en el título “Reflejos y dolor”).

Los reflejos constituyen una parte importante en la exploración neurológica de los pacientes y, según el criterio que se utilice, se pueden clasificar como: 1) espinales o craneales, en función del área del SNC en que ocurren las sinapsis; 2) monosinápticos o polisinápticos, en referencia al número de sinapsis involucradas; 3) somáticos o vegetativos, si ocurren a través de fibras nerviosas somáticas o autónomas, respectivamente; 4) extensores (miotáticos) o flexores, dependiendo de si la respuesta motora ocurre en grupos musculares extensores o flexores, respectivamente; y 5) segmentales o intersegmentales, de acuerdo a si ocurren en un segmento o en varios segmentos del SNC, respectivamente.

Utilizando los mecanismos de convergencia o divergencia ya comentados, o una combinación de ambos, el organismo integra información con los niveles más altos del SNC a través de las interneuronas que hacen parte de las respuestas reflejas. En el caso del dolor, las respuestas motoras finales son la consecuencia de la entrada de información nociceptiva a través de la vía sensorial y su paso e integración a través del SNC.

El reflejo flexor o reflejo de retirada, responsable del movimiento de separación de un miembro frente al estímulo nocivo que lo desencadena, es un mecanismo protector

mediado por fibras aferentes A $\beta$  (tipo II) originadas en terminaciones nerviosas libres del aparato locomotor, y por fibras A $\delta$  y C (tipo III y IV) provenientes de nociceptores cutáneos y musculares. Este reflejo es polisináptico e involucra neuronas ipsilaterales y contralaterales de la médula espinal, lo que permite que, además de la flexión del miembro estimulado, ocurra la extensión del miembro opuesto o contralateral (“reflejo extensor cruzado”) (Fig.6) y movimientos de marcha en los restantes.

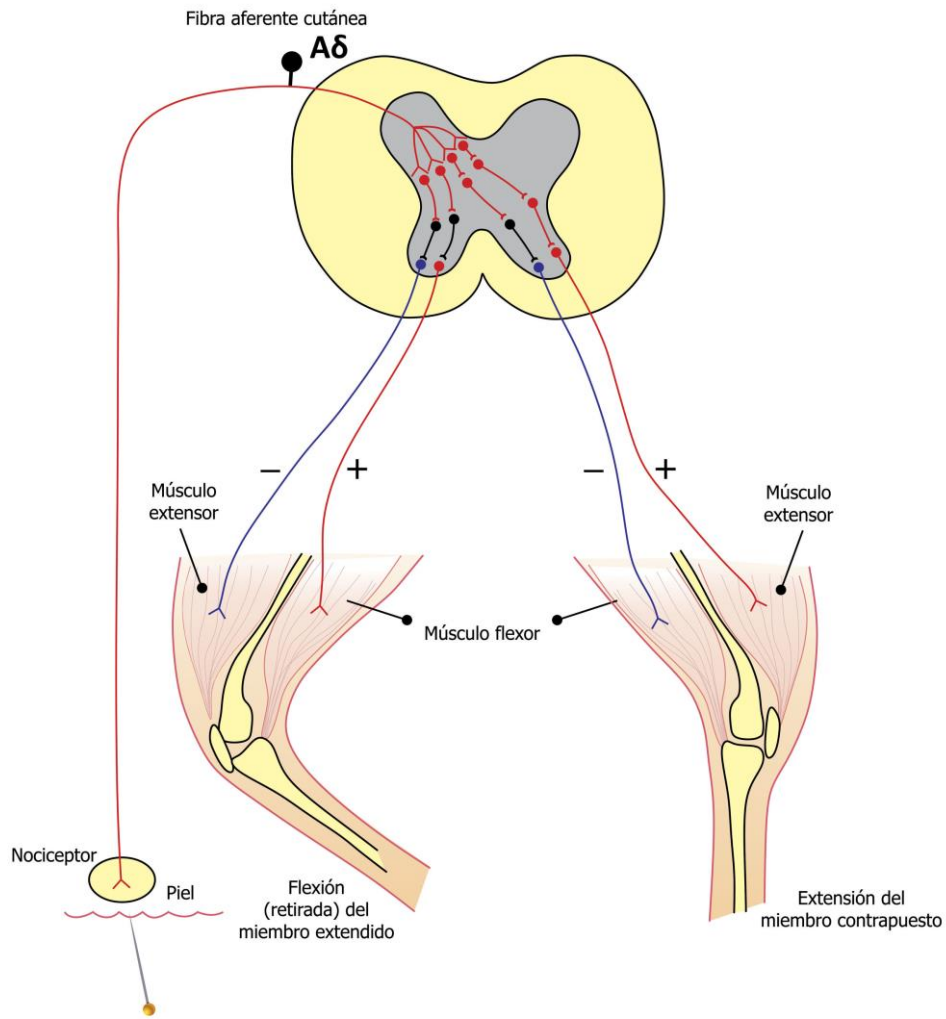
En el tronco encefálico se hallan los núcleos nerviosos responsables de las sinapsis de nueve reflejos vitales para los mamíferos, que son: salivación, masticación, deglución, succión, vómito, tos, estornudo, oculocardíaco y parpadeo. Todos ellos reciben controles desde centros superiores del encéfalo.

Existe un grupo identificado de vías sensitivas relacionadas con respuestas reflejas motoras, las cuales son: *el tracto espinotectal, el tracto espinoolivario y las vías propioespinales.*

*El tracto espinotectal* se origina en el núcleo propio ubicado en las láminas III y IV de la materia gris de la médula espinal y transmite información táctil burda, térmica y nociceptiva. Sus fibras terminales llegan a los colículos craneales y caudales del *tectum* mesencefálico, en donde se produce la coordinación de movimientos reflejos relacionados con estímulos visuales y acústicos, respectivamente.

*El tracto espinoolivario* recibe información propioceptiva de todo el cuerpo, la cual asciende de forma contralateral hasta el núcleo olivar ubicado en el bulbo raquídeo y en el puente. Sus axones se arquean dorsomedialmente para penetrar al cerebelo por el pedúnculo cerebeloso caudal, en donde se originan fibras arciformes profundas que constituyen el tracto olivocerebeloso. Dependiendo de la información que llega por estas vías se realizan los ajustes posturales que demanda el organismo, incluyendo la coordinación cerebelar responsable de la propiocepción inconsciente.

*Las vías propioespinales* son haces de fibras que conectan varios segmentos medulares entre sí y dan origen a respuestas reflejas intersegmentales.



**Figura 6.** Reflejo extensor cruzado. El accionar sincronizado de músculos agonistas y antagonistas, inervados por circuitos neuronales excitatorios e inhibitorios, genera un reflejo flexor en la extremidad lesionada, mientras que el miembro contralateral se extiende (reflejo extensor cruzado). Las interneuronas dibujadas en color negro en las astas ventrales de la médula espinal son de tipo inhibitorio.

### *Sistema activador reticular ascendente (SARA) y dolor*

El Sistema Activador Reticular Ascendente (SARA) –filogenéticamente muy antiguo– se extiende desde la médula espinal hasta el diencefalo, y está constituido por una serie de neuronas interconectadas por fibras que se orientan en todas las direcciones, lo que le confiere su denominación.

Este sistema se encarga del despertar de la conciencia a través de la activación generalizada de la corteza cerebral, lo cual explica que una disminución de su actividad

produzca sueño o letargo. En general, regula los niveles de alerta del organismo frente a los estímulos internos y externos. De allí su relación con el dolor.

El componente más reconocido del SARA es la formación reticular del tronco encefálico, la cual recibe información sensitiva, tanto general como especial, a través de neuronas multimodales o inespecíficas mediante el mecanismo de convergencia.

No obstante lo intrincada que resulta la red neuronal que constituye el SARA, se pueden reconocer tres columnas celulares, así: 1) la columna mediana, en la cual se localizan los núcleos del rafe; 2) la columna lateral, que contiene los núcleos parvocelulares y parabraquiales; y 3) la columna medial, que aloja los núcleos magnocelulares, *coeruleus* (ceniciento), *subcoeruleus* (subceniciento) y la sustancia gris central.

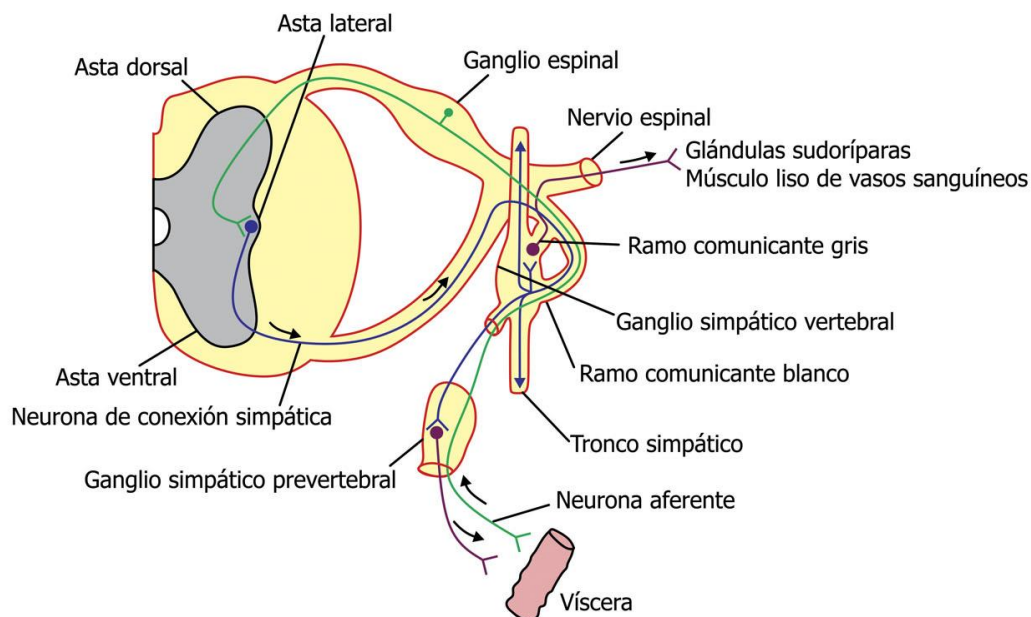
El SARA interviene en la mediación de respuestas motoras, autónomas y endocrinas, y es fundamental para la integración de las experiencias sensitivas con los aspectos afectivos y motivacionales del dolor, a través de proyecciones al tálamo medial y al sistema límbico.

#### *Vías sensitivas viscerales y dolor*

La sensibilidad visceral es pieza clave en los mecanismos que permiten el mantenimiento de la homeostasia orgánica. Las vías sensitivas viscerales generales pertenecen al Sistema Nervioso Autónomo (SNA) y están conformadas por fibras que inician en los diferentes órganos inervados por este sistema. Dichas fibras se reúnen, dando origen a nervios periféricos que se dirigen al SNC, pasando por el ramo comunicante blanco, y uniéndose a los nervios espinales en las proximidades del agujero vertebral. Las fibras de las neuronas sensitivas viscerales entran a la médula espinal por la raíz dorsal junto a las vías somatosensitivas y, al igual que ellas, tienen sus cuerpos neuronales en el ganglio espinal (Fig.7).

Una vez alcanzan el SNC, las aferencias viscerales se distribuyen por diferentes vías. Una parte se dirige hacia un área muy reducida de la corteza somatosensitiva, siguiendo la misma vía de la sensibilidad somática superficial (incluyendo su paso por el tálamo), mientras que otra parte se integra, de forma inconsciente, a diferentes niveles del SNC para producir un conjunto heterogéneo de respuestas vegetativas y reflejas. Así, por ejemplo, el SNA interviene en reflejos espinales como la contracción de la vejiga, causada por el aumento de la presión intraluminal cuando este órgano se llena; los reflejos pupilar y de acomodación del cristalino, que tienen asiento en el mesencéfalo; los reflejos que intervienen en la regulación de la respiración y la presión arterial, cuya integración se halla

en la médula oblonga; y un conjunto grande de reflejos que se integran en el hipotálamo, originados en información proveniente de las vísceras que es captada por osmorreceptores, barorreceptores y quimiorreceptores.



**Figura 7.** Vías aferentes y eferentes del SNA. A través de estas vías llega la información nociceptiva proveniente de las vísceras al SNC y se producen los ajustes autónomos respectivos. Las fibras simpáticas proceden de la porción toracolumbar de la médula espinal, mientras que la división parasimpática se deriva de la porción craneosacra.

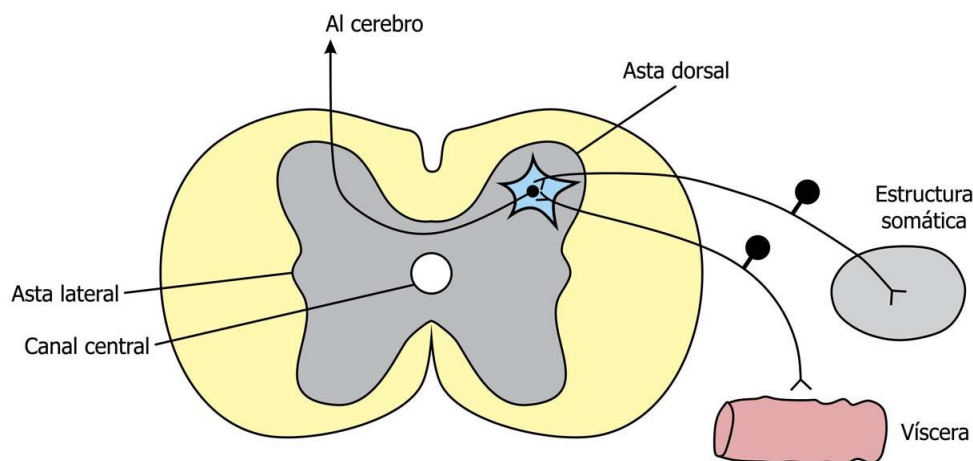
Respecto de la anatomía funcional, es pertinente destacar que las fibras aferentes vagales y espláncicas se proyectan principalmente al núcleo del tracto *solitario* y que en el núcleo motor dorsal del vago se integra la información sensorial antes de proyectarse a la SGP y al tálamo.

Los procesos de integración de las aferencias viscerales incluyen además el intercambio de información en doble sentido entre el hipotálamo y el tálamo, y la proyección de información hacia la corteza cerebral a través de fibras denominadas mamilotalámicas. Recordemos que el cuerpo mamilar es una elevación redondeada y par, ubicada en la cara inferior del hipotálamo, detrás del *tuber cinereum*, que contiene los núcleos mamilares.

Respecto del dolor, se sabe que en las vísceras existe un número escaso de receptores semejantes a los somáticos, que son muy sensibles a la distensión y la inflamación, y poco sensibles a los cortes, el pinzamiento y la cauterización. Los mecanonociceptores, también presentes en el peritoneo, determinan su alta sensibilidad a la tracción. Las respuestas

reflejas de náuseas, vómito y salivación, que acompañan casi siempre a los procesos dolorosos, se explican por las conexiones existentes entre el SNA y centros superiores ubicados en el tronco encefálico.

Finalmente, es importante destacar el fenómeno denominado *dolor referido*, que ocurre por la convergencia de fibras sensitivas primarias viscerales y fibras sensitivas primarias somáticas a un área común del cuerno dorsal. Esto hace que la información nociceptiva proveniente de un órgano visceral sea procesada por el SNC como proveniente de la piel o el aparato locomotor. Al respecto está bien documentada la sensación de dolor que se percibe en el miembro superior izquierdo en humanos, por causa de la isquemia del miocardio. Debido a que la mencionada convergencia de fibras sensitivas se observa anatómicamente en los mamíferos superiores, se ha propuesto que la percepción de dolores referidos en ellos puede ocurrir de manera similar que en los humanos (Fig.8).



**Figura 8.** Dolor referido. La convergencia de fibras nociceptivas primarias viscerales y fibras sensitivas primarias somáticas a un área común del cuerno dorsal, origina sensación de dolor en porciones corporales alejadas de la víscera lesionada.

### *Tálamo y dolor*

El tálamo es la principal estación de relevo sensitivo del encéfalo por la cual pasan, directa o indirectamente, todas las aferencias somáticas y viscerales, sean ellas de carácter consciente o inconsciente, antes de alcanzar la corteza cerebral. A excepción de la información olfativa, la cual llega directamente al rinencéfalo (bulbo olfatorio), y la propiocepción inconsciente, que va directamente al cerebelo, toda la información sensitiva llega al tálamo antes de proyectarse a los respectivos núcleos corticales.

El tálamo está ubicado en el diencéfalo y presenta abundantes conexiones con los núcleos basales, el tronco encefálico, el hipotálamo, la formación reticular y la médula espinal. Aunque cumple un papel preponderante como estación de información sensitiva, es también un centro de procesamiento y modificación de información y participa en la modulación de señales motoras. Hoy está demostrado que las señales para el control muscular provenientes del cerebelo y del tronco encefálico, incluido el mesencéfalo, hacen relevo en el tálamo antes de su llegada a la corteza motora y los núcleos basales. El tálamo se relaciona recíprocamente con los núcleos corticales a donde se proyecta, permitiendo que la información fluya hacia dichos núcleos, y desde estos hacia el tálamo.

Morfológicamente es una gran masa par (una en cada hemisferio) y ovoide de materia gris, ubicada oblicuamente sobre la cara dorsal de cada pedúnculo cerebral, cubierta por una delgada capa de sustancia blanca y dividida por láminas de esta misma que delimitan tres porciones, cada una de las cuales presenta varios grupos de núcleos que se pueden identificar topográficamente como rostrales, laterales, ventrales y dorsomediales. Los núcleos ventrales, a su vez, se subdividen en porción rostral, lateral y caudal.

Funcionalmente dichos núcleos se pueden clasificar como específicos, inespecíficos y de asociación.

Los núcleos específicos lo son dado que la información que reciben llega por fibras que se ordenan conservando las relaciones espaciales existentes en la superficie corporal de donde proviene la información, antes de que ésta sea proyectada hacia áreas específicas de la corteza. Los más importantes son:

- 1) *Núcleos geniculados lateral y medial*. Se proyectan hacia las áreas visual y auditiva de la corteza cerebral, respectivamente.
- 2) *Núcleos ventrocaudales o complejo ventrobasal*. Pertenecen al grupo de núcleos laterales del tálamo y reciben información sensitiva somática que se proyecta a la corteza somatosensitiva.
- 3) *Núcleos ventrolaterales*. Reciben información del cerebelo y del núcleo rojo que se proyecta a la corteza motora.
- 4) *Núcleos ventrorrostrales*. Reciben entradas provenientes del globo pálido y envían información a la corteza motora.
- 5) *Núcleos rostrales*. Reciben información procedente del sistema límbico y los cuerpos mamilares y la envían al giro cingular.

- 6) *Núcleos dorsomediales*. Reciben información procedente del rinencéfalo, el hipotálamo y el cuerpo estriado, y envían información a la corteza orbitofrontal.
- 7) *Núcleos laterales*. Integran información procedente de otros núcleos talámicos y del tracto óptico, y la proyectan a la corteza de asociación de las regiones parietal, temporal y occipital.

Los núcleos inespecíficos reciben su nombre debido a que sus proyecciones son difusas. Se destacan entre ellos:

- 1) *Núcleo reticulado*. Proyecta fibras descendentes hacia la formación reticular del mesencéfalo.
- 2) *Núcleos intralaminares*. Proyectan sus fibras al cuerpo estriado.
- 3) *Núcleos paraventriculares*. Diseminan fibras hacia toda la corteza.

Los núcleos de asociación incluyen varios *núcleos del grupo lateral* y al *núcleo pulvinar*, que recibe proyecciones desde el cuerpo geniculado lateral, la vía auditiva y la corteza visual. La información recibida en los núcleos de asociación es proyectada a áreas corticales de asociación.

En el tálamo, las sensaciones de dolor están asociadas fundamentalmente a los *núcleos ventrocaudales e intralaminares*. Los núcleos ventrocaudales reciben además información somática táctil y propioceptiva muy precisa, respecto de su calidad y localización, a través del lemnisco medial y de los tractos espinotalámico, trigeminal y solitario. Recuérdese que estos núcleos pertenecen justamente al grupo de núcleos específicos caracterizados por tener proyecciones hacia áreas bien definidas de la corteza cerebral.

En posición posterior a los *núcleos ventrocaudales* se halla una zona de transición del diencefalo denominada *grupo nuclear posterior*, que recibe información nociceptiva a través del sistema espinotalámico y posiblemente por fibras del lemnisco medial. Esta zona, aunque no es muy específica en la determinación de la calidad y localización del estímulo, juega un papel muy importante en la percepción consciente del dolor.

Los *núcleos intralaminares*, pertenecientes al grupo de núcleos inespecíficos, se caracterizan por la presencia de neuronas con campos receptivos periféricos grandes y polimodales, debido a la convergencia que, sobre estas neuronas, hacen diferentes modalidades sensoriales, incluyendo señales auditivas, visuales y nociceptivas.

Otros núcleos talámicos relacionados con el dolor son los núcleos central y paracentral, que reciben información nociceptiva, principalmente a través de los sistemas espinotalámicos, y al parecer están relacionados con los componentes motivacional y afectivo que acompañan las sensaciones de dolor.

### *Nivel de la percepción*

El nivel de la percepción es el último de los escalones funcionales de los sistemas sensitivos, según la metodología que hemos utilizado para el entendimiento del tránsito de la información aferente, desde su detección y transducción en los receptores, hasta su llegada a la corteza cerebral. Este nivel se desarrolla en la corteza sensitiva, hacia donde confluyen, a modo de corona radiante, una gran cantidad de axones provenientes, en su gran mayoría, del tálamo. La percepción se puede entender como el reconocimiento de la información sensitiva después de haber sido integrada y procesada en diferentes y específicas áreas del encéfalo a través de interneuronas, con la generación de salidas afectivas y comportamentales (ansiedad, miedo, agresión, depresión, entre otras), autónomas (viscerales y endocrinas) y motoras (ataque, huida, reflejos). Una característica importante de estos centros de integración es su alta sensibilidad a los condicionamientos somáticos o viscerales, visuales, auditivos y olfatorios que anticipan respuestas adaptativas del SNC ante eventos estresantes o generadores de dolor. Esta característica es demostrativa de la gran plasticidad que posee el SNC y de la relación permanente entre dolor y estrés.

Con base en su anatomía y fisiología se pueden diferenciar dos áreas corticales: 1) la corteza somatosensorial primaria, y 2) la corteza somatosensorial secundaria. El tamaño de la superficie de la corteza somatosensorial primaria, donde se proyecta una zona determinada del cuerpo, está relacionada con la importancia sensorial de dicha zona, que depende a su vez de la especie animal considerada (somatotopía). Así, por ejemplo, aquellas especies que muestran un mayor desarrollo de la manipulación, y por lo tanto una alta sensibilidad táctil, tienen una representación cortical más amplia de las extremidades anteriores. De igual forma, la localización exacta de la corteza somatosensorial primaria varía dependiendo de la especie. Mientras en primates su localización es parietal, en perros y gatos su localización es más frontal. La representación topográfica del cuerpo en la corteza sensitiva en perros y gatos, recibe los nombres de *caniculus* y *feniculus*, respectivamente. Recordemos que en humanos es conocida como homúnculo (*homunculus*).

Con excepción de los roedores, todas las especies animales domésticas, al igual que el humano, presentan circunvoluciones y surcos en la corteza cerebral, estructuras más

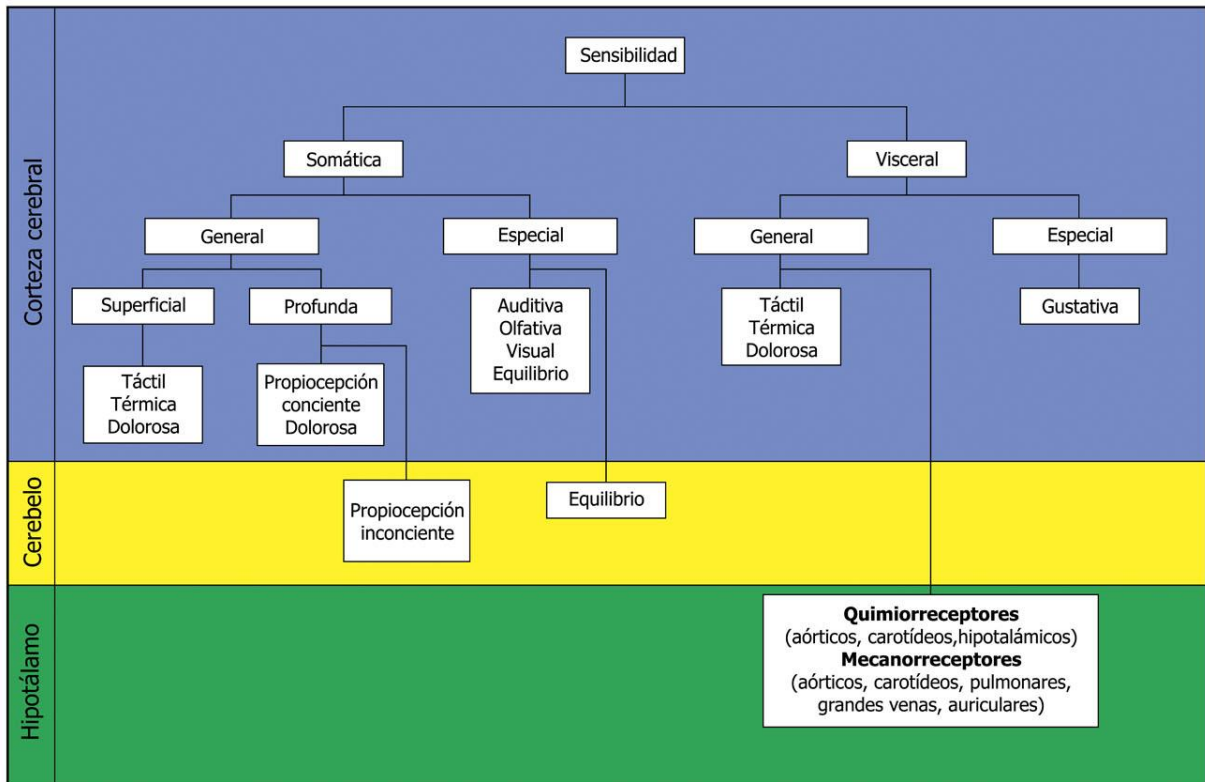
numerosas y profundas a medida que se asciende en la escala evolutiva, lo cual se traduce en un aumento del área superficial cortical.

Histológicamente, la neocorteza está constituida por células nerviosas que se organizan en columnas verticales, atravesando seis capas diferenciadas de neuronas. En contraste con la materia blanca, ubicada en la parte central del encéfalo y constituida predominantemente por fibras mielinizadas, la materia gris de la neocorteza contiene miles de millones de cuerpos neuronales. Cada una de estas columnas y capas desempeñan funciones diferentes y han sido reconocidas por estudios histológicos y electrofisiológicos. La capa I es la más superficial, y la capa VI la más profunda.

Después de recorrer diferentes estructuras subcorticales y hacer relevo en el tálamo, la información sensitiva ingresa a la capa IV (granulosa interna) de la corteza cerebral para ser procesada y comparada con la memoria. Posteriormente, dicha información hace tránsito hacia las vías eferentes que emergen de las capas V (neuronas piramidales gigantes) y VI (neuronas multiformes) de la corteza motora para controlar, a través de fibras nerviosas espinales, la motilidad de los músculos contralaterales del cuerpo. Por su parte, las neuronas de las capas I, II y III permiten el flujo de información entre diferentes regiones del mismo hemisferio o del hemisferio contralateral.

No obstante que histológicamente se reconocen agrupaciones celulares con base en sus características comunes, la neocorteza no tiene una estructura uniforme en toda su extensión. Mientras en algunas regiones la disposición hexalaminar se mantiene, en otras no aparece.

En la corteza cerebral se reconocen áreas que cumplen funciones específicas, con conexiones aferentes y eferentes con otras áreas corticales y subcorticales. De esta manera se pueden identificar áreas motoras primarias, donde se originan los principales tractos descendentes responsables de la motilidad somática y visceral; áreas sensitivas primarias, a las cuales llegan fibras tálamocorticales directas; y áreas de asociación, en las cuales ocurren fenómenos complejos y elaborados, como la interpretación de la información y el pensamiento. En los animales domésticos, el área motora se localiza delante del surco cruciforme, mientras que el área sensitiva, a donde llegan, entre otras, las señales nociceptivas, se ubica en su parte posterior. La información auditiva entra a los lóbulos temporales de forma cruzada y en la corteza occipital se integran las señales visuales provenientes de la retina.



**Figura 9.** Localización de las modalidades sensitivas en los centros superiores del SNC. Las sensibilidades somática y visceral se subdividen, cada una, en general y especial. La mayoría de núcleos para el control de estas funciones están ubicados en la corteza cerebral y algunas funciones, no menos importantes, tienen asiento en el cerebelo y el hipotálamo. Nótese que las sensaciones dolorosas, somáticas y viscerales, están ubicadas en la corteza cerebral.

## Referencias

- Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong Fisiología Médica. 23ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2010.
- Cabezas MA. Anatomofisiología del dolor. En: Cabezas MA. Manejo práctico del dolor en pequeños animales. Barcelona, España: Multimédisca ediciones veterinarias; 2015. p.9-28.
- Cervero F, Laird J. Visceral pain. Lancet 1999; 353:2145-8.
- Eurell JA, Frappier BL. Dellman's textbook of veterinary histology. 6th ed. Iowa, USA: Blackwell Publishing; 2006.

- García A, Castejón F, de la Cruz LF, González J, Murillo MD. Fisiología Veterinaria. Madrid, España: McGraw-Hill Interamericana; 1995.
- Kajander KC, Giesler GJ Jr. Responses of neurons in the lateral cervical nucleus of the cat to noxious cutaneous stimulation. *J Neurophysiol* 1987; 57(6):1686-1704.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Neurociencia y Conducta. Madrid, España: Prentice Hall; 1997.
- König HE, Liebich HG. Anatomía de los animales domésticos. Texto y atlas en color. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso. Tomo 2. 2ª ed. Madrid, España: Médica Panamericana S.A.; 2008.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. Handbook of Veterinary Neurology. 5<sup>th</sup> ed. Missouri, USA: Elsevier Saunders; 2011.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>. Physiology and Pathophysiology of Pain. In: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. Handbook of Veterinary Pain Management. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009. p.13-41.
- Pellegrino F. Organización funcional de las vías del dolor. En: Otero PE. Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004. p.5-27.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288:1769-72.
- Shilo Y, Pascoe PJ. Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Pain. In : Egger CM, Love L, Doherty T. Pain Management in Veterinary Practice. 1<sup>th</sup> ed. Ames, Iowa, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014. p.9-27.
- Sisson S, Grossman JD. Anatomía de los animales domésticos. Barcelona, España: Salvat Editores S.A.; 1981.
- Sneddon LU. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Res Rev* 2004; 46:123-30.
- Thomson C, Hahn C. Veterinary Neuroanatomy. A clinical approach. Saunders Elsevier; 2012.
- Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). Progress in Pain Research and Management. Vol 16. Washington, USA: IASPPress; 2000. p.371-86.

## 4. Fisiología y fisiopatología del dolor

El dolor siempre cumple lo que promete.

*Germaine de Staël*

### Introducción

El enfoque utilizado en el capítulo anterior para estudiar la morfología, mediante el reconocimiento de los principales componentes y niveles funcionales sobre los cuales se asientan los fenómenos sensitivos en general, y nociceptivos en particular, nos permite, a continuación, avanzar con mayor detalle en los mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos involucrados en el fenómeno del dolor. En razón de este enfoque se sugiere al lector, en la medida de sus necesidades, remitirse a las bases desarrolladas en dicho capítulo.

Los complejos procesos nociceptivos, que finalmente permiten la percepción consciente del dolor, involucran, en principio, mecanismos fisiológicos comunes a todos los receptores y vías sensitivas. Los fenómenos de captación y transducción de los estímulos en señales eléctricas, la propagación de dichas señales en forma de impulsos nerviosos, la codificación de la modalidad sensorial e intensidad de los estímulos, el fraccionamiento del rango y la adaptación de los receptores sensitivos, ocurren de forma similar independientemente del tipo de receptor estimulado. De ellos nos ocuparemos en la primera parte de este capítulo, considerando que los lectores a quienes va dirigida esta obra ya han asimilado los contenidos de la neurofisiología básica, fundamentales para la comprensión del funcionamiento de la membrana neuronal y los fenómenos asociados de potencial de reposo, potencial de acción, impulso nervioso y sinapsis, entre otros.

El conocimiento de los mecanismos mencionados es esencial para entender los procesos y fases comprometidas en la activación de las vías nociceptivas, y su relación con aspectos como el tipo de estímulos que activan dichas vías, las características de las poblaciones neuronales que intervienen, los receptores y canales iónicos involucrados, las cascadas

metabólicas activadas, los mensajeros químicos que se liberan y los procesos inflamatorios que se desarrollan.

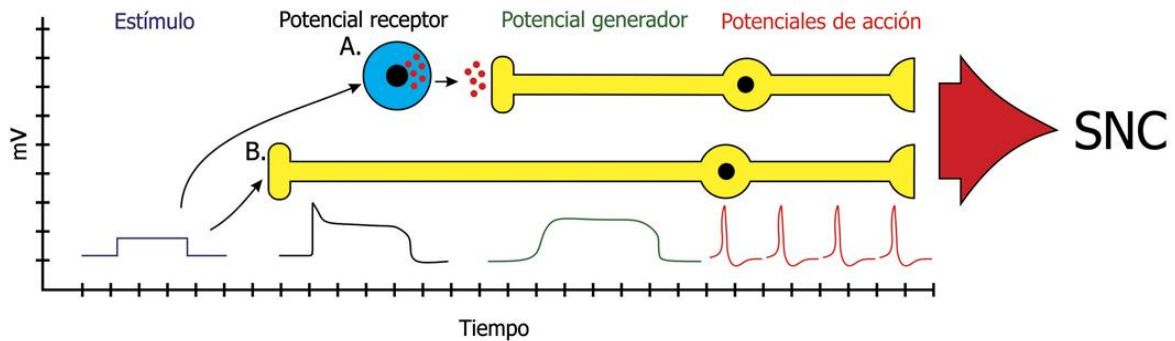
Con base en lo anterior, también en este capítulo se diferenciarán los estados de dolor agudo, subagudo y crónico, y se abordarán los conceptos de dolor fisiológico, dolor patológico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, memoria del dolor, sensibilización (periférica y central), hiperalgesia, hiperpatía, alodinia y neuroplasticidad, fundamentales para el reconocimiento adecuado del dolor y la consecuente instauración de enfoques terapéuticos efectivos para su prevención, curación y paliación, temas que serán tratados en posteriores capítulos.

### **Mecanismos fisiológicos generales responsables de la nocicepción**

#### *Transducción de los estímulos y transmisión de los impulsos nerviosos*

El primer paso en el conjunto de fenómenos que ocurre en el nociceptor, y a lo largo de las vías nociceptivas, es la conversión de la energía incidental en señales eléctricas, mediante el proceso de *transducción*, en virtud del cual la energía del estímulo aplicado produce cambios en la permeabilidad de la membrana del receptor, que perturban su potencial de reposo y originan potenciales receptores y generadores (Fig.10) los cuales se propagan de forma electrotónica y aumentan su amplitud en la medida que se incrementa la intensidad del estímulo (Fig.11). Posteriormente, en caso de mantenerse una intensidad del estímulo suficiente para superar el punto umbral de dicho receptor, se producen potenciales de acción que se propagan en forma de impulsos nerviosos, permitiendo la llegada de la información al SNC. Los potenciales receptores y generadores se gradúan en amplitud (altura de la onda) y duración, mientras que los potenciales de acción mantienen igual amplitud, pero pueden variar en frecuencia.

Recordemos que la información inocua y nociceptiva detectada y transducida por las terminaciones nerviosas, encapsuladas o libres, se proyecta a una primera estación de relevo ubicada en el asta dorsal de la médula espinal o en los núcleos sensitivos del tronco encefálico, a través de fibras A $\beta$ , A $\delta$  o C. Las fibras A $\beta$  normalmente transmiten información inocua (tacto, vibración y presión) y excepcionalmente nociceptiva, mientras las fibras A $\delta$  y C, aunque también pueden transmitir información inocua, normalmente están especializadas en la transmisión de información nociceptiva. En general las fibras A $\delta$  son las responsables del dolor agudo, mientras que las fibras C generan sensación de dolor constante y prolongado.



**Figura 10.** Potenciales receptores y generadores. En caso de mantenerse una intensidad de estímulo suficiente para superar el punto umbral del receptor, se generan potenciales de acción que se propagan a lo largo de las fibras aferentes hacia el SNC. La figura A muestra este fenómeno en un receptor secundario. La figura B en un receptor primario. Los potenciales receptores y generadores muestran una graduación en amplitud (altura del trazo) y en tiempo. Los potenciales de acción presentan una amplitud constante, pero su frecuencia puede variar determinando la intensidad del estímulo (trazos en rojo).

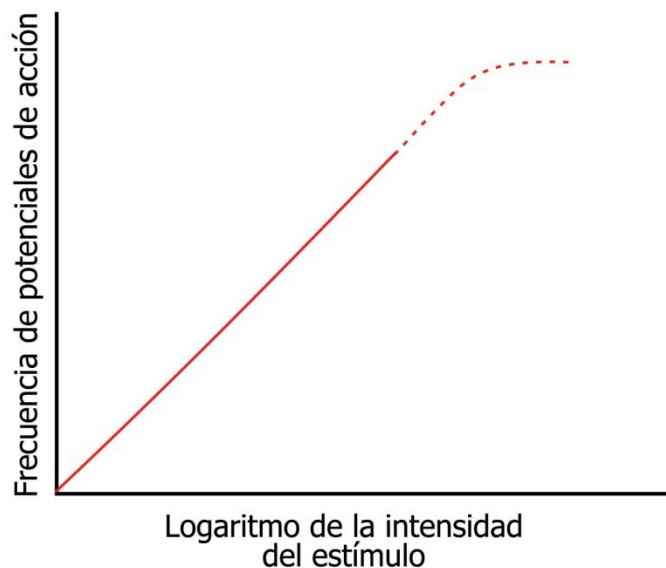


**Figura 11.** Relación entre la intensidad de un estímulo y la amplitud del potencial receptor. Se observa una relación lineal entre la amplitud del potencial receptor y el logaritmo de la intensidad del estímulo.

### *Codificación de la modalidad sensorial y la intensidad del estímulo*

La información sensitiva, transmitida en forma de potenciales de acción, debe ser discriminada por el sistema nervioso para determinar la modalidad e intensidad de la sensación que se percibe. La modalidad sensitiva depende, principalmente, de la zona específica del sistema nervioso donde se proyecta la fibra estimulada, es decir, de las conexiones anatómicas entre receptores y SNC. Con antelación hemos comentado cómo se proyectan en la corteza somatosensorial las diferentes regiones corporales. De esta manera, el SNC puede diferenciar, por ejemplo, un estímulo táctil de uno doloroso.

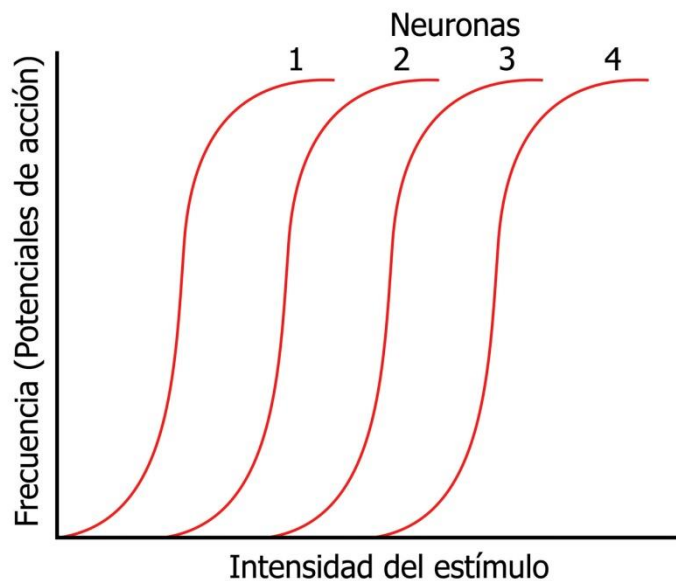
Por otra parte, y dado que los potenciales de acción de una fibra nerviosa presentan una amplitud constante, la capacidad de una fibra nerviosa para diferenciar la intensidad de los estímulos depende de la codificación de la frecuencia de los potenciales de acción, lo que permite interpretar una alta frecuencia como un estímulo intenso o fuerte, y una baja frecuencia como un estímulo de baja intensidad o débil (Fig.12). En el caso de los nociceptores, la severidad del dolor dependerá entonces de la frecuencia del tren de potenciales de acción que el estímulo nocivo genere.



**Figura 12.** Relación entre la intensidad de un estímulo y la frecuencia de potenciales de acción (impulsos). Se observa una relación lineal entre la frecuencia de los potenciales de acción y el logaritmo de la intensidad del estímulo. Nótese que la frecuencia de potenciales de acción alcanza un máximo valor (línea punteada) a partir del cual no es posible obtener incremento, aunque se apliquen estímulos de mayor intensidad. Este fenómeno ocurre porque los receptores sensoriales, igual que todas las células nerviosas, están limitados por el periodo refractario absoluto que ocurre al final del potencial de acción (ver figura 38).

### Fraccionamiento del rango

Como hemos visto, cada receptor sensorial deberá ser estimulado con la suficiente intensidad que permita superar su punto umbral, antes de empezar a disparar potenciales de acción que se propaguen y permitan la transmisión de la información sensitiva. Cada célula receptora es capaz de detectar y transducir una gama relativamente amplia de intensidades. Las vías sensitivas, igual que las motoras, funcionan como sistemas multineurales en los cuales están involucradas muchas neuronas que pueden actuar simultáneamente para producir un mismo resultado. En el caso de los sistemas sensoriales, cuando un estímulo específico incide sobre varias células receptoras, cada una muestra una sensibilidad diferente frente a dicho estímulo, haciendo que las más sensibles (umbral más bajo), sean las primeras en estimularse. A medida que aumenta la intensidad del estímulo, nuevas neuronas son reclutadas, permitiendo al sistema nervioso diferenciar una gama de intensidades muchísimo mayor de la que podría discriminar una sola célula receptora (Fig.13).



**Figura 13.** Fraccionamiento del rango en células receptoras. Permite a los sistemas multineurales sensitivos incrementar la gama de intensidades de los estímulos por ellos detectados. Las neuronas más sensibles, por tener umbral más bajo, son las primeras en ser estimuladas, y a medida que aumenta la intensidad del estímulo, nuevas neuronas son reclutadas.

### *Adaptación de los receptores sensoriales*

Todos los receptores sensoriales se adaptan (desensibilizan), en alguna medida, ante una estimulación constante, disminuyendo la frecuencia de los potenciales de acción. De acuerdo a la capacidad de adaptación, los receptores sensoriales se pueden clasificar en dos categorías principales:

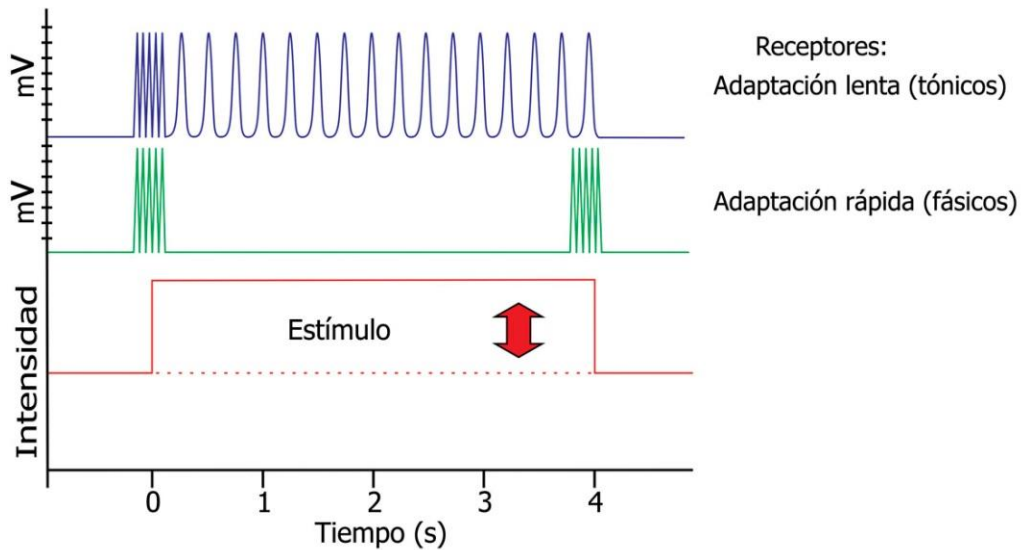
1) *Receptores tónicos o de adaptación lenta*: continúan descargando potenciales de acción, sin interrupción, mientras se mantenga el estímulo. Pertenecen a esta categoría los receptores de dolor, los mecanorreceptores de las cápsulas articulares, los husos musculares y los barorreceptores aórticos y carotídeos, entre otros. En el caso de los receptores de dolor, esta adaptación lenta les permite preservar su función esencial de advertencia o alarma para el organismo (Fig.14).

2) *Receptores fásicos o de adaptación rápida*: disminuyen rápidamente la frecuencia de descarga de los potenciales de acción, hasta su extinción, cuando son sometidos a estimulación persistente. Los registros electrofisiológicos demuestran que estos receptores sólo responden al inicio y al final de la estimulación. En esta categoría se incluyen los mecanorreceptores responsables de la transducción de estímulos táctiles y los receptores pilosos (Fig.14).

En general, se puede afirmar que los receptores de adaptación lenta son sensibles a valores constantes o estáticos de energía, mientras que los receptores de adaptación rápida son especialmente sensibles a cambios en la intensidad de los estímulos, hecho que les permite medir valores relativos.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la adaptación de los receptores sensoriales:

- 1) La presencia de estructuras anexas al receptor, como es el caso de los Corpúsculos de Pacini, en donde capas concéntricas de tejido conectivo permiten el paso de señales cambiantes y amortiguan las señales sostenidas.
- 2) La pérdida de la capacidad de amplificación enzimática intracelular, como consecuencia de la permanencia del estímulo.
- 3) La destrucción rápida de las moléculas receptoras de las neuronas, con disminución concomitante de su velocidad de síntesis, producto de la estimulación sostenida del receptor.



**Figura 14.** Adaptación o desensibilización de receptores sensoriales. Los receptores de adaptación lenta (tónicos) descargan potenciales de acción de forma ininterrumpida mientras persista el estímulo. Los receptores de adaptación rápida (fásicos) sólo responden generando potenciales de acción, al inicio y al final del estímulo.

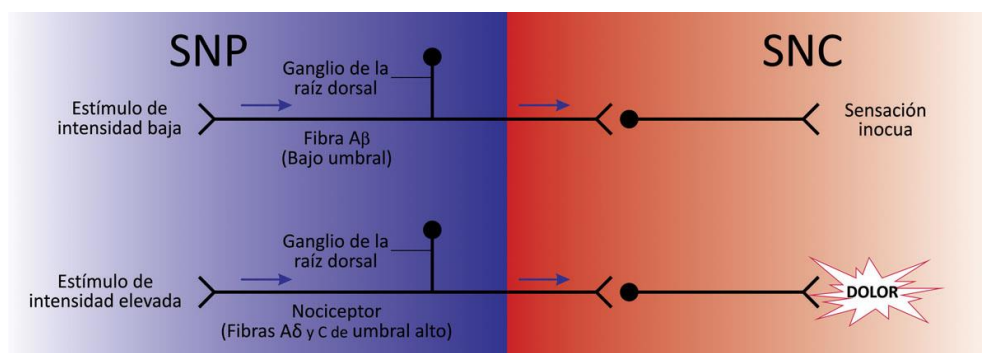
### El concepto de nocicepción y la generación de dolor

Con base en las anteriores consideraciones, y antes de abordar con mayor profundidad el fenómeno del dolor, conviene recordar que la nocicepción es el proceso mediante el cual estímulos nocivos son captados y transducidos por receptores denominados nociceptores, que proyectan información aferente hacia el SNC, en donde la integración de las funciones del tálamo, la corteza somatosensorial y las estructuras reticulares y límbicas, dan lugar a la percepción de la sensación desagradable, altamente subjetiva y emotiva que constituye el dolor, como señal de alerta que genera una respuesta de defensa ante su presencia. Adicionalmente, hoy se sabe que la nocicepción es modulada por un sistema descendente endógeno que modifica la transmisión de información, el cual se explicará más adelante, en este mismo capítulo, bajo el título *Mecanismos analgésicos endógenos*.

### Dolor fisiológico

A partir del entendimiento del concepto de nocicepción, el siguiente paso es el acercamiento al dolor y a su categorización, lo cual permite identificar, en primera instancia, al dolor fisiológico o nociceptivo, que ocurre por la activación breve de receptores de dolor periféricos de umbral alto, cuando se estimulan con excesiva presión, temperaturas muy altas o bajas, o irritantes eléctricos o químicos.

El dolor fisiológico es transitorio, del orden de segundos, y generalmente muy localizado. Se caracteriza por daño tisular nulo o escaso y por ausencia o nivel muy leve de inflamación, y juega un papel protector al advertir sobre daños potenciales para el organismo; de esto depende su estrecha relación con el reflejo de retirada y con la reacción de huida. La algesia que se genera en la exploración neurológica, cuando se estimula un dermatoma para determinar la presencia o ausencia de sensibilidad de un paciente, es un ejemplo clásico de dolor fisiológico. Cuando se estimula intensamente la superficie corporal, se produce un patrón de dolor agudo en el cual se observan respuestas neuroendocrinas que inducen la activación del sistema simpático y la secreción de glucocorticoides, con incremento transitorio del umbral del dolor, que se traduce en un efecto antinociceptivo.

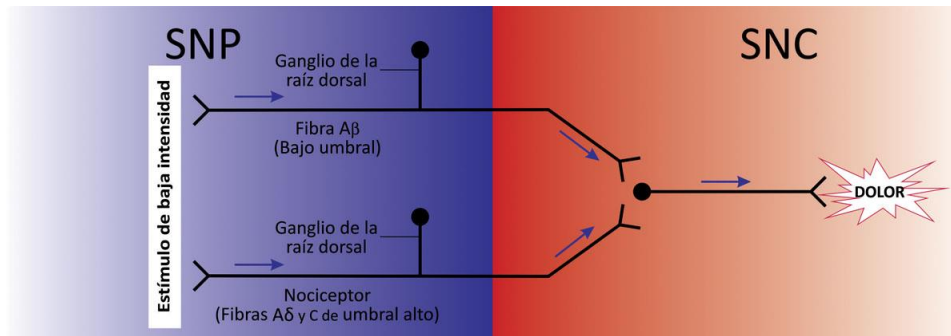


**Figura 15.** Dolor fisiológico. Bajo condiciones normales, la aplicación de estímulos de baja intensidad a los mecanorreceptores táctiles (fibras Aβ de bajo umbral) produce una sensación inocua. En contraste, la aplicación de estímulos de intensidad elevada sobre los nociceptores (fibras Aδ y C de umbral alto) produce dolor. SNP: Sistema nervioso periférico; SNC: Sistema nervioso central.

### Dolor patológico

En los estados dolorosos prolongados o crónicos, la estimulación sostenida de las aferencias nociceptivas induce cambios a nivel central y periférico que incrementan los efectos negativos del dolor. Dichos cambios incluyen: hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria y alodinia, fenómenos que abordaremos posteriormente. En este caso se habla de dolor patológico, que puede ser nociceptivo (inflamatorio) cuando resulta de daño tisular, o neurogénico (neuropático) cuando obedece a alteraciones en la anatomía o fisiología del componente sensorio, causadas por daño en nervios periféricos o en el SNC. Este último normalmente está asociado a parestesia.

El dolor crónico presenta temporalidades medibles en meses o años, suele generar hiperpatía y es típico de entidades como artritis, artrosis, lesiones diversas de nervios periféricos o del SNC y cáncer. Su presencia deteriora notablemente la calidad de vida de los animales, pues excede el papel protector que en principio tiene el dolor, interrumpiendo la homeostasia y produciendo cambios fisiopatológicos con consecuencias locales o sistémicas que pueden llegar a ser irreversibles, conduciendo, en ocasiones, a la decisión de aplicar la eutanasia a los animales que lo padecen.



**Figura 16.** Dolor patológico. Los fenómenos de sensibilización del SNP y el SNC que ocurren en los estados de dolor patológico, determinan que estímulos de baja intensidad puedan transducirse en nocicepción y dolor transmitidos tanto por fibras Aβ de bajo umbral como por fibras Aδ y C de umbral alto.

Con el propósito de precisar los efectos negativos del dolor patológico, a continuación se describen los fenómenos de *hiperalgesia primaria*, *hiperalgesia secundaria* y *alodinia*:

### *Hiperalgesia primaria*

La hiperalgesia primaria es un fenómeno de sensibilización de los nociceptores, que ocurre en el lugar de la lesión por la liberación, en las terminales nerviosas aferentes, de mediadores de la inflamación como histamina, bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos y factor de crecimiento nervioso (NGF). Esta sensibilización da lugar a una disminución del umbral de excitabilidad de los nociceptores, con aumento de las descargas neuronales que pueden traducirse en actividad espontánea. Los eventos inflamatorios, además, activan aferencias nociceptivas mudas o dormidas, lo cual redundará en un incremento del dolor.

### *Hiperalgesia secundaria*

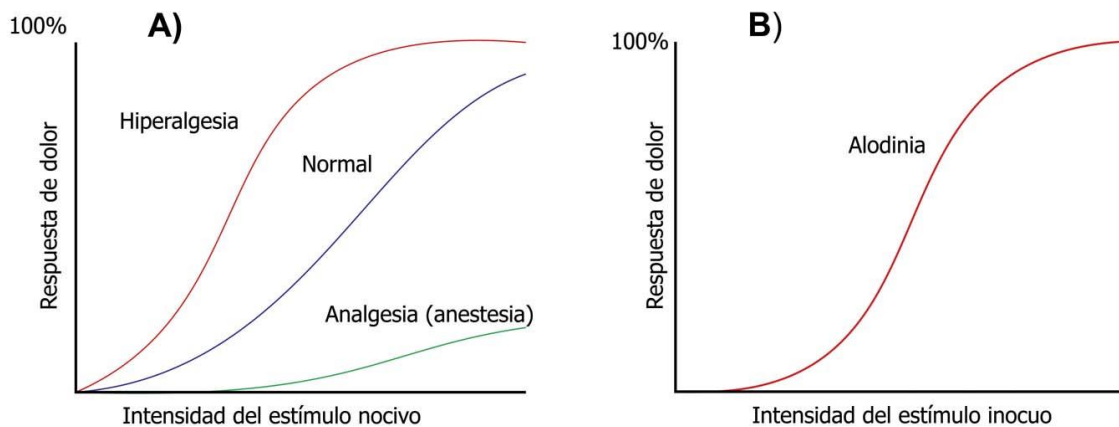
Ocurre en la zona que rodea la lesión, por fuera del área de hiperalgesia primaria, como consecuencia de procesos de sensibilización central en los cuales la liberación de

glutamato, SP y otros neuropéptidos en el cuerno dorsal de la médula espinal, activan receptores NMDA (Receptor ácido N-metil-D-aspartico), AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato) y NK1 (Receptor de neurocinina 1), al parecer especialmente en neuronas WDR, lo cual las hace más sensibles a estímulos de baja intensidad y aumenta sus campos receptivos. Recordemos que las neuronas WDR proyectan sus axones al tálamo a través del tracto espinotalámico.

### *Alodinia*

Se reconoce como el fenómeno de dolor generado por estímulos normalmente inocuos, en el cual neuronas A $\beta$ , que se caracterizan por tener un umbral bajo de excitación y transmitir información táctil y vibratoria, por causa de alteraciones de origen central transmiten información que es interpretada como información nociceptiva. Aunque el mecanismo exacto de este fenómeno aún no se ha dilucidado, se considera que las terminaciones de las neuronas A $\beta$  en el asta dorsal podrían ser sensibilizadas por terminales de fibras C, anulando o disminuyendo la actividad normal inhibitoria de las sinapsis que ocurren entre las fibras A $\beta$  y las neuronas WDR.

A manera de resumen, se puede afirmar que mientras el fenómeno de hiperalgesia primaria se explica satisfactoriamente por mecanismos sensibilizadores que ocurren en la periferia, los fenómenos de hiperalgesia secundaria dependen fundamentalmente de mecanismos sensibilizadores de origen central. Los fenómenos de hiperalgesia (primaria y secundaria) y alodinia se caracterizan por una reducción en la intensidad de los estímulos que se requieren para iniciar el dolor (hipersensibilidad) y un desplazamiento hacia la izquierda en la curva estímulo-respuesta (Fig.17).



**Figura 17.** Curvas que describen la respuesta de dolor con relación a la intensidad de los estímulos: hiperalgesia, analgesia y alodinia. A) A la izquierda de la curva normal (línea azul) se halla el trazado correspondiente al fenómeno de hiperalgesia (línea roja) en el que la respuesta de dolor se produce con estímulos de menor intensidad (desviación a la izquierda), lo cual es indicativo de disminución del umbral del dolor. Por el contrario, en la analgesia o anestesia (línea verde) la respuesta al dolor se reduce drásticamente, hay una desviación a la derecha y el umbral del dolor se incrementa. B) En la alodinia también ocurre una desviación a la izquierda (disminución del umbral del dolor); los procesos de sensibilización hacen más sensibles a las fibras A $\delta$  y C, y además comprometen fibras A $\beta$  que, bajo condiciones normales, no transmiten información nociceptiva. Nótese que en esta gráfica la intensidad del estímulo está referida a estímulos inocuos.

### Clasificación del dolor de acuerdo a su duración

Aunque previamente en este mismo capítulo, al abordar los temas de dolor fisiológico y patológico, se han introducido los conceptos del dolor agudo y crónico, es importante reconocer y diferenciar con más exactitud las características fisiopatológicas de los diferentes tipos de dolor que pueden ocurrir en función del tiempo. Es pertinente aclarar que, si bien en principio el factor tiempo es el referente para esta clasificación, hoy se atiende más a los mecanismos fisiopatológicos que los originan. De la capacidad para diferenciar estas tipologías de dolor dependen, en gran medida, las estrategias terapéuticas a instaurar.

#### *Dolor agudo*

Normalmente asociado al estímulo de fibras nociceptivas de tipo A $\delta$  (dolor nociceptivo), el dolor agudo es una sensación de corta duración, generalmente medible en segundos,

minutos, horas, o pocos días, que tiene un alto valor adaptativo, al inducir respuestas de retirada o escape, para proteger al organismo de daño tisular. El caso más típico de dolor agudo ocurre al estimular, de manera instantánea pero intensa, con energía mecánica o térmica, la superficie de la piel. La fase de dolor agudo está mediada principalmente por receptores tipo AMPA, los cuales abordaremos más adelante bajo el título *Mediadores químicos de la nocicepción*.

### *Dolor subagudo*

A esta fase del dolor se llega como producto de la persistencia de estímulos nocivos por varias horas o días, durante los cuales el organismo repara los daños tisulares infligidos, por ejemplo, en el caso de heridas laceradas o penetrantes que alcanzan el nivel inflamatorio. La estimulación prolongada compromete una población neuronal más numerosa en el cuerno dorsal (fraccionamiento del rango, reclutamiento) que involucra la activación de receptores NMDA, mGluR (Receptor metabotrópico de glutamato) y NK1, además de proteínas cinasas (PK), óxido nítrico (NO) y COX (Ciclooxigenasa). Tiene un valor adaptativo importante dado que induce a disminuir la utilización del órgano afectado, evitando su contacto con cualquier objeto o superficie. Este tipo de dolor es generalmente nociceptivo y rara vez neuropático. Al igual que el dolor crónico, el subagudo induce procesos de hiperalgesia (primaria y secundaria), dolor espontáneo y alodinia.

### *Dolor crónico*

El dolor crónico se asocia al concepto de dolor patológico. Perdura en el tiempo, en ocasiones incluso más allá de la lesión original. Su curso temporal es medible en meses o años y es típico principalmente de afecciones artríticas o artrósicas, lesiones de nervios periféricos y cáncer. Hay controversia entre autores, pues mientras algunos hablan de una duración mayor a tres meses, otros consideran que debe ser mayor a 6 meses.

Ya hemos mencionado las desventajas que, desde el punto de vista de la homeostasis, acarrea la presencia de esta modalidad de dolor, pues deriva en procesos de sensibilización periférica y central que se traducen en hiperalgesia –primaria y secundaria–, alodinia y dolor espontáneo. Este dolor, además de nociceptivo puede ser neuropático, se acompaña generalmente de signos de parestesia y disestesia, y conlleva a respuestas adaptativas que comprometen fuertemente el componente afectivo-emocional, con manifestaciones de sufrimiento y distrés.

## Clasificación del dolor según su origen anatómico

Esta clasificación topográfica permite diferenciar el dolor en dos tipologías o clases. La primera, el dolor somático, que a su vez se divide en dolor superficial y profundo. La segunda, el dolor visceral. El dolor somático superficial se manifiesta como respuesta a la estimulación de nociceptores ubicados en la piel y mucosas externas. Los estímulos principales para su desencadenamiento son el calor o frío intensos, la tensión mecánica (corte, estiramiento) y diversas sustancias químicas. El dolor somático profundo se origina en nociceptores ubicados en los músculos, las aponeurosis, las articulaciones y el periostio. Los principales estímulos son los mismos del dolor superficial, pero adicionalmente es importante el fenómeno de isquemia, sobre todo a nivel muscular. El dolor visceral, de localización más profunda, es aquel que se origina en nociceptores viscerales por distensión, tracción, compresión, infiltración o isquemia. Otra causa puede ser la irritación de quimiorreceptores por sustancias químicas.

## Mediadores químicos de la nocicepción

Las fibras terminales de las neuronas aferentes primarias A $\delta$  y C que se proyectan a diferentes áreas del asta dorsal de la médula espinal, liberan principalmente glutamato, SP y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

### *Glutamato*

Este aminoácido es el principal neurotransmisor de tipo excitatorio en el SNC. Su liberación por exocitosis dependiente de Ca<sup>++</sup> desde las vesículas sinápticas que lo contienen, es fundamental en el paso de la información nociceptiva de las fibras terminales de las neuronas aferentes primarias, hacia las neuronas situadas en el cuerno dorsal de la médula espinal, en donde se une a receptores ionotrópicos y metabotrópicos.

Los receptores ionotrópicos de glutamato están constituidos por diferentes subunidades que aparentemente forman tetrámeros. Se reconocen tres tipos de estos receptores, que reciben su denominación derivada de las sustancias análogas de glutamato que muestran mayor actividad agonista cuando se unen a los mismos: 1) receptores tipo AMPA; 2) receptores tipo kainato (ácido kaínico - K<sup>-</sup>, presente en algunas algas); y 3) receptores tipo NMDA.

Los receptores AMPA y Kainato conforman canales catiónicos que se activan y permiten el paso de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  cuando se unen a glutamato, generando potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) rápidos. Estos receptores también se suelen clasificar como receptores tipo no-NMDA.

Al igual que los receptores AMPA y Kainato, los receptores NMDA son catiónicos. Además de ser permeables a  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ , son permeables a  $\text{Ca}^{++}$  y poseen sitios de unión para glicina y  $\text{Zn}^{++}$ . Al parecer, la unión al primero es indispensable para la respuesta al glutamato, y la unión al  $\text{Zn}^{++}$  actúa como un modulador negativo para la activación del receptor.

Cuando la neurona se halla en estado de reposo, el canal NMDA está bloqueado por iones  $\text{Mg}^{++}$  que deben ser removidos por voltaje, previamente a la actuación del glutamato, lo cual se logra por la despolarización de la membrana. Una vez el glutamato se une al canal NMDA, favorece su estado abierto y, consecuentemente, el paso de los cationes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y  $\text{Ca}^{++}$ . La activación del canal NMDA es facilitada por la estimulación simultánea de receptores SP, AMPA y NK. Adicionalmente, la presencia de receptores NMDA presinápticos en las fibras aferentes primarias se constituye en un mecanismo de retroalimentación positiva al aumentar la liberación de glutamato. Existen varios moduladores alostéricos de este receptor, entre los cuales se destacan: histamina, espermina y espermidina. Los receptores NMDA están involucrados en los procesos de sensibilización central, como veremos posteriormente.

Los receptores mGluR pertenecen a la familia 3 de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, la misma a la cual pertenecen los receptores  $\text{GABA}_B$ . Su mayor actividad es alcanzada cuando se asocian en forma de dímeros.

Existen ocho tipos de receptores mGluR, distribuidos heterogéneamente tanto en la membrana presináptica como en la postsináptica, lo mismo que en células de la glía, que dan origen a tres grupos con base en las similitudes que tienen en sus mecanismos de acoplamiento a los sistemas de segundo mensajero, su estructura molecular, sus secuencias de aminoácidos (homología de secuencias) y sus características farmacológicas.

Los receptores mGluR del grupo I se localizan principalmente en la membrana postsináptica, donde interactúan con receptores ionotrópicos aumentando la excitabilidad neuronal, mientras los receptores mGluR de los grupos II y III pueden hallarse en las membranas presináptica y postsináptica. Al parecer, la ubicación presináptica permitiría suprimir la liberación de glutamato, impidiendo la hiperexcitabilidad neuronal.

El grupo I incluye los receptores mGluR 1 y 5, asociados al incremento de la actividad de la PLC (fosfolipasa C). Esta enzima hidroliza al compuesto fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>), ubicado en la membrana celular, formando diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>). DAG activa la proteína cinasa C (PKC), en tanto que IP<sub>3</sub> se fija a receptores del retículo endoplásmico, induciendo la liberación de Ca<sup>++</sup>. El aumento de Ca<sup>++</sup> intracelular contribuye, en algunos casos, junto con el DAG, a la activación de la PKC. Al unirse a la calmodulina, el Ca<sup>++</sup> activa también la cinasa dependiente de Ca<sup>++</sup> - calmodulina tipo II (CaMKII). El aumento de Ca<sup>++</sup> intracelular modula diferentes canales iónicos y permite la liberación de neurotransmisores.

El grupo II corresponde a los receptores mGluR 2 y 3, y el grupo III a los receptores mGluR 4, 6, 7 y 8. Todos estos se acoplan negativamente a la enzima adenil ciclasa y una vez activados inhiben la formación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Normalmente el AMPC activa la enzima proteína cinasa A (PKA) que fosforila diversas proteínas celulares, entre ellas enzimas, receptores, canales iónicos y factores de transcripción, modulando su actividad.

#### *Sustancia P (SP)*

Es un péptido perteneciente a la familia de las taquicininas que actúa como neurotransmisor en neuronas aferentes primarias, señalizando estímulos nociceptivos en la médula espinal que favorecen la sensación dolorosa. Su liberación produce, además, vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, lo mismo que liberación de mediadores de la inflamación.

A la familia de las taquicininas también pertenecen la neurocinina A (NKA), la neurocinina B (NKB), el neuropéptido K (NPK) y el neuropéptido  $\gamma$  (NP $\gamma$ ). Las taquicininas se unen a tres subtipos de receptores pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G: NK1, NK2 y NK3. Aunque todas poseen alta afinidad por los tres subtipos de receptores, la SP posee mayor afinidad por NK1. El acoplamiento de la SP a su receptor activa la enzima PLC, derivando, al final de una cadena de reacciones, en la activación de la PKC y el incremento del calcio intracelular, lo cual favorece la transmisión sináptica.

Lo mismo que en el caso de los receptores NMDA, la presencia de receptores presinápticos NK1 en las fibras aferentes primarias, se constituye en un importante mecanismo de retroalimentación positiva que incrementa la liberación de glutamato y, por lo tanto, aumenta la transmisión de los impulsos nociceptivos.

### *Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)*

El CGRP pertenece a una familia de dos miembros:  $\alpha$ CGRP y  $\beta$ CGRP, el primero de los cuales se codifica a partir del gen de la hormona calcitonina y el segundo a partir de un gen diferente. Este péptido se expresa en neuronas aferentes primarias que llevan información nociceptiva hasta la médula espinal y que también liberan SP. Su papel como vasodilatador periférico es bien conocido y, al parecer, es el principal mediador en los efectos vasculares derivados de los procesos inflamatorios neurogénicos.

La unión del CGRP a su receptor en la membrana celular, activa la enzima adenil ciclasa (AC) que cataliza la formación de AMPc, a partir de trifosfato de adenosina (ATP), el cual difunde hacia el citoplasma en donde activa, a su vez, a la PKA, encargada de fosforilar diferentes proteínas, entre ellas enzimas, receptores, canales iónicos y factores de transcripción. Hoy se sabe que el receptor de CGRP debe interactuar adicionalmente con proteínas accesorias RAMP1 (Receptor activity modifying protein 1) para ser activado eficientemente.

Además de glutamato, SP y CGRP, las terminales de las fibras A $\delta$  y C liberan otros mensajeros de naturaleza química diversa que contribuyen, en su mayoría, al proceso nociceptivo, y unos pocos que ejercen acciones antinociceptivas. Varios de estos se hallan en cantidades muy reducidas bajo condiciones normales, pero aumentan frente a estímulos sostenidos o traumas severos.

### *Trifosfato de adenosina (ATP)*

Igual que la adenosina, el ATP es un neurotransmisor hidrosoluble purinérgico. De allí que la transmisión nerviosa mediada por estas dos sustancias suele llamarse transmisión purinérgica. Se difunde fácilmente a través de la membrana celular, aunque no atraviesa la barrera hematoencefálica en forma pasiva y, por lo tanto, debe ser transportado por proteínas desde la circulación hasta el SNC. Se colibera, tanto en el SNC como en el periférico, junto a neurotransmisores tan conocidos como glutamato, acetilcolina (ACh), ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), histamina y catecolaminas, además de otros mensajeros neuropeptídicos. El ATP se libera especialmente cuando se produce daño tisular y pérdida de la integridad de la membrana celular.

El ATP produce sus efectos al actuar sobre receptores ionotrópicos P2, los cuales se agrupan en dos grandes subfamilias: P2Y, que actúan acoplados a proteína G y P2X, que

constituyen canales iónicos susceptibles de ser activados por ligando. Hasta el momento, los receptores P2Y se subdividen en seis subtipos: P2Y<sub>1</sub>, P2Y<sub>2</sub>, P2Y<sub>4</sub>, P2Y<sub>6</sub>, P2Y<sub>11</sub> y P2Y<sub>12</sub>. Los primeros cinco receptores activan la PLC, en tanto que los receptores P2Y<sub>12</sub> inhiben la AC. Por su parte, los receptores P2X se subdividen en 7 subunidades: P2X<sub>1</sub> a P2X<sub>7</sub>, que se unen en homo o heteromultidímeros, de 3 o 4 subunidades, conformando canales catiónicos para Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>.

La activación de los receptores P2X por ATP, especialmente P2X<sub>2</sub> y P2X<sub>3</sub>, produce PPSE rápidos en las neuronas del cuerno dorsal, permitiendo la transmisión nociceptiva y potenciando su respuesta a la activación de los receptores NMDA. Además del cuerno dorsal, estos receptores también se expresan en las terminaciones periféricas y centrales de las fibras C.

La adenosina que resulta del metabolismo del ATP produce efectos pronociceptivos al actuar sobre receptores A<sub>2A</sub> en neuronas del asta dorsal y activar la adenilciclasa. En contraste, cuando la adenosina se une a receptores A<sub>1</sub> disminuye la actividad de la adenilciclasa y, por lo tanto, la transmisión de la información nociceptiva. Este fenómeno tendría como efecto, entre otros, la disminución de la alodinia mecánica. Además de la degradación del ATP, la adenosina se puede originar del metabolismo de la S-adenosil metionina y quedar disponible para ejercer las acciones ya comentadas.

### *Óxido nítrico (NO)*

El NO es un neuromodulador que no atiende a los patrones observados en los neurotransmisores clásicos, pues no es almacenado en vesículas antes de su liberación, ni interactúa con receptores específicos en la membrana de la neurona. Adicionalmente, y también en contraste con los neurotransmisores clásicos, su vida media es muy corta (3-6 segundos), dada su condición de radical libre, que le confiere una gran reactividad.

El NO es sintetizado a partir de la conversión de L-arginina en L-citrulina, en reacción catalizada por la sintetasa de óxido nítrico (NOS). Posteriormente se difunde con facilidad para actuar de forma autocrina en la célula donde fue sintetizado, o de forma paracrina en células vecinas.

Con base en el tejido donde se originan, y el orden en que han sido descubiertas y clonadas, se reconocen varias isoformas de la NOS, así:

1) NOS I. Se expresa en el SNC y periférico y es también denominada NOS neural (NOS<sub>n</sub>).

2) NOS II. Se halla en células gliales, hepatocitos, macrófagos y células musculares. Debido a que es inducida por citocinas y otras sustancias, se le conoce también como NOS inducible (NOSi).

3) NOS III. Se deriva de células endoteliales; también se denomina NOS endotelial (NOSe).

Aunque todas las isoformas de la NOS se expresan en el SNC, el papel principal recae en la NOSn, que se asocia con los receptores NMDA y hace que muchas de las acciones del glutamato ocurran en presencia de NO.

El principal blanco del NO en el SNC y periférico es la proteína heterodimérica GC (guanilil ciclasa) a la cual se une con gran afinidad a través de un sitio hemo, generando un cambio alostérico de la enzima que estimula la síntesis de GMPc (monofosfato de guanosina cíclica), que a su vez activa la proteína cinasa G (PKG).

El NO promueve la síntesis de prostaglandinas por vía de la activación de la COX al unirse a su grupo hemo y actúa sobre otras moléculas proteicas como la catalasa, el citocromo c, la lipooxigenasa (LOX), la peroxidasa y la hemoglobina. También actúa sobre enzimas de la cadena respiratoria, inhibiendo el transporte de electrones y produciendo muerte celular. Uno de los principales mecanismos de la acción del NO sobre numerosas proteínas es la nitrosilación de residuos de tirosina y cisteína.

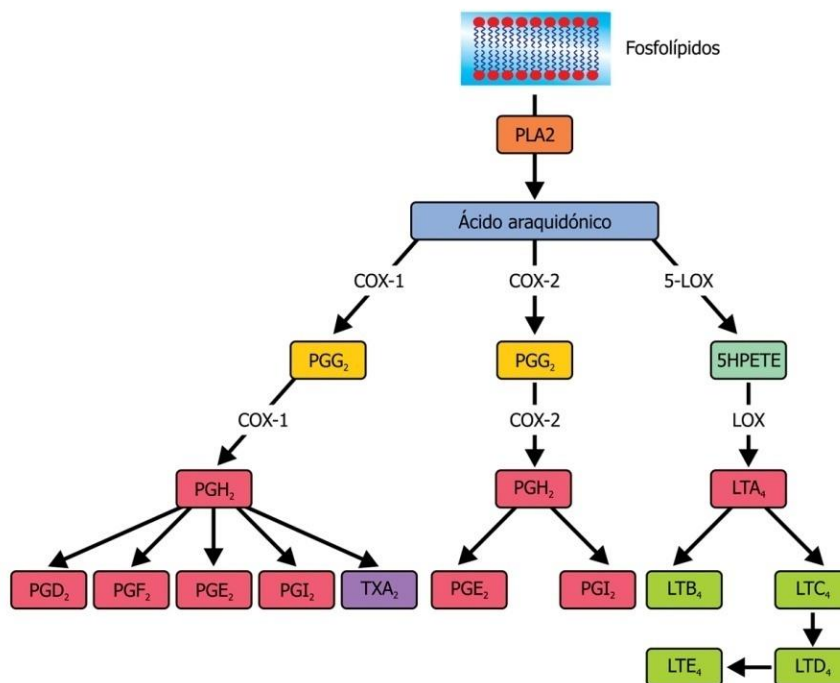
En el SNC el daño tisular y algunas citocinas como interleuquina 1 (IL-1), el interferón  $\alpha$  (INF-  $\alpha$ ) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) inducen la expresión de NOSi en neuronas, astrocitos y células de la microglia, con el consecuente aumento en los niveles de NO. Hoy se sabe que los glucocorticoides y ciertas citocinas antiinflamatorias inhiben la expresión de la NOSi.

El NO estimula la liberación de glutamato, SP y CGRP en las terminaciones aferentes de la médula espinal. En células intrínsecas de la misma, participa en la transmisión de información nociceptiva hacia centros supramedulares.

### *Los eicosanoides*

Término genérico que recibe el grupo de compuestos conformado por las prostaglandinas (PG), el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) y los leucotrienos (LT), derivados todos del ácido araquidónico, proveniente de los fosfolípidos de la membrana celular.

El ácido araquidónico se libera desde la membrana, especialmente por la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) cuando es activada a través de proteínas G (posiblemente a través de las subunidades βγ de dichas proteínas) o por aumentos del Ca<sup>++</sup> intracelular. El ácido araquidónico libre es metabolizado por tres familias de enzimas: las ciclooxigenasas (COX), que dan origen a las PG y al TXA<sub>2</sub>, con la formación intermedia de endoperóxidos (PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>); las LOX, que producen LT y otros metabolitos; y el complejo citocromo P450, encargado de oxidar el ácido araquidónico y los productos de la COX y la LOX (Fig.18).



**Figura 18.** Síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Ver explicación bajo el título *Los eicosanoides*.

Inicialmente se identificaron dos isoformas de COX. La COX-1 (ciclooxigenasa 1), de carácter predominantemente constitutivo, y la COX-2 (ciclooxigenasa 2), que aunque principalmente tiene carácter inducido, también se la encuentra como constitutiva en varios tejidos como el SNC, el riñón, el endotelio vascular y los aparatos gastrointestinal y reproductivo, en donde contribuye a la homeostasis. Es importante aclarar que una enzima constitutiva es aquella que normalmente hace presencia en los tejidos en concentraciones constantes, mientras que una enzima inducida cambia su concentración en respuesta a uno o varios factores inductores, entre los cuales se destacan los mediadores de la inflamación y las hormonas.

La COX-1 se expresa prácticamente en todos los tejidos y es responsable de la síntesis de prostaglandinas esenciales para el mantenimiento de la integridad de la mucosa gástrica, la función plaquetaria y la perfusión renal.

La isoforma COX-3 (ciclooxigenasa 3), identificada posteriormente, proviene de una vía alternativa del ARNm (ácido ribonucleico mensajero) que interviene en la síntesis de la COX-1. Se expresa de manera constitutiva por el SNC y participa en la producción de prostaglandinas pirógenas.

Hay tres isoformas de LOX: 5-LOX, 12-LOX y 15-LOX, responsables de la formación de los hidroperóxidos 5-HPETE, 12-HPETE y 15-HPETE, respectivamente, a partir del ácido araquidónico. De estas enzimas, la única con capacidad de producir leucotrienos es la 5-LOX. El leucotrieno  $LTA_4$  es el primero en la cadena de síntesis y es metabolizado hasta  $LTB_4$  o  $LTC_4$ .  $LTC_4$  genera, a su vez, en secuencia,  $LTD_4$  y  $LTE_4$ . Al parecer  $LTB_4$  participa en la inducción de hiperalgesia.

Como hemos planteado, el paso intermedio en la síntesis de las PG es la formación de endoperóxidos:  $PGG_2$  y  $PGH_2$ . A partir de este último, por acción de sintetasas de PG, se forman las diferentes PG hoy conocidas:  $PGD_2$ ,  $PGE_2$ ,  $PGF_2\alpha$ ,  $PGI_2$  (prostaciclina) y el  $TXA_2$ .

En condiciones fisiológicas, una vez liberadas las prostaglandinas, especialmente la  $PGI_2$  y el  $TXA_2$ , son inactivadas rápidamente, de tal forma que su vida media oscila entre 30 segundos y unos pocos minutos, durante los cuales sólo producen efectos locales.

Las diferentes PG actúan sobre receptores específicos de membrana, pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteína G, a través de cuatro mecanismos que se pueden diferenciar dependiendo del tipo de PG, algunos de los cuales son comunes a varias de ellas y además pueden ocurrir simultáneamente: 1) aumento de AMPc; 2) disminución de AMPc; 3) aumento de  $Ca^{++}$  intracelular; y 4) producción de  $IP_3$ .

Las prostaglandinas actúan prácticamente en todos los sistemas orgánicos interviniendo de forma importante en diversos procesos fisiológicos, particularmente en aquellos responsables de la inflamación, el dolor y la fiebre. Las prostaglandinas intervienen, entre otras funciones, en la homeostasia vascular, la protección de la mucosa gástrica, la curación de las heridas, el metabolismo de los huesos, el crecimiento de los nervios y las respuestas inmunes. Su liberación ocurre por estímulos como trauma, hipoxia e inflamación.

En el sistema nervioso, el papel de las PG es fundamental como modulador en la actividad de las neuronas, interviniendo en la liberación de neurotransmisores y en la instauración de procesos de sensibilización periférica en las terminaciones nociceptivas. Esta sensibilización, que se traduce en hiperalgesia primaria, ocurre, al parecer, principalmente por acción de las PGE<sub>2</sub> (sobre receptores EP2 y EP3) y PGI<sub>2</sub> (sobre receptores IP). Adicionalmente, se ha postulado que la PGE<sub>2</sub> produce alodinia al actuar sobre receptores EP<sub>1</sub>. Los fenómenos de sensibilización serán abordados más adelante en este mismo capítulo.

La PGE<sub>2</sub> produce fosforilación del receptor TRPV1 (Transient Potential Receptor Type Vanilloid 1; Potencial Transitorio del Receptor Tipo Vaniloide 1) a través de la activación de la PKA, dependiente de AMPc, y la PKC, dependiente de Ca<sup>++</sup>. Este cambio induce una reducción drástica del umbral térmico del receptor, que pasa de 42°C a 35°C. Este fenómeno hace parte también de los procesos de sensibilización periférica, ya mencionados.

Como gran resumen, podemos afirmar, primero, que las prostaglandinas y los eicosanoides se liberan principalmente tras el daño tisular y, segundo, que su papel fundamental en el dolor consiste en sensibilizar los procesos nociceptivos, dado que no actúan directamente sobre los receptores de dolor.

### *Bradicinina*

La bradicinina es un péptido de 9 aminoácidos perteneciente al grupo de las cininas, que incluye también a la calidina. Ambos péptidos se forman a partir de cimógenos contenidos en diferentes tejidos y en el plasma, por la acción de las calicreínas. Después de liberados, son degradados por enzimas del grupo de las cininasas.

La acción de las cininas se ejerce a través de receptores acoplados a proteína G, denominados B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>, mediante la activación de la PLC. Esta enzima induce la formación de IP<sub>3</sub>, el cual, a su vez, incrementa la concentración de Ca<sup>++</sup> intracelular. Bajo condiciones de normalidad, el receptor B<sub>2</sub> parece ser el mediador principal de las acciones de las cininas. La inducción de la expresión del receptor B<sub>1</sub> ocurre por el estímulo de agentes proinflamatorios, como algunas citocinas.

Las cininas son pieza clave en el desarrollo y mantenimiento de los fenómenos inflamatorios y nociceptivos. Son liberadas rápidamente en los tejidos lesionados, en donde modulan la mayoría de los eventos que ocurren en el proceso inflamatorio, tales

como vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, extravasación plasmática, dolor y migración celular. Muchas de sus acciones son reforzadas por la producción de otros mediadores como prostaglandinas, citocinas, taquicinas y NO.

En conclusión, la bradicinina tiene un efecto sensibilizador en los procesos nociceptivos, dado que, al igual que las prostaglandinas, no ejerce acción directa sobre los nociceptores.

### *Citocinas*

Las citocinas son péptidos que actúan en forma autocrina, paracrina o endocrina, que fueron identificados inicialmente en células del sistema inmune. Hoy se sabe que son producidos también en células no inmunes, entre las que se cuentan fibroblastos y células endoteliales, y que sus receptores se expresan en muchos tejidos, incluyendo el SNC.

Estos péptidos se liberan, principalmente, ante estímulos inflamatorios, y participan en acciones tan variadas como: la regulación del crecimiento; la diferenciación y la muerte celular; la respuesta inmunitaria primaria inespecífica, mediante la activación de linfocitos B y T, en respuesta a infecciones; la activación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y la consecuente liberación de cortisol; la generación de fiebre y anorexia; la producción de PG, entre ellas PGE<sub>2</sub>; y la inducción de la síntesis de proteínas de fase aguda. La respuesta de fase aguda puede ser disparada por daño tisular o estrés severo, y consiste en la liberación de proteínas desde el hígado, que actúan como mediadores inflamatorios y adyuvantes en los procesos de reparación de los tejidos. Dichas proteínas incluyen la proteína C-reactiva, el fibrinógeno, la macroglobulina y las antiproteinasas. La primera de ellas es un excelente biomarcador de estrés fisiológico, infección y morbilidad, por lo cual su medición es muy recurrida en la práctica clínica.

Las más conocidas de las citocinas son la interleucina 1 (IL-1), que presenta dos isoformas (IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$ ), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). La IL-1 se une a receptores de membrana IL-1R<sub>1</sub> e IL-1R<sub>2</sub>, estimulando la producción de IL-6 en diversos tipos celulares, induciendo la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado y causando fiebre y anorexia.

La IL-6 es producida por diversos tipos de células, entre ellas linfocitos (T y B), monocitos, astrocitos y células de la microglia. Actúa uniéndose a un receptor único identificado como IL-6R $\alpha$ , que adquiere la conformación de homodímero, con lo cual se induce la actividad de cinasas de tirosina, asociadas al mismo receptor, que producen finalmente la

activación de factores de transcripción. La IL-6 promueve el crecimiento y diferenciación de los linfocitos T y B e induce, al igual que la IL-1, la síntesis de proteínas de fase aguda.

El TNF- $\alpha$  es producido por linfocitos (T y B), macrófagos, astrocitos, células de la microglia y otros tipos celulares. Es un mediador de los fenómenos inflamatorios y su papel es principal en el choque séptico en donde se produce hipotensión, hiperglicemia, hiperkalemia, hemoconcentración, acidosis no respiratoria y activación de la cascada del complemento. En el hipotálamo induce fiebre a través de la estimulación de la síntesis de PG.

El TNF- $\alpha$  se une a dos tipos de receptores: TNF-R<sub>1</sub> y TNF-R<sub>2</sub>. Estos receptores muestran homología en sus dominios extracelulares, pero sus dominios intracelulares no son homólogos, lo cual es indicativo de que utilizan vías diferentes de señalización. El TNF-R<sub>1</sub> participa en la apoptosis y en la formación de varios factores de transcripción, entre ellos el NF- $\kappa$ B, responsable de la inducción de la síntesis de proteínas de la inflamación y supresoras de la apoptosis, lo mismo que de moduladores de la respuesta inmune.

Cuando ocurren daños severos en los tejidos, la producción excesiva de citocinas puede inducir efectos sistémicos notables que configuran el denominado *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*. Aunque el dolor no es causa primaria de este síndrome, puede contribuir a su producción.

#### *Serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT)*

La serotonina es una amina biógena que se forma a partir de la hidroxilación y descarboxilación del aminoácido esencial triptófano en varios tejidos y se halla principalmente en las células enterocromafines y el plexo mioentérico del sistema digestivo, las plaquetas, los mastocitos, las células endoteliales y el SNC. En este último, es pertinente recalcar la notable presencia de neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe, y la conversión de serotonina en melatonina en la glándula pineal.

La serotonina se une a receptores denominados HT, clasificados en siete subfamilias: HT<sub>1</sub> a HT<sub>7</sub>. A excepción de los receptores HT<sub>3</sub>, que son canales catiónicos permeables a Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Ca<sup>++</sup>, los demás son receptores pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G, que actúan activando o inhibiendo la adenil ciclasa, o activando la PLC, dependiendo del tipo de canal. Con relación a la nocicepción, hoy es conocido que las terminaciones periféricas de las fibras A $\delta$  y C expresan receptores 5-HT<sub>3</sub>.

Después de su liberación, la serotonina es recaptada por la célula presináptica e inactivada por la enzima mitocondrial monoamina oxidasa (MAO), con la generación de residuos aminados.

### *Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA)*

El GABA es considerado como el principal neurotransmisor inhibitorio supraespinhal. Su interacción con receptores ionotrópicos y metabotrópicos disminuye la excitabilidad de ciertas neuronas que intervienen en la transmisión del dolor. El GABA se sintetiza en las terminales presinápticas a partir del L-glutamato, por la acción de la enzima L-glutamato descarboxilasa y es liberado por un mecanismo dependiente de  $\text{Ca}^{++}$ . Una vez liberado es recaptado por las neuronas e incorporado a células gliales en donde es catabolizado por la enzima GABA-transaminasa.

El GABA se une a dos clases principales de receptores: los receptores ionotrópicos  $\text{GABA}_A$  y los receptores metabotrópicos  $\text{GABA}_B$ . Los primeros son complejos heterooligoméricos de cinco subunidades glucoproteicas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\rho$ ) que conforman un canal iónico. Cada una de estas subunidades, a excepción de la subunidad  $\delta$ , tiene varias isoformas:  $\alpha_1 - \alpha_6$ ;  $\beta_1 - \beta_3$ ;  $\gamma_1 - \gamma_3$ ;  $\rho_1 - \rho_2$ . La interacción del GABA con los receptores  $\text{GABA}_A$  produce potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI) debido al aumento en la conductancia para el  $\text{Cl}^-$ .

Los receptores  $\text{GABA}_B$  pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Su forma activa se adquiere cuando se disponen como heterodímeros:  $\text{GABA}_B\text{R1}$  y  $\text{GABA}_B\text{R2}$ . Estos receptores están asociados a varios sistemas de transducción, como la inhibición de la adenil ciclasa, la activación de canales de  $\text{K}^+$  y la modulación de la actividad de la  $\text{PLA}_2$ .

También se ha identificado otro subtipo de receptor para el GABA, denominado  $\text{GABA}_C$ , constituido por subunidades  $\rho$  y de conformación homooligomérica que, al parecer, es una variante del receptor  $\text{GABA}_A$ .

### *Glicina*

La glicina, aminoácido no esencial derivado de la serina, es un neurotransmisor inhibitorio que se halla en diferentes sitios del SNC, principalmente en el tronco encefálico, la médula espinal y la retina. Se une a receptores ionotrópicos de estructura pentamérica, denominados  $\text{Glicina}_A$ , que forman canales permeables a  $\text{Cl}^-$ , lo cual induce la aparición de

PPSI. No obstante lo anterior, la glicina también actúa como co-agonista en los receptores NMDA para glutamato (receptor Glicina<sub>B</sub>), produciendo efectos excitatorios (PPSE). Los receptores de glicina, lo mismo que los de GABA, se expresan tanto en células nerviosas como en células de la glía. El alcaloide estricnina es el antagonista más reconocido del receptor para la glicina, lo cual explica los signos clínicos que se observan en el envenenamiento por esta sustancia.

### *Histamina*

La histamina se forma a partir de la descarboxilación del aminoácido histidina. Se halla en células de la mucosa gástrica y en los mastocitos, siendo los segundos la principal fuente. En los núcleos tuberomamilares del hipotálamo posterior hay neuronas histaminérgicas que proyectan sus fibras a otras regiones del cerebro, en donde hacen sinapsis no sólo con otras neuronas sino también con células de la glía y además inervan pequeños vasos sanguíneos.

La histamina se une a cuatro tipos de receptores: H<sub>1</sub> a H<sub>4</sub>. Los receptores H<sub>1</sub> activan la enzima PLC, en tanto que los receptores H<sub>2</sub> aumentan la síntesis de AMPc. Por su parte, los receptores H<sub>3</sub> se encuentran en terminales presinápticas del SNC y producen una disminución de la liberación de histamina y otros neurotransmisores por vía de la inhibición de la enzima adenil ciclasa y la disminución del AMPc. Los receptores H<sub>4</sub> están más ampliamente distribuidos y se expresan en neutrófilos, eosinófilos, células cebadas, intestino delgado y SNC. Igual que los H<sub>3</sub>, cuando se ligan a la histamina producen una reducción del AMPc.

La histamina es uno de los principales causantes del prurito, pero en altas concentraciones puede llegar a generar dolor. Interviene en los procesos inflamatorios y en el edema. Cuando se une a receptores H<sub>1</sub> localizados en fibras aferentes periféricas, induce la liberación de SP y CGRP.

Lo mismo que la bradicinina y las prostaglandinas, la histamina es un sensibilizador de los procesos nociceptivos, pues no ejerce acción directa sobre los nociceptores.

### *Péptidos opioides*

El descubrimiento de las propiedades analgésicas del opio desde hace varios siglos, y el posterior estudio de los receptores de la morfina, uno de sus principales derivados, ha

permitido el reconocimiento de varios agonistas endógenos de estos receptores, a los cuales se les ha denominado de modo genérico como péptidos opioides, los cuales se agrupan en tres familias, con base en los diferentes genes que codifican la síntesis de sus precursores. Estos precursores son: 1) la proencefalina, que da origen a la met-enkefalina y la leu-enkefalina, péptidos de cinco aminoácidos que, en su terminal carboxílica, poseen metionina o leucina, respectivamente; 2) la proopiomelanocortina, de la cual se derivan la  $\beta$ -endorfina y las hormonas de la hipófisis, adrenocorticotrofina (ACTH) y hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH), entre otras; y 3) la prodinorfina, que origina dinorfina,  $\alpha$ -neoendorfina y  $\beta$ -neoendorfina.

Hasta el momento se han clonado tres tipos de receptores para las sustancias opiáceas, todos ellos pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G:  $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ . La unión de los péptidos opioides a estos receptores produce su activación con disminución del AMPc, aumento de la conductancia al  $K^+$ , disminución de la conductancia al  $Ca^{++}$  e inhibición de la liberación de neurotransmisores.

Aunque los péptidos opioides se unen a estos tres tipos de receptores, se observan diferentes niveles de afinidad. Así, por ejemplo, las enkefalinas se unen más fácilmente a los receptores  $\mu$ , la  $\beta$ -endorfina a los receptores  $\mu$  y  $\delta$ , y la dinorfina a los receptores  $\kappa$ . Al parecer, la dinorfina también puede interactuar con receptores NMDA del asta dorsal de la médula espinal.

Otros dos péptidos opioides, denominados endomorfina 1 y endomorfina 2, están constituidos por cuatro aminoácidos y, aparentemente, son agonistas endógenos específicos, pues muestran una altísima selectividad por los receptores tipo  $\mu$ .

Además de participar en diversas funciones orgánicas, entre ellas la regulación de la respiración, el diámetro de la pupila, la motilidad gastrointestinal, la secreción de algunas hormonas y la respuesta inmunitaria, los péptidos opioides intervienen en la modulación de la percepción del dolor, especialmente a través de acciones antinociceptivas a nivel del asta dorsal y el tronco encefálico. Al parecer, la dinorfina podría interactuar con receptores del tipo NMDA del asta dorsal de la médula espinal, o aumentar la liberación de glutamato, contribuyendo de esa manera a la persistencia de dolor crónico patológico.

### *Catecolaminas*

Bajo esta denominación se agrupan los compuestos dopamina, norepinefrina y epinefrina, caracterizados por la presencia de un anillo aromático de benceno al cual están unidos dos

grupos hidroxilo. Todos ellos tienen un origen común en el aminoácido tirosina, el cual es transformado en dihidroxifenilalanina (DOPA) por la acción de la enzima tirosina hidroxilasa (TH). En un segundo paso, la DOPA es descarboxilada por la acción de una descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (DAAA) originando dopamina que, a su vez, en ciertas zonas del SNC y en la médula adrenal es convertida en adrenalina por acción de la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa (FNMT). En todas las terminales axónicas noradrenérgicas y adrenérgicas, la enzima dopamina- $\beta$ -hidroxilasa es la encargada de la producción de norepinefrina. Tanto la DOPA, como la dopamina, inhiben la enzima TH, constituyéndose en un mecanismo autorregulador de sus propias síntesis.

Las catecolaminas se unen a receptores específicos en la neurona postsináptica pertenecientes a la superfamilia de receptores acoplados a proteína G. Hay cinco subtipos de receptores para dopamina: D<sub>1</sub> a D<sub>5</sub>. Los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub> producen activación de la adenil ciclasa, mientras que D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub> la inhiben y activan canales de K<sup>+</sup>, causando hiperpolarización.

## Mecanismos de sensibilización

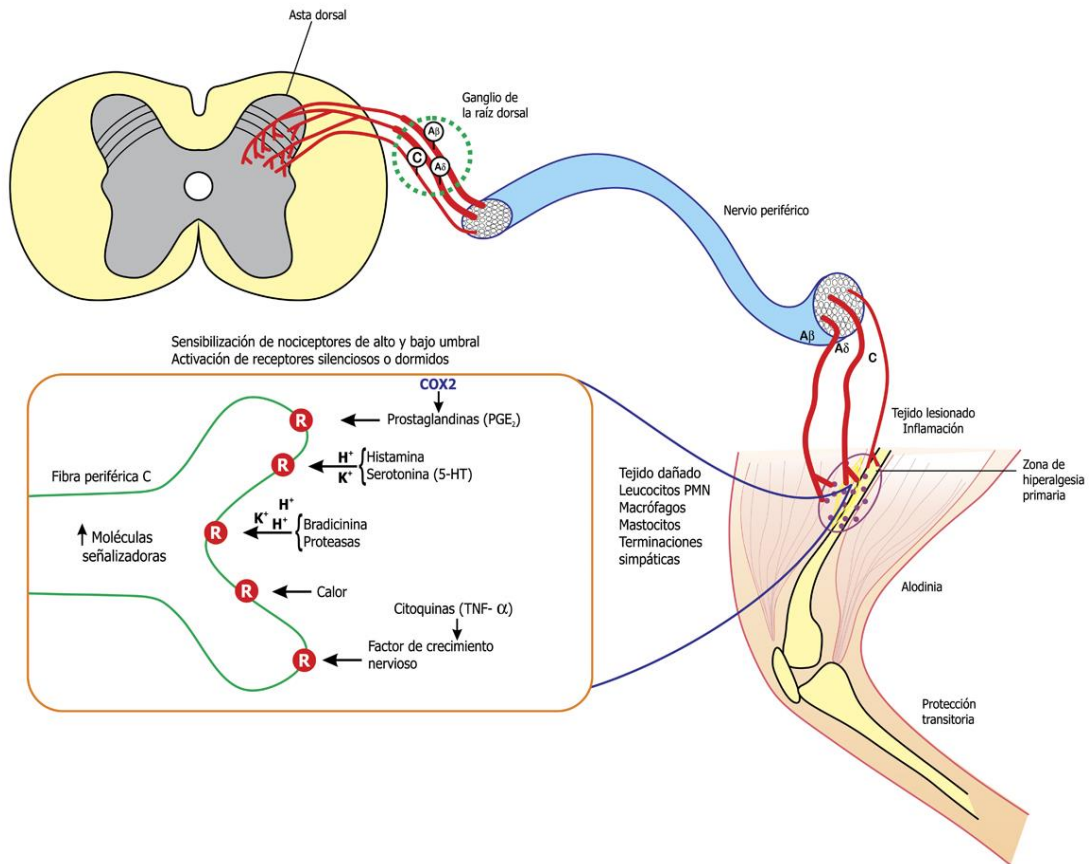
### *Sensibilización periférica*

La hiperalgesia que se produce en el sitio del daño tisular, denominada hiperalgesia primaria, es generada por alteraciones neuroquímicas que incluyen la liberación y activación de componentes intracelulares desde las células lesionadas y desde células inflamatorias como linfocitos, neutrófilos, macrófagos y mastocitos (Fig.19).

Como consecuencia del daño, las células lesionadas liberan principalmente ATP, iones K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>, prostaglandinas, bradicinina y factores de crecimiento nervioso. Por su parte, los linfocitos, los neutrófilos y los macrófagos, liberan citocinas, entre ellas IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . La degranulación de los mastocitos es responsable del aumento en la concentración local serotonina e histamina (Fig.19)

Adicionalmente, las fibras terminales simpáticas liberan catecolaminas y neuropéptido Y, que potencializan a mediadores químicos encargados de amplificar la respuesta inflamatoria local, en tanto que las terminales de las fibras sensitivas aferentes primarias liberan SP y CGRP, neuropéptidos que producen degranulación de los mastocitos, vasodilatación local y extravasación de plasma, eventos que amplifican la respuesta inflamatoria y afectan los tejidos circundantes, reforzando el fenómeno de hiperalgesia secundaria de origen central. La acción sinérgica de todas estas sustancias, produce una

“sopa sensibilizadora” que disminuye el umbral de los nociceptores y activa nociceptores silenciosos o dormidos, localizados en fibras A $\delta$  y C, los cuales, bajo condiciones normales, no disparan potenciales de acción (Fig.19). Se debe puntualizar que estos últimos constituyen entre el 10 y el 40% del total de nociceptores hallados en articulaciones, vísceras y tejidos cutáneos, por lo cual resultan críticos en la amplificación del fenómeno doloroso.



**Figura 19.** Sensibilización periférica (adaptada de: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. Handbook of Veterinary Pain Management. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009). El daño tisular y la inflamación producen sustancias mediadoras, que disminuyen el umbral de los nociceptores a los estímulos dolorosos, y activan nociceptores silenciosos, con la consecuente producción de hiperalgesia y alodinia. COX-2: Ciclooxygenasa 2; PGE<sub>2</sub>: Prostaglandina E<sub>2</sub>; 5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Leucocitos PMN: Leucocitos polimorfonucleados.

### *Sensibilización central*

Como se mencionó, la sensibilización central es responsable de los fenómenos de hiperalgesia y alodinia a través del aumento del nivel de excitabilidad de neuronas ubicadas en el asta dorsal de la médula espinal (Fig.20).

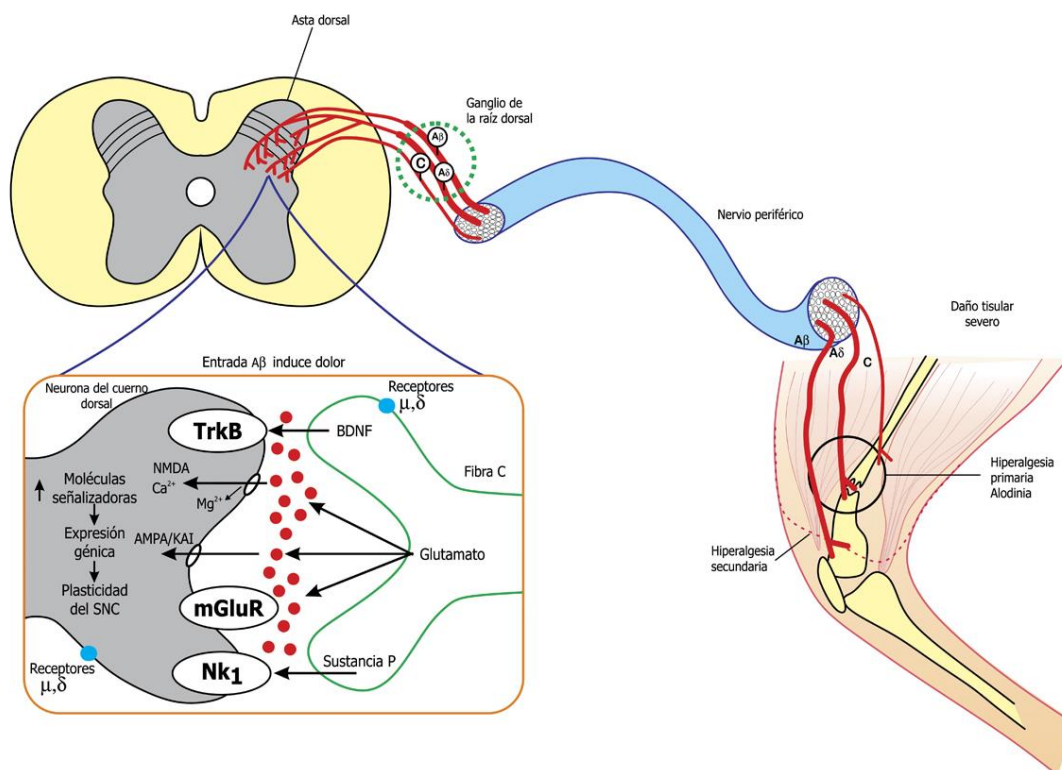
Normalmente los estímulos nocivos, pero moderados y de corta duración, inducen potenciales excitatorios rápidos en el SNC que generan dolor. En estos casos, la transmisión se hace por fibras A $\delta$  y C que liberan glutamato desde sus terminales ubicadas en el cuerno dorsal, neurotransmisor que se une a receptores AMPA y KAI para activar canales iónicos con compuertas operadas por ligando. Adicionalmente, estas entradas nociceptivas activan vías descendentes constituidas por neuronas que liberan los neurotransmisores inhibitorios GABA y glicina, contrarrestando el fenómeno nociceptivo.

En contraste con lo anterior, la estimulación crónica y severa del nociceptor periférico, por daño tisular o inflamación, produce liberación de agentes neuroexcitatorios como SP, neuroquinina A, CGRP, factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y glutamato, desde las terminaciones de las fibras C que llegan al cuerno dorsal, activando receptores NMDA, receptores AMPA, receptores de neurocinina y receptores mGluR. De manera general, muchos mecanismos que llevan a las alteraciones que configuran el fenómeno de sensibilización central son similares a los que producen la sensibilización periférica, destacándose, especialmente, el papel que juegan los receptores tipo NMDA. Los fenómenos de sumación temporal y espacial de las entradas excitatorias a nivel central, que ocurren en los estados crónicos de dolor y son intermediados por todos estos agentes, sensibilizan de manera prolongada al sistema nervioso, incrementando los campos receptivos, disminuyendo el umbral de excitación y permitiendo la aparición de hiperalgesia secundaria y alodinia.

En un comienzo, la sensibilización central depende de las entradas nociceptivas a la médula espinal provenientes de la periferia, pero, posteriormente, dicha sensibilidad es mantenida por cambios transcripcionales en la generación de moléculas en las neuronas. La hiperalgesia se observa inicialmente en el área lesionada (hiperalgesia primaria), pero, posteriormente, afecta a las zonas que rodean el sitio lesionado (hiperalgesia secundaria). El reclutamiento de fibras A $\beta$  de umbral bajo explica la manifestación de alodinia.

Al parecer, las células nerviosas lesionadas tienen la capacidad de estimular el crecimiento de fibras terminales A $\beta$  de umbral bajo, que normalmente terminan en la capa IV de la materia gris de la médula espinal, haciendo que penetren en la lámina II, a donde llegan

las fibras C, favoreciendo anatómicamente la emergencia de hipersensibilidad al dolor táctil y al dolor espontáneo.



**Figura 20.** Sensibilización central (adaptada de: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. Handbook of Veterinary Pain Management. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009). Estímulos dolorosos muy intensos o crónicos activan fibras nerviosas tipo C a nivel central (cuerno dorsal de la sustancia gris de la médula espinal), que liberan Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF), Glutamato y Sustancia P, los cuales se unen a sus respectivos receptores. La activación de estos receptores, incrementa la actividad de diversas moléculas señalizadoras que alteran la expresión génica y modifican la respuesta del SNC a la entrada de señales subsecuentes. La estimulación dolorosa crónica puede producir cambios neuroquímicos en la médula espinal que traducen en dolor cualquier tipo de estímulo (alodinia). AMPA/KAI: Receptor ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico/Kainato; NMDA: Receptor ácido N-metil-D-aspartico; mGluR: Receptor metabotrópico de glutamato; TrkB: Receptor de tirosina quinasa B.

También se ha postulado que la disminución de las inhibiciones fásica y tónica desde los centros más altos del SNC, y la pérdida de interneuronas inhibitorias segmentales en el cuerno dorsal, pueden ser responsables de la percepción de dolor por la aplicación de estímulos inocuos que, después de transducidos, son transportados por fibras A $\beta$ , fenómeno conocido como “plasticidad de campo receptivo”

Los procesos de sensibilización central que ocurren a nivel cerebral, generan o modifican patrones de memoria del dolor por vía de la regulación de genes, entre ellos c-fos y c-jun (constituyentes del complejo AP-1), que inducen cambios estructurales de largo plazo en el SNC, fenómeno que recibe el nombre de neuroplasticidad.

Además de la hiperalgesia secundaria y la alodinia, la sensibilización central es responsable del fenómeno de *Dolor de miembro fantasma* que ocurre en humanos que han sufrido amputación de una o varias de sus extremidades. Con base en las evidencias morfológicas, bioquímicas y funcionales halladas en los animales, es plausible pensar que en ellos este fenómeno ocurra de manera similar.

Las células gliales, tradicionalmente conocidas por sus funciones de protección y nutrición a las neuronas, han sido también identificadas como actores importantes en el establecimiento y mantenimiento de dolor patológico. La activación de las células gliales, que ocurre de forma secundaria cuando hay lesión e inflamación de los nervios, deriva en la producción de varios mediadores proinflamatorios, entre ellos las citoquinas IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . Al parecer el dolor podría ser producto de una gliopatía en la cual ocurre una disregulación de las funciones gliales, tanto en el SNC como en el periférico.

Por su parte, quimoquinas como la proteína-2 inflamatoria de macrófagos y la proteína-1 quimioatrayente de monocitos, reclutan macrófagos y neutrófilos de la circulación en los nervios. Todos estos mediadores contribuyen al mantenimiento del estado de sensibilización central.

### **Sistemas moduladores: mecanismos analgésicos endógenos**

Además de las vías nociceptivas ascendentes, descritas en el capítulo sobre la anatomía funcional, el organismo de los mamíferos cuenta con un sistema de vías descendentes que modula las respuestas al dolor a través de mecanismos de regulación creciente y decreciente, produciendo respuestas excitatorias o inhibitorias. En las respuestas inhibitorias se incluyen los mecanismos analgésicos endógenos que contrarrestan los efectos nociceptivos. De manera general se pueden diferenciar cuatro niveles en dicho sistema: 1) el cuerno dorsal, 2) la sustancia gris periacueductal (SGP), 3) la médula oblonga rostroventral (MRV) y 4) diferentes estructuras tálamocorticales. A la modulación que ocurre en el primer nivel se le denomina espinal y a la que ocurre en los niveles restantes se le llama supraespinal. A propósito de lo anterior, es pertinente anotar que la existencia de la modulación espinal, explica parcialmente el control del dolor mediante la técnica

TENS (electroanalgesia nerviosa transcutánea). Con ella, al parecer, se estimulan fibras A $\beta$  que bloquean la transmisión de la información nociceptiva a través de las fibras A $\delta$  y C.

La SGP hace parte del mesencéfalo, está ubicada rodeando al cuarto ventrículo y al acueducto cerebral, y tiene conexiones con la formación reticular rostral, donde hace sinapsis con los núcleos del rafe magno, del rafe gigantocelular y del rafe paragigantocelular lateral. Adicionalmente, se conecta con la formación reticular pontina, haciendo sinapsis en los núcleos *coeruleus* y *subcoeruleus*, lo mismo que con los núcleos parabraquiales medial y lateral. Su importancia en la modulación facilitadora e inhibitoria descendente de las vías nociceptivas, fue descubierta al observar que su estimulación eléctrica producía efectos analgésicos en ratas, aunque el animal seguía respondiendo a otros estímulos como el tacto, la presión y la temperatura. Posteriormente se hicieron experimentos aplicando analgésicos en dicha estructura. En la actualidad, ambos métodos se siguen utilizando.

Pocas fibras de la SGP van directamente al cuerno dorsal de la médula espinal. La mayoría de sus fibras hacen sinapsis, una parte, en la formación reticular bulbar, con neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe (ubicados en la MRV), y otra parte con neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas del *locus coeruleus* y de núcleos accesorios ubicados en el puente. Las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe, a su vez, hacen sinapsis inhibitorias con neuronas localizadas en las láminas I, II y V de la médula espinal, mientras que las neuronas del puente (*locus coeruleus* y núcleos accesorios) se proyectan a las láminas I y V de la médula espinal también con efectos inhibitorios.

Los opioides de la SGP (encefalinas y endorfinas), liberados por estímulos nociceptivos, actúan postsinápticamente suprimiendo la actividad de las interneuronas gabaérgicas en el tallo cerebral y desinhibiendo las vías bulboespinales serotoninérgicas y retículoespinales adrenérgicas descendentes.

La liberación de endorfinas y encefalinas desde la SGP, ocurre tanto por las aferencias nociceptivas que le llegan a través del tracto espinotalámico, como por sus conexiones con el giro cingular, los núcleos del prosencéfalo límbico y el hipotálamo.

Respecto de la MRV, se han identificado en ella poblaciones neuronales denominadas "on" y "off". Las células "off" se hiperpolarizan cuando hacen sinapsis con fibras del tracto espinotalámico, reduciendo la transmisión nociceptiva en el tallo encefálico. Por el contrario, las células "on" se despolarizan por la acción de las entradas nociceptivas del tracto espinotalámico y envían información excitatoria a las vías parabraquial,

hipotalámica, cingular, insular y septohipocampal. Las células “on” posiblemente jueguen un papel clave en la sensibilización central que produce hiperalgesia en casos de daño al tejido periférico. La existencia de células “on” y “off” fue postulada en los años 60 y 70 del siglo XX por Melzack y Wall, mediante la teoría de la “puerta de entrada” (“Gate control”) y actualmente dichos mecanismos son aceptados con base en múltiples estudios.

## Memoria del dolor

La memoria del dolor es un estado de hiperexcitabilidad crónica que permite recordar la sensación dolorosa aun cuando el desencadenante original de la misma haya sido removido. Está influenciada por factores como los patrones de comportamiento animal, el ambiente, la expectativa de dolor y la intensidad de los eventos dolorosos previos, siendo este último el más importante. Se origina en la habilidad que tiene el sistema nervioso para cambiar o adaptar su bioquímica y fisiología en respuesta a estímulos internos y externos, fenómeno conocido como neuroplasticidad. Los pacientes que desarrollan memoria de dolor se tornan más difíciles de tratar, por lo cual, en la práctica clínica, se recomienda iniciar la terapia analgésica prontamente y en lo posible de manera preventiva.

## Referencias

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell. 5<sup>th</sup> ed. New York, USA: Garland Science; 2008.
- Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. Ganong Fisiología Médica. 23<sup>a</sup> ed. México: McGraw-Hill; 2010.
- Basbaum A. Mechanisms of neuropathic pain. Fact Sheets 2014-2015. Washington, USA: International Association for the Study of Pain.
- Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987; 6:67-186.
- Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353: 1610-5.
- Bidlack JM. Detection and function of opioid receptors on cells from the immune system. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7:219-23.
- Bolay H, Moskowitzm. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 9 (5) supl 2:52-7.

- Budai D, Harasawa I, Fields HL. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through alpha2-adrenergic receptors. *J Neurophysiol* 1998; 80:2244-54.
- Bustamante S. Las taquicininas y su acción en el sistema urinario del humano. *Urod A* 2001; 14: 181-9.
- Bustamante S. Revisión de estudios funcionales en experimentación básica en urología. *Act Urol Esp* 2008; 32:390-5.
- Cabezas MA. Anatomofisiología del dolor. En: Cabezas MA. Manejo práctico del dolor en pequeños animales. Barcelona, España: Multimédica Ediciones Veterinarias; 2015. p.9-28.
- Cabezas MA. Tipos de dolor. En: Cabezas MA. Manejo práctico del dolor en pequeños animales. Barcelona, España: Multimédica ediciones veterinarias; 2015. p.49-85.
- Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos MM. Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000; 87:1-5.
- Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051-8.
- Carsten E, Moberg GP. Recognizing pain and distress in laboratory animals. *ILAR J* 2000; 41:62-71.
- Cartmell J, Schoepp DD. Regulation of neurotransmitter release by metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem* 2000; 75: 889-907.
- Caviedes BE, Herranz JL. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. Revisión. *Rev Neurol* 2002; 35(11):1037-48.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 13926-31.
- Chanqueo L, Yates L, Miranda HF, Pinaridi G. Modulación opioide de la actividad antinociceptiva de L-arginina en ratones. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 520-5.
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
- Cooper GM, Hausman RE. *La Célula*. 4ª ed. Madrid, España: MARBÁN; 2008.
- Craig AD. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 500-5.
- Cruciani RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 5: 312-27.

- Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of pain. *Pain* 2007; 131: 243-57.
- Danysz W, Parsons CG. Glycine and N-Methyl-D-Aspartate receptors: physiological significance and possible therapeutic applications. *Pharmacol Rev* 1998; 50:598-664.
- DeLeo JA. Basis science of pain. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 suppl 2:58-62.
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev* 1999.; 51: 7-61.
- Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth* 1995; 75:125-31.
- Fernández-Tresguerres JA. *Fisiología humana*. 4ª. ed. Madrid, España: McGraw-Hill; 2010.
- Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. En: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4<sup>th</sup> ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1999. p.309-30.
- Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14:219-45.
- Fine PG. Long-term consequences of chronic pain: mounting evidence for pain as a neurological disease and parallels with other chronic disease states. *Pain Med* 2011; 12:996-1004.
- Foord SM, Marshall FH. RAMPs: accessory proteins for seven transmembrane domain receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20 (5): 184–7.
- Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto N, Noguchi K. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci* 2001; 21:4891–900.
- García A, Castejón F, de la Cruz LF, González J, Murillo MD. *Fisiología Veterinaria*. Madrid, España: McGraw-Hill; 1995.
- Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician* 2005; 8:277-90.
- Giordano J. The neuroscience of pain and analgesia. In: Boswell MV, Cole BE, editors. *Weiner's Pain Management, Practical Guide for Clinicians*. 7<sup>th</sup> ed. USA: American Academy of Pain Mangement; 2006. p.15-34.
- Granneman JG. The putative  $\beta_4$ -adrenergic receptor is a novel state of the  $\beta_1$ -adrenergic receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: E199-E202.
- Haines DE (ed.). *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*, 3<sup>th</sup> ed. UAS: Elsevier; 2006.

- Hansson E. Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation? *Acta Physiol* 2006; 187:321-7.
- Hatfield LA. Neonatal pain: what's age got to do with it? *Surg Neurol Int* 2014 Nov 13; 5(Suppl 13): S479-89.
- Hein L. The  $\alpha_2$ -adrenergic receptors: molecular structure and in vivo function. *Z Cardiol* 2001; 90:607-12.
- Hellebrekers LJ. Fisiopatología del dolor en los animales y sus consecuencias para el tratamiento analgésico. En: Hellebrekers LJ. Manejo del dolor en medicina veterinaria. Un enfoque práctico para el control del dolor en pequeños animales, especies exóticas y equinos. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2002. p.57-67.
- Horvath G. Endomorphin-1 and endomorphin-2: pharmacology of the selective endogenous mu-opioid receptor agonists. *Pharmacol Ther* 2000; 88: 437-63.
- Hough LB. Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 415-41.
- Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neural signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 609-42.
- Hutchinson MR, Bland ST, Jhonson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanism of activation and implications for opioide analgesia, dependence, and reward. *Scientific World Journal* 2007; 7: 98-111.
- Impellizeri JA, Esplin DG. Expression of cyclooxygenase-2 in canine nasal carcinomas. *Vet J* 2008;176(3):408-10.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-10.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds). *Principles of Neural Science*, 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill; 2000.
- Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DLH, Trivedi PM, Dassan P, French J, ... & Thompson SWN. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA evoked responses in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19:5138-48.
- Klein BG. *Fisiología Veterinaria de Cunningham*. 5<sup>a</sup> ed. Madrid, España: Elsevier Saunders; 2014.
- Kusano S, Kukimoto-Niino M, Akasaka R, Toyama M, Terada T, Shirouzu M, Yokoyama S. Crystal structure of the human receptor activity-modifying protein 1 extracellular domain. *Protein Sc* 2008; 17 (11): 1907- 14.
- Lai J, Ossipov MH, Vanderah TW, Malan TP, Porreca F. Neuropatic pain: The paradox of dynorphin. *Mol Intervent* 2001; 1: 160-7.

- Lerma J. Roles and rules of kainate receptors in synaptic transmission. *Nature Rev Neurosci* 2003; 4 (6): 481-95.
- Levine JD, Reichling DB. Peripheral mechanisms of inflammatory pain. En: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4<sup>th</sup> ed. Edinburg, UK: Churchill Livingstone; 1999.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. *Handbook of Veterinary Neurology*. 5<sup>th</sup> ed. Missouri, USA: Elsevier Saunders; 2011.
- Madden DR. The structure and function of glutamate receptor ion channels. *Nature Rev Neurosci* 2002; 3 (2): 91-101.
- Malcangio M, Lessmann V. A common thread for pain and memory synapses? Brain-derived neurotrophic factor and trkB receptors. *Trends Pharmacol Sci* 2003; 24:116–21.
- Mason P. Ventromedial medulla: pain modulation and beyond. *J Comp Neurol* 2005; 493: 2-8.
- McMahon SB, Tracey I, Koltzenburg M, Turk DC. *Wall and Melzac’s Textbook of pain*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, USA. Elsevier Saunders; 2013.
- Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 1-164.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998; 78: 189-225.
- Miyauchi K, Tadotsu N, Hayashi T, Ono Y, Tokoyoda K, Tsujikawa K, Yamamoto H. Molecular cloning and characterization of mouse calcitonin gene-related peptide receptor. *Neuropeptides* 2002; 36: 22-33.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>. *Physiology and Pathophysiology of Pain*. En: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009. p.13-41.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>, Woolf CJ. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 1346-1456.
- Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid Receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* 1999; 79: 1193-226.
- Omoigui S. The biochemical origin of pain – proposing a new law of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 – a unifying law of pain. *Med Hypotheses* 2007a; 69: 70-82.
- Omoigui S. The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 – inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses* 2007b; 69: 1169-78.

- Pisera D. Fisiología del dolor. En: Otero PE. Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004. p.29-71.
- Pisera D, Seilicovich A. Taquiquininas y función hipofisiaria. *Rev Arg End Metab* 1997; 34:172-83.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000; 288: 1769-72.
- Ralevic V, Geoffrey B. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 413-92.
- Ringkamp M, Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. In: MacMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall and Melzack's Textbook of pain*. 6th ed. USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2013. p.1-30.
- Romera E, Perena MJ, Perena MF, Rodrigo MD. Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7(Supl II):11-17.
- Ru-Rong J, Temugin B, Maiken N. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain* 2013; 154: S10-S28.
- Ru-Rong J, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 1-10.
- Salazar H, Jara-Oseguera A, Rosenbaum T. El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. *Rev Neurol* 2009; 48 (7): 357-64
- Sandkühler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain* 2000; 88: 113-8.
- Sheng M, Kim MJ. Postsynaptic signaling and plasticity mechanisms. *Science* 2002; 298: 776-80.
- Shilo Y, Pascoe PJ. Anatomy, Physiology, and Pathophysiology of Pain. In : Egger CM, Love L, Doherty T. *Pain Management in Veterinary Practice*. 1<sup>th</sup> ed. Ames, Iowa, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014. p.9-27.
- Smith JA. A question of pain in invertebrates. *ILAR J* 1991; 33: 25-32.
- Sneddon LU. Evolution of nociception in vertebrates: comparative analysis of lower vertebrates. *Brain Res Rev* 2004; 46: 123-30.
- Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: new ideas about nociceptors. *Neuron* 1998; 20: 629-32.
- Song I, Huganir RL. Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25(11): 578-89.

- Squire L, Berg D, Bloom FE, Lac S, Ghosh A, Spitzer NC (eds.). *Fundamental Neuroscience*, 3<sup>rd</sup> ed. USA: Academic Press; 2008.
- Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996; 41: 131-41.
- Todd AJ, Koerber HR. Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In: MacMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk DC, editors. *Wall and Melzack's Textbook of pain*. 6th ed. USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2013. p.77-92.
- Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 55: 377-91.
- Velásquez KT, Mohammad H, Sweitzer SM. Protein kinase C in pain: involvement of multiple isoforms. *Pharmacol Res* 2007; 55: 578-89.
- Villanueva L. Asta dorsal medular: ¿cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? *Rev Soc Esp Dolor* 1998; 5:52-69.
- Voscopoulos C, Lema M. When does acute pain become chronic? *Br J Anaesth* 2010; 105(suppl 1):i69-85.
- Wang H, Ehnert C, Brenner GJ, Woolf CJ. Bradykinin and peripheral sensitization. *Biol Chem* 2006; 387: 11-14.
- Warner TD, Mitchel JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *The FASEB Journal* 2004; 18: 790-804.
- Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation: a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001; 24: 450-5.
- Willert RP, Woolf CJ, Hobson AR, Delaney C, Thompson DG, Aziz Q. The development and maintenance of human visceral pain hypersensitivity is dependent on the N-methyl -D-aspartate. *Gastroenterology* 2004; 126: 683-92.
- Willis AD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 2-31.
- Willis WD Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev* 2007; 55: 297-313.
- Woolf CJ, Chong M. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Anal* 1993; 77: 362-79.
- Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7723-30.

Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007; 55: 353-64.

Woolf CJ. Pain: moving from symptom control towards mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-51.

Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-68.

Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 329-37.

Yoshimura M, Furue H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci* 2006; 101: 107-17.

## 5. Dolor y estrés

Hay dolores que matan; pero los hay más crueles: los que nos dejan la vida sin permitirnos jamás gozar de ella.

*Antonie L. Apollinarie Fée*

### Introducción

Como se mencionó al inicio del texto, el estrés acompaña en diferentes grados a los fenómenos de nocicepción y dolor. Entendido de manera general como la respuesta biológica adaptativa que el organismo animal muestra cuando su homeostasia es alterada, o está potencialmente amenazada, el estrés puede ser producido tanto por daño tisular directo como por estímulos visuales, auditivos o evocativos que alcanzan el SNC. Aunque la magnitud de la respuesta adaptativa del animal depende de la naturaleza, la intensidad y la duración de los estímulos desencadenantes de la misma, es importante entender que los fenómenos básicos involucrados en el estrés son estereotipados, es decir, ocurren siempre de manera similar, independientemente de la causa.

Factores ambientales como ruidos fuertes, restricción de espacio o sujeción, predadores o presencia de animales o personas que amenazan, o son percibidas como amenazantes por parte de los animales, pueden producir estados de ansiedad y miedo, que sensibilizan y amplifican la respuesta de estrés ante un estímulo doloroso.

En principio, el estrés protege al organismo conservando recursos, en unos casos, y movilizándolo reservas, en otros, para mantener el bienestar interno en respuesta a uno o varios agentes que perturban o amenazan con perturbar el equilibrio. No obstante, cuando los agentes estresantes, entre ellos el dolor, se tornan muy intensos y prolongados, el organismo desborda su capacidad adaptativa y se instauran disfunciones, discapacidades, procesos inflamatorios sistémicos, enfermedades diversas, disforia, depresión y sufrimiento, configurando un cuadro de distrés que puede llevar incluso a la

muerte. Respecto del síndrome general de adaptación (SGA), el fenómeno de estrés correspondería a las fases de alarma y resistencia, en tanto que el distrés correspondería a la fase de agotamiento (ver SGA en el glosario).

Las respuestas adaptativas de los animales a los agentes estresantes están afectadas no sólo por el estado físico con que cuentan al momento de recibir el influjo de los mismos, sino también por las experiencias previas (memoria) que sobre estos agentes hayan tenido. Factores como la domesticación y el entrenamiento modifican la respuesta del sistema nervioso a los agentes estresantes, lo cual permite observar variaciones entre especies y entre individuos de la misma especie. Los perros y los gatos muestran diferentes mecanismos de defensa como respuesta a los agentes estresantes, incluido el dolor, con el propósito de evitar las lesiones y preservar la homeostasia, los cuales trataremos en el capítulo sobre reconocimiento del dolor.

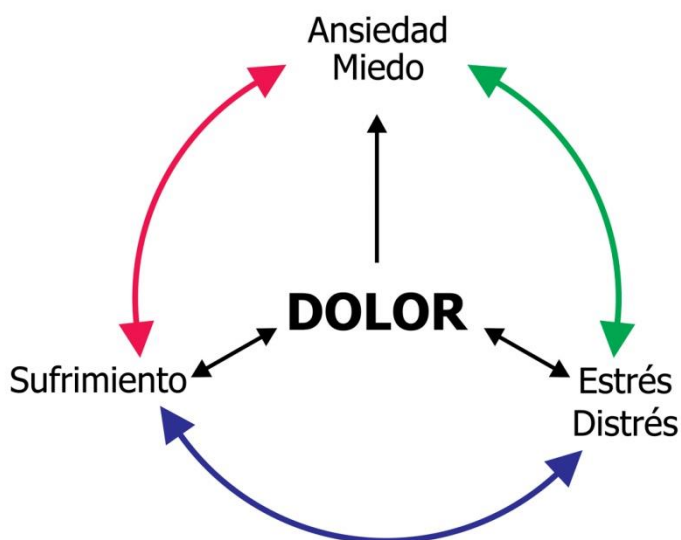
Tanto el dolor agudo como el dolor crónico causan estrés, caracterizado fundamentalmente por el incremento de la actividad neuroendocrina, respuestas vegetativas mediadas principalmente por el sistema simpático, inducción de mecanismos de analgesia endógena, ajustes metabólicos, afectación del sistema inmune y cambios notables en el comportamiento. Todos estos fenómenos se desarrollan en diferentes magnitudes, dependiendo de la intensidad del dolor.

La respuesta al estrés está mediada por múltiples vías. En la respuesta al estrés quirúrgico, por ejemplo, los ajustes orgánicos ocurren por tres factores fundamentales: a) la percepción de la manipulación, que ocurre en la corteza cerebral del animal (sujeción para la anestesia, presencia de personas y objetos extraños, entre otros); b) la activación de las vías nociceptivas por el daño tisular; y c) la activación de receptores de volumen del líquido extracelular, ubicados en el aparato cardiovascular, que ocurre como consecuencia de los disturbios hidroelectrolíticos. El daño tisular, además de activar las vías nociceptivas, también estimula las respuestas inflamatoria e inmunitaria, que a su vez se relacionan con el estrés por vía de la corteza adrenal y las catecolaminas.

En el caso del dolor crónico, es también frecuente observar la aparición de cambios morfológicos que evidencian el deterioro orgánico que produce el estrés asociado al mismo, tales como pérdida de peso, mala condición del pelaje y aceleración del envejecimiento.

De todo lo anterior, es fácil deducir la importancia profesional y ética que tienen para el buen ejercicio de la medicina veterinaria, el reconocimiento, la prevención y tratamiento

del dolor, siempre en el contexto de su estrecha relación con el estrés, el distrés y el sufrimiento animal (Fig.21).



**Figura 21.** Relaciones entre dolor, estrés, distrés y sufrimiento animal. El reconocimiento, la prevención y tratamiento del dolor deben desarrollarse en el contexto de su estrecha relación con el estrés, el distrés y el sufrimiento animal.

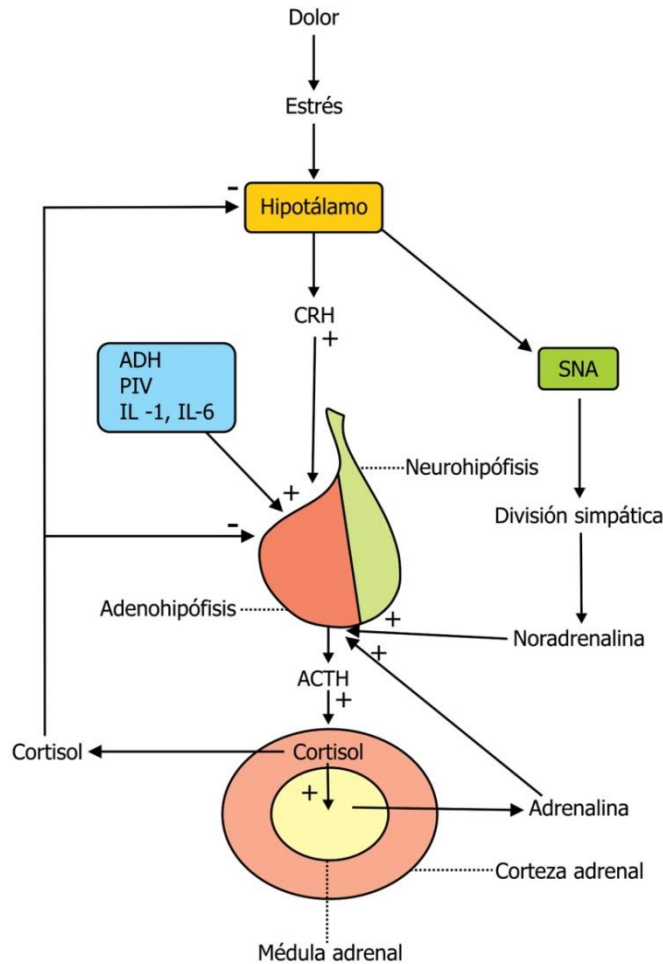
### Cascadas neuroendocrinas implicadas en el estrés y el dolor

El conjunto de eventos fisiológicos que ocurre por efecto de los estímulos estresantes, tiene lugar en el denominado eje neuroendocrino, constituido por el hipotálamo, la hipófisis y diversas glándulas endocrinas y órganos. A este eje llegan las señales sensitivas provenientes principalmente del tálamo y el sistema límbico, produciendo una cascada de respuestas neuroendocrinas que permite los ajustes adaptativos tendientes a preservar la homeostasia. La intensidad y la duración de la respuesta del mencionado eje dependen del grado que alcance el agente estresante; así, por ejemplo, frente a un traumatismo moderado los niveles de cortisol se elevan durante dos o tres días, mientras que en los casos de traumatismos severos el cortisol se eleva durante varias semanas, en tanto se produce la reparación tisular.

La liberación de CRH (hormona liberadora de corticotropina) en terminales axónicas que llegan a la adenohipófisis provenientes de neuronas parvocelulares ubicadas en el hipotálamo ventromedial (núcleo paraventricular), es quizás el principal evento relacionado con la respuesta al estrés. Esta hormona actúa de forma sinérgica con la hormona antidiurética o vasopresina (ADH), las catecolaminas, el PIV e interleuquinas,

estimulando la producción de ACTH (hormona adrenocorticotrópica o corticotropina) y  $\beta$ -endorfina. Esta última produce efectos analgésicos también benéficos para el mantenimiento de la homeostasia (Fig.22).

Además de estimular la liberación de ACTH en la adenohipófisis, el PIV también estimula la glándula hipófisis para la liberación de melanocortina, prolactina (PRL), hormona antidiurética o vasopresina ADH, hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona del crecimiento (GH).



**Figura 22.** Actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y del SNA en la respuesta al estrés asociado al dolor. Ver explicación bajo el título *Cascadas neuroendocrinas implicadas en el estrés y el dolor*. CRH: Hormona liberadora de corticotropina; ADH: Hormona antidiurética; PIV: Péptido intestinal vasoactivo; IL-1: Interleuquina 1; IL-6: Interleuquina 6; ACTH: Corticotropina.

La ACTH estimula la liberación de cortisol, corticosterona y sustancias androgénicas, desde la corteza adrenal. El cortisol, a su vez, actúa en la médula adrenal estimulando la

liberación de las catecolaminas adrenalina y noradrenalina. Todas estas sustancias contribuyen a los ajustes adaptativos que demanda la respuesta al estrés.

Durante el estrés crónico, además de estimularse el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, se disminuye la sensibilidad de dicho eje a la retroalimentación negativa que normalmente ejercen los glucocorticoides y adicionalmente aumenta la sensibilidad de la corteza adrenal a la acción de la ACTH. Esta condición garantiza un suministro elevado y constante de CRH, ACTH y cortisol mientras se mantenga el agente estresor.

### Acciones de las hormonas liberadas durante el estrés

#### *Cortisol*

El cortisol liberado por la acción de la ACTH sobre la corteza adrenal estimula la gluconeogénesis, incrementa la proteólisis y la lipólisis, facilita las acciones de las catecolaminas y tiene efectos antiinflamatorios. El nivel de cortisol en el suero sanguíneo puede ser utilizado como indicador de la severidad del estrés en la mayoría de las especies animales. En contraste con la respuesta al estrés dada por la división simpática del SNA, la cual es de corto plazo, la respuesta mediada por el cortisol es de relativo largo plazo. Al parecer no es necesaria la percepción consciente del dolor para que se produzca la respuesta de estrés, puesto que en animales sometidos a anestesia sin cirugía se observa un incremento de las concentraciones en suero de ACTH, cortisol y epinefrina. Son clásicos los estudios realizados en animales adrenalectomizados que, al ser sometidos a ciertos niveles de estrés, morían presentando signos de hipotensión e hipoglicemia. En pacientes humanos y animales es bien conocido el riesgo que implica la utilización del hipnótico inyectable etomidato, por el efecto que tiene en la disminución de las concentraciones de cortisol en suero.

#### *Catecolaminas*

La CRH que se libera como respuesta al estrés incrementa las concentraciones de norepinefrina, epinefrina y dopamina. La epinefrina causa glucogenólisis, gluconeogénesis, inhibición de la liberación de insulina, resistencia periférica a la misma y lipólisis. Esta hormona eleva también las frecuencias cardíaca y respiratoria, el gasto cardíaco y la presión arterial. Los efectos simpáticos sobre el corazón ocurren concomitantemente con una disminución del tono vagal. En el músculo esquelético, por su acción vasodilatadora, las catecolaminas incrementan el flujo sanguíneo dotando al animal de las condiciones físicas para la lucha o la huida. Este efecto es complementado

por la vasoconstricción periférica. En conjunto, los ajustes metabólicos y circulatorios inducidos por las catecolaminas, son esenciales para la preservación de las funciones vitales del cerebro y el corazón durante los periodos de estrés.

Como se ha planteado, en sinergia con CRH, ADH y PIV, las catecolaminas estimulan la liberación de ACTH en la hipófisis anterior, la cual a su vez actúa sobre la corteza adrenal, produciendo liberación de cortisol.

De manera paradójica, durante el estrés crónico se ha observado una disminución en el número de receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el corazón, el bazo, el hipotálamo y el tronco encefálico, y de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos en el corazón, aun cuando los niveles de catecolaminas circulantes continúen aumentados. Este fenómeno ha sido interpretado como un mecanismo que atenúa las respuestas cardiovasculares ante este tipo de estrés.

#### *Glucagón e insulina*

Las endorfinas endógenas, la GH, la epinefrina y los glucocorticoides estimulan la secreción de glucagón e insulina a través del estímulo a receptores  $\beta$ -adrenérgicos. No obstante, en los procedimientos quirúrgicos la observación más común es el incremento en la secreción de glucagón concomitantemente con la disminución de la secreción de insulina, por el estímulo a receptores  $\alpha_2$ . Como consecuencia, se producen glucogenólisis hepática, gluconeogénesis e incremento de la glicemia y glucosuria.

#### *Hormona del crecimiento*

La acción más clásica de la GH es la estimulación de la síntesis de proteína y la inhibición del catabolismo proteico. Adicionalmente, esta hormona promueve la lipólisis y tiene efectos antiinsulínicos, con el consecuente aumento de la glicemia. El ahorro de glucosa permite que este metabolito pueda ser usado por el sistema nervioso, lo cual ocurre de manera notable en la respuesta al estrés. Por su parte, los lípidos degradados son fuente de energía para los músculos.

#### *Hormonas tiroideas*

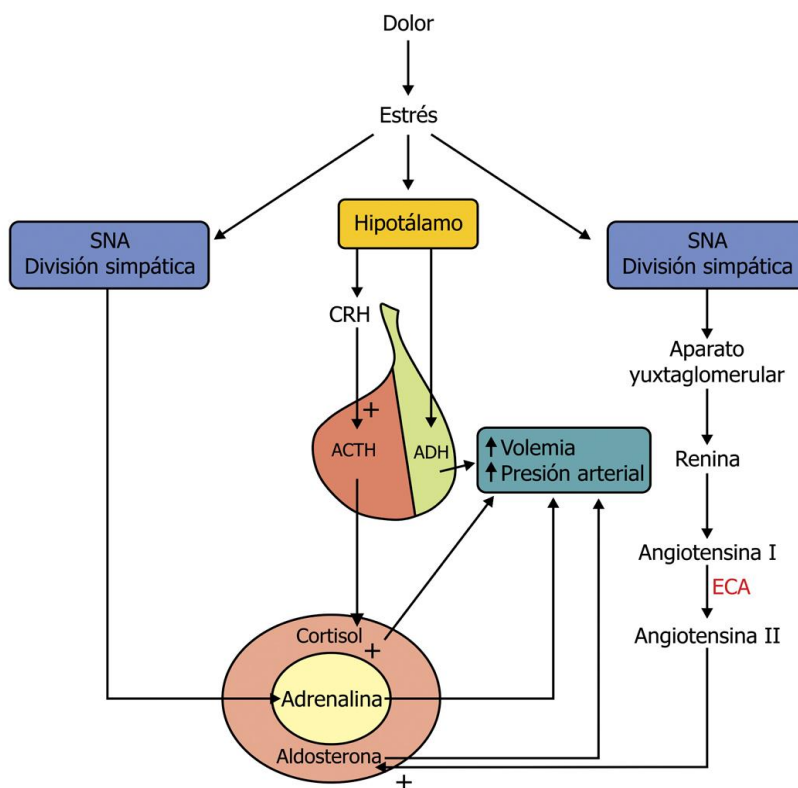
Durante los fenómenos de estrés, el PIV estimula la liberación de TSH en la adenohipófisis. Esta hormona, a su vez, estimula la liberación de triyodotironina y tiroxina desde la glándula tiroidea. Ambas hormonas, pero especialmente la triyodotironina, por tener una mayor potencia biológica, estimulan el metabolismo de los carbohidratos, la producción

de calor y sensibilizan los receptores  $\beta$ -adrenérgicos en el corazón, haciéndolo más sensible a los efectos de las catecolaminas circulantes en suero, lo cual produce un aumento de la fuerza (inotropismo positivo) y la frecuencia de contracción.

### Respuesta renal al estrés y su relación con la vasopresina, la renina y el sistema cardiovascular

El estrés ejerce un conjunto de efectos sobre el riñón a través del SNA, hormonas periféricas y neuropéptidos, para preservar la volemia y el tono vascular, que garantizan un flujo sanguíneo adecuado a los órganos vitales, principalmente al corazón y al encéfalo.

El nonapéptido vasopresina, también conocido como hormona antidiurética (ADH), es producido en el hipotálamo en neuronas magnocelulares de los núcleos supraóptico y paraventricular. Aunque su liberación está regulada primariamente por la osmolalidad plasmática, hoy se sabe que el estrés también interviene en su liberación. A través del torrente sanguíneo alcanza los túbulos renales, en donde promueve la reabsorción de agua, disminuyendo la diuresis y aumentando la volemia.



**Figura 23.** Mantenimiento de la volemia y la presión arterial por la acción integrada del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, la producción de ADH y la actividad de la división simpática del SNA. CRH: Hormona liberadora de corticotropina; ACTH: Corticotropina; ADH: Hormona antidiurética (vasopresina); ECA: Enzima convertidora de angiotensina.

Por su parte, la actividad simpática, característica del estrés, disminuye el flujo sanguíneo renal produciendo una caída de la filtración glomerular, seguida de la activación de receptores  $\beta$ -adrenérgicos que estimulan la liberación de renina. Esta última transforma el angiotensinógeno en angiotensina I que, posteriormente, por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), origina angiotensina II, la cual actúa sobre la corteza adrenal estimulando la liberación del mineralocorticoide aldosterona, responsable de la retención de sodio plasmático y del aumento de la volemia y la tensión arterial (Fig.23)

### **Efectos metabólicos del estrés y el dolor**

Los cambios neuroendocrinos inducidos por el estrés generado por diversos agentes, entre ellos el dolor, se caracterizan por el incremento en la secreción de hormonas catabólicas que promueven la producción de sustratos derivados de carbohidratos, grasas y proteínas, para ser utilizados en las respuestas adaptativas.

La hiperglicemia inducida en el estrés por acción de las catecolaminas, el cortisol, el glucagón y la GH provee al organismo, especialmente al cerebro, de una fuente rápida de energía. El incremento de la glicemia, en algunos casos, puede estar asociado a una mayor incidencia de infecciones en heridas.

El metabolismo de las grasas se afecta durante el estrés por las acciones del cortisol, las catecolaminas y la GH, quienes producen lipólisis, incrementando los niveles séricos de glicerol y ácidos grasos libres. El glicerol es utilizado en el hígado en la gluconeogénesis.

El catabolismo proteico es común después de traumas severos y procedimientos quirúrgicos extensivos, como consecuencia del incremento del cortisol liberado por el estrés. Los aminoácidos liberados por dicho catabolismo pueden ser utilizados para la síntesis de nuevas proteínas o de glucosa, esta última por vía de la gluconeogénesis. Las prostaglandinas y las citoquinas producidas durante el estrés, pueden promover indirectamente el catabolismo proteico, al incrementar el gasto de energía corporal.

### **Dolor, estrés y sistema nervioso autónomo (SNA)**

Como se mencionó en el capítulo sobre la anatomía fisiológica de las vías nerviosas nociceptivas, muchas respuestas homeostáticas reflejas están relacionadas con el SNA. La actividad de las neuronas eferentes del SNA está regulada no solo por la inervación local

aferente, sino también por fibras nerviosas descendentes originadas en el tronco encefálico, que a su vez reciben control proveniente de centros superiores, como la corteza cerebral, el sistema límbico y el hipotálamo. La primera de las consecuencias del estrés generado por el dolor es la activación de la división simpática de dicho sistema. Los estímulos sensitivos que se proyectan al hipotálamo posterior, en donde se hallan los núcleos de origen del sistema simpático, producen su activación generando las respuestas clásicas de corto plazo: taquicardia, incremento de la fuerza de contracción del miocardio, vasoconstricción periférica, aumento del flujo sanguíneo en el músculo esquelético, vasoconstricción esplénica, aumento del número de eritrocitos circulantes, elevación de la presión arterial, piloerección, sudoración, aumento de la glicemia, dilatación pupilar y dilatación bronquial. Todos estos efectos de origen central, la mayoría de los cuales aseguran la perfusión sanguínea a órganos vitales como el corazón, el cerebro, los pulmones y el músculo esquelético, son reforzados por la secreción de cortisol y adrenalina en la corteza y médula adrenal, respectivamente, y la liberación de noradrenalina desde las terminaciones nerviosas simpáticas postganglionares.

### **Efectos del estrés y el dolor sobre el sistema inmune y los parámetros hemáticos**

El sistema inmune es conocido por sus funciones clásicas más estudiadas, todas relacionadas con la identificación y destrucción de patógenos y sustancias extrañas. No obstante, hoy se sabe que éstas son más amplias, incluyendo la comunicación de información sensitiva relacionada con daños al encéfalo. De hecho, el sistema inmune puede ser activado o deprimido por el estrés. El dolor puede modular la respuesta inmune en función de su intensidad y duración. Así, por ejemplo, el dolor crónico puede producir incrementos persistentes de las concentraciones séricas de cortisol, epinefrina, norepinefrina y glucagón, con la consecuente supresión de las respuestas inmunes humoral y celular. La liberación sistémica de endorfinas y encefalinas, que se produce por efecto del dolor, puede asimismo contribuir al cuadro de inmunosupresión. En casos de dolor leve a moderado, pero con trauma extenso, lo mismo que en dolor agudo intenso, dolor subagudo y dolor crónico, se activa la respuesta inmune con producción de citoquinas, principalmente IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Las citoquinas, al igual que diversas proteínas de bajo peso molecular, liberadas desde leucocitos activados, células endoteliales y fibroblastos, como consecuencia de la lesión tisular, son responsables de la respuesta inflamatoria local y ejercen un papel protector del organismo, destruyendo y removiendo invasores externos.

La IL-1 y la IL-6, además de mediar la respuesta inflamatoria, causan fiebre, inducen la producción de prostaglandinas, entre ellas la PGE<sub>2</sub>, y pueden estimular la secreción de ACTH desde la adenohipófisis, con la consecuente liberación de cortisol en la corteza adrenal. El TNF- $\alpha$  contribuye al establecimiento de los signos de choque: hipotensión, hiperglicemia, hiperkalemia, acidosis no respiratoria, hemoconcentración y activación de la cascada del complemento (ver mediadores químicos de la nocicepción).

El estrés severo, producido por la lesión tisular y el dolor, puede inducir una “respuesta de fase aguda” caracterizada por la liberación, desde el hígado, de sustancias mediadoras de la inflamación y de la reparación de los tejidos, como proteína C reactiva, fibrinógeno, antiproteinasas y macroglobulina. De hecho, la proteína C reactiva es utilizada como biomarcador de infección, estrés fisiológico y morbilidad.

Respecto de los parámetros hemáticos, el estrés induce un leucograma caracterizado por la presencia de un número elevado de leucocitos polimorfonucleares maduros e inmaduros (desviación a la izquierda) y linfopenia.

### Interacciones entre dolor, estrés y comportamiento

Además de producir cambios en la bioquímica encefálica (neuroplasticidad), el dolor es quizás el principal estresor en humanos y animales. Su presencia modifica el comportamiento, la afectividad, el nivel de alerta (ver SARA), el aprendizaje y la memoria.

Las principales estructuras involucradas en las respuestas adaptativas al estrés son: el locus cerúleo (LC), el sistema límbico (hipotálamo, hipocampo y amígdala) y la corteza cerebral. El estrés producido por el dolor incrementa la liberación de CRH, con el consecuente aumento de ACTH. Concomitantemente se produce un aumento en la liberación de noradrenalina, dopamina y serotonina. Estas hormonas y neurotransmisores son responsables de la excitación, la vigilancia y la alerta que caracterizan al estrés.

En la práctica veterinaria, la observación cuidadosa del comportamiento de los animales es el principal método no invasivo en la determinación de la presencia y severidad del dolor, lo mismo que del estrés asociado.

## Referencias

- Adler N, Matthews K. Why do some people get sick and some stay well? *Ann Rev of Psychol* 1994; 45: 229-59.
- Anand KJ, Sippell WG, Schofield NM, Aynsley-Green A. Does halothane anaesthesia decrease the metabolic and endocrine stress responses of newborn infants undergoing operation? *Br Med J* 1988; 296: 668-72.
- Axelrod J, Reisine TD. Stress hormones: their interaction and regulation. *Science* 1984; 224: 452-9.
- Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong Fisiología Médica*. 23ª ed. México: McGraw-Hill; 2010.
- Bartanusz V, Jezova D, Bertini LT, Tilders FJ, Aubry JM, Kiss JZ. Stress-induced increase in vasopressin and corticotropin-releasing factor expression in hypophysiotrophic paraventricular neurons. *Endocrinology* 1993; 132(2):895-902.
- Carr DB, Goudes LC. Acute pain. *Lancet* 1999; 353: 2051-8.
- Benson GJ, Wheaton LG, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA, Davis CA. Post-operative catecholamine response to onychectomy in isoflurane anesthetized cats - effects of analgesics. *Vet Surg* 1991; 20: 222-5.
- Carsten E, Moberg GP. Recognizing pain and distress in laboratory animals. *ILAR J* 2000; 41: 62-71.
- Chapman CR, Garvin J. Suffering: the contributions of persistent pain. *Lancet* 1999; 353: 2233-7.
- Charney DS, Grillon C, Bremner JD. The neurobiological basis of anxiety and fear: circuits, mechanisms and neurochemical interactions (part I). *Neuroscientist* 1998a; 4: 35-44.
- Charney DS, Grillon C, Bremner JD. The neurobiological basis of anxiety and fear: circuits, mechanisms and neurochemical interactions (part II). *Neuroscientist* 1998b; 4: 122-32.
- Clark JD, Rager DR, Calpin JP. Animal well-being I. General considerations. *Lab Anim Sci* 1997; 47: 564-70.
- Clark JD, Rager DR, Calpin JP. Animal well-being II. Stress and distress. *Lab Anim Sci* 1997; 47: 571-85.
- Collu R, Gibb W, Ducharme JR. Effects of stress on gonadal function. *J Endoc Inv* 1984; 7: 529-37.
- Cunningham JG. *Fisiología Veterinaria*. 3ª ed. Madrid, España: Elsevier; 2003.
- Curcio K, Bidwell LA, Bohart GV, Hauptman JG. Evaluation of signs of postoperative pain and complications after forelimb onychectomy in cats receiving buprenorphine alone or with

- bupivacaine administered as a four-point regional nerve block. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228: 65-8.
- Davis M. The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 35-41.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 109-17.
- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, Th1/Th2 patterns, pro/anti-inflammatory cytokines and susceptibility to disease. *Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 359-68.
- Feldman EC, Nelson RW. *Endocrinología y reproducción canina y felina*. 3ª. Ed. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2007.
- Fernández-Tresguerres JA. *Fisiología humana*. 4ª ed. Madrid, España: McGraw-Hill; 2010.
- Gaynor JS, Muir WW 3rd. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2nd ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009.
- Hauger RL, Millan MA, Lorang M, Harwood JP, Aguilera G. Corticotropin releasing factor receptors and pituitary adrenal responses during immobilization stress. *Endocrinol* 1988; 123: 396-405.
- Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. *Front Neuroendocrinol* 2003; 24: 151-80.
- Imbe H, Iwai-Liao Y, Senba E. Stress-induced hyperalgesia: animal models and putative mechanisms. *Front Biosci* 2006; 11: 2179-92.
- Jansen van't Land C, Hendriksen CFM. Change in locomotor activity pattern in mice: a model for recognition of distress. *Lab Anim* 1995; 29: 286-93.
- Jørgensen H, Knigge U, Kjær A and Warberg J. Serotonergic involvement in stress-induced vasopressin and oxytocin secretion. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 815-24.
- Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-95.
- Kelly DD. Stress-induced analgesia. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 467: 1-449.
- Kent JE, Molony V, Robertson IS. Changes in plasma cortisol concentration in lambs of three ages after three methods of castration and tail docking. *Res Vet Sci* 1993; 55: 246-51.
- Lightman SL. The Neuroendocrinology of Stress: A Never Ending Story. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 880-4.

- Lightman SL, Young WS III. Corticotrophin-releasing factor, vasopressin and pro-opiomelanocortin mRNA responses to stress and opiates in the rat. *J Physiol* 1988; 403: 511-23.
- Lightman SL, Young WS III. Changes in hypothalamic preproenkephalin A mRNA following stress and opiate withdrawal. *Nature* 1987; 6131: 643-5.
- Ma XM, Lightman SL. The arginine vasopressin and corticotrophin-releasing hormone gene transcription responses to varied frequencies of repeated stress in rats. *J Physiol* 1998; 510.2: 605-14.
- McMillan FD. Influence of mental states on somatic health in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214: 1221-5.
- Morton DB, Griffiths PHM. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and hypothesis for assessment. *Vet Rec* 1985; 116: 431-6.
- Moynihan JA. Mechanisms of stress-induced modulation of immunity. *Brain Behav Immun* 2003; 17: S11-S16.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>. Physiology and pathophysiology of pain. In: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009. p.13-41.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>. Pain and stress. In: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009. p.42-56.
- Munck A, Guire PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 1984; 5: 25-44.
- Nasraway SA Jr. Hyperglycemia during critical illness. *J Parenter Enteral Nutr* 2006; 30: 254-8.
- Ota M, Crofton JT and Share L. Hemorrhage-induced vasopressin release in the paraventricular nucleus measured by in vivo microdialysis. *Brain Res* 1994; 658: 49–54.
- Pacak K, Palcovits M, Kopin LJ, Goldstein DS. Stress specificity of central neuroendocrine responses. Implications for stress-related disorders. *Endocr Rev* 2001; 22: 502-48.
- Padgett DA, Glasser R. How stress influences the immune response. *Trends Immunol* 2003; 24: 444-8.
- Ramzan I, Wong BK, Corcoran GB. Pain sensitivity in dietary-induced obese rats. *Physiol Behav* 1993; 54: 433-5.
- Sanger GJ. Neurokinin NK1 and NK3 receptors as targets for drugs to treat gastrointestinal motility disorders and pain. *Brit J Pharm* 2004; 141:1303-12.

- Sapolsky RM, Romero LM, Munck A. How do the glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, stimulatory and preparative actions. *Endocr Rev* 2000; 21: 55-89. Selye H. The evolution of stress concept. *Am Sci* 1973; 61: 692-9.
- Smith JD, Allen SW, Quandt JE. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *Am J Vet Res* 1999; 60: 432-6.
- Stratakis CA, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress: implications for growth and development. *Horm Res* 1995; 43: 162-7.
- Van de Kar LD, Richardson Morton KD and Rittenhouse PA. Stress: neuroendocrine and pharmacological mechanisms. *Methods Achiev Exp Pathol* 1991; 14: 133-73.
- Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther* 2006; 112: 116-38.
- Watkins LR, Hutchinson MR, Milligan ED, Maier SF. "Listening" and "talking" to neurons: implications of immune activation for pain control and increasing the efficacy of opioids. *Brain Res Rev* 2007; 56: 148-59.
- Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesia* 1999; 73: 308-27.
- Windle RJ, Wood SA, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD. Ultradian rhythm of basal corticosterone release in the female rat: dynamic interaction with the response to acute stress. *Endocrinol* 1998; 139:443-50.
- Windle RJ, Wood SA, Lightman SL, Ingram CD. The pulsatile characteristics of hypothalamo-pituitary-adrenal activity in female Lewis and Fischer 344 rats and its relationship to differential stress responses. *Endocrinol* 1998; 139: 4044-52.
- Yang EV, Glasser R. Stress-induced immunomodulation: implications for tumorigenesis. *Brain Behav Immun* 2003; 17: S37-S40.
- Yates AR, Dyke PC 2<sup>nd</sup>, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF, Cua CL. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Ped Crit Care Med* 2006; 7: 351-5.
- Zúñiga JM, Manteca X. Conducta, estrés y bienestar animal. En: JM Zúñiga, JA Tur Marí, SN Milocco, R Piñeiro, Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. Madrid, España: McGraw-Hill; 2001. p.83-108.

## 6. Reconocimiento del dolor en perros y gatos

Las aptitudes de observación y las actitudes frente al dolor, influyen en la manera en que un observador juzga o califica el dolor que siente un animal.

*Elizabeth M. Hardie*

### Introducción

Interpretar adecuadamente los signos de dolor en los animales, para determinar su presencia o ausencia y, en caso de existir, aproximarse a su intensidad, no es tarea fácil, sobre todo si se considera la naturaleza altamente subjetiva de este fenómeno y, como se mencionó, la ausencia de verbalización por parte de los individuos que lo padecen. En medicina humana, con excepción de la pediatría, la utilización de descriptores verbales por parte de los pacientes, en las diferentes pruebas psicofísicas –experimentales y clínicas– que se emplean para determinar la presencia y medir la intensidad del dolor (por ejemplo, de 1 a 5 las equivalencias respectivas son: leve, molesto, desagradable, horrible e insoportable), constituye una ventaja relativa cuando se compara con el ejercicio de la medicina veterinaria.

Cada especie animal presenta signos, comportamientos y actitudes corporales particulares frente al dolor y, a su vez, cada individuo experimenta y exterioriza de forma singular dicho fenómeno. La especie, la raza, el sexo, la edad, el peso corporal, el temperamento, la jerarquía dentro del grupo, el lugar de alojamiento, el recuerdo de experiencias previas, la severidad y la duración del dolor, entre otros, condicionan la respuesta del paciente frente al mismo. Respecto del lugar de alojamiento, es importante anotar que el comportamiento de los animales se afecta de modo notable cuando se les traslada hacia lugares no habituales. Además, deberá tomarse en consideración que en muchos casos, el hecho de que un paciente no muestre signos de dolor, no descarta que lo padezca, fenómeno al parecer determinado por la impronta genética como mecanismo de protección y supervivencia de las especies frente a reales o potenciales predadores. El reconocimiento acertado de los signos de dolor en perros y gatos, al igual que en otras

especies, depende entonces del conocimiento que se tenga acerca de su fisiología y etología, además de las variadas causas de los eventos dolorosos. El médico veterinario deberá reconocer con idoneidad los cambios que, por causa del dolor, ocurren en la conducta de los animales, para instaurar de manera oportuna la terapéutica indicada.

No obstante que el dolor es un fenómeno imposible de cuantificar con exactitud, y que su evaluación siempre contendrá sesgos provenientes del clínico, la aplicación de métodos estandarizados para la observación de signos y comportamientos asociados al dolor, y su descripción a través escalas formalizadas, puede lograr aproximaciones importantes a la diferenciación de los niveles de su intensidad.

### **Modelos experimentales para la evaluación del dolor**

Antes de abordar las diferentes formas de evaluar el dolor en perros y gatos, es pertinente tener una visión general de los estudios sobre dolor en animales de experimentación, para lo cual describiremos de manera muy sucinta algunos aspectos relacionados con los mismos.

Los experimentos más sencillos sobre dolor utilizan métodos de observación de la conducta de los animales basados en sus respuestas reflejas ante estímulos dolorosos agudos. En general, consisten en la aplicación de estímulos térmicos, eléctricos o mecánicos a una parte del cuerpo, como la cola o un miembro, y la medición del tiempo que transcurre entre el estímulo y el movimiento o retirada de dicha porción anatómica. Aunque estas pruebas son objetivas, cuantificables y pueden discriminar entre varios tratamientos analgésicos, factibles de ser incluidos en los protocolos utilizados, presentan la limitante de basarse en reflejos que no siempre son indicativos de dolor. Además, sus resultados no pueden equipararse a los que se obtienen en animales con afecciones dolorosas desarrolladas de forma natural.

En orden de complejidad, a las anteriores pruebas les siguen aquellas en las cuales se observan y miden las conductas integrales, organizadas y no aprendidas que muestran los animales de experimentación en respuesta a estímulos dolorosos. Éstas suponen la percepción del dolor en regiones supramedulares del SNC y la ejecución de respuestas complejas que superan el nivel de los simples reflejos. Existen varias pruebas de este tipo, entre las cuales se destacan:

- 1) La prueba de la placa caliente. Se usa para medir el dolor somático. Permite observar respuestas de olfateo, lamido de los miembros anteriores y posteriores, golpeteo con

las extremidades, escape o saltos, retiro de las extremidades posteriores, posición corporal inclinada o mantenimiento de una postura inmóvil.

- 2) La prueba del balón inflable. Se usa para medir el dolor visceral. Consiste en la introducción de este dispositivo en el colon del animal, con el propósito de observar conductas como el giro de la cabeza, la contracción abdominal y el desplazamiento de las extremidades.

En la actualidad existe una variedad relativamente amplia de dispositivos y protocolos que permiten la valoración de la nocicepción y el dolor utilizando estímulos eléctricos, térmicos (frio o calor) y mecánicos, acompañados del registro visual del comportamiento de los animales mediante circuitos televisivos, lo cual facilita utilizar parámetros como las respuestas faciales ante el estímulo doloroso (escalas de codificación facial).

Estas pruebas son de fácil estandarización, están diseñadas para la valoración de dolor agudo y pueden discriminar entre diferentes tratamientos analgésicos, aunque no dan información acerca de la eficacia de dichos tratamientos sobre los procesos inflamatorios. Mediante ellas se puede medir el umbral del dolor, la tolerancia al mismo y el nivel de analgesia. Se realizan en roedores y tienen la limitante del aprendizaje que estos animales pueden lograr, anticipando las respuestas de inclinación y salto cuando se colocan en la placa caliente, lo cual dificulta los resultados.

El dolor inflamatorio se ha cuantificado mediante la inyección de sustancias irritantes, como el formaldehído, en una almohadilla podal (modelos de dolor inflamatorio), en una articulación o en el peritoneo, seguida de la observación de reacciones vocales y corporales como el sobresalto, el lamido de los miembros o la contorsión. Existen pruebas alternativas a la de la formalina, sin embargo todas se basan en la inducción de respuestas inmunes o en la liberación de mediadores de la inflamación. El test de la formalina es un modelo de dolor inflamatorio de corto plazo. En la actualidad esta prueba está muy restringida por las disposiciones legales de protección animal.

Las pruebas que utilizan como indicadores conductas aprendidas, se realizan con animales entrenados para ejecutar acciones como presionar una barra o saltar una barrera para evitar el estímulo doloroso. La intensidad del dolor se mide en relación con el número de veces que el animal repite la conducta evasiva frente al estímulo.

## Indicadores generales de dolor en perros y gatos

Con frecuencia, los perros y los gatos que sufren dolor cambian su comportamiento, de tal forma que, animales normalmente dóciles o mansos, se tornan agresivos, mientras que aquellos de temperamento agresivo pueden volverse dóciles y, en algunos casos, apáticos. La depresión suele estar más asociada a dolor crónico, mientras que la agresividad es más frecuentemente observada en el dolor agudo, aunque algunos animales pueden mostrarse sumisos y deprimidos debido a este último. Algunos individuos pueden estar agitados e intranquilos y dan vueltas en círculo. En general, los cambios de conducta son detectados por aquellas personas que conocen el comportamiento normal del animal, por lo cual es perentoria la información que sus propietarios o cuidadores pueden suministrar. Además de la conducta agresiva, es frecuente la observación de conductas de escape. Es importante tomar en consideración que, durante el periodo postoperatorio, además de sentir dolor, los animales están asustados por la restricción y la manipulación a la que se les somete. El clínico debe contar con la habilidad suficiente para ponderar el peso relativo que tiene el dolor en la aparición de las conductas de agresión y escape.

El consumo de alimentos es un buen indicador acerca de la presencia de dolor o estrés, dado que en estos casos se puede observar una disminución en la ingesta, que de hacerse prolongada se puede reflejar en pérdida de peso corporal. La anorexia es un signo frecuente en perros y gatos con dolor agudo o crónico intenso. Para valorar este parámetro es necesario conocer previamente los hábitos de consumo de los animales, su peso corporal promedio y estar atentos a la presencia de afecciones concurrentes que pudieran predisponer a la anorexia (diagnóstico diferencial).

Los perros y los gatos que padecen dolor, normalmente responden a la manipulación protegiendo el área afectada de manera voluntaria, y retirándola de forma refleja cuando es tocada. En el caso particular del dolor abdominal, se observa un aumento de la tensión muscular en esta zona, en respuesta a la palpación. Con frecuencia los animales se tornan agresivos e intentan morder a quien los está manipulando, aunque eventualmente animales de temperamento muy pasivo, pueden permanecer quietos y manifestar su molestia dirigiendo su mirada hacia la zona donde se origina el dolor. Los animales con dolor reducen la actividad física, disminuyen la interacción social y asumen una actitud de vigilancia.

Algunos animales se lamen o muerden el sitio del dolor, llegando en casos extremos a la automutilación. En el caso del dolor crónico, en general se observa una mayor dificultad

por parte de los veterinarios para establecer la asociación del mismo con la causa que lo produce.

Aunque ambas especies producen vocalizaciones por causa del dolor, esta conducta suele ser menos frecuente en gatos y ocurre normalmente asociada a la manipulación o al acercamiento de personas. Las vocalizaciones se pueden presentar tanto en casos de dolor moderado como severo y están condicionadas por los patrones de comportamiento individuales y por el medio en el cual se encuentre el animal. No son específicas del dolor y pueden ser el resultado de cansancio o ansiedad, o como mecanismo de defensa asociado a la conducta de escape. Se manifiestan principalmente como aullido y ladrado en perros, y maullido y silbido en gatos. Ambas especies pueden gimotear o quejarse cuando son tocados.

El dolor debido a fracturas, a lesiones osteoartríticas u osteoartrósicas en una extremidad o al daño en los tejidos blandos de la porción terminal de la misma, hacen que los animales se muestren renuentes al desplazamiento y eviten apoyar el miembro afectado, lo cual se puede manifestar como claudicación leve a severa, dependiendo de la magnitud del daño y de la adaptación del animal a esta condición. La cojera es una respuesta defensiva para prevenir la aparición de daños adicionales y aminorar el dolor que produce la carga del peso corporal. Cuando hay daños osteoartríticos u osteoartrósicos en la cadera, además de la renuencia a moverse, los animales muestran un paso rígido y un mayor apoyo del cuerpo en las extremidades anteriores.

Con frecuencia los perros y los gatos que tienen dolor abdominal o torácico agudo son renuentes a acostarse, a veces se pueden sentar por horas y es común que asuman posición de oración o plegaria, en la cual la parte anterior del tronco desciende debido a la flexión de los miembros anteriores, que se colocan sobre la superficie de sustentación del animal, mientras la cabeza descansa sobre los mismos y las extremidades posteriores permanecen sin flexionar, manteniendo arriba la parte posterior del cuerpo. Los perros y gatos con dolor a menudo asumen posiciones anormales del cuerpo, como extender la cabeza y el cuello, y al descansar lo hacen en posición esternal o acurrucados.

Como se mencionó en las consideraciones generales, los animales con dolor intenso en el tórax y en la región craneal del abdomen disminuyen de manera defensiva los movimientos respiratorios, generando una hipoventilación que resulta inconveniente para la homeostasia orgánica. Otro signo importante de dolor es el cambio frecuente de posición y de sitio de los animales, el cual se asocia a menudo con el llenado de la vejiga y la necesidad de su evacuación. Los animales tratados con opioides muestran retención urinaria, aspecto que puede estar involucrado en esta conducta.

Como se explicó en el capítulo sobre estrés y dolor, los animales que padecen dolor crónico sufren cambios morfológicos que evidencian el deterioro orgánico que produce esta condición, tales como pérdida de peso, mala calidad del pelaje y aceleración del envejecimiento.

### Indicadores de dolor más frecuentes en perros

*Movilidad y actitudes corporales:* los perros con dolor son renuentes al movimiento, están cabizbajos, pueden arquear el lomo y tienen la cola caída y encogida. En casos de dolor abdominal es frecuente la postura encorvada o de plegaria.

*Actitud agresiva o sumisión:* algunos animales intentan morder a las personas o a otros animales a su alrededor, sin causa aparente. Con frecuencia agreden a quienes les manipulan en la zona dolorida. Algunos perros que tienen dolor, por el contrario, se tornan sumisos.

*Ocultamiento de la zona dolorida:* a diferencia de los gatos, los perros no suelen esconder la zona dolorida.

*Vocalizaciones:* los perros con dolor lo manifiestan con mayor frecuencia mediante vocalizaciones, comparados con los gatos. Dichas vocalizaciones incluyen gimoteo (lloriqueo), rechinar de dientes, aullido, quejido o gruñido.

*Expresión facial:* el animal mantiene una mirada fija, indiferente al medio y los ojos están vidriosos.

*Lamido o mordida de la zona dolorida:* los perros con dolor se lamen o muerden la zona afectada. En algunos casos los animales pueden llegar a automutilarse.

*Inapetencia:* se suele presentar con mayor frecuencia en el dolor crónico.

### Indicadores de dolor más frecuentes en gatos

Como hemos visto en el capítulo “Consideraciones éticas acerca del dolor y el sufrimiento animal”, estudios realizados mediante encuestas a veterinarios dedicados a pequeños animales en el Reino Unido, Francia y Canadá, revelan mayores falencias respecto del

reconociendo del dolor y el uso de analgésicos en los gatos que en los perros. Una revisión de la literatura internacional también evidencia que, sobre el tema específico del dolor crónico, son más numerosos los estudios y publicaciones referidas a los caninos que a los felinos.

Al igual que en los perros, los signos de dolor crónico en gatos son más sutiles y difíciles de identificar que los del dolor agudo. Signos como movilidad reducida, dificultad para relacionarse con los humanos y otros animales, actitud huidiza, agresividad, disforia y anorexia, pueden ser indicativos de dolor crónico en gatos; todos ellos también pueden presentarse en casos de dolor agudo, por lo cual su diferenciación se vuelve problemática.

Los indicadores más frecuentes de dolor que se pueden observar en gatos son:

*Actitud de ocultamiento:* ocurre con más frecuencia asociada al dolor agudo. Los gatos que tienen dolor con frecuencia se esconden en lugares cerrados y ocultan el área foco del dolor. Cuando esto se les impide, se tornan muy agresivos.

*Pérdida de la curiosidad:* los gatos normalmente tienen una actitud de curiosidad y jugueteo que tiende a perderse cuando padecen dolor.

*Excesivo lamido - acicalamiento o pérdida del acicalamiento:* el acicalamiento es una conducta normal en los gatos. En respuesta al dolor es frecuente que la exageren o, por el contrario, la supriman. Es más frecuente en el caso de dolor crónico.

*Asunción de una postura rígida:* el gato evita moverse con el propósito de aminorar el dolor.

*Agresión a las personas que se aproximan o manipulan el área afectada:* con frecuencia los animales silban y escupen concomitantemente con esta conducta.

*Postura encorvada:* tiene un propósito protector del área dolorida, especialmente cuando la afección que origina el dolor es abdominal.

*Vocalizaciones:* en respuesta al dolor es posible que los gatos gruñan, bufeen, gimán o ronroneen.

*Expresión facial:* es posible observar el ceño fruncido y los ojos entrecerrados, aunque estas expresiones no son exclusivas de dolor.

*Desarreglo de algunos hábitos:* en gatos con dolor crónico se pueden observar desarreglos en los hábitos de micción y utilización de la caja con arena para las deposiciones.

### **Parámetros fisiológicos asociados al dolor**

Como hemos visto, el estrés asociado al dolor deriva en dos efectos principales: el primero, la estimulación de la división simpática del SNA y la consecuente liberación de catecolaminas; y el segundo, la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con aumento de cortisol y  $\beta$ -endorfinas en el plasma. No obstante lo anterior, ni las respuestas fisiológicas agudas producidas por la división simpática (taquicardia, taquipnea, aumento de la presión arterial, dilatación pupilar, vasoconstricción periférica, piloerección, entre otros), ni el aumento de los niveles plasmáticos de cortisol,  $\beta$ -endorfinas y adrenalina, son parámetros adecuados para determinar la presencia de dolor, dado que otros agentes estresantes, por ejemplo el miedo y la ansiedad, también los pueden producir. En términos prácticos, los parámetros fisiológicos resultan poco útiles para determinar la presencia de dolor, pues no son patognomónicos de este fenómeno.

### **Métodos para categorizar el dolor y la analgesia: escalas de dolor**

Como se mencionó, la medición exacta de la intensidad del dolor es un propósito inalcanzable, dada la multidimensionalidad de este fenómeno, donde la percepción está condicionada por las singularidades psicológicas y comportamentales del sujeto que lo padece. Adicionalmente, la ponderación del dolor y su respuesta a la analgesia siempre comporta diferentes grados de subjetividad, dependiendo del observador. La subjetividad de los observadores es la responsable de frecuentes subestimaciones o sobreestimaciones del dolor. En general, la categorización del dolor crónico resulta más difícil de lograr que la del dolor agudo. De hecho, la mayoría de escalas propuesta a nivel internacional han sido elaboradas con énfasis en este último.

No existe hasta el momento un estándar de oro para la medición de la intensidad del dolor y no parece prometedora la perspectiva de que este estándar se logre con facilidad y a corto plazo. Los clínicos deberán entonces optar por la aplicación de protocolos que aminoren al máximo los sesgos propios del observador, empleando parámetros que se aproximen a valoraciones más objetivas. La mayoría de estos desarrollos se deberá basar en el conocimiento cada vez más profundo del comportamiento animal.

Las escalas de dolor usadas en animales se fundamentan en el reconocimiento e interpretación de signos y comportamientos indicadores de su presencia o ausencia. Algunas incluyen, de manera desacertada, parámetros fisiológicos como frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura rectal, tamaño de la pupila, que, como se ha indicado, no son patognomónicos de dolor y pueden ser producidos por estrés, ansiedad y problemas metabólicos. Algunos autores consideran que los parámetros fisiológicos pudieran ser útiles eventualmente en animales que están bajo anestesia. Esta tesis resulta rebatible, pues en animales anestesiados y no intervenidos quirúrgicamente se observan cambios fisiológicos, incluyendo el aumento de cortisol plasmático.

Con frecuencia, los cambios de comportamiento son muy sutiles e imperceptibles. Así, por ejemplo, un gato podría mostrar una actitud apacible no obstante estar sintiendo un dolor agudo. Algunos perros con dolor saludan batiendo la cola, a pesar de tener dolor. En general se requiere una observación cuidadosa durante periodos prolongados, para detectar cambios sutiles del comportamiento. En estos casos la ayuda de los propietarios es fundamental.

Así pues, las escalas de dolor son apenas un complemento a una anamnesis bien elaborada y a un examen físico exhaustivo.

Algunas de las características más importantes que deben tener estas escalas son:

- Incluir indicadores que puedan valorar la intensidad del dolor con el menor grado de subjetividad posible.
- Tener un número de categorías que las hagan más sensibles. Cuando el número de categorías es pequeño, la sensibilidad de la prueba es baja, produciendo subestimación o sobreestimación del dolor.
- Conocer previamente el comportamiento normal y rutinario del animal.
- Considerar parámetros como vocalización, intención de escape y agitación, para la evaluación de dolor agudo.
- Considerar parámetros como ausencia de acicalamiento, disminución de la actividad, inapetencia y pérdida de peso, para la detección y valoración de dolor crónico. La información que suministran los propietarios es muy importante para esta valoración.
- El dolor asociado a cáncer puede tener características de dolor agudo (por ejemplo, cuando hay expansión rápida del tumor) y características de dolor crónico.

- Hacer varias observaciones con el animal en actitudes pasivas y activas. A mayor frecuencia de observaciones, mayor será la probabilidad de detectar signos sutiles de dolor.
- En el postoperatorio, aplicar los escores una vez los animales se hayan recuperado totalmente de la anestesia.
- En lo posible no deben incluir parámetros fisiológicos, pues no son patognomónicos de dolor. En caso de hacerlo deben ser analizados con precaución y solo como un complemento a signos más específicos de dolor.

A nivel internacional se han propuesto diferentes escalas para la medición del dolor en perros y gatos. Sin embargo, la mayoría generan muchos cuestionamientos referidos especialmente a la subjetividad en la asignación de los escores, la dependencia en algunas de ellas de la agudeza visual del observador, la gran variabilidad de respuestas individuales al dolor, la baja sensibilidad al utilizar pocas categorías, lo cual induce subestimación o sobreestimación del grado de dolor y de la eficacia de la terapia analgésica.

Algunas de las escalas de dolor propuestas son:

#### *El sistema de puntuación preventiva*

Es una escala subjetiva mediante la cual el observador califica la magnitud o cantidad de dolor que un animal sentirá después de un procedimiento quirúrgico. El observador asigna un grado de dolor (por ejemplo ninguno, leve, ligero, moderado, severo) con base en el procedimiento a ejecutar y la cantidad de tejido involucrado. Este sistema tiene la ventaja de adelantarse a las estrategias analgésicas, pero no es útil para determinar el grado de dolor individual, el cual está condicionado por diversos factores (especie, raza y singularidades de cada individuo).

#### *Escala análoga visual (VAS)*

Es un sistema de puntuación que cuantifica la intensidad del dolor. Se usa en medicina humana y utiliza una recta horizontal de 100 mm de longitud, localizada entre corchetes, que contiene descriptores de intensidad del dolor sobre cada extremo de la línea. El paciente es quien califica dibujando una vertical a través de la escala que mejor represente el dolor que siente. Se ha adaptado para uso en medicina veterinaria, caso en el cual un observador identifica e interpreta los comportamientos de dolor de un paciente. Tiene la desventaja de la subjetividad del observador, quien puede subestimar o

sobreestimar el dolor. Adicionalmente, esta prueba puede verse afectada por la agudeza visual del observador. No existen estudios sobre su sensibilidad en animales.

#### *Escala descriptiva simple (SDS)*

Es una prueba subjetiva que utiliza escores agrupados en cuatro a cinco categorías. A diferencia de la VAS, se basa en la observación individual de los animales y no en el procedimiento. A cada descripción se le asigna un número o escore y no es afectada por la agudeza visual del observador, pues no requiere dibujar líneas. Esta escala sirve para hacer seguimiento a la terapia analgésica y toma en cuenta la naturaleza multidimensional del dolor. Tiene la desventaja de ser poco sensible, al utilizar solo cuatro a cinco categorías.

#### *Escala de calificación numérica (NRS)*

Es una escala semiobjetiva que contiene múltiples categorías con descriptores de dolor. A las categorías se les asignan números enteros. Incluye aspectos como apariencia de los ojos, comportamientos interactivos y parámetros fisiológicos. Esta escala resulta más completa que VAS y SDS y sus escores son de fácil tabulación. No obstante el alto número de categorías, sigue siendo una escala imprecisa, y animales que tienen dolor pueden no ser diagnosticados. Como se mencionó, la inclusión de parámetros fisiológicos no es garantía para un diagnóstico acertado de dolor.

#### *La Escala de Dolor de la Universidad de Melbourne (UMPS)*

Esta escala toma en cuenta respuestas comportamentales y fisiológicas específicas. Utiliza seis categorías de parámetros o comportamientos relativos al dolor, con múltiples descriptores. Es una escala más precisa, sensible y específica que el sistema de puntuación preventivo, la VAS, la SDS y la NRS. Fue diseñada específicamente para la valoración de dolor en perros después de cirugía y su uso en otras especies no ha sido evaluado. Los parámetros que utiliza requieren que se conozca la conducta del animal antes de la anestesia y la cirugía. Tiene la desventaja de utilizar parámetros fisiológicos.

#### *Escala de dolor de medida compuesta de Glasgow (GCMPS)*

Se basa en signos específicos de dolor en el perro, que fueron definidos mediante un cuestionario a veterinarios. Los comportamientos de dolor se tradujeron a palabras específicas validadas, usando una variedad de métodos estadísticos. Esta escala disminuye

el sesgo por parte del observador y su precisión se incrementa al compararse con el sistema de puntuación preventivo, la VAS, la SDS y la NRS. El observador identifica la presencia o ausencia de un comportamiento y escoge entre los términos propuestos aquellos que describan los comportamientos individuales. La escala tiene la ventaja de no incluir datos fisiológicos y tiene la desventaja de no tomar en cuenta el impacto de la conducta y el temperamento, como tampoco la experiencia previa del paciente. No tiene en cuenta los efectos residuales de los anestésicos.

#### *Escalas de dolor del Centro Médico Veterinario de la Universidad del Estado de Colorado*

Estas escalas están diseñadas para dolor agudo y combinan componentes de las escalas UMPS, GCMPS, GCMPS-SF y SDS, presentándolos de manera más ágil y amigable. Las observaciones de los animales se inician a distancia y posteriormente se producen aproximaciones y palpaciones para determinar las reacciones de los animales (tensión de los músculos, agresión, movimientos de la cabeza y las extremidades, entre otros). Utiliza una escala de 0 a 4 y representaciones artísticas de animales, para registrar las actitudes observadas en los pacientes, que hacen más sencilla la utilización del formato para el registro de las observaciones, con menor requerimiento de interpretación, lo que disminuye la variabilidad entre evaluadores.

Las escalas incluyen signos psicológicos y comportamentales de dolor y respuestas a la palpación, y están diferenciadas de acuerdo a la especie (perros o gatos). La utilización de la tensión del cuerpo como una herramienta de evaluación es una ventaja respecto de las otras escalas. Dos de las principales desventajas de estas escalas es que están diseñadas solo para la evaluación de dolor agudo y no han sido contrastadas clínicamente con otras escalas.

En general, el tema de las escalas de dolor suscita gran controversia en los ámbitos académicos de la clínica de pequeños y grandes animales. Una tarea a nivel internacional es propender por la generación de consensos, que permitan, en principio, la utilización de estas escalas por parte un mayor número de clínicos e instituciones, facilitando el seguimiento y la contrastación científica de los resultados de la aplicación de estos métodos. En nuestro medio es muy escaso el uso de escalas de dolor por parte los clínicos de pequeños y grandes animales, por lo cual el impulso a su implementación y a la convocatoria de espacios para la creación de consensos, respecto de las mismas, se torna muy pertinente.

## Referencias

- American College of Veterinary Anesthesiologists (ACVA). American College of Veterinary Anesthesiologists position paper on the treatment of pain in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212:628-30.
- Barrot M. Test and models of nociception and pain in rodents. *Neuroscience* 2012; 211: 39-50.
- Bateson P. Assessment of pain in animals. *Anim Behav* 1991; 3: 87-107.
- Benito J, Hansen B, DePuy B, Davidson GS, Thomson A, Simpson W, et al. Feline Musculoskeletal Pain Index: responsiveness and testing of criterion validity. *J Vet Intern Med* 2013; 27(3):474-82.
- Bennett D, Morton C. A study of owner observed behavioural and lifestyle changes in cats with musculoskeletal disease before and after analgesic therapy. *J Feline Med Surg* 2009; 11: 997–1004.
- Bonafine R. Manifestaciones clínicas del dolor en pequeños animales. En: Otero PE. *Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004. p.85-92.
- Cabezas MA. Diagnóstico y valoración del dolor. En: Cabezas MA. *Manejo práctico del dolor en pequeños animales*. Barcelona, España: Multimédica Ediciones Veterinarias; 2015. p.29-48.
- Cabezas MA. Tipos de dolor. En: Cabezas MA. *Manejo práctico del dolor en pequeños animales*. Barcelona, España: Multimédica Ediciones Veterinarias; 2015. p.49-85.
- Cambridge AJ, Tobias KM, Newberry RC, Sarkar DK. Subjective and objective measurement of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 685-9.
- Carsten E, Moberg GP. Recognizing pain and distress in laboratory animals. *ILAR J* 2000; 41: 62-71.
- Clark L. Pain management at home. In: SCIVAC, 62<sup>o</sup> Congresso Internazionale Multisala SCIVAC; 2009; Rimini, Italy. p.126-7.
- Clarke S, Bennett D. Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006; 47: 439–45.
- Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL, Perowski SZ. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 1619-22.

- Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 214:651-9.
- Gerber B, Boretti F, Kley S, Laluha P, Müller C, Sieber N, Unterer S, Wenger M, Flückiger M, Glaus T, Reusch CE. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; 46: 571–7.
- Hansen B. Through a glass darkly: using behaviour to assess pain. *Sem Vet Med Surg Small Anim* 1997; 12: 61-74.
- Hansen BD, Hardie EM, Carroll GS. Physiological measurement after ovariohysterectomy in dogs: what's normal? *Appl Anim Behav Sci* 1997; 51: 101-9.
- Hardie EM. El reconocimiento de las conductas relacionadas con el dolor en los animales. En: Hellebrekers LJ. Manejo del dolor en medicina veterinaria. Un enfoque práctico para el control del dolor en pequeños animales, especies exóticas y equinos. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2002. p.37-55.
- Hardie EM, Hansen BD, Carroll GS. Behavior after ovariohysterectomy in the dog: what's normal? *Appl Anim Behav Sci* 1997; 51: 111-28.
- Hellyer PW, Gaynor JS. How I treat: acute postsurgical pain in dogs and cats. *Compend Contin Educ* 1998; 20: 140-53.
- Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn JE, Robertson SA. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43:235-48.
- Herbert GI, Robertson SA, Murrell JC. Changes in the facial expression of cats during nociceptive threshold testing. *Proc World Congress Vet Anaesthesiol*; 2012.
- Holden E, Calvo G, Collins M, Bell A, Reid J, Scott EM, et al. Evaluation of facial expression in acute pain in cats. *J Small Anim Pract* 2014; 55(12):615-21.
- Holton LL, Reid J, Scott EM, Pawson P, Nolan A. Development of a behaviour-based scale to measure acute pain in dogs. *Vet Rec* 2001; 148 (17): 525-31.
- Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract* 1998; 39: 469-74.
- Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Assoc* 1998; 212: 61-6.
- Jansen van't Land C, Hendriksen CFM. Change in locomotor activity pattern in mice: a model for recognition of distress. *Lab Anim* 1995; 29: 286-93.

- Lascelles B, Court M, Hardie E, Robertson SA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 228–50.
- Lascelles B, Hansen B, Roe S, DePuy V, Thomson A, Pierce CC, Smith ES, Rowinski E. Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2007; 21: 410–6.
- Lascelles B, Hansen BD, Thomson A, Pierce CC, Boland E, Smith ES. Evaluation of a digitally integrated accelerometer-based activity monitor for the measurement of activity in cats. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 173–83.
- Lascelles B, Robertson S. DJD-associated pain in cats: what can we do to promote patient comfort. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 200–12.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. *Handbook of Veterinary Neurology*. 5<sup>th</sup> ed. Missouri, USA: Elsevier Saunders; 2011.
- Lynch S, Savary-Bataille K, Leeuw B, Argyle DJ. Development of a questionnaire assessing health-related quality-of-life in dogs and cats with cancer. *Vet Comp Oncol* 2011; 9(3):172-82.
- McMahon S, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5<sup>th</sup> ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2005.
- Mathews KA. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30(4): 729-55.
- Mich PM, Hellyer PW. Objective, categoric methods for assessing pain and analgesia. En: Gaynor JS, Muir 3<sup>rd</sup>. WW. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>a</sup> ed. St. Louis, Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009. p.78-109.
- Morton DB, Griffiths PHM. Guidelines on the recognition of pain, distress and discomfort in experimental animals and a hypothesis for treatment. *Vet Rec* 1985; 116: 431-6.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>, Gaynor JS. Pain behaviors. In: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>a</sup>. ed. St. Louis, Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009. p.62-77.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>, Wiese AJ, Wittum TE. Prevalence and characteristics of pain in dogs and cats examined as outpatients at a veterinary teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 1459-63.
- Murrell JC, Psatha EP, Scott EM, Reid J, Hellebrekers LJ. Application of a modified form of the Glasgow pain scale in a veterinary teaching centre in the Netherlands. *Vet Rec* 2008; 162:403-8.
- Otero P. Dolor en UCI. Evaluación y tratamiento. En: Sociedad Latinoamericana de Medicina Veterinaria de Emergencia y Cuidados Intensivos LAVECCS. *Proceeding of the LAVECCS Congreso Latinoamericano de Emergencia y Cuidados Intensivos*. México; 2012.

- Reid J, Scott M, Nolan A. Development of a short form of the Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS) as a measure of acute pain in the dog. *Vet Anaesth Analg* 2005; 32(6):7.
- Robertson S, Lascelles B. Long –term pain in cats: how much do we know about this important welfare issue? *J Feline Med Surg* 2010; 12: 188-99.
- Robertson S. Feline Acute Pain Series: Assessment of Acute Pain in Cats. *Today's Vet Pract* 2014; 35:33-7.
- Robertson S. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1267-90.
- Sanford J, Ewbank R, Malony V, Tavernor WD, Uranov O. Guidelines for recognition and assessment of pain in animals. *Vet Rec* 1986; 118: 334-8.
- Smith JD, Allen SW, Quandt JE. Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client –owned cats and correlation with objective clinical variables. *Am J Vet Res* 1999; 60: 432-6.
- Sora I, Li X, Funada M, Kinsey S, Uhl GR. Visceral chemical nociception in mice lacking mu-opioid receptors: effects of morphine, SNC80 and U50, 488. *Eur J Pharmacol* 1999; 366: 3-5.
- Taylor P, Robertson S, Dixon M. Evaluation of the use of thermal thresholds to investigate NSAID analgesia in a model of inflammatory pain in cats. *J Feline Med Surg* 2007; 9: 313-8.
- Voith V. Applied animal behavior and the veterinary profession. A historical account. *Advances in Companion Animal Behavior. Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1991; 21 (2): 203-6.
- Wiseman ML, Nolan AM, Reid J, Scott EM. Development of a questionnaire to measure the effects of chronic pain on health-related quality of life in dogs. *Am J Vet Res* 2004; 65:1077-84.
- Wiseman ML, Nolan AM, Reid J, Scott EM. Preliminary study on owner-reported behavior changes associated with chronic pain in dogs. *Vet Rec* 2001; 148:423-4.
- Wiseman ML, Scott EM, Reid J, Nolan AM. Validation of a structured questionnaire as an instrument to measure chronic pain in dogs on the basis of effects on health-related quality of life. *Am J Vet Res* 2006; 67:1826-36.
- Wojciechowska JI, Hewson CJ, Stryhn H, Guy NC, Patronek GJ, Timmons V. Evaluation of a questionnaire regarding nonphysical aspects of quality of life in sick and healthy dogs. *Am J Vet Res* 2005; 66:1461-7.
- Wright BD. Clinical Pain Management Techniques for Cats. *ClinTec Small Anim Prac* 2002; 17: 151-7.

Wright EM, Marcello KL, Watson JF. Animal pain: evaluation and control. *Lab Anim* 1985; 14: 20-30.

Wieser MJ, Gerdes AB, Reicherts P, Pauli P. Mutual influences of pain and emotional face processing. *Front Psycho* 2014 Oct 13; 5:1160.

Yazbek KV, Fantoni DT. Validity of a health-related- quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226:1354-8.

## 7. Fármacos utilizados en el manejo del dolor en perros y gatos

El dolor es un mal que un remedio precipitado irrita.

*Thomas Corneille*

### Introducción

Sin perjuicio de la utilización de diversas terapias no farmacológicas como la acupuntura, la fisioterapia y la terapia herbal, entre otras, las cuales han crecido en uso y, al parecer, producen menos efectos colaterales indeseables, el tratamiento farmacológico sigue siendo la opción principal para el control del dolor en la mayoría de los casos. El desarrollo de compuestos analgésicos cada vez más eficaces, y con menores efectos secundarios, ha contribuido, tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, al mejoramiento en el logro de sus propósitos médicos y quirúrgicos, honrando el imperativo ético de la consecución de mayores niveles de bienestar humano y animal.

El conocimiento de los fundamentos fisiológicos y fisiopatológicos del dolor; la formación médica general, que permite identificar y diferenciar las patologías o procesos generadores; el adecuado reconocimiento de sus signos y la ponderación de las especificidades de cada especie y cada paciente, aunados a la suficiencia en la aplicación de los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos de los analgésicos y de los adyuvantes de la analgesia, son la garantía para la elección y utilización acertadas del compuesto o compuestos a suministrar para el control del dolor.

Como ya se mencionó, la investigación de los últimos años ha permitido el mejoramiento de las cualidades de los fármacos analgésicos. Consecuencialmente el número de productos que existen en el mercado es numeroso. Para facilitar el estudio y utilización de los analgésicos, casi todos ellos se pueden clasificar atendiendo principalmente a sus mecanismos de acción. Con base en este criterio, se identifican los siguientes grupos: 1) opioides, 2) antiinflamatorios no esteroideos (AINE), 3) agonistas  $\alpha_2$  y 4) antagonistas de

los receptores NMDA. A continuación, y ajustados al propósito del presente texto, desarrollaremos las generalidades más relevantes de los diferentes compuestos que conforman dichos grupos, y sus aplicaciones en el control del dolor en perros y gatos.

Además de los incluidos en los anteriores agrupamientos, existen analgésicos que actúan a través de mecanismos diferentes, y que abordaremos bajo el título “otros fármacos analgésicos”. Por adyuvantes de la analgesia se entiende aquellos fármacos y procedimientos encaminados a disminuir la percepción del dolor, sin tener acción directa sobre las vías nociceptivas ascendentes o descendentes. Entre ellos se incluyen tranquilizantes como las benzodiazepinas (midazolam y diazepam) y las fenotiacinas (acepromacina).

Finalmente, y teniendo en mente que anestesia no es sinónimo de analgesia, desarrollaremos algunos aspectos importantes de la anestésicos locales y generales, dada la alta relación existente entre la cirugía, la anestesia y la analgesia. Especialmente por la importancia que tienen hoy los esquemas multimodales.

Es importante resaltar que los resultados terapéuticos de muchos de estos fármacos analgésicos y adyuvantes de la analgesia han sido evaluados, primero, en ensayos clínicos controlados en medicina humana, y posteriormente en medicina veterinaria, en la medida que se han desarrollado las investigaciones que comprueban su eficacia y seguridad en los animales. La autorización para su utilización en medicina veterinaria no es homogénea a nivel mundial, por lo cual algunos fármacos que son autorizados en determinados países, no lo son en otros. Esto explica por qué algunos de los fármacos aquí revisados no están presentes, por lo menos hasta hoy, en el mercado colombiano de los analgésicos de uso veterinario.

## Los opioides

Considerados como sustancias hipnoanalgésicas por su actividad inductora de sueño, y por disminuir el dolor, los fármacos opioides siguen siendo una opción muy importante en la terapéutica analgésica y en los protocolos anestésicos. Su utilidad en el control del dolor es conocida desde hace más de 2000 años. Tradicionalmente se solía distinguir entre “opiáceo” (derivado del opio; morfina y codeína, por ejemplo) y “opioide” (narcótico sintético de acción semejante a la del opio, pero no derivado del mismo; fentanilo y metadona, por ejemplo). Sin embargo, en la actualidad ambos términos suelen utilizarse como sinónimos.

Las acciones antinociceptivas de los opioides, que derivan en la modulación de la percepción del dolor, ocurren principalmente por la unión a receptores  $\delta$  (OP1),  $\kappa$  (OP2) y

$\mu$  (OP3) en el SNC, especialmente a nivel del asta dorsal de la médula espinal (láminas I a V, sustancia gelatinosa) y en el tronco encefálico (acciones centrales), aunque también actúan sobre receptores ubicados en tejidos periféricos (ver péptidos opioides en el título “mediadores químicos de la nocicepción”). En el cerebro predominan los receptores  $\mu$  en el prosencéfalo, la materia gris periacueductal del mesencéfalo, la formación reticular mesencefálica, la médula oblongada, la sustancia nigra y la amígdala. En las fibras sensitivas, los opioides producen bloqueo presináptico de la liberación de neurotransmisores excitatorios como acetilcolina, noradrenalina, serotonina, dopamina, glutamato y SP, entre otros. Aunque con algunas diferencias, dependiendo del tipo de receptor, en general los mecanismos a través de los cuales actúan los opioides incluyen: la depresión en la formación de AMPc, la hiperpolarización de la membrana neuronal (por la activación de canales de potasio), la activación de proteínas G y la inhibición de canales de  $Ca^{++}$  operados por voltaje.

Además de los tres receptores mencionados, hoy se reconocen, y siguen en investigación, el receptor épsilon ( $\epsilon$ ), al cual puede unirse el opioide endógeno  $\beta$ -endorfina, y el receptor ORL1, sobre el cual actúa una sustancia llamada orfanina, cuyo nombre deriva del concepto molecular de receptores huérfanos, los cuales no tienen un ligando endógeno identificado.

Los fármacos pertenecientes a este grupo de analgésicos presentan diferentes niveles de afinidad por los receptores arriba mencionados. Esta afinidad diferenciada, sumada a la actividad intrínseca que cada fármaco ejerce sobre sus receptores, determina sus efectos farmacológicos. Con base en las propiedades farmacodinámicas, los opioides se pueden clasificar en: 1) agonistas puros, 2) agonistas parciales, 3) agonistas-antagonistas, y 4) antagonistas.

Los agonistas puros, entre los cuales se encuentran la morfina, la codeína, la oximorfona y el fentanilo, son los que alcanzan la eficacia analgésica máxima, mediada por los receptores  $\mu$ . Se debe enfatizar que la morfina es, en el grupo de los opioides, el estándar de referencia para medir potencia y eficacia analgésica. Los agonistas parciales, en contraste, tienen afinidad por los receptores  $\mu$ , pero muestran una acción incompleta (efecto techo), la cual no puede ser superada, aunque se incremente la dosis administrada, llegando inclusive a disminuir. El principal ejemplo de este grupo es la buprenorfina.

Por su parte, los agonistas-antagonistas son aquellos opioides que tienen efecto agonista cuando se unen a los receptores  $\kappa$  y efecto antagonista cuando se unen a los receptores  $\mu$

(efecto diferenciado). El ejemplo más importante de agonista-antagonista es el butorfanol.

Por último, los antagonistas opioides son aquellos fármacos capaces de bloquear todos los receptores morfínicos y, por lo tanto, abolir todas las acciones de los agonistas. El ejemplo más importante de antagonista es la naloxona.

Los opioides suministrados por vía oral se absorben con facilidad en el intestino, aunque su biodisponibilidad por esta vía se ve disminuida por el efecto de primer paso a nivel hepático, donde son biotransformados, inactivándose. La absorción y distribución, cuando se suministran por vía parenteral (subcutánea o intramuscular) es buena, y al establecerse un equilibrio rápido entre las concentraciones en plasma y los sitios de acción centrales, el efecto analgésico por lo general se instaure a los pocos minutos de la administración. La mayoría de opioides se metabolizan principalmente en el hígado, mediante reacciones de glucuronización y dimetilación. Adicionalmente, también ocurre degradación en el pulmón y el riñón. El opioide remifentanilo es un caso singular, debido a que es metabolizado adicionalmente por hidrólisis, a través de esterasas plasmáticas, hecho que explica su actividad ultracorta. Esta característica resulta beneficiosa en pacientes con problemas hepáticos.

#### *Efectos de los opioides sobre los sistemas orgánicos*

Además de los efectos analgésicos, los opioides participan en diversas funciones orgánicas, entre ellas:

#### *La ventilación*

El principal efecto de los opioides sobre esta función (especialmente cuando actúan sobre receptores  $\mu$ ) es la alteración del patrón ventilatorio y/o el volumen minuto, resultante del aumento del umbral del centro respiratorio bulbar a la concentración de dióxido de carbono arterial ( $\text{PaCO}_2$ ). Contrariamente, estos fármacos no afectan la respuesta del centro respiratorio a la caída de la concentración de oxígeno en sangre (hipoxia) y aunque la frecuencia respiratoria disminuye, el volumen corriente se mantiene sin afectar el recambio normal de gases. Sin embargo, cuando se utilizan opioides como el fentanilo por infusión a dosis altas (fentanilo a dosis de 20  $\mu\text{g}$  /kg o más, por ejemplo) o cuando se combinan con otros fármacos depresores de la ventilación (tiopental, propofol, anestésicos inhalados), es posible que se propicie la aparición de apnea, lo que amerita el

uso de respiración asistida. En caninos es frecuente el jadeo producido por la aplicación intravenosa de fentanilo y sus análogos.

La sobredosis de opioides (intoxicación), produce depresión del centro ventilatorio en el tronco encefálico, pudiendo causar la muerte.

#### *Sistema cardiovascular*

Los efectos de los opioides sobre este sistema dependen del tipo de fármaco, de la dosis y de la velocidad de suministro del producto inyectable. El efecto más frecuente de los agonistas  $\mu$ , cuando se aplican por vía endovenosa, es la producción de bradicardia (efecto vagomimético). Este efecto se puede prevenir suministrando dichos agentes de forma diluida y lenta. La aplicación de drogas antimuscarínicas, como la atropina a dosis preanestésica de 0.02 mg/kg, estaría indicada para prevenir o contrarrestar la aparición de bradicardia.

Suministrada por vía endovenosa rápida y poco diluida, la morfina puede generar una hipotensión súbita mediada por la liberación de histamina. Igual puede suceder con la meperidina (petidina). En general, el suministro de opioides no altera sustancialmente la presión arterial, aunque en perros se observa un descenso transitorio con taquicardia. Por sus efectos vagotónicos y sedantes, los opioides protegen eficientemente al organismo de la taquicardia ventricular. Con excepción de la meperidina, los opioides a dosis terapéuticas, en general, no producen depresión de la contractibilidad cardíaca.

A dosis altas la morfina puede deprimir el nodo sinusal y disminuir la conducción por el nodo auriculoventricular.

Por último, cabe anotar que el único opioide que puede inducir una leve taquicardia es la meperidina, al parecer por la semejanza de su molécula con la atropina, y el consecuente efecto vagolítico.

#### *Tracto gastrointestinal*

El efecto más notable de los opioides sobre el tracto gastrointestinal es la reducción de su actividad peristáltica y el aumento del tono muscular de los esfínteres, lo cual se traduce en estreñimiento. A pesar de ello, es frecuente el vaciamiento del tracto gastrointestinal en los momentos inmediatamente posteriores a la aplicación de agonistas  $\mu$ . Como es de

esperarse, la constipación adquiere relevancia especialmente en pacientes que demandan tratamiento analgésico de larga duración con opioides.

El aumento del tono de todos los esfínteres es un dato importante que sustenta la inconveniencia del suministro de la mayoría de agonistas  $\mu$  en pacientes con pancreatitis o sospecha de la misma, por cuanto el cierre del esfínter, a través del cual se vacía el jugo pancreático, induciría reflujo del mismo hacia la glándula, agravando el cuadro clínico de esta afección. Al respecto es pertinente recordar que, en perros, algunas veces se presenta separación de los ductos pancreático y biliar, caso en el cual el uso de opioides no sería un problema en pacientes con pancreatitis. Al parecer la nalbufina y la buprenorfina tienen poco efecto sobre los esfínteres, y por lo tanto no estarían contraindicados.

#### *Efecto antitusivo*

Los agonistas  $\kappa$  y  $\mu$  tienen efectos antitusivos al actuar sobre receptores ubicados en el centro de la tos, en el piso del cuarto ventrículo. El butorfanol y la codeína son ampliamente utilizados con este fin terapéutico, a dosis inferiores a las que se requieren para producir analgesia.

#### *Efectos sobre el sistema nervioso y el ojo*

Como se mencionó, los opioides son agentes hipnoanalgésicos debido a su capacidad para producir sueño y analgesia. Esta capacidad de sedación se sinergiza combinándolos con fármacos del grupo de los tranquilizantes mayores, entre ellos la acepromacina, generando el estado de neuroleptoanalgesia, que permite realizar procedimientos menores sin recurrir al uso de anestésicos. El efecto sedativo es más frecuente en perros que en gatos. En la práctica clínica se suelen combinar los analgésicos con cualquier tranquilizante de las cuatro familias principales: agonistas  $\alpha_2$  como la xilacina, fenotiacinas como la acepromacina, benzodiazepinas como el diazepam, y butirofenonas como el droperidol. Respecto de las manifestaciones externas de las acciones de los opioides sobre el SNC, es frecuente observar signos de depresión en los caninos, mientras que en los gatos hay una tendencia a la presentación de signos de excitación. En ocasiones, cuando la sedación se prolonga, puede interferir con el retorno a los comportamientos normales de consumo de alimento y bebida. En ciertas situaciones, y en casos de sobredosis, se debe recurrir al uso de antagonistas como la naloxona. Si no se desea revertir todo el efecto de un agonista puro, se pueden emplear agonistas parciales, como la buprenorfina.

En algunos animales, los opioides pueden inducir estados de excitación o disforia. Entre los caninos, los Malamute y los Husky parecen más susceptibles a la disforia. El suministro de acepromacina a dosis de 0.01-0.03 mg/kg o de xilacina a dosis de 0.1-0.3 mg/kg puede ayudar a estabilizar el comportamiento de los animales.

En perros y gatos, los efectos de los opioides sobre la pupila se diferencian. Mientras en los primeros es frecuente la aparición de miosis, en gatos se produce una notable midriasis.

#### *Efectos sobre el tracto urinario*

Los opioides aumentan el tono del músculo detrusor y del esfínter vesical, con lo cual se afecta la evacuación de la vejiga (retención urinaria). En estos casos se requiere la compresión manual de la vejiga o la instalación de un catéter urinario.

#### *Efecto emético*

La presentación de vómito es relativamente frecuente en caninos debido a la acción de los opioides sobre el SNC, por lo cual es recomendable someter a los pacientes a ayuno estricto, antes del suministro del fármaco, y evitar la aplicación en pacientes en los que se sospeche de cuerpos extraños en el estómago. La apomorfina es el principal emético de acción central en perros. En gatos, el centro del vómito es poco sensible a la morfina, lo que explica la baja frecuencia de presentación de emesis en esta especie. Con propósitos clínicos, el vómito puede ser inducido de manera más efectiva en gatos mediante la aplicación de xilacina.

#### *Hipertermia*

En gatos es posible la presentación de hipertermia horas después del suministro de agonistas  $\mu$  como la morfina, la oximorfona y la hidromorfona. De ser necesario, este efecto deberá tratarse con antipiréticos. Los gatos que reciben buprenorfina generalmente no desarrollan hipertermia.

## *Opioides más frecuentemente utilizados en perros y gatos*

### *Agonistas puros*

#### *Morfina*

La morfina es el prototipo de los opioides capaz de alcanzar la eficacia máxima, por lo cual su potencia es utilizada con frecuencia para compararla con la de los otros fármacos de este grupo. Su efecto analgésico se produce sin afectar la propiocepción y sin producir inconciencia. Es un agonista puro que se une con mayor afinidad a los receptores  $\mu$  y con menor avidez a los receptores  $\delta$  y  $\kappa$ . Por vía oral, su absorción intestinal es buena, pero su biodisponibilidad está limitada por el efecto hepático de primer paso. Por vía venosa debe ser aplicada con precaución, pues induce liberación de histamina. El tiempo entre su aplicación y el inicio de sus acciones (latencia) es de aproximadamente 30 minutos, y su depuración es relativamente rápida, con una vida media aproximada de 1 a 2 horas, eliminándose por la orina, previa conjugación con ácido glucurónico. A este respecto es importante, para efectos clínicos, tener presente que en los gatos el déficit de la enzima glucuroniltransferasa prolonga la vida media de la morfina, razón por la cual sus intervalos posológicos se deben prolongar.

En perros y gatos es una buena práctica la aplicación de morfina epidural, vía catéter, para el control del dolor torácico y abdominal, pues por esta vía sus efectos perduran hasta por 18-24 horas. Lo anterior se traduce en una disminución de la dosis a aplicar y, en consecuencia, en una menor presentación de efectos colaterales. Por esta vía se suele utilizar una dosis de 0.1 mg/kg. Esta misma dosis también se puede utilizar para dolores de origen somático. En la literatura internacional se reportan buenos resultados con el uso de catéteres epidurales, que se mantienen durante varios días, para controlar el dolor postoperatorio en cirugías torácicas. Los efectos colaterales que eventualmente pueden aparecer después del suministro epidural de morfina, se deben a la llegada del fármaco a la circulación general.

Se debe resaltar que el suministro de morfina y de otros fármacos, como los anestésicos por vía epidural, está contraindicado en casos de sepsis y de coagulopatías. Cuando hay sepsis existe el riesgo de acarrear gérmenes (por la punción) hasta las proximidades de la médula espinal. En el caso de las coagulopatías, la eventual rotura de vasos sanguíneos al momento de la punción, puede generar hematorraquis, comprometiendo, por compresión, fibras nerviosas del canal epidural o de la médula. Estas dos contraindicaciones se aplican también para el suministro de fármacos por punción espinal.

A bajas dosis, la morfina ejerce efectos poco notables sobre el sistema cardiovascular, con disminución leve de la frecuencia cardiaca, que se puede contrarrestar mediante la aplicación de agentes anticolinérgicos, y escasa liberación de histamina, con caída moderada de la presión arterial. El suministro endovenoso lento previene la potencial liberación de histamina.

Respecto de sus efectos sobre el tracto gastrointestinal, recordemos que uno de los más comunes es la inducción de la defecación inmediatamente después de su aplicación. Cuando se usa por periodos prolongados son frecuentes las náuseas, el vómito y la constipación.

Al parecer la morfina estimula la liberación de ADH, lo cual disminuye la producción de orina. Esta condición es causa de contraindicación en pacientes con uremia, dado que se pondría en peligro su vida.

La morfina puede inducir estados de excitación o de disforia en algunos animales, siendo más probable en gatos que en perros, y además disminuye la producción de orina, por lo cual está contraindicada en pacientes con uremia.

### *Oximorfona*

Es un opioide agonista  $\mu$  puro, semisintético, derivado de la morfina, con una potencia 10 veces mayor que ella. Al igual que el fentanilo, no produce liberación de histamina, por lo cual resulta más segura que la morfina cuando se suministra por vía intravenosa. Comparada con la misma, tiene la ventaja de una menor producción de efectos secundarios indeseados sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y digestivo. La duración de su acción es similar a la del fármaco de origen y también puede combinarse con tranquilizantes mayores, con el fin de mejorar los efectos sedantes y analgésicos. Se puede utilizar por las vías IV, IM y SC a dosis de 0.05-0.1 mg/kg en perros y 0.025-0.1 mg/kg en gatos. Por vía epidural, en perros y gatos, se utiliza a dosis de 0.05-0.1 mg/kg, con un periodo de latencia de 20-40 minutos y una duración del efecto analgésico de 7-10 horas.

### *Meperidina*

La meperidina, agonista puro de los receptores  $\mu$ , es un fármaco del grupo de las fenilpiperidinas al cual también pertenecen, entre otros, la loperamida, el fentanilo, el

sufentanilo, el remifentanilo y el difenoxilato. También se conoce como petidina. Produce efectos similares, pero no idénticos, a los de la morfina, y su potencia es la décima parte de la misma. Se utiliza en perros y gatos, con gran efecto analgésico, sobre todo en gatos. Las dosis terapéuticas mantienen sus efectos durante aproximadamente 2 horas, por lo cual se deben suministrar otros analgésicos de acción más prolongada para mantener los efectos analgésicos. Por su efecto relajante sobre los esfínteres, este agente farmacológico, al igual que el butorfanol, es recomendable en el control del dolor producido por pancreatitis agudas, en las cuales no es conveniente impedir la evacuación del jugo pancreático. Las propiedades anticolinérgicas de la meperidina son responsables de sus efectos antieméticos y espasmolíticos.

La meperidina se puede utilizar sola o en combinación con tranquilizantes mayores en algunos protocolos preanestésicos. En los gatos es notable la inducción de una gran docilidad, lo cual facilita su manejo preoperatorio. Dado que, después de su aplicación intramuscular, la meperidina inicia rápidamente sus acciones analgésicas, es de elección en casos de dolor agudo de origen traumático.

En perros y gatos la meperidina se utiliza a dosis de 2-5 mg/kg por vía IM o SC. Por vía epidural, la dosis es de 0.5-1.5 mg/kg, manteniendo su efecto analgésico entre 6 y 20 horas.

Al igual que la morfina, este fármaco produce liberación de histamina, razón por la cual su utilización por vía endovenosa no es recomendable. Ocasionalmente puede producir excitación del SNC con signos como temblores, fasciculaciones musculares y convulsiones.

Al igual que la morfina, la meperidina tiene efectos sobre la musculatura lisa. Sin embargo causa un menor estreñimiento y una menor retención urinaria que aquella. A dosis terapéuticas, disminuye el vaciamiento gástrico, lo cual retrasa de manera significativa la absorción de otros fármacos. Sus efectos sobre la secreción de hormonas hipofisarias son similares a los de la morfina. La eliminación de este fármaco ocurre por vía renal y hepática, por lo cual la afección de estos órganos incrementa sus efectos secundarios.

### *Metadona*

Es un opioide sintético que actúa como agonista  $\mu$  puro, similar a la morfina, que se puede administrar vía oral con buenos efectos analgésicos y sin efecto emético, constituyéndose en un fármaco de elección para pacientes ambulatorios con dolor moderado a intenso. Se utiliza como una mezcla racémica cuya actividad analgésica depende casi por completo

del isómero L-metadona, hasta 50 veces más potente que D-metadona. Sus efectos sobre la secreción de las hormonas hipofisarias, motilidad intestinal y tono de las vías biliares, son similares a los producidos por la morfina. Con dosis repetidas tiende a producirse acumulación, que deberá ser valorada a fin de reducir la dosis o aumentar los intervalos de suministro. La metadona puede además ejercer actividad antagonista sobre los receptores NMDA, lo cual complementa su acción analgésica y puede prevenir el desarrollo de tolerancia a los opioides.

Cuando se combina con tranquilizantes mayores y agonistas  $\alpha_2$  induce sedación profunda. En caninos, a dosis de 0.25 a 0.4 mg/kg vía IM o SC, se logran buenos efectos analgésicos durante 2-3 horas aproximadamente, mientras que en felinos se logran estos mismos efectos, durante 1.5 a 6 horas aproximadamente, a dosis de 0.1 a 0.4 mg/kg vía IM o SC. Lo anterior hace de la metadona una buena alternativa para el manejo del dolor crónico. A dosis altas puede provocar depresión respiratoria y bradicardia.

Este opioide sufre N-desmetilación a nivel hepático, generando compuestos cíclicos que, a su vez, originan pirrolidinas y pirrolina, metabolitos que se excretan por la orina y la bilis, junto a una pequeña fracción de fármaco no modificado. La acidificación de la orina favorece la excreción de este producto. Los efectos secundarios y la toxicidad de la metadona son similares a los descritos para la morfina.

### *Fentanilo*

El fentanilo es un opioide sintético relacionado con las fenilpiperidinas, agonista  $\mu$  selectivo, 100 veces más potente que la morfina y muy utilizado en la actualidad en medicina veterinaria, incluyendo los pequeños animales, en nuestro medio. Se caracteriza por poseer periodos de latencia y acción cortos (2-5 minutos y 5-30 minutos, respectivamente), notablemente inferiores a los de la morfina y la meperidina. La recuperación de los pacientes después de su administración también es más rápida, aunque puede variar entre individuos. Tales características hacen de este un opioide de elección para el control del dolor intraoperatorio por vía endovenosa (infusión). Debido a su alta potencia se pueden reducir sustancialmente las dosis de depresores no selectivos del SNC, disminuyendo el riesgo de complicaciones intraquirúrgicas. Por la brevedad de sus acciones no se utiliza por vía inyectable para la analgesia pre y postoperatoria. Es un fármaco de elección para producir analgesia durante la fase intraoperatoria.

Por vía epidural se utiliza a dosis de 1-5  $\mu$ g/kg, observándose un periodo de latencia de 15-20 minutos y una duración de sus efectos de 3-5 horas. Por esta vía se puede combinar

con anestésicos locales, con la ventaja de disminuir la dosis de ambos componentes y, consecuentemente, reducir los efectos adversos. Lo mismo que con otros opioides, el suministro de fentanilo puede inducir náuseas, vómito y prurito. Este analgésico se absorbe mal por el tubo digestivo, pero tiene buena absorción por mucosa bucal. Sin embargo, ninguna de estas dos vías se suele utilizar en la práctica clínica.

Su naturaleza liposoluble produce una rápida difusión y equilibrio en los diferentes compartimentos del organismo, incluyendo el plasma y el cerebro (barrera hematoencefálica). La posibilidad de aplicar neuroleptoanalgesia, combinándola con tranquilizantes mayores y menores, o con agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$ , mejora los efectos sedantes y potencia los analgésicos. Cuando se hacen estas combinaciones es importante ser cuidadosos con las dosis, debido al riesgo de inducir depresión severa en varios sistemas. Utilizado a las dosis correctas durante la anestesia, aunque la frecuencia cardíaca disminuye, no se afecta ni la contractibilidad del miocardio, ni la resistencia periférica, lo que permite mantener un volumen minuto adecuado. Adicionalmente, no induce liberación de histamina, por lo cual no se afecta la presión arterial. En conclusión, este fármaco muestra una buena seguridad a dosis terapéuticas en pacientes con función cardíaca deficiente.

Debido a la corta duración de sus efectos, es recomendable la aplicación de una dosis inicial de 2-5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , seguida de infusión a ritmo constante de 5-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ , con el propósito de disminuir la concentración alveolar deseada de los anestésicos inhalatorios a utilizar.

El metabolismo del fentanilo es principalmente hepático, por lo cual deberá suministrarse con cuidado en pacientes con patologías que comprometen este órgano, y de ser graves, está contraindicado.

Por su gran afinidad con el tejido adiposo, su infusión en cirugías muy prolongadas (superiores a 2 horas), puede producir acumulación excesiva en este tejido, incrementando de manera importante el tiempo de recuperación de los pacientes. En casos extremos se puede recurrir a la naloxona, con el fin de antagonizar los receptores  $\mu$  y disminuir los efectos postanestésicos del fentanilo.

Existen en el mercado parches de fentanilo de liberación continua que se pueden usar en perros y gatos, fijándolos en el lomo o la nuca. Estos parches están disponibles en cuatro potencias de liberación: 25, 50, 75 y 100  $\mu\text{g}/\text{h}$  y se utilizan dosificando a 2-4  $\mu\text{g}/\text{kg}$  por hora. Con estos dispositivos se logra una analgesia uniforme durante 3 a 4 días. Se

recomienda aplicarlos, como analgesia preventiva, 12-24 horas antes de una intervención quirúrgica. Para la aplicación de estos parches se recomienda depilar la zona, lavar únicamente con agua, colocar el parche sosteniéndolo fuertemente por un par de minutos y poner un vendaje recubriéndolo. Algunos efectos secundarios de la aplicación de estos dispositivos son: leve sedación, ataxia y disforia. Los parches de fentanilo están contraindicados en caso de depresión respiratoria central, aumento de la presión intracraneal por trauma craneoencefálico, insuficiencia renal o hepática y fiebre, esto último dado que el aumento de la temperatura incrementa la velocidad de liberación del analgésico desde el dispositivo.

El fentanilo está contraindicado en pacientes con obstrucción de vías respiratorias (“torax leñoso”).

Opioide	Dosis		Notas importantes
	Perros	Gatos	
<b>Morfina</b>	0,2 -0,4 mg/kg IM, SC. 0,1-0,2 mg/kg/h IV. 0,1 mg/kg epidural.	0,1-0,3 mg/kg IM, SC. 0,1 mg/kg epidural.	La administración IV debe hacerse lentamente. Los efectos de la aplicación epidural en dolor torácico y abdominal pueden durar 18-20 horas. Disminuye la producción de orina; contraindicada en pacientes con uremia.
<b>Oximorfona</b>	0.05-0.1 mg/kg IV, IM, SC. 0.05-0.1 mg/kg epidural.	0.025-0.1 mg/kg IV, IM, SC. 0.05-0.1 mg/kg epidural.	Por vía epidural: periodo de latencia de 20-40 minutos y duración del efecto analgésico: 7-10 horas.
<b>Meperidina (petidina)</b>	2-5 mg/kg IM, SC. 0.5-1.5 mg/kg epidural.	2-5 mg/kg IM, SC. 0.5-1.5 mg/kg epidural.	Por vía epidural mantiene su efecto analgésico entre 6 y 20 horas. No indicada por vía IV, pues produce liberación severa de histamina.
<b>Metadona</b>	0.25 a 0.4 mg/kg IM, SC. 0,1-0,2 mg/kg IV.	0,1-0.4 mg/kg IM, SC. 0,1-0,15 mg/kg IV.	La administración IV debe hacerse lentamente. Buena alternativa para el manejo del dolor crónico. Dosis altas: posible depresión respiratoria y bradicardia.
<b>Fentanilo</b>	3-10 µg/kg/h IV. 1-5 µg/kg epidural.	2-10 µg/kg/h IV. 1-5 µg/kg epidural.	Vía epidural: periodo de latencia 15-20 minutos y duración de sus efectos: 3-5 horas. Corta duración de sus efectos: se recomienda una dosis inicial de 2-5 µg/kg, seguida de infusión a ritmo constante de 5-10 µg/kg/hora (disminuye concentración alveolar de anestésicos inhalatorios). Contraindicado en pacientes con obstrucción de vías respiratorias (“tórax leñoso”).
<b>Alfentanilo</b>	10-30 µg/Kg/h IV.	10-30 µg/Kg/h IV.	No se acumula, lo cual permite su infusión por periodos prolongados.
<b>Remifentanilo</b>	0.25 -1 µg/kg/min IV.	0.25 -1 µg/kg/min IV.	Depresión respiratoria, dependiente de la dosis.
<b>Buprenorfina</b>	10-20 µg/kg/6-8 h IM.	10-20 µg/kg/6-8 h IM.	Tiene efecto techo por encima del cual no ejerce mayor analgesia.
<b>Butorfanol</b>	0,1-0,3 mg/kg/6-8 h IM, SC. 0,1-0,2 mg/kg IV. 0,4-0,5 mg/kg/6-12 h VO.	0,1-0,3 mg/kg/6-8 h IM, SC 0,1-0,2 mg/kg IV. 0,4-0,5 mg/kg/6-12 h VO.	Vía IM y SC: comienzo de acción a 10-15 minutos; duración media de 3-4 horas. La administración IV debe hacerse lentamente. Por vía oral se usa frecuentemente por su efecto antitusígeno.
<b>Tramadol</b>	1-2 mg/kg /6-8 h IM o SC. 2-4 mg/kg/8-12 h VO.	0,5-1 mg/kg/12 h IM o SC. 1-2 mg/kg cada 12 h VO.	La administración IV debe hacerse lentamente.
<b>Codeína</b>	1-2 mg/kg/4-6 h VO.	1-2 mg/kg/4-6 h VO.	Su efecto adverso más notable es el estreñimiento.

**Tabla 2.** Principales opioides utilizados en perros y gatos, sus dosis y algunas notas importantes para su uso. Estas dosis pueden variar, conservando los efectos analgésicos, con base en las particularidades de cada paciente y los esquemas terapéuticos multimodales que el veterinario tratante decida instaurar. En general, los esquemas multimodales permiten disminuir las dosis.

### *Alfentanilo*

El alfentanilo es un agonista  $\mu$  puro, menos potente y de acción más corta que el fentanilo, pero 10 veces más potente que la morfina. Se utiliza en algunos protocolos anestésicos en los cuales su efecto analgésico permite disminuir de forma notable la dosis del anestésico. Es un potente depresor respiratorio que, eventualmente, puede demandar el apoyo de ventilación asistida a los pacientes. También induce bradicardia, que puede ser eficazmente contrarrestada por el suministro preanestésico de agentes antimuscarínicos. Utilizado a las dosis terapéuticas recomendadas en los protocolos anestésicos, garantiza una alta estabilidad hemodinámica que resulta beneficiosa en pacientes descompensados o con marcado deterioro general. Sus cortos periodos de latencia (1 minuto) y acción (2-5 minutos), requieren que se suministre en infusión continua y a dosis efecto. En perros y gatos se sugiere aplicar a dosis de 10-30  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{h}$  IV. A diferencia del fentanilo, este agente no se acumula, lo cual permite su infusión por periodos prolongados. En Colombia este opioide es poco utilizado en medicina veterinaria.

### *Remifentanilo*

Es un agonista  $\mu$  selectivo, indicado principalmente para el mantenimiento de la analgesia durante la anestesia general, cuya potencia es 50 veces superior a la de la morfina. En general, sus propiedades farmacológicas son similares a las del fentanilo y el sufentanilo. Tiene una vida media muy corta, por lo cual debe ser infundido de forma continua durante el acto quirúrgico, y su depuración se realiza en un alto porcentaje a través de esterasas plasmáticas y en diversos tejidos orgánicos, principalmente en el músculo. Dichas enzimas producen hidrólisis del enlace éster y no son saturables. Los metabolitos que se producen en estas reacciones son virtualmente inactivos, y se eliminan por orina en un 90%.

La baja distribución de este fármaco en los tejidos periféricos, sumada a su rápida depuración, permite utilizarlo por periodos prolongados de tiempo sin que se acumule, lo que se refleja en una rápida recuperación de los pacientes una vez cesa la infusión (3-7 minutos). Sin embargo, esta característica tiene la desventaja de que también se pierde el efecto analgésico, lo cual se traduce en hiperalgesia de rebote, que amerita instaurar una nueva analgesia (rescate analgésico).

El remifentanilo se utiliza con buenos resultados en perros y gatos en infusión intravenosa, a dosis de 0.25 -1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

El remifentanilo puede producir bradicardia, apnea, náusea, vómito y prurito, dependiendo de la dosis, y no se utiliza por vía epidural porque su formulación contiene glicina, neurotransmisor inhibitor en el asta dorsal de la médula espinal, el cual puede causar efectos indeseados.

### *Agonistas parciales y agonistas-antagonistas*

#### *Buprenorfina*

La buprenorfina, derivado de la tebaína, es un agonista  $\mu$  parcial 25 veces más potente que la morfina y 3 veces menos potente que el fentanilo. Es el más potente de los opioides del grupo de los agonistas parciales. Posee además afinidad y actividad sobre receptores  $\kappa$ , a los cuales antagoniza. Tiene un periodo de latencia de 30-40 minutos y su periodo de acción es de 4-8 horas (superior al de la morfina), lo que permite el tratamiento prolongado de dolor visceral en perros y gatos. La afinidad sobre receptores  $\kappa$  explica su excelente desempeño como analgésico visceral. En perros y gatos se recomienda a dosis de 10-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$  IM, cada 6-8 horas.

La buprenorfina actúa inhibiendo la transmisión de los impulsos nociceptivos en el asta dorsal de la médula espinal, activando las vías inhibitorias descendentes y uniéndose a receptores en los axones terminales de las fibras nerviosas aferentes primarias, que llegan a la sustancia gelatinosa de la sustancia gris de la médula espinal, en donde disminuye la liberación de mediadores químicos implicados en la transmisión nociceptiva hacia regiones supramedulares, entre ellos la SP.

Es una buena opción en la analgesia perioperatoria visceral, pero no produce analgesia adecuada después de intervenciones ortopédicas o toracotomías. Cuando se combina con gases inhalatorios se alcanza un plano anestésico que facilita las intervenciones quirúrgicas en tejidos blandos. La buprenorfina se absorbe bien por la mayoría de las vías y alrededor del 95% del fármaco circulante se une a proteínas plasmáticas.

Su aplicación con frecuencia produce bradicardia, y a dosis terapéuticas raras veces se observa depresión respiratoria. Es de elección para pacientes cardiopatas. Otros efectos secundarios como sedación, náusea y vómito, son similares a los producidos por otros opioides. En caso de intoxicaciones por este opioide, la reversión con naloxona resulta ineficaz dada su alta afinidad con los receptores  $\mu$ . De presentarse depresión respiratoria se recomienda la aplicación del analéptico doxapram a dosis de 0.5  $\text{mg}/\text{kg}$  vía endovenosa.

Es importante anotar, que en Colombia este analgésico está disponible en parches, pero no se consigue en presentación inyectable.

### *Butorfanol*

El butorfanol es un opioide sintético agonista-antagonista, que ejerce sus principales efectos uniéndose a receptores  $\kappa$  y  $\mu$ . Su efecto analgésico ocurre por actividad agonista sobre los receptores  $\kappa$ , y su potencia analgésica es menor que la de la buprenorfina, pero 3-5 veces mayor que la morfina.

Su efecto analgésico dura alrededor de 2-4 horas, en tanto que su efecto sedante es más prolongado. La duración tiende a ser mayor en gatos, por el déficit que esta especie tiene de glucuroniltransferasa, enzima requerida para la conjugación del fármaco con el ácido glucurónico.

Se puede administrar por las vías oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea y epidural, e induce sedación moderada a profunda cuando se combina con acepromacina. También se puede combinar con agonistas  $\alpha_2$ , lo cual mejora la acción sedante y analgésica, pero produce una marcada bradicardia. A dosis terapéuticas (tabla 2) el butorfanol produce efectos cardiovasculares mínimos.

El butorfanol posee un potente efecto antitusígeno que es aprovechado con frecuencia en la práctica clínica. En gatos facilita el abordaje quirúrgico del abdomen cuando se aplica concomitantemente con anestésicos disociativos y tranquilizantes menores. El butorfanol no produce vómito y el tránsito intestinal tarda en restablecerse, por su acción constipante. Una de las utilidades del butorfanol y otros agonistas-antagonistas, es antagonizar los efectos sedativos y la depresión sobre el sistema respiratorio, de antagonistas puros de los receptores  $\mu$  como la morfina, sin supresión total del efecto analgésico. Esta circunstancia es útil para reanimar en postoperatorios que presentan una sedación excesiva y restaurar los reflejos laríngeos y la ventilación en pacientes que se desconectan de la máquina de respiración asistida.

### *Agonistas $\mu$ sintéticos*

#### *Tramadol*

El tramadol es un analgésico agonista  $\mu$  sintético análogo de la codeína, comercializado en forma racémica y de baja potencia. Su afinidad por el receptor  $\mu$  es mucho menor que la

de la morfina. Su metabolito, tramadol O-desmetilado, es 2-4 veces más potente que el tramadol. Sus efectos son producidos parcialmente por la inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina. El enantiómero (+) se une al receptor e inhibe la recaptación de serotonina, mientras que el enantiómero (-) inhibe la recaptación de noradrenalina y estimula a los receptores  $\alpha_2$ . Este fármaco tiene poca afinidad por las proteínas plasmáticas y se distribuye rápidamente a todos los tejidos.

Su eficacia en el tratamiento del dolor leve a moderado es similar a la de la morfina y la meperidina, pero, para el dolor crónico e intenso, su eficacia es menor. Se puede administrar por las vías oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea y peridural. Su biodisponibilidad es alta después de la administración oral. Tiene efectos analgésicos locales, se metaboliza en el hígado y se elimina por el riñón.

En perros y gatos se utiliza con buenos resultados en el control del dolor postoperatorio de moderado a severo. También se ha utilizado con buenos resultados en la premedicación anestésica, con el propósito de mejorar la analgesia intraoperatoria de los anestésicos inhalados.

El tramadol se puede utilizar en perros, por vía IM o SC, a dosis de 1-2 mg/kg cada 6-8 horas, y 0.5-1 mg/kg cada 12 horas, por las mismas vías, en gatos. Por vía oral, la más empleada, se utiliza una dosis de 2-4 mg/kg cada 8-12 horas en perros, y 1-2 mg/kg cada 12 horas en gatos.

Combinado con algún AINE, el tramadol produce un efecto analgésico de gran eficacia. A dosis terapéuticas el tramadol genera pocos efectos adversos, entre ellos náuseas, vómito y diarrea. Cuando se combina con agonistas  $\alpha_2$  se puede producir depresión respiratoria. Las dosis altas en caninos afectan la contractibilidad cardíaca, y en gatos puede producir excitación e inquietud. En general, por sus propiedades farmacológicas, el tramadol resulta más apropiado que los AINE para el tratamiento del dolor en pacientes con afecciones gastrointestinales y renales.

### *Codeína*

La codeína, también denominada metilmorfina, es un alcaloide presente en el opio, que sufre metabolismo hepático, transformándose en una pequeña proporción en morfina (menos del 1,5% en perros y gatos); de allí su baja potencia analgésica y su escaso efecto sedante.

Aunque existen diversos estudios sobre su farmacocinética en perros, no hay muchos sobre su uso terapéutico en perros y gatos. Se puede utilizar para el tratamiento de dolores moderados en perros y gatos no hospitalizados y también como antitusígeno. La dosis analgésica recomendada en perros y gatos es de 1-2 mg/kg cada 4-6 horas por vía oral.

Los efectos indeseados de la codeína son potencialmente los mismos de la morfina, especialmente si se exceden las dosis suministradas. El efecto adverso más observado es el estreñimiento. No se recomienda en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Para uso en personas es común hallar en el mercado la combinación de acetaminofén (paracetamol) y codeína en presentación oral, por lo cual se debe tener extremo cuidado en el caso de los gatos, en los cuales el acetaminofén es altamente tóxico.

### *Antagonistas*

#### *Naloxona*

La naloxona es un antagonista potente de receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , utilizado con frecuencia por vía intravenosa para revertir los efectos de agonistas puros (morfina y fentanilo, entre otros) y de agonistas-antagonistas que actúan a través de dichos receptores. Se obtiene por la sustitución de un radical grande por un grupo N-metilo en la molécula del opioide oximorfona. Dado que la duración de su acción es relativamente corta (15-45 minutos) en la mayoría de los casos se debe repetir su aplicación. Es recomendable el suministro de una parte de la dosis por vía intramuscular o subcutánea, con el propósito de prolongar el efecto hasta 1.5-2 horas. Antes de aplicar la naloxona es conveniente prescribir analgesia, preferiblemente un AINE, pues este agente produce reversión de los efectos analgésicos, retornando al paciente a la sensación dolorosa. Este antagonista que, como se planteó, se administra por vía endovenosa, se debe aplicar de forma lenta y en solución diluida, a fin de disminuir la probabilidad de aparición de efectos secundarios indeseables como náuseas, vómito, taquicardia, hipertensión, edema pulmonar y arritmias cardíacas, los cuales han sido reportados en diversas experiencias clínicas. Aunque la naloxona se absorbe bien por vía oral, el suministro por esta vía no es práctico, pues antes de alcanzar la circulación general pasa por el hígado, en donde se metaboliza rápidamente por conjugación con ácido glucurónico.

Dado que los péptidos opioides endógenos participan en la regulación de la secreción hipofisiaria, el suministro de naloxona incrementa la secreción de CRH y GnRH, elevando

consecuentemente las concentraciones plasmáticas de LH, FSH, ACTH y hormonas esteroideas.

### Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los grupos de fármacos más utilizados en medicina veterinaria, dados sus efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos. Dichos efectos son producidos a través de la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX) y 5-lipooxigenasa (5-LOX), responsables de la formación de prostaglandinas y leucotrienos, respectivamente (ver “Los eicosanoides” en el capítulo “Fisiología y fisiopatología del dolor”).

La acción analgésica de los AINE es resultado, principalmente, de la disminución de los procesos de sensibilización que inducen las prostaglandinas sobre las fibras aferentes primarias (al disminuir la formación de prostaglandinas), mientras que su efecto antiinflamatorio se debe a la inhibición de la vasodilatación producida por la PGE<sub>2</sub>. La inhibición que ejercen estos fármacos sobre la PGE<sub>2</sub> explica el efecto antipirético, dado que dicha prostaglandina es la encargada, a nivel de la barrera hematoencefálica, de estimular a la IL-1, citoquina que actúa sobre el centro termorregulador del hipotálamo, generando el fenómeno febril.

Actualmente se reconocen tres isoformas de ciclooxigenasa. La primera, denominada COX-1, interviene en la síntesis del grupo de prostaglandinas encargadas de la homeostasia celular y de participar en procesos de protección gástrica y renal. La segunda, llamada COX-2, cataliza la síntesis de prostaglandinas que participan en los procesos inflamatorios. Ello explica por qué, para la industria farmacéutica, la obtención de inhibidores específicos de la COX-2 se constituyó en un propósito deseable. No obstante, las últimas investigaciones han demostrado que la COX-1, además de los efectos señalados, también interviene en los procesos de hipersensibilización de las fibras nerviosas aferentes primarias, y que la COX-2 juega un papel importante en algunos procesos fisiológicos. Adicionalmente, se ha descubierto que los inhibidores selectivos de la COX-2 causan efectos adversos, como insuficiencia renal grave y enfermedad tromboembólica. Tanto COX-1 como COX-2 se expresan en diferentes estructuras y células renales de los mamíferos, entre ellas la mácula densa, el túbulo ascendente cortical y las células intersticiales medulares, donde desempeñan varias funciones, en especial el mantenimiento de la perfusión renal durante estados de hipotensión, como los que ocurren en la hipovolemia.

Como se mencionó en el título *mediadores del dolor*, la isoforma COX-3 (ciclooxigenasa 3) fue identificada más recientemente. Proviene de una vía alternativa del ARNm que interviene en la síntesis de la COX-1, se expresa de manera constitutiva por el SNC y participa en la producción de prostaglandinas pirógenas.

El grupo de fármacos AINE está conformado por diversos compuestos, que se dividen en dos subgrupos:

1) Derivados carboxílicos: incluyen los salicilatos (ácido salicílico y diflunisal); los derivados antranílicos (megluminato de flunixin, ácido tolfenámico y ácido meclofenámico); los profenos (carprofeno, naproxeno, ketoprofeno) y las indolinas (indometacina).

2) Compuestos enólicos: incluyen los oxicames (meloxicam, piroxicam, tenoxicam) y las pirazolonas (fenilbutazona, oxifenbutazona y ramifenazona).

Adicionalmente, con base en la mayor o menor afinidad que tengan los AINE por una u otra de las enzimas COX, se han definido cuatro grupos, así:

1) Grupo de compuestos con mayor afinidad por la COX-1, conformado por la aspirina, la indometacina y el piroxicam.

2) Grupo de fármacos no selectivos, pues no muestran afinidad diferencial por ninguna de las dos enzimas; este grupo incluye el ketoprofeno, el carprofeno, el vedaprofeno, el flunixin y la fenilbutazona.

3) Grupo que inhibe preferencialmente a la COX-2, conformado por el etodolac, el nimesulide, el carprofeno, el ácido tolfenámico y el meloxicam.

4) Grupo de compuestos selectivos para COX-2, conformado inicialmente por los compuestos deracoxib, valdecoxib, rofecoxib y celecoxib, cuya concentración inhibitoria para esta enzima es 1.000-10.000 veces menor que para COX-1. En 2008 se incorporó a este grupo el compuesto robenacoxib, aprobado en varios países, en principio, para tratamientos de corta duración en gatos. Actualmente también se prescribe para perros.

Los AINE son ácidos débiles que se absorben muy bien cuando son suministrados por vía oral e intramuscular. Tienen alta afinidad por las proteínas plasmáticas, especialmente albúmina (unión del 98-99%) de tal forma que los trastornos que alteran la concentración de estas proteínas pueden aumentar sus efectos tóxicos. La aspirina es una excepción, pues se une a las proteínas plasmáticas en un 50% aproximadamente. Esta característica de la mayoría de los AINE resulta ventajosa para su persistencia y efectos en la zona inflamada, dado que la vasodilatación que ocurre en los procesos inflamatorios aumenta

la permeabilidad a las proteínas plasmáticas. Dado que los AINE se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas, pueden desplazar a otros fármacos que también tienen afinidad por estos mismos sitios de unión, lo cual deberá ser valorado en casos de concomitancia de tratamientos.

Cuando se administran concomitantemente con opioides, los AINE reducen la dosis requerida de los mismos y con ello el potencial desarrollo de efectos adversos. Son muy efectivos cuando la inflamación ha generado sensibilización periférica o central (ver fisiología y fisiopatología del dolor), lo que explica su eficacia en el tratamiento de dolores de origen artrítico o artrósico.

A diferencia de otros AINE, el ácido acetilsalicílico tiene un efecto antiagregante plaquetario, por inhibición irreversible de la COX en las plaquetas, de manera que disminuye la presentación de trombosis en pacientes con cardiopatías. En humanos, todos los AINE están contraindicados específicamente después de la revascularización coronaria con injerto.

Los AINE penetran con facilidad las articulaciones, alcanzando en algunos casos una concentración equivalente al 50% de la concentración plasmática, como ocurre con el ibuprofeno, el naproxeno y el piroxicam. En medicina humana se comercializan múltiples AINE en formulaciones destinadas a la aplicación tópica sobre las articulaciones lesionadas e inflamadas, los cuales se pueden usar en animales. Al parecer, el transporte directo de estos fármacos hasta las articulaciones inflamadas es mínimo y las concentraciones detectables en el líquido sinovial se alcanzan fundamentalmente por la absorción dérmica y posterior paso a la circulación sistémica. En artropatías leves, el suministro de AINE por vía oral, acompañado de fisioterapia y reposo, es eficaz en la disminución de la inflamación y el alivio del dolor.

La mayoría de los fármacos del grupo AINE sufre oxidación y conjugación con ácido glucurónico y glicina a nivel hepático. En el gato, la conjugación de estos fármacos con ácido glucurónico es poco eficiente, por déficit de la enzima glucuroniltransferasa, por lo cual la vida media de la mayoría de los AINE se prolonga. La principal vía de excreción de los AINE es el riñón y está condicionada por el pH de la orina. Así por ejemplo, cuando ocurren cambios en la dieta que aumentan dicho pH, se reduce la vida media de eliminación.

A dosis terapéuticas, los efectos secundarios más importantes de los AINE ocurren primero a nivel gastrointestinal, y luego a nivel renal. En los casos de sobredosificación los órganos afectados en orden decreciente son: la mucosa gástrica, el riñón y el SNC. En la mucosa gástrica los AINE inhiben las prostaglandinas, especialmente PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>, que son

esenciales para la producción de moco protector rico en  $\text{HCO}_3^-$ , la disminución de la producción de HCl en células parietales, el mantenimiento del riego sanguíneo y el recambio celular en la mucosa. Todo ello propicia el fenómeno de ulceración en esta estructura.

Es importante señalar que el moco y el bicarbonato forman una película protectora que mantiene la integridad de dicha mucosa. Adicionalmente, los AINE reducen la mitosis alrededor de los sitios ulcerados, agravando esta condición. La anorexia, la dispepsia, el dolor abdominal y la diarrea, son los principales signos que se observan a nivel gastrointestinal por efecto de los AINE. En general, el riesgo de producir úlcera y hemorragia del tubo digestivo se acumula con la duración de la administración de estos compuestos y la respuesta puede ser variable entre individuos, por lo cual se recomienda administrar AINE selectivos para COX-2, cuando se requiera instaurar un tratamiento crónico.

En humanos está mejor descrita la nefropatía por AINE, trastorno caracterizado por insuficiencia renal de curso lento y progresivo que deriva en disminución de la capacidad de concentración renal y piuria estéril. En perros deshidratados e hipotensos, se han observado signos de insuficiencia renal aguda por la aplicación de AINE. Por su acción vasodilatadora, las prostaglandinas contrarrestan la vasoconstricción renal, que ocurre como producto de los ajustes que realizan el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema adrenérgico. La inhibición de las prostaglandinas (particularmente la PGI<sub>2</sub>) por los AINE, predispone a la zona renal irrigada por los vasos rectos a sufrir necrosis por isquemia local.

Los AINE están indicados, especialmente, para el tratamiento de la inflamación en estructuras musculoesqueléticas y articulaciones, el dolor visceral tipo cólico y la fiebre. En gatos se han utilizado con buenos resultados en traumatismos, gingivostomatitis linfoplasmocítica, cistitis idiopática y uveítis. Dado que la COX-2 se expresa en varios neoplasmas felinos, los AINE se han ensayado en el tratamiento de algunos tipos de cáncer para disminuir su agresividad. Se utilizan con resultados similares a los de los opioides, en la analgesia pre y postoperatoria, aunque en el caso del suministro preoperatorio se debe evaluar muy bien el estado del funcionamiento renal de los pacientes, por sus efectos sobre este sistema. Están contraindicados en pacientes con úlceras gastrointestinales, hipotensión, deshidratación e hipovolemia. No se deben suministrar concomitantemente con glucocorticoides, pues se potencia la acción ulcerógena de ambos antiinflamatorios, ni tampoco con fármacos que se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas, como la fenitoína, el ácido valproico y los anticoagulantes orales, entre otros.

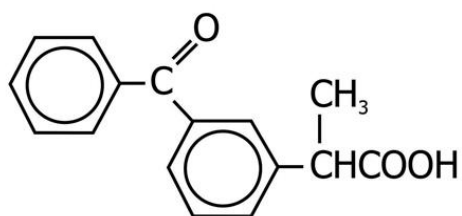
Además de los inhibidores COX-1 y COX-2, en la actualidad existen fármacos inhibidores duales para ciclooxigenasa y lipooxigenasa, con el propósito de inhibir también la vía que conduce a la síntesis de leucotrienos. La síntesis de estos fármacos se basó en la hipótesis según la cual la inhibición de las ciclooxigenasas, por la acción de los AINE, produce un acúmulo de ácido araquidónico, que por vía de las lipooxigenasas genera un exceso de leucotrienos. Dicho exceso produce vasoconstricción y reclutamiento de neutrófilos por quimiotaxis, que lesionan la mucosa gástrica. En caninos se ha utilizado el fármaco inhibidor dual de ciclooxigenasa y lipooxigenasa, denominado tepoxalina, con efectos antiinflamatorio, analgésico y antipirético, similares a los AINE y con menores efectos secundarios indeseables en el estómago y el riñón. En gatos, los inhibidores duales requieren de un mayor número de ensayos, para derivar conclusiones sólidas sobre su eficacia clínica. Mientras tanto no se recomiendan.

Una consideración importante, que siempre se debe recordar en el manejo farmacológico en general y del dolor en particular, es que las respuestas clínicas de los pacientes son individuales. Así, un fármaco que a la dosis terapéutica produce en un individuo una respuesta favorable, es posible que en otro no alcance la misma eficacia o genere reacciones indeseables.

A continuación, abordaremos las principales características de los AINE más utilizados actualmente en perros y gatos. Por interés académico y por sus efectos en diversas patologías de la coagulación sanguínea, se describe el ácido acetilsalicílico, aunque en medicina veterinaria este fármaco ha caído prácticamente en desuso.

### *Ketoprofeno*

El ketoprofeno es un derivado del ácido propiónico (Fig. 24), aprobado para el tratamiento tanto del dolor agudo como crónico, que inhibe las enzimas COX-1, COX-2 y LOX. Al parecer también puede estabilizar las membranas lisosómicas y antagonizar las acciones de la bradicinina. Tiene efectos antitromboxano y afecta la coagulación, por lo cual su uso deberá ser valorado en situaciones en las cuales exista riesgo de sangrado como es el caso del preoperatorio. Se conjuga con ácido glucurónico en el hígado, se excreta por vía renal y, al igual que otros AINE, produce efectos secundarios indeseables a nivel gastrointestinal, que se pueden reducir si se suministra con las comidas o con antiácidos. En perros y gatos se aconseja iniciar con una aplicación de 2 mg/kg por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, y continuar con 1 mg/kg cada 24 horas por vía oral. Al igual que para la mayoría de AINE no selectivos, la duración del tratamiento no deberá ser mayor a 4-5 días.



**Figura 24.** Fórmula estructural del ketoprofeno

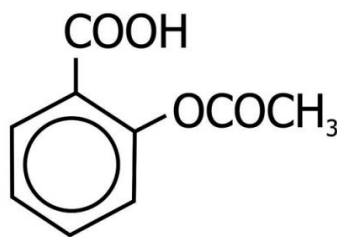
### *Ácido acetilsalicílico*

El ácido acetilsalicílico es un éster del ácido acético (Fig. 25) muy utilizado en medicina humana, pero de menor uso en medicina veterinaria en la actualidad, dados sus efectos secundarios, especialmente a nivel gastrointestinal. Actualmente existen alternativas farmacológicas analgésicas más seguras, por lo cual se desaconseja su uso. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa, enzima que interviene en la biosíntesis de las prostaglandinas (ver el subtítulo “Los eicosanoides” en el título “Mediadores químicos de la nocicepción”). Los salicilatos orales se absorben rápidamente, sobre todo en la porción alta del intestino delgado, y sus concentraciones plasmáticas se detectan en menos de 30 minutos. La velocidad de absorción está condicionada por diversos factores, entre ellos la velocidad de desintegración de los comprimidos suministrados, el pH de la mucosa estomacal y el tiempo de vaciamiento gástrico. La absorción ocurre por difusión pasiva del ácido salicílico sin disociar, pero, en la medida que aumenta el pH, se produce disociación a salicilatos que también son absorbidos. La presencia de alimentos disminuye su absorción.

Después de absorbidos, los salicilatos se distribuyen con rapidez a la mayor parte de los tejidos corporales y los líquidos transcelulares, a través de difusión pasiva dependiente del pH. Aproximadamente 80-90% del salicilato está unido a proteínas plasmáticas. Estos fármacos atraviesan con facilidad la barrera placentaria y compiten con varias moléculas por los sitios de unión a las proteínas, entre ellos tiroxina, triyodotironina, penicilina, fenitoína y bilirrubina. Su biotransformación ocurre, principalmente, en el retículo endoplásmico hepático y su excreción es renal.

Los efectos secundarios más importantes del ácido acetilsalicílico son la irritación gastrointestinal y la inhibición de la agregación plaquetaria (supresión del TxA<sub>2</sub> plaquetario). Los efectos gastrointestinales son más severos en perros que en gatos, aunque ambas especies se ven afectadas. El efecto anticoagulante hace que su utilización esté contraindicada en las etapas preoperatoria e intraoperatoria. El ácido acetilsalicílico

se suministra en gatos a dosis de 10 mg/kg, por vía oral cada 48-72 horas. En perros a dosis de 10 mg/kg cada 12 horas.



**Figura 25.** Fórmula estructural del ácido acetilsalicílico

### *Carprofeno*

El carprofeno es un ácido arilpropiónico selectivo, tanto *in vivo* como *in vitro*, para la enzima COX-2 (ahorrador de COX-1). Se le ha conferido también la capacidad de inhibición del NFκB. Es efectivo como analgésico en el postoperatorio de intervenciones ortopédicas y de tejidos blandos en perros y gatos. Actúa bien por vía oral e inyectable en la inflamación y el dolor de afecciones osteoartísticas en perros. Su metabolismo es principalmente hepático, con eliminación fecal en un 60-75% y el restante por vía renal. Cuando se presentan efectos secundarios, están asociados al tracto gastrointestinal y al parecer no se afecta la función plaquetaria, ni tampoco la renal. No obstante, existen reportes de insuficiencia hepática aguda en perros, principalmente Labradores, en tratamientos a dosis terapéuticas durante periodos superiores a 15-20 días, al parecer por reacciones idiosincráticas. Las dosis en perros son de 4,4 mg/kg cada 24 horas o 2.2 mg/kg cada 12 horas, por vía subcutánea u oral en ambos casos. Se recomienda no suministrar a dosis plena por periodos superiores a 5 días. En gatos, se aplica una dosis única de 1-2 mg/kg por vía SC.

### *Flunixin meglumina*

Es un antiinflamatorio, analgésico y antipirético derivado del ácido aminonicotínico, utilizado en medicina veterinaria. Al igual que el ketoprofeno no es selectivo (actúa sobre COX-1 y COX-2). Actúa muy bien en el dolor visceral, los procesos inflamatorios musculoesqueléticos y, a diferencia de los otros AINE, se ha comprobado que mejora la hemodinámica en casos de choque endotóxico. Se usa en perros a dosis de 0.25-1.1 mg/kg por vía oral, subcutánea, intramuscular o intravenosa, cada 12 horas. En gatos está indicado por vía subcutánea a dosis única de 0.25 mg/kg aunque eventualmente se puede repetir. En ambas especies, dados sus efectos sobre el tracto gastrointestinal, no se debe suministrar por más de 3 días. Dados sus efectos secundarios indeseables y la incursión de

otras opciones analgésicas más eficaces y seguras, este fármaco ha entrado en franco desuso a nivel mundial, lo cual también sucede en nuestro medio. Por sus acciones antiendotóxicas es posible considerar su utilización sopesando con extrema precaución sus efectos indeseables.

### *Ácido tolfenámico*

El ácido tolfenámico pertenece al grupo de los fenematos. Se recomienda para uso en perros y gatos, principalmente para el tratamiento del dolor agudo por un periodo no mayor a 3 días. Mediante el suministro de una sola dosis en la etapa posquirúrgica, se han obtenido buenos resultados analgésicos (primeras 24 horas), sin variación en los parámetros bioquímicos ni hematológicos. Su acción sobre la ciclooxygenasa no es específica por lo cual involucra tanto a la COX-1 como a la COX-2. Además de esta acción inhibitoria sobre la ciclooxygenasa, el ácido tolfenámico actúa como antagonista directo de los receptores de prostaglandinas y tromboxanos. Por esto último, deberá evitarse su uso en aquellos casos en los cuales esté comprometida la hemostasia. La dosis recomendada, tanto en perros como en gatos, es de 1-4 mg/kg, por un periodo de tiempo no mayor de tres días. Según sea el caso, se puede hacer un descanso prudencial antes de retomar el mismo esquema. La vía de administración puede ser oral o inyectable en perros. En gatos no se recomienda la vía intramuscular.

### *Meloxicam*

El meloxicam es un ácido enólico derivado de la familia oxicam de los AINE, que en estudios *in vitro* e *in vivo* ha demostrado ser selectivo para la enzima COX-2. Está indicado para el tratamiento del dolor agudo y crónico tanto en perros como en gatos. Tiene una vida media en el organismo de aproximadamente 24 horas en ambas especies y su metabolismo es principalmente hepático. En perros, se utiliza especialmente para el control del dolor asociado a la osteoartritis. Administrado a perros sometidos a anestesia, el meloxicam no altera de manera importante la función renal, siendo esta una ventaja para el tratamiento analgésico preoperatorio e intraoperatorio. Su perfil de seguridad en tratamientos crónicos se ha evaluado en un estudio retrospectivo en gatos, obteniéndose como resultado que, utilizado a dosis de 0.02 mg/kg cada 24 horas, al parecer es seguro en el tratamiento de osteoartritis, aun en pacientes mayores de 7 años y con estados iniciales de patología renal compensada. A pesar de lo anterior, es recomendable no prescindir de un control analítico en pacientes que requieran una prescripción crónica. Puede suministrarse en perros a dosis de 0.2 mg/kg (dosis de inicio) por vía oral, intravenosa o subcutánea, seguida por una dosis de 0.1 mg/kg cada 24 horas, por cualquiera de estas vías. En gatos la primera dosis es de 0.2-0.3 mg/kg y se pueden seguir varios protocolos de mantenimiento entre ellos el que aparece en la tabla 3.

AINE	Dosis		Notas importantes
	Perros	Gatos	
<b>Ketoprofeno</b>	Iniciar con de 2 mg/kg IM, SC o IV. Continuar con: 1 mg/kg/ 24 h VO.	Iniciar con de 2 mg/kg IM, SC o IV. Continuar con: 1 mg/kg/ 24 h VO.	Al igual que para la mayoría de AINE no selectivos, la duración del tratamiento no deberá ser mayor a 4-5 días.
<b>Ácido acetilsalicílico</b>	10 mg/kg/12 h VO.	10 mg/kg/48-72 h VO.	Efectos antiagregantes en diversas patologías de la coagulación sanguínea En veterinaria ha caído prácticamente en desuso.
<b>Carprofeno</b>	4,4 mg/kg/24 h o 2,2 mg/kg/12 h SC, VO.	1-2 mg/kg SC.	A dosis plena por periodos superiores a 5 días.
<b>Flunixin meglumina</b>	0.25-1.1 mg/kg/12 h IM, SC, IV.	0.25 mg/kg SC, dosis única.	En caninos no aplicar más de tres dosis. Ha caído en desuso por sus efectos secundarios adversos. Actualmente hay mejores opciones.
<b>Ácido tolfenámico</b>	1-4 mg/kg/24 h IM, IV, VO.	1-4 mg/kg/24 h VO, IV.	En gatos no utilizar la vía IM. No usar por un periodo mayor de tres días. Eventualmente se puede hacer suspensión por un lapso prudencial de tiempo y reiniciar el mismo esquema.
<b>Meloxicam</b>	0.2 mg/kg (dosis de inicio IV, SC, VO. Continuar con 0.1 mg/kg/24 h IV, SC, VO.	0.2-0.3 mg/kg (dosis de inicio) VO, SC. Continuar con: 0,1 mg/kg/24 h.	Existen varios esquemas de dosificación que se mantienen alrededor de estas dosis promedio, disminuyéndolas hasta por 10 días. Para gatos existe presentación en jarabe que mejora la palatabilidad. La presentación en gotas facilita la disminución gradual de la dosis.
<b>Piroxicam</b>	0,3 mg/kg/ 48 h VO; máximo por 7 días.		
<b>Robenacoxib</b>	1-2 mg/kg/24 h SC, IV, VO; máximo por 6 días.	1-2 mg/kg/24 h SC, IV, VO; máximo por 6 días.	El estómago vacío mejora su biodisponibilidad. Es posible repetir el mismo esquema después de un prudente descanso. Para cirugías ortopédicas se puede administrar en dosis única con butorfanol, 30 minutos antes de la intervención. Después de cirugía suministrar hasta por dos días y continuar con un opiáceo. No disponible en Colombia.
<b>Tepoxalina</b>	10 mg/kg/24 h VO.	13mg/kg/24 h VO.	Aprobada para el uso en dolor e inflamación asociados con desórdenes músculo-esqueléticos en perros en USA y Europa. No usar en animales gestantes y cachorros. Pocos estudios en gatos. No disponible en Colombia.
<b>Cimicoxib</b>	2 mg/kg/24 h VO.		Vida media VO: 6-8 horas. No usar en perros menores de 10 semanas. No usar en perros que sufran trastornos gastrointestinales o trastornos hemorrágicos. No usar simultáneamente con corticosteroides ni con otros AINE. No usar en animales en periodo de gestación, cría o lactancia. No disponible en Colombia
<b>Mavacoxib</b>	2 mg/kg/24 h VO.		Eficacia comparable al carprofeno. Dolor crónico e inflamación asociados a enfermedades degenerativas de las articulaciones, cuando se requiere un tratamiento prolongado (más de un mes). Parece tener propiedades anticancerosas (aumenta apoptosis de células malignas). No disponible en Colombia.
<b>Firocoxib</b>	5 mg/kg/24 h VO.	1-2,5 mg/kg/24 h.	Dolor e inflamación asociados a osteoartritis, cirugía de tejido blando, ortopédica y dental en perros. En gatos debe usarse con precaución pues hay pocos estudios en esta especie. Pocos estudios sobre la duración del tratamiento en perros. No usar durante la gestación, ni la lactancia. No disponible en Colombia.

**Tabla 3.** Principales AINE utilizados en perros y gatos, sus dosis y algunas notas importantes para su uso. Estas dosis pueden variar, conservando los efectos analgésicos, con base en las particularidades de cada paciente y los esquemas terapéuticos multimodales que el veterinario tratante decida instaurar. En general, los esquemas multimodales permiten disminuir las dosis.

En gatos, el meloxicam resulta especialmente útil en el tratamiento de la artropatía degenerativa, patología frecuente en animales de edad avanzada, que afecta principalmente las articulaciones apendiculares y la columna vertebral, con gran impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y su relación con el hombre. También se recomienda para el tratamiento del dolor en ovariectomías, orquiectomías y cirugías ortopédicas. En general, para el tratamiento de largo plazo se requiere ajustar las dosis a la mínima que resulte eficaz, tanto en perros como en gatos.

### *Piroxicam*

El piroxicam es un AINE de la familia oxicam que, al parecer, por pruebas obtenidas *in vitro*, es selectivo para COX-2 en perros. Este fármaco tiene una vida media prolongada en caninos, de aproximadamente 40 horas, por lo cual se debe suministrar cada 24-48 horas. Su uso prolongado (durante varios meses) por vía oral, en el tratamiento de neoplasias de células transicionales de la vejiga urinaria en caninos, ha generado efectos adversos gastrointestinales hasta en un 20% de los pacientes tratados. Este fármaco no se recomienda en gatos, pues no existen suficientes evidencias sobre su seguridad, especialmente con dosis múltiples. En perros se utiliza a dosis de 0.3 mg/kg cada 48 horas por vía oral.

### *Robenacoxib*

Este AINE, de la clase coxib, fue autorizado inicialmente en 2008 en el Reino Unido para utilización en gatos y es usado en la actualidad en varios países, incluyendo los Estados Unidos. Actualmente se usa en perros y gatos. Es un potente inhibidor selectivo de la enzima COX-2. En pruebas *in vitro* con sangre entera, fue aproximadamente 500 veces más selectivo para la COX-2 que para la COX-1. En un modelo de inflamación en gatos, la inyección de este producto produjo efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, con un inicio de acción a los 30 minutos. En ensayos clínicos con gatos, por vía oral (comprimidos) el robenacoxib redujo el dolor y la inflamación asociados a trastornos musculoesqueléticos. Utilizado en la premedicación para cirugía ortopédica, disminuye la dosis de opioides.

En ensayos clínicos, la absorción del robenacoxib, después de administración oral en forma de comprimidos de 2 mg/kg, con o sin comida, fue rápida, y las concentraciones máximas en sangre se alcanzaron a los 30 minutos, aproximadamente. Su volumen de distribución es relativamente pequeño y se une altamente a proteínas plasmáticas. El robenacoxib es metabolizado en gran proporción en el hígado y su eficacia analgésica ha sido comparada con la de meloxicam, ketoprofeno y carprofeno.

El robenacoxib se elimina rápidamente de la sangre (vida media plasmática no mayor a 2 horas) y permanece durante más tiempo, y a concentraciones más altas, en los puntos de la inflamación que en sangre. Se excreta por vía biliar, principalmente, y una pequeña fracción a través del riñón.

Es una buena alternativa para el tratamiento del dolor agudo y la inflamación asociados a trastornos musculoesqueléticos, y para el dolor moderado y la inflamación asociados a cirugía ortopédica.

No se debe usar en animales con úlceras gástricas, ni concomitantemente con otros AINE o con glucocorticoides. No se ha establecido su seguridad en gatos con peso corporal inferior a 2.5 kg, ni en gatos menores de 4 meses.

Los efectos secundarios indeseados del robenacoxib incluyen, con frecuencia, diarrea leve y transitoria, heces blandas o vómitos. No se ha establecido su seguridad durante la gestación y la lactancia, ni en gatos utilizados para reproducción.

En caso de ser necesaria su utilización en animales bajo tratamiento con medicamentos que actúan sobre el flujo renal, como los diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), se deberá realizar un monitoreo estricto.

La dosis recomendada de robenacoxib en perros y gatos es de 1-2 mg/kg de peso, cada 24 horas, hasta 6 días como máximo. Es posible repetir el mismo esquema después de un prudente descanso. Para cirugías ortopédicas se puede administrar en dosis única con butorfanol, 30 minutos antes de la intervención. Después de la cirugía se puede suministrar hasta por dos días, y se recomienda continuar con un opioide.

Al igual que con otros AINE, la sobredosificación con robenacoxib puede causar toxicidad gastrointestinal, renal o hepática. No existe antídoto específico, por lo cual, en estos casos, se recomienda establecer terapia sintomática y de soporte con protectores gastrointestinales e infusión de solución salina isotónica.

### *Tepoxalina*

La tepoxalina es, según estudios *in vivo* e *in vitro*, un inhibidor dual dado que actúa sobre las enzimas COX (1 y 2) y 5-LOX. Al parecer, también tiene la capacidad de inhibir el NFκB. Este fármaco está aprobado principalmente para el tratamiento del dolor y la inflamación en osteoartritis en perros, aunque existen algunas experiencias sobre su uso en gatos. A dosis única no parece afectar las funciones renal y hepática, incluso en pacientes con insuficiencia renal, en los cuales se aconseja, no obstante, una monitorización cuidadosa. Sus efectos adversos se producen principalmente a nivel gastrointestinal. Estudios comparativos han mostrado que la tepoxalina es más eficaz que el carprofeno y meloxicam en el tratamiento de la inflamación ocular. La dosis recomendada en perros es de 10 mg/kg VO y en un estudio en gatos la dosis promedio suministrada fue de 13 mg/kg VO sin producción de efectos adversos.

### *Cimicoxib*

El cimicoxib es un derivado imidazólico con metabolismo hepático y eliminación principalmente por el mismo órgano. Después de la administración oral su vida media es

de 6-8 horas. Actualmente son escasos los estudios publicados sobre esta molécula pero al parecer, su efectividad es semejante a la del carprofeno. Está indicado para el tratamiento del dolor, tanto crónico como agudo, en perros, a dosis de 2 mg/kg cada 24 horas VO.

#### *Mavacoxib*

El mavacoxib, AINE del grupo coxib, es un inhibidor COX-2 preferencial, altamente liposoluble, indicado principalmente para el tratamiento del dolor crónico en el perro. Su vida media es prolongada, con un máximo de 38 días y un promedio de 17 días, lo cual permite una posología mensual. Su biotransformación y excreción renal es limitada eliminándose por secreción biliar y excreción por heces. A fin de alcanzar niveles plasmáticos terapéuticos es conveniente administrar una dosis inicial de carga 14 días antes de iniciar la posología mensual. Se recomienda un tratamiento máximo de 7 dosis. Su eficacia y seguridad es comparable a la del carprofeno. Al igual que otros analgésicos tipo AINE, el mavacoxib posee propiedades anticancerosas por la vía apoptótica en las células tumorales. La dosis recomendada es de 2 mg/kg VO.

#### *Firocoxib*

El firocoxib es un AINE del grupo coxib, indicado principalmente para perros, aunque ya existen estudios sobre su administración en gatos. En un ensayo a largo plazo (360 días) se demostró su eficacia y buena tolerancia. También resulta útil en el tratamiento del dolor postoperatorio. A dosis terapéuticas no se observaron efectos adversos en el tracto gastrointestinal, ni en los parámetros hematológicos y de bioquímica sanguínea. La dosis en perros es de 5 mg/kg cada 24 horas VO, mientras que en gatos es de 1-2.5 mg/kg cada 24 horas VO. En estos últimos debe suministrarse con precaución, dado que, hasta el momento, el número de ensayos clínicos es escaso.

### **Agonistas $\alpha_2$**

Este grupo farmacológico se caracteriza por poseer efectos sedante, relajante muscular y analgésico. El efecto sedante se utiliza especialmente para facilitar el manejo en varias especies animales, mientras que los efectos analgésicos y relajantes musculares se emplean como adyuvantes en algunos protocolos anestésicos, disminuyendo sustancialmente el consumo del anestésico general. Se suministran principalmente por vía intravenosa e intramuscular, y sus efectos analgésicos son de corta duración, factor que limita su utilización en anestesis prolongadas. Por el contrario, sus efectos sedantes son

más prolongados y persisten hasta 2-4 horas posteriores a la aplicación. Los efectos analgésicos son más acentuados a nivel visceral.

La aplicación de estos agentes induce inicialmente una leve hipertensión, producida por la estimulación pasajera de los receptores vasculares adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ , seguida por hipotensión moderada. La disminución de la actividad adrenérgica central y la fuerte bradicardia que se producen, pueden llegar a disminuir el gasto cardiaco hasta en un 50%. Ello puede predisponer a la aparición de bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grado, que se pueden contrarrestar con la aplicación de atropina. En general están contraindicados en pacientes con trastornos de la contractibilidad cardiaca.

A pesar de que los agonistas  $\alpha_2$  disminuyen la frecuencia respiratoria, la ventilación alveolar se mantiene estable debido al aumento del volumen corriente, lo cual garantiza, en pacientes sanos, que el equilibrio ácido-básico y las presiones de los gases sanguíneos se conserven dentro de los parámetros normales. Cuando se administran concomitantemente con otros fármacos como anestésicos (inyectables o inhalatorios), opioides o tranquilizantes, se puede producir depresión respiratoria severa. En estos casos es importante ajustar las dosis a la acción sinérgica y estar dispuestos para el suministro de oxígeno y ventilación asistida.

Los agonistas  $\alpha_2$  aumentan la glicemia por su acción sobre los receptores adrenérgicos del páncreas, y en perros, pero sobre todo en gatos, inducen vómito. En estos últimos la emesis puede ser inducida por la aplicación de la mitad de la dosis sedante.

Los agonistas  $\alpha_2$  inhiben la conducción de los impulsos nerviosos nociceptivos cuando se aplican de forma perineural, potenciando la intensidad y duración de los bloqueos anestésicos locales.

Entre los agentes que conforman este grupo farmacológico, se destaca la xilacina, dado que fue el primero en ser utilizado en medicina veterinaria y actualmente persiste como el de mayor frecuencia de utilización. A continuación veremos sus principales características y posibilidades de uso en perros y gatos.

### *Xilacina*

La xilacina actúa como analgésico y sedante, activando receptores  $\alpha_2$  del SNC, lo que provoca la inhibición de la liberación de la noradrenalina desde las vesículas presinápticas.

Sus efectos relajantes sobre la fibra muscular son el resultado de la inhibición sináptica a nivel de las interneuronas espinales.

Los efectos de la xilacina son los descritos en las generalidades sobre los agonistas  $\alpha_2$  y están condicionados por las dosis y las vías utilizadas para su administración. Adicionalmente, la xilacina relaja la laringe e inhibe el reflejo de la tos. Se debe insistir en que este fármaco, a dosis terapéuticas, a pesar de disminuir la frecuencia respiratoria, no afecta la saturación arterial de los gases sanguíneos ( $\text{PaO}_2$  y  $\text{PaCO}_2$ ) ni el pH. En perros y gatos la xilacina induce el vómito, por lo cual es perentorio el ayuno previo a su aplicación.

La xilacina se puede suministrar con buenos resultados analgésicos por vía epidural, a dosis de 0.02-0.25 mg/kg. Por esta vía es posible la aparición de efectos secundarios como sedación, hipotensión y bradicardia, como resultado de la llegada del fármaco a la circulación general.

Los efectos de la xilacina y demás agonistas adrenérgicos  $\alpha_2$  pueden ser revertidos por antagonistas  $\alpha_2$  presinápticos, como la yohimbina y el atipamezol. Es recomendable que alguno de estos agentes esté disponible siempre que se utilicen estos fármacos.

### *Medetomidina*

La medetomidina es una mezcla racémica, por partes iguales, de dexmedetomidina y levomedetomidina, siendo la dexmedetomidina el ingrediente activo responsable de los efectos sedante, analgésico y relajante muscular. Su afinidad por el receptor  $\alpha_2$  es 10 veces superior a la de la xilacina, lo que le confiere mayor potencia.

Sus efectos sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio son los descritos para la xilacina. Se puede suministrar por vía intramuscular, endovenosa y epidural. Es una buena opción para ser utilizada en anestias balanceadas. Por vía epidural se utiliza a dosis de 10-15  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

En perros y gatos se puede presentar vómito, siendo más frecuente en gatos. Al igual que la xilacina, la medetomidina produce hiperglicemia e hipoinsulinemia, por lo cual está contraindicada en pacientes con diabetes.

### *Dexmedetomidina*

La dexmedetomidina es un enantiómero de la medetomidina, con efectos similares a ella, ampliamente utilizado en medicina humana. Se administra por vía intramuscular y endovenosa. En anestésias balanceadas se administra en infusión continua, con el propósito de potenciar los efectos de los anestésicos generales y producir analgesia.

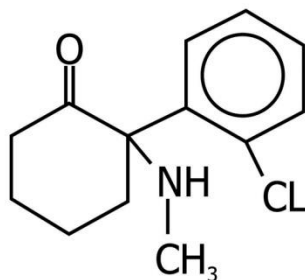
### *Romefidina*

La romefidina es un agonista  $\alpha_2$  presináptico muy potente, derivado de la clonidina, con efectos analgésicos, sedantes y relajantes musculares. Sus efectos son similares a los de la xilacina, pero de mayor duración y potencia. Por vía intramuscular produce vómito. Aunque en medicina veterinaria inicialmente su uso fue aprobado en equinos, se han realizado diversos trabajos que demuestran su utilidad analgésica en caninos y, adicionalmente, como ansiolítico a bajas dosis. Además de producir bradicardia y disminución de la frecuencia respiratoria, la romefidina induce un descenso moderado de la temperatura corporal.

## **Antagonistas de los receptores NMDA**

### *Ketamina*

En medicina veterinaria la ketamina, lo mismo que la tiletamina, han sido tradicionalmente utilizadas para dos fines principales: 1) como agente de inmovilización, y 2) como anestésico. Estos fármacos se utilizan en todas las especies animales, en las cuales inducen hipnosis, analgesia, amnesia y catalepsia, manteniendo normales los reflejos corneal, faríngeo, laríngeo y deglutorio. Actúan produciendo una disociación entre el sistema límbico y el sistema tálamocortical, por lo cual se les denomina como *anestésicos disociativos*. Adicionalmente, deprimen la actividad neuronal en la corteza cerebral, mientras que, al mismo tiempo, activan el sistema límbico. Son los únicos anestésicos no depresores del SNC a dosis terapéuticas, lo cual se traduce en un mayor tono muscular y riesgo de presentar mioclonos y convulsiones, que desaparecen al combinarse con fármacos tranquilizantes.



**Figura 26.** Fórmula estructural del anestésico disociativo ketamina

La ketamina y la tiletamina presentan muy pocas diferencias farmacológicas, siendo las más notables la potencia y la duración de acción, que son mayores en la tiletamina. La ketamina es una arilciclohexilamina (Fig.26) que se comercializa en forma racémica cuyas formas R-, al parecer, son las responsables de los efectos excitatorios, mientras que las formas R+ lo son de los efectos sobre el dolor. Se suele administrar por vía intravenosa, aunque también es eficaz por las vías intramuscular, oral y rectal. Tiene un volumen amplio de distribución y una rápida depuración, lo cual la hace apropiada para suministro por vía intravenosa lenta y continua. La unión de la ketamina a proteínas plasmáticas es mucho menor, al comparársele con otros anestésicos parenterales como el tiopental, el propofol y el etomidato. Sus acciones sobre el sistema cardiovascular generan taquicardia, aumento de la presión arterial y del gasto cardiaco. Los efectos cardiovasculares son indirectos y, al parecer, son mediados por la inhibición de la recaptación central y periférica de catecolaminas.

En animales con cardiopatías, por acción de la ketamina y la tiletamina, la frecuencia respiratoria aumenta, el volumen corriente decrece y se produce concomitantemente un decremento en la PaO<sub>2</sub> y un aumento en la PaCO<sub>2</sub>. Aplicadas por vía intravenosa rápida producen apnea y deben ser administradas con precaución en animales cardiópatas, pues pueden inducir edema pulmonar grave. Por su actividad simpaticomimética indirecta, la ketamina es un potente broncodilatador que resulta muy conveniente en pacientes con riesgo alto de broncoespasmo. Durante el periodo de recuperación consiguiente a la aplicación de estos fármacos, es frecuente la observación de contracciones musculares, vocalizaciones y ataxia. Se ha demostrado que la ketamina, aplicada a bajas dosis, reduce la aparición de tolerancia a los opioides.

El mecanismo de acción de estos fármacos, responsable de sus efectos analgésicos, incluye la interacción antagónica no competitiva con los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Recordemos que estos receptores están acoplados a canales iónicos que al ser

activados afectan la permeabilidad iónica. La ketamina inhibe los receptores NMDA por unión al sitio de fenciclidina en la proteína del receptor NMDA. Al igual que el óxido nítrico, el ciclopropano y el xenón, los anestésicos disociativos no ejercen efectos importantes sobre los receptores GABA<sub>A</sub>. Mientras que casi todos los anestésicos intravenosos actúan incrementando la neurotransmisión inhibitoria, la ketamina actúa inhibiendo la neurotransmisión excitatoria en las sinapsis glutamatérgicas.

Cuando se combinan con agonistas  $\alpha_2$ , hipnoanalgésicos y anestesia local, pueden ser útiles en cirugías poco traumáticas y de corta duración. Aunque el principal uso de la ketamina está señalado para la inducción y mantenimiento de la anestesia, también se puede usar como analgésico perioperatorio a dosis diez veces menores que las empleadas para anestesiarse. Dichas dosis subanestésicas no producen los efectos indeseados de salivación, rigidez muscular y estimulación nerviosa, principal razón por la cual, cuando se usa como anestésico, se combina con tranquilizantes como el diazepam. En perros sometidos a cirugías por fracturas pélvicas, la infusión IV continua de ketamina, a dosis subanestésicas de 0.6 mg/kg/h, en combinación con morfina (0.1 mg/kg/h) y lidocaína (3 mg/kg/h), produce buena analgesia sin sedación durante 3-4 días después de la cirugía. La recuperación de los pacientes se prolonga en relación proporcional a las veces que se repita la aplicación de ketamina durante el mantenimiento anestésico.

La ketamina también está indicada por vía epidural a dosis de 2 mg/kg, que se diluyen en 1 ml de solución salina al 0.9%. De esta solución se instila 1 ml por cada kilogramo de peso corporal. Por esta vía, la ketamina es una excelente opción, pues además de producir una buena analgesia, no induce efectos colaterales indeseables, observados con los opioides, como son la depresión respiratoria y la retención urinaria.

En caninos, la ketamina se metaboliza en el hígado, transformándose en norketamina, que es eliminada por la orina. En felinos, la ketamina es eliminada, en su mayoría (80-95%), por filtración renal, sin sufrir alteración.

La ketamina está contraindicada en animales convulsivos, en casos de traumatismos craneales con aumento de la presión intracraneana, en glaucoma e hipertensión, lo mismo que en insuficiencia renal (especialmente en gatos) e insuficiencia hepática en perros.

### *Amantadina*

Es un antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Se usa por vía oral y fue desarrollado inicialmente como un compuesto antiviral y para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en humanos. Aunque en principio la dosis recomendada en caninos y felinos es de 3-5 mg/kg, estudios más recientes demuestran buena eficacia analgésica a dosis de 2-4 mg/kg. En esquemas multimodales, se obtienen buenos resultados en combinación con AINE, especialmente para el tratamiento del dolor crónico que se produce en la osteoartritis. Al igual que en los humanos, la amantadina es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, aunque a dosis más altas (14 mg/kg/día, durante 14 días). Su eliminación ocurre principalmente a través del riñón, por lo cual se debe considerar una reducción de las dosis en casos de insuficiencia renal.

La amantadina es poco utilizada en nuestro medio en medicina veterinaria, principalmente porque su presentación en cápsulas dificulta su dosificación en perros y gatos.

### **Otros fármacos analgésicos**

#### *Paracetamol*

El paracetamol, también conocido como acetaminofén, es quizás uno de los analgésicos más prescritos en medicina humana para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Es un inhibidor de la COX3, que ejerce un débil efecto sobre COX1 y COX2, especialmente en células con poca concentración de ácido araquidónico, lo cual explica su efecto principal como analgésico, y su mínima capacidad antiinflamatoria. Por acción central es un eficaz antipirético. Su degradación es hepática dando origen al metabolito para-aminofén, el cual, al parecer, es el responsable de los efectos tóxicos. En perros las dosis terapéuticas son bien toleradas (menores efectos colaterales a nivel gastrointestinal que los AINE, sin aparente toxicidad renal), aunque se deben tomar precauciones en el caso de afecciones hepáticas. De uso poco frecuente en nuestro medio, es una buena alternativa en protocolos multimodales en casos de pacientes en los cuales esté contraindicado el uso de AINE. Es una opción en el caso de dolor neuropático y como antipirético. En algunos protocolos para el tratamiento del dolor crónico se puede combinar con AINE o corticosteroides por periodos cortos. Igualmente se puede usar la combinación de acetaminofén con codeína, VO, a una dosis de acetaminofén de 10-15 mg/kg/cada 8-12 horas, la misma que se utiliza cuando es suministrado solo. La codeína en esta

combinación se suele suministrar por vía oral a dosis de 0.5-2 mg/kg. El paracetamol está contraindicado en gatos por ser altamente tóxico, dado que en esta especie la glucuronización es deficiente, lo que deriva en falla hepática aguda, metahemoglobinemia y anemia con aparición de cuerpos de Heinz. En perros, además de eventuales intoxicaciones de tipo idiosincrático, también se han descrito casos de anemia y hepatotoxicidad por sobredosificación.

### *Gabapentinoídes*

En medicina humana, los fármacos más usados de este grupo son la gabapentina y la pregabalina. Ambos poseen una estructura análoga al GABA, y se ubican dentro de los de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático. Se utilizan también en el dolor postoperatorio y su mecanismo de acción ocurre en los canales de calcio voltaje dependientes, del asta dorsal de la médula espinal, reduciendo la entrada de  $Ca^{++}$  en la terminal presináptica, con la consecuente inhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato y la SP. En esquemas multimodales, son también útiles como adyuvantes en el tratamiento del dolor crónico de origen oncológico y osteoartrosico. Adicional a su efecto analgésico, son antiepilépticos y sedantes.

Su eficacia en humanos ha sido demostrada en varios síndromes de dolor neuropático entre los cuales están las lesiones traumáticas de columna y el dolor lumbar. No obstante lo anterior, en veterinaria los resultados hasta el momento no han sido igualmente satisfactorios. Al parecer, son necesarios más estudios que permitan ajustar las dosis a la farmacocinética que ocurre realmente en perros y gatos. Varios estudios en perros y gatos tratados con gabapentina, indican una dosificación de 5-10 mg/kg/cada 8 horas. Cabezas, en 2015, reporta buenos resultados con reajustes en la dosificación, que llegan a 15-20 mg/kg/cada 8 horas en perros y 10-15 mg/kg/cada 8 horas en gatos. Según este mismo autor, el incremento gradual de la dosis busca una adecuada eficacia analgésica con el mínimo de efectos adversos, especialmente sedación, la cual es frecuente cuando se inicia con dosis altas.

La pregabalina tiene un perfil analgésico más potente que la gabapentina, y una farmacocinética más predecible. Los estudios en veterinaria son más escasos que en medicina humana y en un estudio de farmacocinética se sugiere una dosificación de 4 mg/kg/cada 12 horas.

### *Metamizol*

Fármaco perteneciente a la familia de las pirazonas, conocido también como *dipirona*, con efectos analgésicos, antipiréticos y antiespasmódicos. El efecto analgésico se produce por la inhibición de las prostaglandinas en el SNC, en tanto que el efecto antipirético es consecuencia de la acción de sus metabolitos en el hipotálamo. La disminución de la excitabilidad en las fibras musculares lisas explica su efecto antiespasmódico.

En veterinaria se ha observado una buena eficacia como analgésico postoperatorio, por ejemplo en casos de ovariectomías, sea que se use solo o con opioides. Combinado con estos últimos y AINE, muestra buenos resultados en el tratamiento de dolor crónico de origen oncológico. En perros, se utiliza a dosis de 25 a 35 mg/kg cada 8 a 12 horas.

### *Antidepresivos tricíclicos*

En humanos, varios fármacos antidepresivos han demostrado tener efectos analgésicos. Entre ellos se destacan los tricíclicos, los cuales actúan inhibiendo la recaptación neuronal de noradrenalina, dopamina y serotonina. Al hacerlo, aumentan la disponibilidad de estos neurotransmisores, que se hallan disminuidos en cuadros de dolor crónico, presente en casos de fibromialgia, cefalalgia (migraña), neuropatía y lumbalgia.

En veterinaria, el más utilizado de los tricíclicos es la amitriptilina, especialmente para el tratamiento de dolores neuropático y crónico. Este fármaco se absorbe muy bien a nivel digestivo, su vida media en perros es de 6 a 8 horas y se elimina por vía renal, dando origen a metabolitos con actividad farmacológica (nortriptilina). En gatos, los estudios farmacológicos sobre la amitriptilina son escasos.

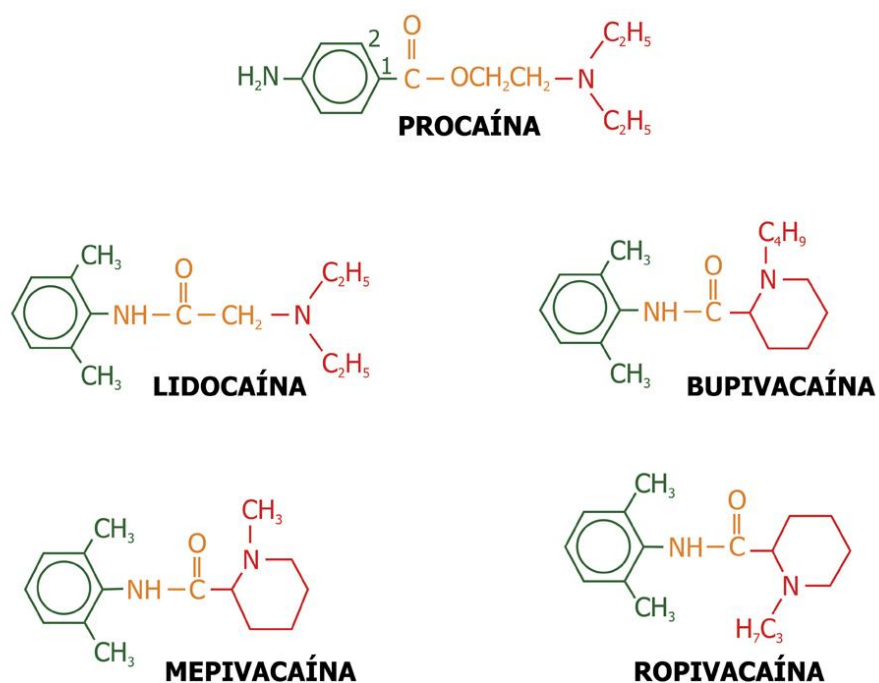
Se utilizan diferentes protocolos a dosis variables de 1-4 mg/kg/24 h, VO, en perros, y 0.5-2 mg/kg/12 h, VO, en gatos. Es recomendable iniciar con dosis bajas y continuar con aumentos paulatinos hasta alcanzar el efecto analgésico deseado, evitando la sedación. No es recomendable suministrarlo en concomitancia con tramadol u otros fármacos que disminuyan la recaptación de serotonina, ni tampoco con inhibidores de la MAO.

## Anestésicos locales

Los anestésicos locales son compuestos que actúan disminuyendo la conductancia para el  $\text{Na}^+$  en la membrana celular de la neurona, al unirse por la cara citoplasmática de canales de  $\text{Na}^+$  dependientes de voltaje, lo cual genera un estado de hiperpolarización, que bloquea la transmisión de las señales sensitivas y motoras a lo largo de las fibras nerviosas. Aunque también interactúan con los canales de  $\text{K}^+$ , este fenómeno no es significativo, pues se requieren dosis muy altas para que el mismo perturbe el potencial de membrana en reposo, produciendo un bloqueo en la conducción.

La mayoría de anestésicos locales tienen una estructura típica, en la cual se destaca un dominio hidrofílico, un dominio hidrofóbico y una porción intermedia de naturaleza estérica o enlace amídico (analgésico local tipo éster o tipo amida) (Fig.27). El grupo hidrofílico, la mayoría de las veces, es una amina terciaria, pero también puede ser una amina secundaria. El dominio hidrofóbico (lipofílico) debe ser en un 50% de naturaleza aromática. Es importante anotar que la cualidad hidrofóbica es la responsable del incremento de la potencia y la duración de los anestésicos locales, debido a que la asociación del fármaco a los sitios hidrofóbicos, incrementa su distribución hacia los lugares de actuación y disminuye su metabolismo por la acción de esterases plasmáticas y enzimas hepáticas. Adicionalmente, se sabe que el sitio receptor de los anestésicos locales también es hidrofóbico, lo cual hace que aquellos con naturaleza más hidrofóbica muestren mayor afinidad por el mismo. La cualidad hidrofóbica también es responsable de una mayor toxicidad, lo cual disminuye el índice terapéutico de los anestésicos locales más hidrófobos.

Los anestésicos locales son bases débiles con un  $\text{pK}_a$  superior al  $\text{pH}$  de los fluidos y tejidos orgánicos, lo cual condiciona que sólo un 5-20% del fármaco esté ionizado a dicho  $\text{pH}$  y que el periodo de latencia sea mayor en la medida que aumenta el valor del  $\text{pK}_a$  respecto del  $\text{pH}$  tisular. Las soluciones de los anestésicos locales se hallan en forma de clorhidrato hidrosoluble, que después de ser inyectado se transforma, en su mayoría, en una base libre con  $\text{pH}$  ligeramente alcalino, fenómeno que facilita el paso del anestésico a través de la membrana neuronal. Además de las dosis y las concentraciones a las cuales se suministran, el grado de actuación de los anestésicos locales está condicionado también por las características histológicas y el  $\text{pH}$  de las fibras nerviosas y el tejido circundante sobre los cuales se aplican. En términos prácticos, este fenómeno se observa, por ejemplo, cuando un tejido infectado disminuye su  $\text{pH}$  e induce una mayor ionización del anestésico, impidiendo su adecuada biodisponibilidad y su eficaz actuación.



**Figura 27.** Moléculas de algunos anestésicos locales más utilizados en medicina veterinaria. En verde aparece la fracción hidrofóbica (aromática); en naranja, se representa la fracción intermedia; y en rojo, la fracción amínica sustituida (región hidrofílica). La procaína es el anestésico prototípico de éster; la lidocaína es el prototipo de anestésico tipo amida.

La aplicación de vasoconstrictores como acompañantes de los anestésicos locales, además de aumentar su tiempo de acción en el sitio deseado, reduce sus potenciales efectos tóxicos sistémicos al disminuir la difusión a la circulación general. No obstante lo anterior, se especula sobre un posible potencial tóxico debido a las acciones vasodilatadoras de la epinefrina, al actuar sobre los receptores  $\beta_2$  de los vasos sanguíneos de los músculos.

Una vez se absorben al torrente venoso, los anestésicos locales son metabolizados de manera diferencial por acción enzimática. Así, los compuestos tipo éster, como la procaína y la tetracaína, son hidrolizados rápidamente por esterasas plasmáticas, en tanto que los compuestos amídicos como la lidocaína y la bupivacaína, por ejemplo, son degradados principalmente por enzimas microsomales en el hígado. En animales con trastornos hepáticos severos, los anestésicos locales que tienen metabolismo en este órgano se deben evitar o suministrarse en dosis pequeñas. Es importante anotar que los anestésicos locales, tipo amida, se unen a proteínas plasmáticas entre un 55-95%, especialmente con la glucoproteína ácida  $\alpha_1$ , fenómeno que puede ser afectado cuando hay disfunción hepática.

El suministro de anestésicos locales, además de permitir diferentes intervenciones por su acción bloqueadora sobre fibras nerviosas sensitivas, motoras y autónomas, puede producir diversos efectos colaterales relacionados con el avance o progresión cefálica del bloqueo y con la invasión del anestésico suministrado a la circulación sanguínea. Uno de los signos más típicos de progresión cefálica del bloque epidural es la aparición del *síndrome de Horner* cuando se afectan segmentos cervicales y puede ocurrir una parálisis de los músculos respiratorios del tórax. Los efectos de la llegada del anestésico local a la circulación general, por su parte, se manifiestan a través de diferentes grados de depresión central que comprometen el equilibrio hemodinámico.

Los efectos tóxicos de los anestésicos locales se reflejan, principalmente, en los sistemas nervioso y cardiovascular. En el sistema nervioso se pueden producir manifestaciones como temblores y episodios convulsivos (contracciones tónico clónicas) con diferentes grados de intensidad y duración, depresión y somnolencia. Los signos de estimulación (temblores, contracciones, convulsiones) preceden la fase de depresión. Estos efectos normalmente se producen cuando, por error, se introducen los anestésicos directamente en sangre y pueden causar la muerte.

En el sistema cardiovascular, los anestésicos locales reducen la excitabilidad, la transmisión y la contractilidad del miocardio (depresión del miocardio), generando trastornos del ritmo. La mayoría de los anestésicos locales produce dilatación arteriolar. Los efectos sobre el sistema cardiovascular suceden cuando se alcanzan concentraciones muy altas de estos anestésicos y normalmente están precedidos por signos de afectación del sistema nervioso. A dosis terapéuticas, los efectos adversos de los anestésicos locales sobre el sistema cardiovascular se deben, como se mencionó, a su administración intravascular inadvertida, sobre todo cuando están asociados con epinefrina (diferencial para lidocaína y bupivacaína).

De manera excepcional, se observan reacciones de hipersensibilidad por la utilización de anestésicos locales. En estos casos aparecen síntomas como taquicardia, disminución de la presión arterial, extrasístoles y fibrilaciones auriculares. La administración endovenosa rápida y a dosis altas de anestésicos locales, puede causar la muerte, a veces sin signos de estimulación del SNC, por la depresión simultánea de todas las neuronas.

Por su índice terapéutico y baja toxicidad, los anestésicos locales son una buena alternativa para ser combinados con anestésicos generales, en una estrategia analgésica multimodal intra y perioperatoria (ver más adelante el capítulo “Manejo multimodal del dolor”). A continuación abordaremos las principales características de los anestésicos locales más utilizados en perros y gatos:

### *Procaína*

La procaína es un anestésico local de uso frecuente en nuestro medio. Es un aminoéster (Fig.27) con un pKa de 8.9, que se une poco a proteínas plasmáticas y se hidroliza rápidamente por acción de la pseudocolinesterasa. La unión a la pseudocolinesterasa plasmática compite con la succinilcolina, que también se une a esta enzima. Cuando se usa en bloqueos nerviosos, el inicio de su actividad es lento y su duración es breve, de aproximadamente 40-60 minutos. Dado que posee efectos depresores sobre el SNC, puede ser usada en infusión continua en protocolos de anestesia inhalatoria o de neuroleptoanalgesia, reduciendo, de manera significativa, la dosis efectiva media de los anestésicos generales y la concentración alveolar mínima (CAM), en el caso particular de los anestésicos inhalados. *Otero (2004)* sugiere una dosis de infusión inicial de 2 mg/kg/min durante 3-5 minutos y continuar a dosis de 0.5 mg/kg/min.

### *Lidocaína*

La lidocaína es una aminoetilamida, prototipo de anestésico local amídico (Fig.27) de uso frecuente en nuestro medio. Sus acciones farmacológicas son más rápidas, intensas y de mayor duración que las de la procaína. Produce bloqueo de fibras nerviosas sensitivas y motoras de forma rápida e intensa, dada su naturaleza liposoluble, que le permite una excelente difusión en estos tejidos. La duración de su acción es de 40-60 minutos, pero se puede prolongar hasta 100-120 minutos si se aplica asociada a epinefrina con el propósito de disminuir la velocidad de absorción, por el efecto vasoconstrictor de esta catecolamina.

La lidocaína es utilizada tanto en bloqueos centrales como periféricos, la mayoría de las veces a una concentración del 2%. Existen formulaciones tópicas en gel, para aplicación en piel intacta, que se pueden usar para realizar procedimientos como venopunciones y biopsias de piel. También hay presentación oftálmica y en espray (aerosol). Es frecuente su utilización por vía intravenosa en el tratamiento de arritmias cardíacas.

Este anestésico local tiene metabolismo hepático y sus metabolitos finales son excretados principalmente por vía renal. Entre sus acciones colaterales es notable su capacidad inductora de sueño, especialmente en pacientes pediátricos. Los efectos tóxicos de la lidocaína, en general, son los mismos que se describieron en las generalidades de los anestésicos locales, afectando principalmente a los sistemas nervioso, respiratorio y cardiovascular.

### *Bupivacaína*

La bupivacaína es uno de los anestésicos locales más recurrido en la actualidad. Químicamente se clasifica como un compuesto amídico (Fig.27) y su estructura es

semejante a la de la lidocaína, con una variante en el grupo que contiene a la amina, la cual es una butilpirimidina. Es 8 veces más potente que la procaína y 4 veces más que la lidocaína. Se une en más de un 80% a las proteínas plasmáticas y tiene un periodo de latencia prolongado, de aproximadamente 20 minutos. Su periodo de acción es prolongado, 6-10 horas, para los bloqueos motor y sensitivo, respectivamente, cuando se utiliza a una concentración del 0.5%. Fue el primer anestésico en mostrar una separación significativa entre el bloqueo motor y el sensitivo, constituyéndose en una buena elección en obstetricia. Se usa tanto en bloqueos centrales como periféricos.

Al igual que la lidocaína, la adición de vasoconstrictores a su aplicación incrementa su tiempo de acción y disminuye su toxicidad sistémica. Su metabolismo es hepático y sus efectos tóxicos se manifiestan principalmente en el sistema cardiovascular. Tanto en medicina humana como veterinaria, la levobupivacaína, una variante química de la bupivacaína, ha demostrado tener menos efectos tóxicos.

La bupivacaína es más cardiotoxica que la lidocaína y cuando es suministrada de forma inadvertida, vía intravascular, produce arritmias ventriculares graves y depresión del miocardio. Tanto la lidocaína como la bupivacaína bloquean rápidamente los canales de  $\text{Na}^+$  en el corazón durante la sístole. Sin embargo, la bupivacaína se disocia más lentamente que la lidocaína durante la diástole, lo cual prolonga el bloqueo para el  $\text{Na}^+$  y el  $\text{Ca}^{++}$  al final de esta fase. Esto significa que el bloqueo producido por la bupivacaína es acumulativo y mayor que el que cabría esperarse, tomando en cuenta su potencia anestésica. Debido a ello, su cardiotoxicidad se hace de difícil tratamiento, y su gravedad se acentúa cuando está acompañada de acidosis, hipercapnia e hipoxemia.

#### *Ropivacaína*

La ropivacaína es una aminoetilamida (Fig.27) con gran afinidad por las proteínas tisulares, con un pKa de 8.1, que se utiliza para realizar bloqueos nerviosos centrales y periféricos tanto de fibras motoras como sensitivas. Su periodo de acción es semejante al de la bupivacaína y su potencia ligeramente menor. Es menos tóxica que la bupivacaína y la lidocaína, y su metabolismo es hepático. Junto a la bupivacaína, la procaína y la lidocaína, es uno de los anestésicos más usados en la actualidad.

#### *Mepivacaína*

La mepivacaína es un anestésico local tipo aminoamida (Fig.27), semejante a la lidocaína. Se utiliza para realizar bloqueos centrales y periféricos a concentraciones de 0.5-2%. No es eficaz como anestésico tópico y está contraindicado en cesáreas, por ser tóxico para el feto.

### *Etidocaína*

La etidocaína es un anestésico local con estructura química similar a la lidocaína, aunque más liposoluble, por lo cual se une en mayor proporción a proteínas plasmáticas. Se utiliza a dosis de 0.5-1.5%, tanto en bloqueos generales como locales. Por vía epidural tiene un periodo de latencia corto y un periodo de acción prolongado, hasta de 150-300 minutos. Su toxicidad, al igual que la bupivacaína, se manifiesta a nivel cardiovascular.

### *Proparacaína*

Es un anestésico local de uso limitado a la córnea, que generalmente se obtiene comercialmente en solución al 0.5%, siendo suficiente la instilación de 1-2 gotas para producir la anestesia que facilita la colocación de un tonómetro, a fin de medir la presión intraocular con fines diagnósticos.

### *Benzocaína*

La benzocaína es un anestésico local de difícil absorción por ser muy insoluble. Esta ventaja permite su aplicación en polvo sobre heridas abiertas, generalmente incorporada a un talco estéril, que se puede asociar a preparaciones oleosas o ungüentos. En gatos, la benzocaína ha sido asociada a la producción metahemoglobinemia, en la cual el hierro hemoglobínico bivalente (ferroso) se transforma en trivalente (férrico).

## **Anestésicos generales**

### *Consideraciones generales sobre la anestesia quirúrgica*

Los anestésicos generales son un grupo de fármacos de naturaleza química diversa, que producen un efecto común, denominado *anestesia general*. Aunque este efecto suele definirse de manera sencilla como un estado caracterizado por depresión generalizada y reversible del SNC, que deriva en pérdida de la percepción y la reacción ante todo estímulo externo, esta definición resulta insuficiente dado que los anestésicos no sólo actúan sobre el estado de conciencia, la percepción y las respuestas a la percepción, sino que varios de ellos también participan en la modulación de la actividad de diversos conductos iónicos activados por ligandos, receptores y proteínas. Un ejemplo clásico de los diversos niveles en los cuales pueden actuar los anestésicos generales lo ilustran los barbitúricos, los cuales tienen una alta eficacia para producir amnesia y pérdida del conocimiento, pero son ineficaces como analgésicos.

En medicina humana y veterinaria tradicionalmente se han definido diferentes planos como producto de la acción de los anestésicos. Sin embargo estos estadios son difíciles de delimitar y en la práctica no se obtienen con el uso exclusivo de un solo agente anestésico. Actualmente se prefiere la utilización de anestésias balanceadas (multimodales) en las cuales se combinan, tanto en la inducción como en el mantenimiento, anestésicos y analgésicos de uso inhalatorio e intravenoso, para aprovechar sus diferentes mecanismos de acción y conseguir los efectos deseados con las menores dosis posibles y los mínimos efectos adversos. Mediante estos protocolos se logra: 1) pérdida de la conciencia, 2) pérdida de la sensibilidad dolorosa (analgesia), 3) relajación muscular, y 4) bloqueo de la mayoría de reflejos autonómicos. La anestesia balanceada evita o disminuye muchos efectos nocivos que producen los anestésicos por separado, reduce las complicaciones durante el período postoperatorio y produce amnesia.

La potencia de los anestésicos generales se mide cuantificando la concentración que de ellos se requiere, para evitar los movimientos en los animales como respuesta a los estímulos dolorosos. Para los anestésicos inhalatorios, se utiliza como unidad de dosificación, la concentración alveolar mínima (MAC: *Minimum Alveolar Concentration*) que se requiere para impedir el movimiento, en respuesta (reacción) a estímulos dolorosos, en el 50% de los sujetos evaluados.

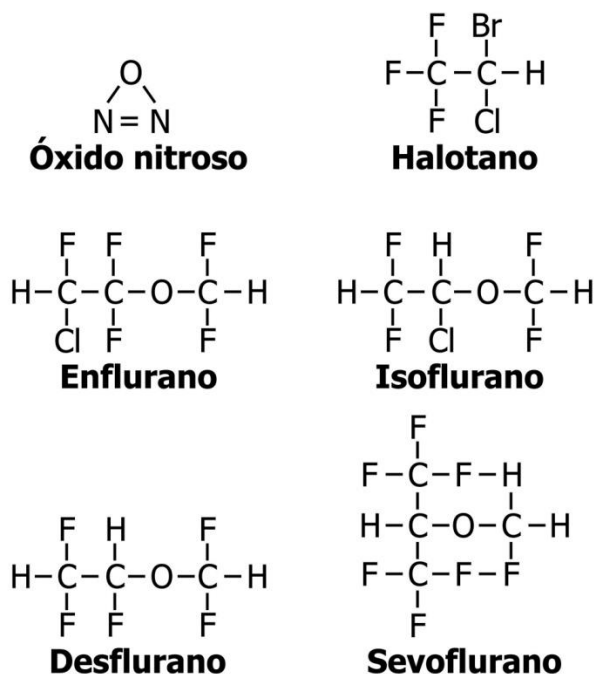
El óxido nitroso, el éter y el cloroformo fueron los primeros anestésicos descubiertos y utilizados por muchos años en cirugía. Hoy han sido reemplazados por isoflurano, sevoflurano y desflurano, anestésicos inhalatorios cuya volatilidad a temperatura ambiente permite que se puedan mezclar, en diferentes proporciones, con gases como el aire, el oxígeno, el óxido nitroso y el xenón. Una vez inhalados por el paciente, y dependiendo de la presión parcial que logren en el espacio alveolar (concentración alveolar), se difunden por la sangre hacia tejidos como el SNC.

Los anestésicos volátiles son depresores no selectivos del SNC, cuya actuación se describe a través de la *Ley de la Parálisis Descendente* descrita por Jackson, según la cual los tejidos filogenéticamente más desarrollados –la corteza cerebral por ejemplo–, se deprimen a bajas concentraciones, mientras que los menos evolucionados –como la médula oblongada, donde se localiza el centro vasomotor y respiratorio–, requieren mayor concentración de anestésico para lograr ser deprimidos. Ello permite que se pueda dormir la corteza cerebral a dosis que no afectan la función cardiorespiratoria.

Las manifestaciones clínicas asociadas a cada grado de depresión, definen el plano anestésico en que se halla el paciente. La mayoría de estas manifestaciones se examinan mediante estímulos que inducen arcos reflejos (reflejo palpebral, pedal, tusígeno, entre

otros). El patrón ventilatorio y el equilibrio hemodinámico son también parámetros esenciales para la determinación del plano anestésico. Cuando no sea posible medir la presión sanguínea, es aconsejable monitorear la frecuencia cardíaca y el pulso y, de forma subjetiva, valorar la perfusión sanguínea observando el color de las mucosas y el tiempo de llenado capilar.

Los anestésicos volátiles son fármacos de gran potencia e índice terapéutico estrecho, que, en sobredosis, pueden provocar la muerte por depresión cardiorrespiratoria y/o hipotensión sistémica, por lo cual la intubación es mandatoria, a fin de disponer de oxígeno supletorio que pueda revertir rápidamente una hipoxia, lo mismo que de fluidos intravenosos que protejan la presión sanguínea.



**Figura 28.** Fórmulas estructurales de varios anestésicos volátiles. El óxido nitroso se utiliza adicionado de O<sub>2</sub> y otro anestésico. El Halotano está discontinuado, pues ha sido reemplazado por anestésicos más seguros. El isoflurano es el más utilizado actualmente en medicina veterinaria, seguido por el sevoflurano. Enflurano y desflurano son de uso frecuente en medicina humana, pero en medicina veterinaria son poco recurridos, especialmente por su alto costo.

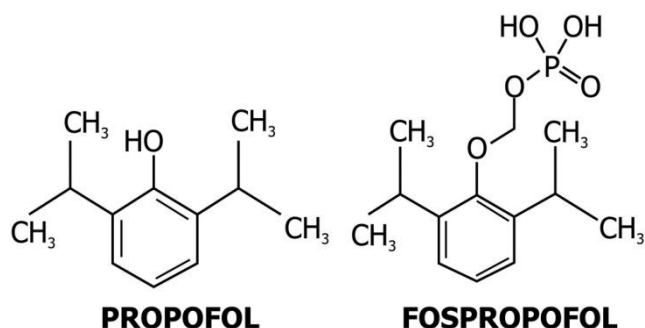
Aunque durante casi todo el siglo XX se aceptó que los anestésicos generales actuaban a través de un mecanismo común sobre la bicapa lipídica (teoría unitaria de la anestesia), actualmente se sabe que actúan sobre las proteínas de la membrana celular. La teoría unitaria se basaba en la observación de que la potencia anestésica de un gas estaba altamente relacionada con su solubilidad en aceite de oliva. A esta correlación se le llamó

*regla de Meyer-Overton*. Varias observaciones han contribuido al abandono de la teoría unitaria, entre ellas el hecho de que algunos anestésicos inhalados e intravenosos (etomidato, isoflurano, entre otros) son enantioselectivos en su acción anestésica, a pesar de tener propiedades físicas idénticas. Se deduce de ello que otras propiedades distintas a la liposolubilidad son importantes para determinar su acción anestésica. Muchas investigaciones indican que un anestésico específico produce los diferentes planos de la anestesia a través de sus acciones en diferentes sitios anatómicos del sistema nervioso, por su interacción con diferentes células y moléculas.

### *Anestésicos parenterales*

#### *Propofol*

El propofol (Fig.29) es uno de los anestésicos parenterales más utilizado en medicina humana en los Estados Unidos y en Colombia. Su introducción en medicina veterinaria ha mostrado una buena eficacia anestésica en diferentes especies animales. Es principalmente un hipnótico y sus efectos analgésicos son escasos. Su metabolismo es principalmente hepático, aunque en animales se sospecha de alguna degradación a nivel pulmonar, como ocurre en humanos.



**Figura 29.** Fórmula estructural del propofol y el fospropofol

Los efectos sedantes e hipnóticos del propofol son mediados por su acción sobre los receptores GABA<sub>A</sub>. Este agonismo aumenta la conductancia del cloro, produciendo hiperpolarización de la neurona. El tiempo de recuperación después de dosis múltiples, o de haber sido suministrado por goteo continuo, es más corto que con tiopental. Al igual que los barbitúricos, el propofol se une en alto grado a proteínas plasmáticas, por lo cual su farmacocinética se puede ver interferida por afecciones que alteran la concentración de dichas proteínas.

En caninos y felinos se utiliza principalmente en la inducción anestésica, a dosis única, de 3-8 mg/kg vía endovenosa. La dosis promedio de infusión continua para mantenimiento en perros y gatos es de 0.2-0.4 mg/min. Se recomienda su aplicación a dosis de 1-2 mg/kg en caninos o felinos sedados que vayan a ser sometidos a anestesia local, facilitando la inmovilización mientras se practica el bloqueo. A esta misma dosis también se puede utilizar para inmovilizar hembras sometidas a operación cesárea, bajo anestesia epidural, sin afectar a los cachorros. Tanto en medicina humana, como en veterinaria, su infusión concomitante con alfentanilo, sufentanilo o remifentanilo es una buena alternativa a los anestésicos volátiles.

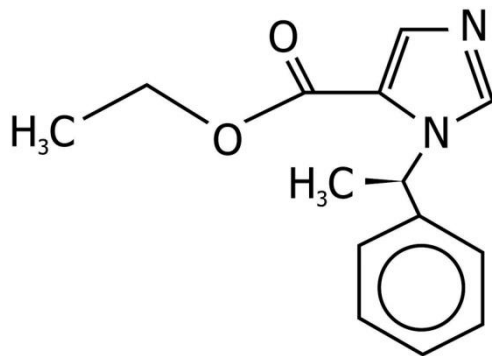
Igual que con los barbitúricos, es posible observar algunos fenómenos de excitación durante el periodo de inducción como movimientos coreiformes y opistótonos. Estos movimientos son transitorios y no se acompañan de actividad convulsiva. En modelos experimentales se ha demostrado que el propofol suprime la actividad convulsiva. El propofol disminuye la presión arterial, posiblemente por efecto de la vasodilatación y la depresión de la contractibilidad miocárdica, por lo cual debe suministrarse con precaución en pacientes con hemorragias profusas e hipovolemia. La vasodilatación y la bradicardia inducidas por el propofol son dependientes de la velocidad de aplicación. Dado que este fármaco produce depresión del sistema respiratorio un poco mayor que el tiopental, se debe tomar las medidas que aseguren oxigenación y ventilación adecuadas. El broncoespasmo es menos probable con propofol que con barbitúricos.

Dado que el vehículo del propofol es oleoso las infusiones prolongadas del mismo pueden causar hiperlipidemia y a veces reacciones adversas.

El fospropofol es un profármaco en presentación acuosa que, al ser hidrolizado por las fosfatasa alcalinas endoteliales, produce propofol, fosfato y formaldehído.

### *Etomidato*

El etomidato (Fig.30) es un imidazol sustituido que se suministra como d-isómero activo en medicina humana y veterinaria. En animales, se usa con frecuencia en perros y gatos, especialmente para la inducción en pacientes que presentan alto riesgo cardiovascular. Es hipnótico y no tiene efectos analgésicos. Tiene alta afinidad por las proteínas plasmáticas, aunque menor que la de los barbitúricos y el propofol, y su degradación ocurre en el hígado.



**Figura 30.** Fórmula estructural del etomidato

En caninos, suministrado a dosis de 1.5-3 mg/kg, no se observan cambios importantes en las variables hemodinámicas, conservándose estables la frecuencia cardiaca, la presión arterial, el gasto cardiaco y el consumo de oxígeno miocárdico, por lo cual el etomidato es el inductor más apropiado en pacientes con coronopatía, miocardiopatía, enfermedad vascular cerebral o hipovolemia.

La depresión respiratoria depende de la dosis. Después de su aplicación se puede observar excitación, mioclonos y vómito. Los movimientos mioclónicos se pueden prevenir premedicando con benzodiazepinas u opioides.

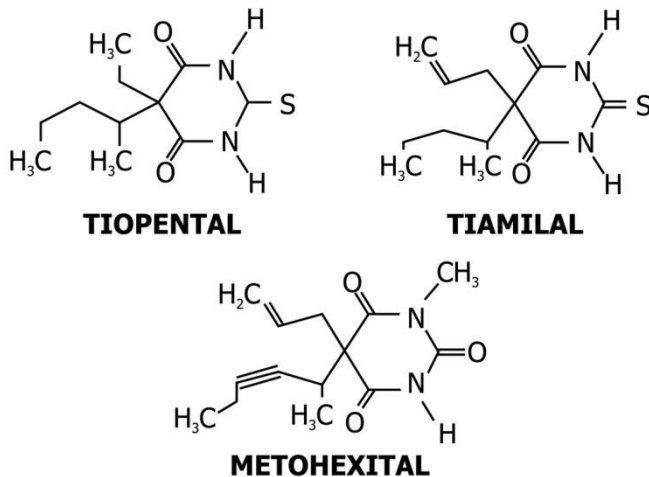
Este fármaco suprime la actividad de algunas enzimas que intervienen en la biosíntesis del cortisol y otros esteroides en la corteza adrenal. Una sola dosis de inducción, suprime de forma moderada los niveles de cortisol durante varias horas. Consecuentemente, su infusión continua por largo tiempo no es recomendable, pues podría inducir una crisis addisoniana. El análogo metoxicarbonil-etomidato tiene propiedades farmacológicas similares al etomidato, con la ventaja de que no suprime la corteza adrenal.

### *Barbitúricos*

Los barbitúricos son un grupo de fármacos anestésicos derivados del ácido barbitúrico (2, 4,6-trioxohexahidropirimidina) con oxígeno o sulfuro en la posición 2 (Fig.31). El tiopental sódico, el tiamilal y el metohexital son los más comúnmente usados en los procedimientos anestésicos, siendo el tiopental el de mayor frecuencia de utilización para inducir la anestesia. En Estados Unidos, el tiamilal está aprobado exclusivamente para uso veterinario y tiene unas características, incluida su potencia, similares al tiopental.

Los barbitúricos deprimen el SARA, disminuyendo el índice de disociación del GABA de sus receptores, con lo cual se produce un aumento de la conductancia para el cloro, que genera, a su vez, hiperpolarización y consecuentemente inhibición de las neuronas postsinápticas.

El metohexital es tres veces más potente que el tiopental, pero es similar en el inicio y duración de la acción. Su depuración es más rápida que la de los otros dos barbitúricos. No obstante, comparados con otros anestésicos parenterales, los barbitúricos tienen una eliminación muy lenta, que produce estados de inconsciencia prolongados (a veces de días) si son administrados por goteo continuo durante largo tiempo o a altas dosis. Una sola dosis de tiopental o de metohexital puede producir trastornos sicomotores durante más de 8 horas.



**Figura 31.** Fórmula estructural de los barbitúricos tiopental, tiamilal y metohexital

Estos tres barbitúricos se metabolizan en el hígado y se eliminan por el riñón, como metabolitos inactivos. Por lo anterior, y además por su alta afinidad con las proteínas plasmáticas, su utilización debe ser cuidadosa en pacientes con afecciones hepáticas. Recordemos que en las hepatopatías se disminuye la síntesis de proteínas, incluyendo las plasmáticas, por lo cual se incrementa la fracción libre del anestésico y, consecuentemente, sus acciones.

Los barbitúricos comerciales son mezclas racémicas a pesar de su potencia anestésica enantioselectiva. Son formulados como sales sódicas de carbonato para reconstituirse en agua destilada o solución salina isotónica, produciendo soluciones alcalinas a diferentes porcentajes, dependiendo del tipo de barbitúrico. Por lo anterior, al momento de la

inducción, no se deben mezclar con fármacos diluidos en soluciones ácidas en la misma jeringa o catéter, pues existe el riesgo de precipitación del barbitúrico.

Los barbitúricos antes citados solo se emplean en procedimientos cortos. No se recomiendan para infusión continua, dada su alta capacidad de acumulación, y deben complementarse con analgésicos, por sus escasos efectos sobre el dolor. Algunas combinaciones, sin embargo, son problemáticas, porque dichos analgésicos potencian los efectos depresores de los barbitúricos sobre los sistemas cardiovascular y respiratorio, limitando su uso en pacientes con riesgo quirúrgico alto.

Estos fármacos producen disminución de la presión arterial dependiente de la dosis, principalmente como consecuencia de la vasodilatación venosa y, en menor proporción, por reducción de la contractibilidad del miocardio. La hipotensión se torna severa en pacientes con déficits para compensar la venodilatación como aquellos con hipovolemia, enfermedades valvulares o miocardiopatías. Los barbitúricos inducen depresión del sistema respiratorio y disminuyen las respuestas reflejas a la hipercapnia y a la hipoxia. Con dosis elevadas, o en presencia de otros depresores respiratorios como los opioides, se puede presentar apnea. En contraste con los anestésicos volátiles, los barbitúricos no parecen desencadenar hipertermia maligna.

De estos barbitúricos, solo prevalece en nuestro medio el uso de tiopental como inductor de la anestesia.

## Referencias

- Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 1-9.
- Aghighi SA, Tipold A, Piechotta M, Lewczuk P, Kästner SB. Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39(6):636-46.
- Agnello KA, Reynolds LR, Budsberg SC. In vivo effects of tepoxalin, an inhibitor of cyclooxygenase and lipooxygenase, on prostanoid and leukotriene production in dogs with chronic osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2005; 66: 966-72.
- Alayed N, Alghanaim N, Tan X, Tulandi T. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6):1221-9.

- Al-Gizawiy MM, Rude PE. Comparison of preoperative carprofen and postoperative butorphanol as postsurgical analgesics in cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 164-74.
- Badner NH. Epidural agents for postoperative analgesia. *Anesth Clin North Am* 1992; 2: 321-37.
- Barnhart MD, Hubbell JA, Muir WW, Sams RA, Bednarski RM. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and analgesic effects of morphine after rectal, intramuscular, and intravenous administration in dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61(1):24-8.
- Beale B. Actualización en el tratamiento de la osteoartrosis., ¿Qué sirve y qué no sirve? Actas del XXVIII Congreso Anual de la Asociación Madrileña de Veterinarios de Animales de Compañía: Medicina y cirugía del aparato locomotor y del sistema nervioso. Madrid: AMVAC; 2011.
- Beam S, Rassnick K, Moore A, McDonough SP. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol* 2003; 40: 496–500.
- Benito J, Lascelles B, García P, Freire M, Segura IA. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet Anaesth Analg* 2008; 35: 501-10.
- Benson GJ, Wheaton LG, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA, Davis CA. Post-operative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats - effects of analgesics. *Vet Surg* 1991; 20: 222-5.
- Bergh M, Budsberg S. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 2005; 19: 633–43.
- Bergmann HML, Nolte IJA, Kramer S. Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and homeostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair. *Am J Vet Res* 2005; 66: 1356-63.
- Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999; 353: 1610-5.
- Bolay H, Moskowitz MA. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 9 (5) Supl 2: 52-7.
- Briggs SL, Sneed K, Sawyer DC. Antinociceptive effects of oxymorphone-butorphanol-acepromazine combination in cats. *Vet Surg* 1998; 27: 466-72.
- Brondani JT, Luna SPL, Beier SL, Minto BW. Analgesic efficacy of perioperative use of vedaprofen, tramadol or their combination in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Feline Med Surg* 2009; 11:420-9.
- Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman & Gilman. 12ª ed. México: McGraw-Hill; 2012.

- Bridenbaugh PO. Preemptive analgesia: is it clinically relevant? *Anesth Analg* 1994; 78: 203-4.
- Brummett CM, Norat MA, Palmisano JM, Lydic R. Perineural administration of dexmedetomidine in combination with bupivacaine enhances sensory and motor blockade in sciatic nerve block without inducing neurotoxicity in rat. *Anesthesiology* 2008; 109(3):502-11.
- Boselli E, Jeanne M. Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2014; 112(5):936-7.
- Böstrom IM, Nyman G, Hoppe A, Lord P. Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Vet Anaesth Analg* 2006; 33(1):62-9.
- Bullingham RES. Optimum management of postoperative pain. *Drugs* 1985; 29: 376-86.
- Bulman-Fleming JC, Turner T, Rosenberg M. Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 262-8.
- Buvanendran A. Regional anesthesia and analgesia: prevention of chronic pain. *Techn Reg Anesth Pain Manag* 2008; 12(4):199-202.
- Cabezas MA. Fármacos utilizados en el manejo del dolor. En: Cabezas MA. Manejo práctico del dolor en pequeños animales. Barcelona, España: Multimédica ediciones veterinarias; 2015. p.87-127.
- Capner CA, Lascelles BDX, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Vet Rec* 1999; 145: 95-9.
- Capner CA, Lascelles BDX, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet Rec* 1999; 145: 601-4.
- Caramés MA, Robaina FJ, Clavo B. Opioides en el dolor raquídeo. Relación riesgo/beneficio y estrategia apropiada para su utilización. *Rev Soc Esp Dolor* 2010; 17: 169-76.
- Cardozo LB, Cotes LC, Kahvegian MA, Rizzo M, Otsuki DA, Ferrigno CR, et al. Evaluation of the effects of methadone and tramadol on postoperative analgesia and serum interleukin-6 in dogs undergoing orthopaedic surgery. *BCM Vet Res* 2014; 10(1):194.
- Cariou M, Halfacree Z, Lee K, Baines S. Successful surgical management of spontaneous gastric perforations in three cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 36-41.
- Carter JE, Lewis C, Beths T. Onset and quality of sedation after intramuscular administration of dexmedetomidine and hydromorphone in various muscle groups in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2013; 243(11): 1569-72.
- Cervantes S. Dolor crónico. Artrosis. En: Cervantes S. Manual de geriatría canina y felina. Colección manuales clínicos por especialidades. Zaragoza, España: Editorial SERVET; 2012. p. 95-112.

- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(21):13926-31.
- Clark L. Pain management at home. In: SCIVAC, 62<sup>o</sup> Congresso Internazionale Multisala SCIVAC; 2009; Rimini, Italy. p.126-7.
- Carroll G, Simonson S. Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; 41: 347–54.
- Carroll G, Howe L, Peterson K. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 913-9.
- Caviedes BE, Herranz JL. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. Revisión. *Rev Neurol* 2002; 35(11):1037-48.
- Charlton AN, Benito J, Simpson W, Freire M, Lascelles BD. Evaluation of the clinical use of tepoxalin and meloxicam in cats. *J Feline Med Surg* 2013; 15(8):678-90.
- Chism JP, Rickert DE. The pharmacokinetics and extra-hepatic clearance of remifentanyl, a short acting opioid agonist, in male beagle dogs during constant rate infusions. *Drug Metab Dispos* 1990; 24: 34-40.
- Cid ML. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Rev Soc Esp Dolor* 2008; 8: 521-6.
- Clark T. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; 36: 1061–85.
- Correa-Sales C, Rabin BC, Maze M. A hypnotic response to dexmedetomidine, an  $\alpha_2$  agonist, is mediated in the locus coeruleus in rats. *Anesthesiology* 1992; 76:948-52.
- Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed* 2007; 78: 96-110.
- Cruciani RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev Soc Esp Dolor* 2006; 5: 312-27.
- Dávila D, Keeshen TP, Evans RB, Conzemius MG. Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy. *J Am Vet Med Assoc* 2013;243(2):1-6.
- Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(1):6-17.
- Dawun M, Moore C. Postoperative orthopaedic pain: the effect of opiate premedication and local anesthetic blocks. *Pain* 1989; 33: 291-5.

- Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997; 53 Suppl 2: 18-24.
- de Andrade AL, Luvizotto MC, Lopes RA, Brêda Souza TF, Martínez IR, Trujillo DY, Perri SH. Experiencia clínica del uso de la tepoxalina en el tratamiento conservativo de la ruptura del ligamento cruzado craneal en perros. *Rev Med Vet* 2009; 18:21-32.
- Dibernardi L, Dore M, Davis J, Owens J, Mohammed S, Guptill C, Knapp D. Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76: 245–50.
- Diniz MS, Kanashiro GP, Bernardi CA, Nicácio GM, Cassu RN. Extradural anesthesia with lidocaine combined with fentanyl or methadone to ovariohysterectomy in dogs. *Acta Cir Bras* 2013; 28(7):531-6.
- Dohoo SE, Dohoo IR. Factors influencing the postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996; 37: 552-6.
- Dohoo SE, Dohoo IR. Postoperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians. *Can Vet J* 1996; 37: 546-51.
- Dohoo SE, Tasker RA. Pharmacokinetics of oral morphine sulfate in dogs: a comparison of sustained release and conventional formulations. *Can J Vet Res* 1997; 61(4):251-5.
- Dowers KL, Uhrig SR, Mama KR, Gaynor JS, Hellyer PW. Effect of short-term sequential administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the stomach and proximal portion of the duodenum in healthy dogs. *Am J Vet Res* 2006; 67(10):1794-801.
- Dualé C, Julien H, Pereira B, Abbal B, Baud C, Schoeffler P. Pupil diameter during postanesthetic recovery is not influenced by postoperative pain, but by the intraoperative opioid treatment. *J Clin Anesth* 2015; 27:23-32.
- Duke T, Caulket NA, Ball SD, Remedios AM. Comparative analgesic and cardiopulmonary effects of bupivacaine and ropivacaine in the epidural space of conscious dog. *Vet Anaesth Analg* 2000; 27: 13-21.
- Duke T, Clark S, Lemke K, Seddighi R, Love L, Thompson D, Smith L, Pipendop B. Pharmacology of Analgesic Drugs. In: Egger CM, Love L, Doherty T. *Pain Management in Veterinary Practice*. 1<sup>th</sup> ed. Ames, Iowa, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2014. p.39-129.
- Duke T, Komulainen C, Remedios AM, Cribb PH. The analgesic effects of administering fentanyl or medetomidine in the lumbosacral epidural space of chronically catheterized cats. *J Assoc Vet Anaest* 1993; 20:46.
- Duke T. Partial intravenous anesthesia in cats and dogs. *Can Vet J* 2013; 54(3):276-82.

- Dyson DH, Doherty T, Anderson GI, McDonnell WN. Reversal of oxymorphone sedation by naloxone, nalmeferene, and butorphanol. *Vet Surg* 1990; 398-403.
- Ebner LS, Lerche P, Bednarski RM, Hubbell JA. Effect of dexmedetomidine, morphine-lidocaine-ketamine and dexmedetomidine-morphine-lidocaine-ketamine constant rate infusions on the minimum alveolar concentration of isoflurane and bispectral index in dogs. *Am J Vet Res* 2013; 74(7):963-70.
- Egger CM, Duke T, Archer J, Cribb PH. Comparison of plasma fentanyl concentrations by using three transdermal fentanyl patch sizes in dogs. *Vet Surg* 1998; 27: 159-66.
- Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G, Kadrlík J, CVT, Petty M, Robertson S, Simpson W. AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. *JAAHA* 2015; 51(2): 67-84.
- European Medicines Agency. Science Medicines Health [Internet]. Onsior (robenacoxib®) [cited 2015, jan 12]. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
- Fares KM, Mohamed SA, Abd El-Rahman AM, Mohamed AA, Amin AT. Efficacy and safety of intraperitoneal dexmedetomidine with bupivacaine in laparoscopic colorectal cancer surgery, a randomized trial. *Pain Med* 2015; 16(6):1186-94.
- Ferreira TH, Rezende ML, Mama KR, Hudachek SF, Aguiar AJ. Plasma concentrations and behavioral, antinociceptive, and physiology effects of methadone after intravenous and oral transmucosal administration in cats. *Am J Vet Res* 2011; 72(6):764-71.
- Fored C, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyrén O. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1801-8.
- Forsyth S. Nsaids, opioids, milkshakes and green lipped mussels. In: World Small Animal Veterinary Association. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Dublin, Ireland; 2008.
- Franks NP. General anaesthesia: From molecular targets to neural pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 370-86.
- Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol* 2006; 147 Suppl 1: S72-S81.
- Freise KJ, Newbound GC, Tudan C, Clark TP. Naloxone reversal of an overdose of a novel long-acting transdermal fentanyl solution in laboratory Beagles. *J Vet Pharmacol Ther* 2012; 35 (Suppl 2):45-51.
- Fusellier M, Desfontis JC, Madec S, Gautier F, Marescaux L, Debailleul M, Gogny M. Effect of tepoxalin on renal function in healthy dogs receiving an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Vet Pharmacol Ther* 2005; 28: 581-6.

- García B, Latorre S, Torre SF, Gómez C, Postigo S, Callejo A, Arizaga A. Hidromorfona: una alternativa en el tratamiento del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2010; 17: 153-61.
- Gilmour MA, Lehenbauer TW. Comparison of tepoxalin, carprofen, and meloxicam for reducing intraocular inflammation in dogs. *Am J Vet Res* 2009; 70(7):902-7.
- Giordano T, Steagall PV, Ferreira TH, Minto BW, de Sá Lorena SE, Brondani J, et al. Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2010; 37(4):357-66.
- Giorgi M, Del Carlo S, Łebkowska-Wieruszewska B, Kowalski CJ, Saccomanni G. Pharmacokinetics of tramadol and metabolites after injective administrations in dogs. *Pol J Vet Sci* 2010; 13(4):639-44.
- Giraudel J, King J, Jeunesse E, Lees P, Toutain PL. Use of a pharmacokinetic/ pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; 32: 18–30.
- Gluszko P, Bielinska A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of cardiovascular diseases: are we going to see the revival of cyclooxygenase-2 selective inhibitors? *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 231–5.
- Goldstein R, Marks S, Kass P, Cowqil LD. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 213: 826–8.
- Goodman LA, Brown S, Torres BT, Reynolds LR, Budsberg SC. Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *Am J Vet Res* 2009; 70: 826-30.
- Goodman LA, Torres BT, Reynolds LR, Budsberg SC. Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin administration on eicosanoid production in target tissues of healthy cats. *Am J Vet Res* 2010; 71(9):1067-73.
- Gowan RA, Lingard AE, Johnston L, Stansen W, Brown SA, Malik R. Retrospective case-control study of the effects of long-term dosing with meloxicam on renal function in aged cats with degenerative joint disease. *J Feline Med Surg* 2011; 13(10):752-61.
- Gowan RA. Retrospective analysis of the long-term use of meloxicam in aged cats with musculoskeletal disorders and the effect on renal function (abstract). *J Vet Intern Med* 2009; 23: 1347.
- Grandemange E, Fournel S, Boisramé B. Field evaluation of the efficacy of tolfenamic acid administered in one single preoperative injection for the prevention of postoperative pain in the dog. *J Vet Pharmacol Ther* 2007; 30(6):503-7.

- Grant D. Pain management in small animals: a manual for veterinary nurses and technicians. Philadelphia, USA: Butterworth Heinemann – Elsevier; 2006.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
- Grubb T. Chronic neuropathic pain in veterinary patients. Review. *Top Companion Anim Med* 2010; 25(1):45-52.
- Gruet P, Seewald W, King JN. 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* 2011; 72(2):184-93.
- Gruet P, Seewald W, King JN. 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* 2013; 9:92.
- Gunew M, Menrath V, Marshall R. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01-0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *J Feline Med Surg* 2008; 10: 235-41.
- Gutiérrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibancovich-Camarillo JA, Sauri-Arceo CH, Bolio-González ME, Acevedo-Arcique CM, Marín-Cano G, Steagall PV. 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* 2015; 42(3):309-18.
- Hampshire V, Doddy F, Post L, Koogler T, Burgess T, Batten P, Hudson R, McAdams D, Brown M. Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 225: 533–6.
- Harris RJ. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; 89: 10D–17D.
- Hayes A, Scase T, Miller J, Murphy S, Sparkes A, Adams V. COX-1 and COX-2 expression in feline oral squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol* 2006; 135: 93–9.
- Hebb HL, Chun R, Koch DE, Moore L, Radlinsky M, Corse M, Pellerin MA, Garrett L, Hunter RP. Multiple dose pharmacokinetics and acute safety of piroxicam and cimetidine in the cat. *J Vet Pharmacol Ther* 2005; 28: 447-52.
- Hellebrekers LJ. Manejo del dolor en medicina veterinaria. Un enfoque práctico para el control del dolor en pequeños animales, especies exóticas y equinos. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2002.
- Hellyer P, Gaynor JS. Acute post-surgical pain in dogs and cats. *Compend Contin Educ Vet* 1998; 20: 140-53.

- Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn JE, Robertson SA. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43:235-48.
- Hendrickx JF, Eger II EI, Sonner JM, Shafer SL. Is Synergy the Rule? A Review of Anesthetic Interactions Producing Hypnosis and Immobility. *Anesth Analg* 2008; 107(2):494-506.
- Henke J, Erhardt W. Control del dolor en pequeños animales y mascotas. Barcelona, España: Editorial Masson S.A.; 2004.
- Herperger LJ. Postoperative urinary retention in a dog following morphine with bupivacaine epidural analgesia. *Can Vet J* 1998; 39: 650-2.
- Hewson CJ, Dohoo IR, Lemke KA. Perioperative use of analgesics in dogs and cats by Canadian veterinarians in 2001. *Can Vet J* 2006; 47: 352-9.
- Hickford FH, Barr SC, Erb HN. Effects of carprofen on hemostatic variables in dogs. *Am J Vet Res* 2001; 62: 1642-5.
- Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanyl, its principal metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 226-32.
- Horstman CL, Conzemius MG, Evans R, Gordon WJ. Assessing the efficacy of perioperative oral carprofen after cranial cruciate surgery using noninvasive, objective pressure platform gait analysis. *Vet Surg* 2004; 33:286-92.
- Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, Cadoré, J.L., Troncy E. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg* 2004; 31: 154-63.
- Hunt JR, Grint NJ, Taylor PM, Murrell JC. Sedative and analgesic effects of buprenorphine, combined with either acepromazine or dexmedetomidine, for premedication prior to elective surgery in cats and dogs. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40(3):297-307.
- Ilkiw JE, Pascoe PJ, Fisher LD. Effects of alfentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 1997; 58: 1274-9.
- Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38(4):385-93.
- Innes J, Clayton J, Lascelles B. Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec* 2010; 166(8):226-30.
- Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18: 3-11.

- Itami T, Kawae T, Tamura N, Ishizuka T, Tamura J, Miyoshi K, et al. Effects of a single bolus intravenous dose of tramadol on minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in dogs. *J Vet Med Sci* 2013; 75(5):613-8.
- Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001; 41: 299–32.
- Jenkins WL. Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: An overview. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 91: 1231-40.
- Jeunesse EC, Schneider M, Woehrlé F, Faucher M, Lefebvre HP, Toutain PL. Pharmacokinetic /pharmacodynamic modeling for the determination of a cimicoxib dosing regimen in the dog. *BMC Vet Res* 2013; 9:250.
- Johnston SA, Fox SM. Mechanisms of action of anti-inflammatory drugs used for the treatment of osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 1486-92.
- Jones C, Budsberg S. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217: 721–9.
- Jones RS. Epidural analgesia in the dog and cat. *Vet J* 2001; 161(2):123-31.
- Kamata M, King JN, Seewald W, Sakakibara N, Yamashita K, Nishimura R. Comparison of injectable robenacoxib versus meloxicam for peri-operative use in cats: results of a randomised clinical trial. *Vet J* 2012; 193(1):114-8.
- Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52 Suppl 3: 39-47.
- Kay-Mugford PA, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res* 2000; 61(7):802-10.
- Kay-Mugford PA, Grimm KA, Weingarten AJ, Brianceau P, Lockwood P, Cao J. Effect of preoperative administration of tepoxalin on hemostasis and hepatic and renal function in dogs. *Vet Ther* 2004; 5: 120-7.
- Kehlet H, Dahl J. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
- Keskinbora K, Aydinli I. An atypical opioid analgesic: tramadol. *Agri* 2006; 18: 5-19.
- Kiles EA. Transdermal fentanyl. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1998; 20: 721-6.
- Kim KH. Safe sedation and hypnosis using dexmedetomidine for minimally invasive spine surgery in a prone position. *Korean J Pain* 2014; 27(4):313-20.

- Knapp DW, Henry CJ, Widmer WR, Tan KM, Moore GE, Ramos-Vara JA, et al. Randomized trial of cisplatin versus firocoxib versus cisplatin/firocoxib in dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Vet J Intern Med* 2013; 27(1):126-33.
- Knapp DW, Richardson RC, Chan TC, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczek T. Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* 1994; 8: 273-6.
- Ko JC, Lange DN, Mandsager RE, Payton ME, Bowen C, Kamata A, et al. Effects of butorphanol and carprofen on the minimal alveolar concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 217(7):1025-8.
- Ko JC, Maxwell LK, Abbo LA, Weil AB. Pharmacokinetics of lidocaine following the application of 5% lidocaine patches to cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2008; 31(4):359-67.
- Ko JC, Weil A, Maxwell L, Kitao T, Haydon T. Plasma concentrations of lidocaine in dogs following lidocaine patch application. *J Am Anim Hosp Assoc* 2007; 43(5):280-3.
- Kona-Boun JJ, Pibarot P, Quesnel A. Myoclonus and urinary retention following subarachnoid morphine injection in a dog. *Vet Anaesth Analg* 2003; 30(4):257-64.
- Kukanich B, Cohen R. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *Vet J* 2011; 187(1):133-35.
- Kukanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39:69-90.
- Kukanich B, Kukanich KS, Rodriguez JR. The effects of concurrent administration of cytochrome P-450 inhibitors on the pharmacokinetics of oral methadone in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38(3):224-30.
- Kukanich B, Papich MG. Pharmacokinetics and antinociceptive effects of oral tramadol hydrochloride administration in Greyhounds. *Am J Vet Res* 2011; 72(2):256-62.
- Kukanich B. Pharmacokinetics of acetaminophen, codeine, and the codeine metabolites morphine and codeine-6-glucuronide in healthy Greyhound dogs. *Vet Pharmacol Ther* 2010; 33(1):15-21.
- Landoni MF. Antiinflamatorios no esteroideos. En: Otero PE. Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004. p.109-13.
- Lascelles B, Blikslager A, Fox S, Reece D. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005; 227: 1112–7.

- Lascelles B, Court M, Hardie E, Robertson S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 2007; 34: 228–50.
- Lascelles B, Gaynor JS, Smith ES, Roe SC, Marcellin-Litte DJ, Davidson G, et al. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22(1):53-9.
- Lascelles B, Henderson A, Hackett I. Evaluation of the clinical efficacy of meloxicam in cats with painful locomotor disorders. *J Small Anim Pract* 2001; 42: 587–93.
- Lascelles B, Mcfarland J, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 2005; 6: 237–51.
- Lascelles B, Robertson SA. Antinociceptive effects of hydromorphone, butorphanol, or the combination in cats. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 190-5.
- Lees P, Landoni M, Giraudel J, Toutain P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; 27: 479–90.
- Lees P, Pelligand L, Elliott J, Toutain PL, Michels G, Stegemann. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics of mavacoxib in the dog: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 2015; 38(1):1-14.
- Lees P, Taylor PM. Pharmacodynamic and pharmacokinetic of flunixin in the cat. *Br Vet J* 1991; 147: 298-305.
- Lehmann KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs* 1994; 47 (Suppl 1):19-32.
- Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 773–81.
- Linton DD, Wilson MG, Newbound GC, Freise KJ, Clark TP. The effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared to buprenorphine for the control of postoperative pain in dogs in a randomized, multicentered clinical study. *J Vet Pharmacol Ther* 2012; 35 (Suppl 2):53-64.
- Lomas AI, Lyon SD, Sanderson MW, Grauer GF. Acute and chronic effects of tepoxalin on kidney function in dogs with chronic kidney disease and osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2013; 74(6):939-44.
- López JM, Sánchez C. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 1: 45-65.
- Lorenz ND, Comeford EJ, Iff I. Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. *J Feline Med Surg* 2013; 15(6):507-12.

- Luna SP, Basílio AC, Steagall PV, Machado LP, Moutinho FQ, Takahira RK, et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res* 2007; 68(3):258-64.
- MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CR, Armstrong PJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; 212: 1895-1901.
- Madden M, Gurney M, Bright S. Amantadine, an N-Methyl-D-Aspartate antagonist, for treatment of chronic neuropathic pain in a dog. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41(4):440-1.
- Maddison J. Cats and NSAIDs – what are the issues? *Ir Vet J* 2007; 60: 174–8.
- Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: Diagnosis and treatment. *Pract Neurol* 2013; 13:292-307.
- Mahidol C, Niyom S, Thitiyanaporn C, Suprasert A, Thengchaisri N. Effects of continuous intravenous infusion of morphine and morphine-tramadol on the minimum alveolar concentration of sevoflurane and electroencephalographic entropy indices in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2014; 42:182-6.
- Martínez A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A, et al. Diagnosis and treatment of the neuropathic pain. *Med Clin (Barc)* 2009; 133(16):629-36.
- Martínez MA. Terapéutica del dolor neuropático. *Canis et Felis* 2013; 123:32-43.
- Martínez SA, Wilson MG, Linton DD, Newbound GC, Freise KJ, Lin TL, et al. The safety and effectiveness of a long-acting transdermal fentanyl solution compared with oxymorphone for the control of postoperative pain in dogs: a randomized, multicentered clinical study. *J Vet Pharmacol Ther* 2014; 37(4):394-405.
- Martins ARC, Sakai DM, Lima CGD, Oshiro AH, Valadão CAA. Multimodal analgesia protocol using continuous infusion of intravenous morphine, lidocaine and ketamine in dogs with multiple pelvic fractures. In: World Small Animal Veterinary Association. Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress WSAVA 2009. São Paulo, Brazil; 2009.
- Martins TL, Kahvegian MA, Noel-Morgan J, León-Román MA, Otsuki DA, Fantoni DT. Comparison of the effects of tramadol, codeine, and ketoprofen alone or in combination on postoperative pain and on concentrations of blood glucose, serum cortisol, and serum interleukin-6 in dogs undergoing maxillectomy or mandibulectomy. *Am J Vet Res* 2010; 71(9):1019-26.
- Mastrocinque S, Almeida TF, Tatarunas AC, Imagawa VH, Otsuki DA, Matera JM, et al. Comparison of epidural and systemic tramadol for analgesia following ovariohysterectomy. *J Am Anim Hosp Assoc* 2012; 48(5):310-9.
- Mathews KA. Update on management of pain. *Vet Clin Small Anim* 2008; 38: 1173-1490.

- Mato M, Pérez A, Otero J, Torres LM. Dexmedetomidina, un fármaco prometedor: revisión. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002; 49:407-20.
- Mburu DN. Evaluation of the anti-inflammatory effects of a low dose of acetaminophen following surgery in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1991; 14(1):109-11.
- McCann ME, Anderson DR, Zhang D, Brideau C, Black WC, Hanson PD, Hickey GJ. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *Am J Vet Res* 2004, 65: 503-2.
- Mclaughlin R. Management of chronic osteoarthritic pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 933-49.
- McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain — the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988; 33: 291-5.
- Mencías AB, Rodríguez JL. Consideraciones sobre el empleo de opioides en el dolor crónico del paciente geriátrico. *Rev Soc Esp Dolor* 2008; 7: 463-74.
- Menegheti TM, Wagatsuma JT, Pacheco AD, Perez B, Pacheco CM, Abimussi CJ, et al. Electrocardiographic evaluation of the degree of sedation and the isolated use of methadone in healthy dogs. *Vet Anaesth Analg* 2014; 41(1):97-104.
- Meunier JC, Mollereau C, Toll L, Suaudeau C, Moisand C, Alvinerie P, et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL<sub>1</sub> receptor. *Nature* 1995; 377(6549):532-5.
- Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC Jr., Szlam F, VanderMeer D. Anesthetic potency of ramifentanil in dogs. *Anesthesiology* 1996; 84: 865-72.
- Millis DL, Buonomo FC. Effects of Deracoxib, a new COX-2 inhibitor, on postoperative analgesia in a stifle arthrotomy cranial cruciate ligament stabilization model in dogs. *Vet Surg* 2001; 30: 502.
- Minami M, Satoh M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci Res* 1995; 23(2):121-45.
- Mion G, Villeveille T. Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19(6):370-80.
- Monteiro BP, Steagall PVM, Lascelles BDX. Systematic review of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced adverse effects in dogs. *J Vet Intern Med* 2013; 27:1011-9.
- Monteiro ER, Junior AR, Assis HM, Campagnol D, Quitzan JG. Comparative study on the sedative effects of morphine, methadone, butorphanol or tramadol, in combination with acepromazine in dogs. *Vet Anaest Analg* 2009; 36: 25-33.

- Morgaz J, Navarrete R, Muñoz-Rascón P, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Gómez-Villamandos RJ, et al. Postoperative analgesic effects of dexketoprofen, buprenorphine and tramadol in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Res Vet Sci* 2013; 95(1):278-82.
- Mucio S, Miller C, Sánchez E, León M. El receptor ORL-1 y su péptido endógeno, la nociceptina/orfanina FQ. Nuevos miembros de la familia de los opioides. *Salud Mental* 2001; 24(6):43-54.
- Mugabure B, Echaniz E, Marín M. Fisiología y farmacología clínica de los opioides epidurales e intratecales. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 33-45.
- Mugabure B, González S, Tranque I, Araujo A, Torán L. Manejo del dolor perioperatorio de los pacientes en tratamiento crónico con opioides. *Rev Soc Esp Dolor* 2009; 16: 288-97.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>. Therapy for the alleviation of pain. In: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby – Elsevier; 2009. P.141-333.
- Muir WW 3<sup>rd</sup>, Wiese AJ, Wittum TE. Prevalence and characteristics of pain in dogs and cats examined as outpatients at a veterinary teaching hospital. *J Am Vet Med Assoc* 2004; 224: 1459-63.
- Neira F, Ortega JL. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 210-22.
- Neirinckx E, Vervaeck C, De Boever S, Remon JP, Gommeren K, Daminet S, De Backer P, Croubels S. Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen. *Res Vet Sci* 2010; 89(1):113-9.
- Norkus C, Rankin D, Warner M, Kukanich B. Pharmacokinetics of oral amantadine in greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 2015; 38(3):305-8.
- Novartis Animal Health [Internet]. Onsior® (robenacoxib) [cited 2015, jan 16]. Available from: [http://www.ah.novartis.com/products/en/onsior\\_dog.shtml](http://www.ah.novartis.com/products/en/onsior_dog.shtml)
- O'Hagan BJ. Neuropathic pain in a cat post-amputation. *Aust Vet J* 2006; 84(3):83-6.
- Otero P. Dolor en UCI. Evaluación y tratamiento. En: Sociedad Latinoamericana de Medicina Veterinaria de Emergencia y Cuidados Intensivos LAVECCS. *Proceeding of the LAVECCS. Congreso Latinoamericano de Emergencia y Cuidados Intensivos*. México; 2012.
- Otero P. Drogas analgésicas. En: Otero P. *Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004. p.93-107.
- Otero P, Guerrero J, Bonafine R, Portela D, Hallu R. Evaluación clínica del butorfanol en caninos. Su uso como analgésico en la premedicación anestésica. *Sel Vet* 2000; 8: 331-5.

- Otero P, Jacomet L, Pisera D, Rebuelto M, Hallu R. Efectos cardiorrespiratorios del fentanilo en caninos anestesiados con halotano. *Arch Med Vet* 2000; 32: 185-92.
- Pang LY, Argyle SA, Kamida A, Morrison K, Argyle DJ. The long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil<sup>TM</sup>) has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro. *BMC Vet Res* 2014; 10(1):184.
- Papich MG. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1243-66.
- Perneger T, Whelton P, Klag M. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675-9.
- Pieper K, Schuster T, Levionnois O, Matis U, Bergadano A. Antinociceptive efficacy and plasma concentrations of transdermal buprenorphine in dogs. *Vet J* 2011; 187(3):335-41.
- Piersma FE, Daemen MARC, Bogaard AEJM, Buurman WA. Interference of pain control employing opioids in vivo immunological experiments. *Lab Anim* 1999; 33: 328-33.
- Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C, Hanson P. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 2006; 159: 547-51.
- Popilskis S, Kohn DF, Laurent L, Danilo P. Efficacy of epidural morphine versus intravenous morphine for post-thoracotomy pain in dogs. *J Vet Anaest* 1993; 20: 21-28.
- Pozzi A, Muir WW, Traverso F. Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228(1):53-60.
- Radi Z. Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models. *Toxicol Pathol* 2009; 37: 34-46.
- Ready LB. Intraespal opioid analgesia in the perioperative period. *Anesth Clin North Am* 1992; 10: 145-62.
- Reid J, Nolan AM. A comparison of the postoperative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog. *J Small Anim Pract* 1991; 32: 603-8.
- Restrepo CE, Marrique H, Botero LF. Gabapentina y Pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio? *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 6: 432-6.
- Ribera MV, Gálvez R, Vidal MA. Patrones de uso de los opioides mayores en el dolor de origen neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2007; 4: 266-73.
- Robertson S. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1267-90.

- Rosemberg J, Hrrell C, Ristic H. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 1997; 13:251-5.
- Rubenstein J, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 373–80.
- Rychel JK. Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim Med* 2010; 25(1):20-5.
- Salazar V, Dewey CW, Scwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, Ludders JW. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36(6):574-80.
- Sanger GJ, Tuladhar BR. The role of endogenous opioids in the control of gastrointestinal motility: predictions from in vitro Modelling. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16(Suppl 2): 38-45.
- Savides MC, Oehme FW, Nash SL, Leipold HW. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984; 74(1):26-34.
- Self I. 'Ouch that hurts'. Postoperative pain assessment and treatment options. In: World Small Animal Veterinary Association. Proceedings of the 33rd World Small Animal Veterinary Congress. Dublin, Ireland; 2008.
- Sessions JK, Agnello KA, Reynolds LR, Budsberg SC. In vivo effects of carprofen, Deracoxib, and etodolac on whole blood, gastric mucosal and synovial fluid prostaglandin synthesis in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res* 2005; 66: 812-7.
- Siao KT, Pypendop BH, Ilkiw JE. Pharmacokinetics of gabapentin in cats. *Am J Vet Res* 2010; 71:817-21.
- Siao KT, Pypendop BH, Stanley SD, Ilkiw JE. Pharmacokinetics of amantadine in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2011;34(6):599-604.
- Silber HE, Burgener C, Letellier IM, Peyrou M, Jung M, King JN, et al. Population pharmacokinetic analysis of blood and joint synovial fluid concentrations of robenacoxib from healthy dogs and dogs with osteoarthritis. *Pharm Res* 2010; 27(12):2633-45.
- Slingsby L, Waterman-Pearson AE. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenámico acid. *J Small Anim Pract* 2000; 41: 447-50.
- Soto N, Fauber AE, Ko JC, Moore GE, Lambrechts NE. Analgesic effect of intra-articularly administered morphine, dexmedetomidine, or a morphine-dexmedetomidine combination immediately following stifle joint surgery in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2014; 244(11):1291-7.

- Sparkes AH, Heiene R, Lascelles BDX, Malik R, Sampietro LR, Robertson S, Scherk M, Taylor P, ISFM and AAFP. ISFM and AAFP consensus guidelines: long-term use of NSAIDs in cats. *J Feline Med Surg* 2010; 12: 521–38.
- Steagall PV, Carnicelli P, Taylor PM., Luna SP, Dixon M, Ferreira TH. Effects of subcutaneous methadone, morphine, buprenorphine or saline on thermal and pressure threshold in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2006; 29(6):531-7.
- Steagall PV, Monteiro-Steagall BP. Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. *J Feline Med Surg* 2013; 15(8):737-43.
- Steagall PV, Moutinho FQ, Mantovani FB, Passarelli D, Thomassian A. Evaluation of the adverse effects of subcutaneous carprofen over six days in healthy cats. *Res Vet Sci* 2009; 86(1):115-20.
- Steagall PV, Pelligand L, Giordano T, Auberger C, Sear JW, Luna SP, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of intravenous, intramuscular and subcutaneous buprenorphine in conscious cats. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40(1): 83-95.
- Steagall PV, Taylor PM, Brondani JT, Luna SPL, Dixon MJ. Antinociceptive effects of tramadol and acepromazine in cats. *J Fel Med Surg* 2008; 10: 24-31.
- Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC. Differential biochemical inhibition of specific cyclooxygenase by various non-steroidal anti-inflammatory agents in canine whole blood. *Am J Vet Res* 2002; 63: 91-4.
- Strigo IA, Duncan GH, Bushnell MC, Boivin M, Wainer I, Rodriguez Rosas ME, Persson J. The effects of racemic ketamine on painful stimulation of skin and viscera in human subjects. *Pain* 2005; 113: 255-64.
- Taylor P, Lees P, Reynoldson J, Stodulski G, Jefferies R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of flunixin in the cat: a preliminary study. *Vet Rec* 1991; 128: 58.
- Teixeira RC, Monteiro ER, Campagnol D, Coelho K, Berssan TF, Monteiro BS. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyrone, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40(6):641-9.
- Thombre A. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 1399-1413.
- Thompson SE, Johnson JM. Analgesia in dogs after intercostal thoracotomy. A comparison of morphine, selective intercostal nerve block, and interpleural regional analgesia with bupivacaine. *Vet Surg* 1991; 20: 73-7.

- Thoulon F, Narbe R, Johnston L, et al. Metabolism and excretion of oral meloxicam in the cat (abstract). *J Vet Intern Med* 2009; 23: 695.
- Tremont-Lukats IW, Challapalli V, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetics to relieve neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 101:1738-49.
- Troncy E, Cuvelliez SG, Blais D. Evaluation of analgesia and cardiorespiratory effects of epidurally administered butorphanol in isoflurane-anesthetized dogs. *Am J Vet Res* 1996; 57(10):1478-82.
- Valtolina C, Robben JH, Uilenreef J, Murrel JC, Aspegrén J, McKusick BC, et al. Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36(4):369-83.
- Valverde A, Doherty TJ, Hernández WD. Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Vet Anesth Analg* 2004; 31:264-71.
- Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, Lincoln JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 807-11.
- Venn RM, Bradshaw CJ, Spencer R, Bradley D, Candwell E, Nauthton C, et al. Preliminary UK experience of dexmedetomidine, a novel agent for postoperative sedation in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1999; 54:1136-42.
- Veterinary Anesthesia & Analgesia Support Group. Practical Information for the Compassionate Veterinary Practitioner [Internet]. Preanesthetic Protocols [cited 2015 Apr 24]. Available from: [http://www.vasg.org/preanesthetic\\_protocols.htm](http://www.vasg.org/preanesthetic_protocols.htm)
- Vettorato E, Bacco S. A comparison of the sedative and analgesic properties of pethidine (meperidine) and butorphanol in dogs. *J Small Anim Pract* 2011; 52(8):426-32.
- Vettorato E, Corletto F. Gabapentin as part of multimodal analgesia in two cats suffering multiple injuries. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38(5):518-20.
- Warner T, Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; 18: 790–804.
- Weil AB, Ko J, Inoue T. The use of lidocaine patches. *Compend Contin Educ Vet* 2007; 29(4):208-10, 212,214-6.
- Wiese AJ, Muir WW, Wittum TE. Characteristics of pain and response to analgesic treatment in dogs and cats examined at a veterinary teaching hospital emergency service. *J Am Vet Med Assoc* 2005; 226: 2004-9.

- Wilson D, Pettifer GR, Hosgood G. Effect of transdermally administered fentanyl on minimum alveolar concentration of isoflurane in normothermic and hypothermic dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006; 228(7):1042-6.
- Wilson JE, Chandrasekharan NV, Westover KD, Eager KB, Simmons DL. Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isoenzymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 2004; 65: 810-8.
- Wooten J, Blikslager A, Marks S, Law JM, Graeber EC, Lascelles BD. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *Am J Vet Res* 2009; 70: 1243–9.
- Wooten J, Blikslager A, Ryan K, Marks SL, Law JM, Lascelles BD. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 2008; 69: 457-64.
- Wright BD. Clinical pain management techniques for cats. *ClinTech Small Anim Pract* 2002; 17: 151-7.
- Yon JH, Choi GL, Kang H, Park J-M, Yang HS. Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Can J Surg* 2014; 57(3):175-82.
- Zaki PA, Bilsky EJ. Opioid receptor types and subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 379.

## 8. Uso de glucocorticoides en el manejo del dolor en perros y gatos

El dolor es una cosa bestial y feroz,  
trivial y gratuita, natural como el aire.

*Cesare Pavese*

### Introducción

El cortisol es el glucocorticoide endógeno más importante en la mayoría de los mamíferos. Su síntesis ocurre en las zonas fasciculada y reticular de la corteza adrenal, por acción inicial de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP17), y el control de su liberación hacia la circulación sanguínea está dado por la hormona estimulante de la corteza adrenal (corticotropina o ACTH), que a su vez recibe el influjo de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), producida en el hipotálamo en respuesta al estrés.

Debido a su naturaleza lipídica, el cortisol endógeno circula en la sangre unido en un 90% a proteína fijadora de cortisol (transcortina) y una muy pequeña fracción a albúmina. Apenas un 8%, aproximadamente, es transportado en el plasma de forma libre y esta fracción es la responsable de su actividad fisiológica. La mayoría de glucocorticoides sintéticos circulan en el plasma unidos a albúmina. La vida media del cortisol en el plasma es de 90 minutos y más del 80% es excretado por el hígado mediante reducción y conjugación con glucurónidos y sulfatos.

Por sus efectos antiinflamatorios, los glucocorticoides sintéticos disponibles en la actualidad pueden ser usados, en algunos casos, en el manejo indirecto del dolor. Sin embargo, su prescripción debe ser prudente dada la amplitud de sus efectos fisiológicos sobre la mayoría de los sistemas y la generación de efectos adversos, especialmente por su actividad inmunosupresora. El conocimiento de las características farmacológicas (actividad intrínseca, potencia relativa, duración de la acción, rutas de administración) y las acciones biológicas de los diferentes productos pertenecientes a este grupo de fármacos, es clave para su efectiva y segura utilización.

## Utilidad terapéutica general de los glucocorticoides y su relación con el dolor en perros y gatos

Los glucocorticoides sintéticos se obtienen del ácido cólico bovino y de saponinas vegetales. Su metabolismo y degradación ocurre de manera similar a los glucocorticoides endógenos y sus efectos antiinflamatorios son más potentes y prolongados.

Los diversos efectos de los glucocorticoides están mediados por una variedad de receptores localizados en el citoplasma de las células blanco, a los cuales se unen formando el complejo glucocorticoide-receptor, que es transportado de forma activa hasta el núcleo, en donde se inducen cambios en los procesos de transcripción génica, responsables de la síntesis de proteínas. Los glucocorticoides sintéticos tienen una mayor afinidad por los receptores que la que poseen los glucocorticoides endógenos.

El principal mecanismo de acción responsable de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides es la inhibición de la fosfolipasa A2 (PLA2), sustancia precursora del ácido araquidónico del cual, a su vez, se originan las prostaglandinas y los leucotrienos. Recordemos que estas sustancias son mediadores importantes de la inflamación, disminuyen el umbral de los nociceptores a los estímulos e incrementan su sensibilidad a sustancias que producen nocicepción y dolor, entre ellas la bradicinina y la histamina.

Los glucocorticoides reducen los niveles de las enzimas ciclooxigenasa en las células inflamatorias (COX1 y COX2), disminuyendo consecuentemente la producción de prostaglandinas. Tienen efectos importantes sobre la actividad y distribución leucocitaria, especialmente sobre los neutrófilos y los linfocitos. Después de la aplicación de glucocorticoides, los neutrófilos disminuyen su marginación hacia los tejidos inflamados, permanecen en la circulación y generan neutrofilia. Los linfocitos, por su parte, son reclutados en el tejido linfoide y disminuyen su actividad, como también disminuye la de los macrófagos.

Los glucocorticoides son utilizados por las vías oral y parenteral. En el manejo del dolor se deben utilizar a dosis que lo disminuyan o supriman, sin producir inmunosupresión. Los glucocorticoides de corta acción, como la prednisolona, la prednisona o la metilprednisolona, son de elección para la administración sistémica, pues generan menores riesgos de efectos secundarios, comparados con aquellos que tienen acción prolongada.

Gran parte de las dosis a las cuales se utilizan los glucocorticoides, en medicina veterinaria, han sido extrapoladas empíricamente de aquellas usadas en medicina humana. Se puede afirmar que aún faltan evidencias derivadas de estudios conducidos

científicamente en animales, para estar seguros de los beneficios y desventajas de estos tratamientos. El uso más común de estos fármacos en caninos y felinos está asociado a las siguientes afecciones:

#### *Dolor articular*

El dolor articular, derivado de la lesión de uno o varios componentes de la articulación, puede ser disminuido por la aplicación intraarticular de glucocorticoides, aunque existe amplia controversia respecto de la relación riesgo-beneficio de este tratamiento, dado que algunos estudios han demostrado pocos efectos adversos sobre la integridad del cartílago, mientras otros han evidenciado daños sobre esta estructura. Los fármacos de elección para este procedimiento son la triamcinolona y la metilprednisolona.

La triamcinolona acetona, un esteroide de depósito se suele utilizar a dosis de 10 a 40 mg, dependiendo de la articulación.

#### *Enfermedad del disco intervertebral*

Además de una rigurosa restricción del movimiento, suministro de altas dosis de metilprednisolona es muy frecuente en perros y gatos con trauma de la médula espinal, incluidos aquellos casos que se acompañan de extrusión aguda del disco intervertebral. Se suele utilizar, con buenos resultados, a dosis de carga de 30 mg/kg, por vía intravenosa, seguida por dos o tres aplicaciones cada 12 horas.

#### *Enfermedades inflamatorias sistémicas*

Estas enfermedades, entre las cuales, en el caso de los perros, sobresalen la polimiositis, la poliartritis y la meningitis, generalmente causan dolor. La aplicación de glucocorticoides a dosis antiinflamatorias contribuye indirectamente a la disminución del dolor.

#### *Otitis externa*

La otitis externa puede afectar a perros y gatos, aunque se observa con mayor frecuencia en caninos. Se caracteriza por la presencia de inflamación y edema, que pueden ser tratados con glucocorticoides, siempre y cuando se utilicen concomitantemente con los agentes antimicrobianos adecuados, en caso de otitis infecciosa. Los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides disminuyen indirectamente el dolor. Este mismo efecto antiinflamatorio disminuye el prurito característico de esta afección.

Las preparaciones comerciales óticas contienen, con frecuencia, dexametasona, betametasona o triamcinolona. La prednisona o la prednisolona oral pueden estar indicadas en casos de inflamación severa.

### *Dermatitis crónica*

En dermatitis crónicas, los glucocorticoides pueden ser utilizados por sus efectos analgésicos indirectos, siempre con la precaución de realizar concomitantemente el tratamiento de las causas posibles o comprobadas de la afección.

### **Efectos secundarios y toxicidad de los glucocorticoides**

La capacidad de los glucocorticoides para actuar sobre la mayoría de órganos y sistemas de los mamíferos, como se mencionó, hace predecible que se desarrollen efectos adversos graves en tratamientos prolongados (semanas o meses). Ello depende de las dosis y la duración del tratamiento, aunque existe una gran variación individual. Es importante resaltar que la toxicidad de los glucocorticoides puede ocurrir tanto con aplicaciones sistémicas como localizadas (vía tópica, intraarticular u oftálmica).

Entre los principales efectos secundarios de los glucocorticoides se encuentran:

#### *Ulceración gástrica e intestinal*

Quizás uno de los principales efectos secundarios indeseables del uso de glucocorticoides, sea su capacidad de inducir úlceras gastrointestinales, al incrementar la secreción de ácido clorhídrico, que, en algunos casos, pueden derivar en hemorragias graves, poniendo en peligro la vida de los pacientes. Esta capacidad determina la contraindicación del suministro concomitante de glucocorticoides con fármacos del grupo de los AINE.

#### *Inmunosupresión*

El uso prolongado de dosis altas de glucocorticoides puede llevar a inmunosupresión, que predispone a la aparición de enfermedades en casi todos los sistemas, siendo el tracto urinario el más frecuentemente afectado en perros. Por ello es recomendable hacer análisis periódicos de orina.

La presencia de infecciones sistémicas por hongos es otro riesgo importante durante la utilización de glucocorticoides.

#### *Afectación del equilibrio hidroelectrolítico*

Aunque la hormona mineralocorticoide aldosterona es la principal responsable de la regulación hidroelectrolítica, los glucocorticoides también tienen algunos efectos sobre el balance del agua y los minerales, aumentando la excreción renal de calcio y potasio,

promoviendo la retención de sodio y cloro (con el aumento consecuente del líquido extracelular) e inhibiendo la hormona antidiurética, lo cual produce poliuria y polidipsia. El incremento persistente en la excreción de calcio y potasio, cuando se administran glucocorticoides en forma crónica, puede, en raras ocasiones, derivar en hipokalemia o hipocalcemia.

#### *Polifagia y resistencia a la insulina*

Uno de los efectos más comunes de los glucocorticoides es el aumento del apetito, al parecer mediado por el SNC. Cuando son suministrados de forma crónica, dicho aumento puede conducir a obesidad e hiperinsulinismo por elevación continua de la glucosa, predisponiendo al desarrollo de diabetes.

#### *Enfermedad hepática*

En perros, se ha observado que el suministro de dosis elevadas o prolongadas de glucocorticoides puede producir insuficiencia hepática, con elevación de la fosfatasa alcalina sérica. En casos extremos, esta afección puede derivar en falla hepática, que compromete la vida del paciente.

#### *Otros efectos*

El uso de glucocorticoides también puede generar los siguientes efectos secundarios: glaucoma y catarata; cambios de comportamiento (intranquilidad y agresividad); infecciones bacterianas o fúngicas (derivadas de sus efectos inmunosupresores); miopatía, caracterizada por debilidad y atrofia (por el efecto catabólico sobre la proteína muscular) y retraso en la cicatrización de heridas, por sus efectos depresores sobre los fibroblastos. Adicionalmente, tratamientos de mediano o largo plazo, con frecuencia, pueden inducir síndrome de Cushing, mientras que tratamientos muy prolongados pueden producir atrofia de la glándula adrenal, que deriva en enfermedad de Addison.

## Referencias

- Aasboe V, Groegaard B, Røder A. Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Can J Anaesth Analg* 1998; 87: 319-22.
- Cadwell JR. Intra-articular corticosteroids: guide to selection and indications for use. *Drugs* 1996; 52: 507-14.
- Coates JR. Intervertebral disk disease. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; 30: 77-110.
- De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzon HT, McCarty RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth* 2011; 115(3):575-88.
- Feldman EC, Nelson RW. *Endocrinología y reproducción canina y felina*. 3ª. Ed. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2007.
- Fernández AM, Povedano JC, García A. Eficacia clínica de las infiltraciones con esteroides. *Rev Esp Reumatol* 1998; 25: 361-70.
- Grant D. *Pain management in small animals: a manual for veterinary nurses and technicians*. Philadelphia, USA: Butterworth Heinemann – Elsevier; 2006.
- Hayashi N, Weinstein JN, Meller ST, Lee HM, Spratt KF, Gebhart GF. The effect of epidural injection of betamethasone or bupivacaine in a rat model of lumbar radiculopathy. *Spine* 1998; 23: 877-85.
- Hellebrekers LJ. *Manejo del dolor en medicina veterinaria. Un enfoque práctico para el control del dolor en pequeños animales, especies exóticas y equinos*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2002.
- Henke J, Erhardt W. *Control del dolor en pequeños animales y mascotas*. Barcelona, España: Editorial Masson S.A.; 2004.
- Jacomot L. Glucocorticoides: su utilización en el tratamiento del dolor. En: Otero PE. *Dolor. Evaluación y Tratamiento en Pequeños Animales*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004. p.115-8.
- Jenkins WL. Pharmacologic aspects of analgesic drugs in animals: An overview. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 91: 1231-40.
- Johnston SA, Fox SM. Mechanisms of action of anti-inflammatory drugs used for the treatment of osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 210: 1486-92.
- Korman B, MacKay Rj. Steroids and postoperative analgesia. *Anaesth Intensive Care* 1985; 13: 395-8.

- Lee PH, Grimes L, Hong JS. Glucocorticoids potentiate kainic acid-induced seizures and wet dog shakes. *Brain Res* 1989; 480: 322-5.
- Liu K, Hsu CC, Chia YY. Effect of dexamethasone on postoperative emesis and pain. *Br J Anaesth* 1998; 80: 85-6.
- Mathews KA. Update on management of pain. *Vet Clin Small Anim.* 2008; 38: 1173-1490.
- Miller GE, Cohen S, Ritchey AK. Chronic Psychological Stress and the Regulation of Pro-Inflammatory Cytokines: A Glucocorticoid-Resistance Model. *Health Psychol* 2002; 21(6): 531-41.
- NEUROVET Asociación Argentina de Neurología Veterinaria, editores. Trauma Medular Agudo. Primeras Jornadas de Neurología Veterinaria Argentina; 2010 Mayo 15; Buenos Aires. Argentina: NEUROVET. Disponible en:  
<http://neurovetargentina.com.ar/publicaciones/resumenjornadas%20nv%202010.pdf>
- Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Protective effects of corticosteroids on cartilage lesions on osteophyte formation in the Pond-Nuki model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 181-93.
- Pobereskin LH, Sneyd JR. Does wound irrigation with triamcinolone reduce pain after surgery to the lumbar spine? *Br J Anaesth* 2000; 84: 731-4.
- Reale C, Turkiewicz AM, Reale CA, Stabile S, Borgonuovo P, Apponi F. Epidural steroids as a pharmacological approach. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 65-6.
- Sánchez-Masian D, Beltrán E, Mascort J, Luján-Feliu-Pascual A. Enfermedad discal intervertebral (I): anatomía, fisiopatología y signos clínicos. *Clin Vet Peq Anim* 2012; 32(1):7-12.
- Siemering GB. High dose methylprednisolone sodium succinate: an adjunct to surgery for canine intervertebral disc herniation. *Vet Surg* 1992; 21: 406.
- Smith MO. Glucocorticoids. In: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>th</sup>. *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2<sup>nd</sup> ed. Missouri, USA: Mosby-Elsevier; 2009. p.2-12.
- Sutton LC, Fleshner M, Mazzeo R, Maier SF, Watkins LR. A permissive role of corticosterone in an opioid form of stress-induced analgesia: blockade of opiate analgesia is not due to stress-induced hormone release. *Brain Res* 1994; 663: 19-29.
- Wang JJ, Ho ST, Uen YH, Lin MT, Chen KT, Huang JC, Tzeng JL. Small dose dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of tropisetron with saline. *Anesth Analg* 2002; 95: 229-32.

## 9. Manejo multimodal del dolor

El dolor no nos sigue: camina adelante.

*Antonio Porchia*

### Introducción

El manejo multimodal del dolor, consistente en la aplicación de varios fármacos o técnicas para llegar a diferentes puntos a lo largo de las vías nociceptivas y de los centros responsables de la percepción del dolor, es cada vez más utilizado en medicina veterinaria.

Aunque esta opción en un comienzo hizo énfasis en el aspecto farmacológico, hoy es más acertado referirse al concepto de “terapia multimodal integral”, que rebasa el enfoque exclusivamente farmacológico, incluyendo alternativas como la cirugía, la fisioterapia, la rehabilitación física, la estimulación eléctrica transcutánea de nervios y la acupuntura, entre otras. De hecho, en la práctica clínica, el desarrollo de un manejo multimodal verdaderamente racional debería considerar, de ser necesario, la combinación de fármacos analgésicos, fármacos adyuvantes y terapias no farmacológicas (Fig.32). A propósito de estas últimas, en perros y gatos se ha demostrado el beneficio que tiene complementar la terapia analgésica con productos nutracéuticos y condroprotectores, en el caso de las patologías osteoartíticas y osteoartrosicas.

Dado que esta modalidad de terapia, como se señaló, se sustenta en la intervención de las vías nociceptivas y de los centros responsables de la percepción dolorosa, es fundamental el conocimiento básico de la fisiología y la fisiopatología del dolor, lo mismo que los mecanismos de acción e interacción de los fármacos.

Desde el punto de vista farmacológico, la terapia multimodal es cada vez más recurrida por dos razones fundamentales: la primera, porque aprovecha las ventajas aditivas o sinérgicas de los fármacos, y la segunda, porque se disminuyen las dosis necesarias de utilizar de cada analgésico por separado, lo cual se refleja en un menor desarrollo de efectos indeseables.

En el presente capítulo se hará énfasis en la terapia farmacológica multimodal, desarrollando los fundamentos fisiológicos y algunos aspectos moleculares que sustentan las intervenciones propias de esta terapia en las vías nociceptivas.

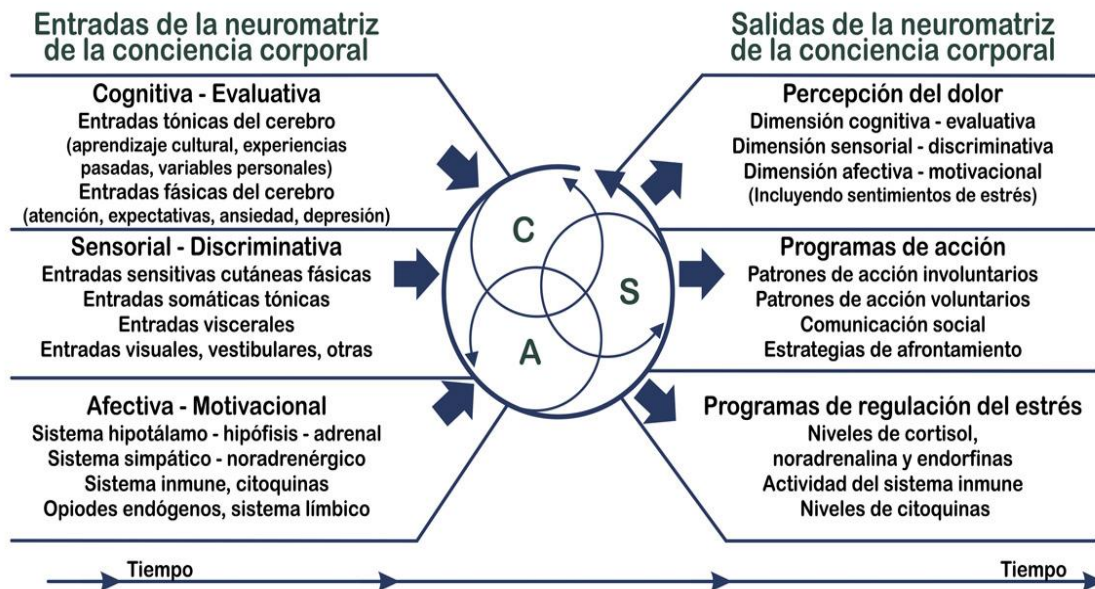


**Figura 32.** Terapia multimodal integral del dolor. Esta estrategia corresponde a la combinación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para el control y prevención del dolor. La rehabilitación física y la fisioterapia incluyen alternativas como: radiaciones, fototerapia, láser, magnetoterapia, TENS, ultrasonido, temperatura, masajes, hidroterapia y natación, entre otros.

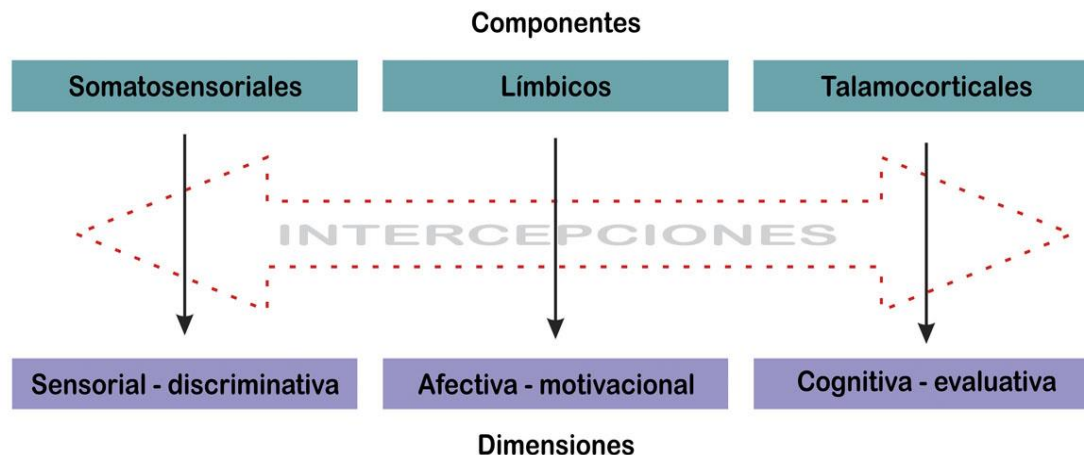
### La teoría de la “neuromatriz de la conciencia corporal” como base para la terapia multimodal

El origen multidimensional del dolor es una condición que hace que esta sensación, no obstante guardar grandes similitudes con las demás sensaciones experimentadas por los humanos y los animales, sea muchísimo más compleja. Por tal motivo Melzack, en la década de los 60 del siglo pasado, propuso una teoría según la cual la experiencia de dolor

es producida por patrones neuroespecíficos generados por una red de neuronas ampliamente distribuida en el cerebro, a la que denominó “neuromatriz de la conciencia corporal”, en la cual se pueden diferenciar tres componentes paralelos: el somatosensorial, el límbico y el talámico-cortical.



**Figura 33.** Neuromatriz de la conciencia corporal (traducida de *Melzack, 2001*). En el caso del dolor, las entradas nociceptivas, al actuar sobre los componentes somatosensoriales, límbicos y tálamo-corticales de la neuromatriz, definen las características de la percepción nociva y determinan los programas de acción (patrones voluntarios e involuntarios) y los programas de regulación del estrés, en el contexto de las dimensiones cognitiva-evaluativa, sensorial-discriminativa y afectiva-emocional.

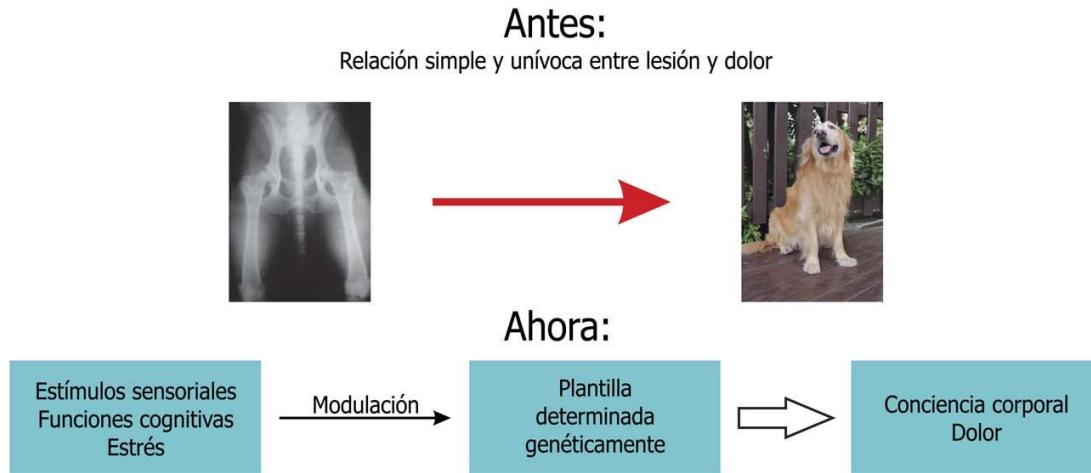


**Figura 34.** Resumen esquemático de la teoría de la neuromatriz de la conciencia corporal. Se observan los componentes y sus correspondientes dimensiones. Las intercepciones representan las interrelaciones que se establecen entre los diferentes componentes, a través de vías nerviosas que llevan información en diferentes sentidos.

Dos aspectos centrales se destacan a la luz de esta teoría: 1) que los patrones neuroespecíficos generados en la “neuromatriz de la conciencia corporal” se pueden producir por entradas sensoriales o independientemente de ellas (la segunda opción explica, por ejemplo, fenómenos como la memoria del dolor, el miembro fantasma y la alodinia); y 2) que la relación existente entre la lesión y el dolor no siempre se puede interpretar de manera unívoca (uno a uno) sino que se debe valorar en el contexto de múltiples influencias (Fig.35).

Si bien el enfoque multidimensional de los fenómenos nociceptivos y de dolor propuesto por Melzack hace énfasis en los procesos más elaborados que ocurren en el cerebro, algunos, inclusive, de forma independiente respecto de las entradas nociceptivas, esta teoría sustenta muy bien la necesidad de un manejo multimodal integral que considere las diferentes opciones de intervención (farmacológicas y no farmacológicas), que se pueden aplicar a todo lo largo de las vías nociceptivas y de los centros de modulación e integración. A continuación nos centraremos en las opciones farmacológicas.

# Neuromatriz de la conciencia corporal



**Figura 35.** Neuromatriz de la conciencia corporal. La relación que se establece entre los estímulos nocivos y la percepción del dolor no es unívoca, por lo que se debe valorar en un contexto multidimensional (dimensiones cognitiva-evaluativa, sensorial-discriminativa y afectiva-emocional). La ilustración corresponde a una osteoartritis.

## Intervenciones farmacológicas en los nociceptores

Para abordar este tema es pertinente recordar que el primer paso en el conjunto de fenómenos que ocurre a lo largo de las vías nociceptivas, es la conversión de la energía incidental en señales eléctricas, a través del proceso de transducción, en virtud del cual la energía del estímulo aplicado produce cambios en la permeabilidad de la membrana del nociceptor, que perturban su potencial de reposo, generando finalmente potenciales de acción que se propagan. La base molecular de estos cambios está dada por la presencia de canales iónicos activados por temperatura, fuerzas mecánicas o ligandos químicos. Cualquiera de estos estímulos activa la apertura de los canales que permiten el flujo de iones de sodio y de calcio hacia el interior del nociceptor, generando una corriente interna que despolariza la membrana. La especificidad de las respuestas a los estímulos, y el umbral de los nociceptores, constituyen el primer eslabón del procesamiento nociceptivo y definen las diferentes clases de fibras aferentes primarias.

Los desarrollos alcanzados por la biología y la ingeniería moleculares, especialmente en las últimas tres décadas, han permitido identificar la estructura molecular y la función de varios canales iónicos de los nociceptores. Entre ellos se destacan los canales iónicos de la

familia denominada TRP (transient receptor potential: potencial receptor transitorio), cuya función está relacionada, principalmente, con la percepción del dolor generado por la estimulación química y térmica (Fig.36). De hecho, todos los receptores TRP son considerados termorreceptores primarios, aunque también responden a estímulos mecánicos y químicos. Esta familia está conformada por varias subfamilias: TRPV, TRPM y TRPA (Fig.36).

En la subfamilia TRPV el miembro más importante es TRPV1, conocido también como receptor vaniloide-1. Este receptor se halla localizado en fibras C y A $\delta$ , responde a temperaturas nocivas mayores de 42°C y es sensible a capsaicina. Otro tipo de receptor vaniloide es el TRPV2, que no es sensible a capsaicina y presenta un umbral térmico más elevado, situado alrededor de 52°C. Los canales TRPV3 y TRPV4, miembros también de la subfamilia TRPV, responden a otros mediadores químicos y a rangos térmicos más bajos.

Las subfamilias TRPM y TRPA poseen receptores que responden al frío (TRPM8 responde a temperaturas menores de 28°C y TRPA1 a temperaturas menores de 18°C) (Fig.36).

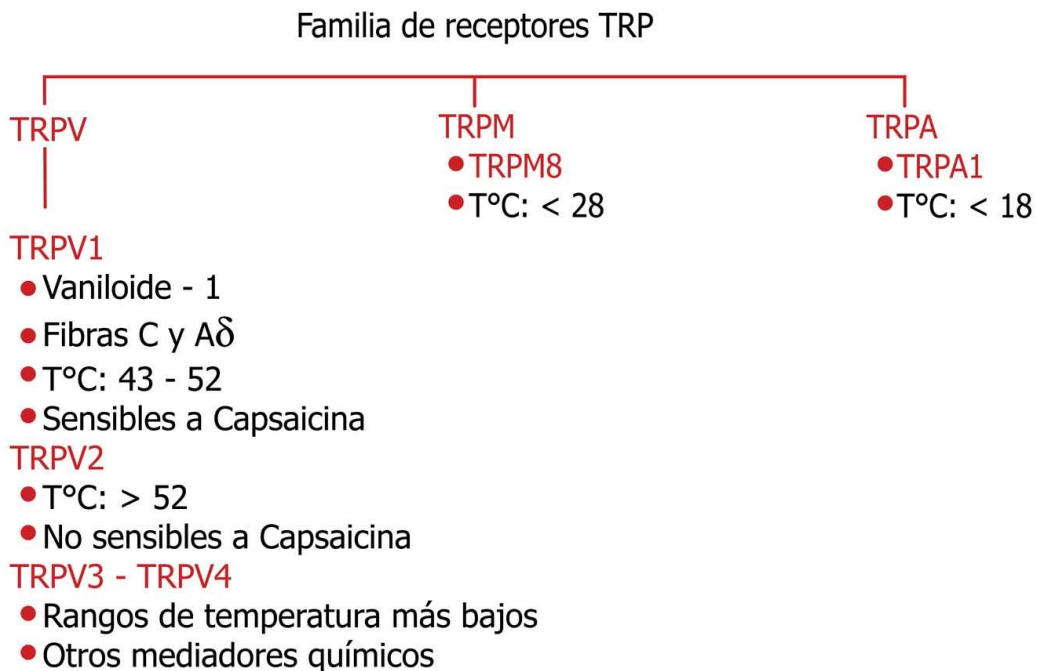
Otros receptores importantes descubiertos son: 1) el receptor TREK-1, miembro de la familia de receptores de K<sup>+</sup> con dominio 2P, que está localizado en fibras C y A $\delta$  y responde a estímulos mecánicos y térmicos; y 2) los canales iónicos sensores o detectores de ácido (ASIC), localizados en las fibras nociceptivas A $\delta$  y en las fibras no nociceptivas A $\beta$ , los cuales transducen estímulos mecánicos y químicos. Es importante destacar la presencia simultánea de receptores TREK-1 y TRPV1 en las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal.

En la actualidad, las opciones de intervención farmacológica a nivel del proceso de transducción en los nociceptores son escasas. Una de ellas es la utilización de capsaicina, sustancia que se extrae del ají picante (género *capsicum*). Como se mencionó, la capsaicina tiene afinidad por receptores TRPV1 a los cuales se une activándolos, lo que se traduce en respuesta de dolor. Con base en este conocimiento, en modelos experimentales se ha podido comprobar que la aplicación prolongada de esta sustancia produce desensibilización de los receptores TRPV1, actuando por la vía del calcio y la calmodulina. Este efecto ha sido utilizado en la clínica de humanos para el tratamiento de neuralgia derivada de la afección por herpes y algunos dolores de origen neuropático, mediante la aplicación de preparaciones comerciales tópicas. En estudios efectuados en perros con cáncer de hueso, la aplicación intratecal de resiniferatoxina, un análogo de capsaicina, ha mostrado efectos analgésicos.

La capacidad que tiene la capsaicina para abrir los canales TRPV1 se ha utilizado en estudios realizados con el anestésico local cuaternario QX-314, el cual, por presentar

cargas positivas, no atraviesa la membrana celular de la neurona. Su aplicación simultánea con capsaicina posibilita sus efectos anestésicos al permitir su paso a través de dicha membrana.

Para la industria farmacéutica actual, la búsqueda de antagonistas específicos de los receptores TRPV1 y el desarrollo de análogos sintéticos de la capsaicina, son retos muy importantes en la obtención de nuevas alternativas para intervenir los nociceptores, con el propósito de contrarrestar el dolor.



**Figura 36.** Familia de receptores TRP. Son termorreceptores primarios, que también responden a ligandos químicos y fuerzas mecánicas (ver explicación en el título “Intervenciones farmacológicas en los nociceptores”).

### Intervenciones farmacológicas en las fibras aferentes primarias

Como se ha explicado al abordar la fisiología del impulso nervioso, los potenciales de acción, producidos por la despolarización de la membrana celular de los nociceptores, se propagan desde la periferia hacia el SNC a lo largo de los axones de las fibras nociceptivas aferentes primarias. En dichas fibras se han identificado varias isoformas de canales de sodio operados por voltaje, que cumplen funciones específicas en la nocicepción: canales  $Na_v1.7$ ,  $Na_v1.8$  y  $Na_v1.9$ , normalmente sensibles a la tetrodotoxina, sustancia que incrementa el umbral para la conductancia del sodio. No obstante, cuando ocurren lesiones neurales, procesos inflamatorios y exposición a agentes que inducen dolor, se

produce un incremento en la expresión de la isoforma TTX-R (TTX resistente a tetrodotoxina), la cual, por el contrario, disminuye la conductancia para el sodio.

En la práctica médica, tanto en humanos como en animales, los anestésicos locales son los agentes clásicos que intervienen sobre los canales de  $\text{Na}^+$  y su efecto consiste en inhibir la conducción del impulso nervioso a lo largo de las fibras A $\delta$  y C para impedir la llegada de las señales nociceptivas al SNC. Se utilizan en las técnicas de bloqueo nervioso local y regional para prevenir y controlar el dolor, aunque sus índices terapéuticos son relativamente estrechos por no ser específicos y actuar indiscriminadamente sobre todas las fibras nerviosas. La combinación de bloqueos nerviosos periféricos con analgésicos, o de anestesia epidural con analgésicos, son buenos ejemplos de un esquema multimodal contra el dolor.

Los canales de  $\text{Na}^+$  operados por voltaje son un importante objetivo en el desarrollo de futuros fármacos analgésicos. Algunos de los principales tópicos en este objetivo son: el descubrimiento de antagonistas de isoformas específicas de receptores y la implementación de terapias génicas que regulen de forma decreciente y específica algunos canales iónicos para bloquear exclusivamente fibras nociceptivas, sin afectar las eferencias motoras y autonómicas. Al respecto, una investigación adelantada por Clare (2010), estableció que un 13.4 % de los medicamentos actuales ejercen su acción sobre canales iónicos, constituyéndose en el segundo blanco terapéutico después de los receptores acoplados a proteínas G. Los canales iónicos constituyen el 1.5 del genoma humano y las ventas mundiales de fármacos que actúan sobre estas estructuras se aproximaron a la cifra de 12 billones de dólares en 2010.

### **Intervenciones farmacológicas en el cuerno dorsal y en las vías espinales ascendentes**

Para entender las posibles intervenciones que se pueden efectuar en el cuerno dorsal y en las vías espinales ascendentes, es pertinente señalar que las fibras A $\delta$  y C entran a la médula espinal por las raíces dorsales y hacen sinapsis en láminas específicas del cuerno dorsal (Fig.4). El glutamato es el principal neurotransmisor en las sinapsis que se establecen entre las fibras aferentes primarias y las neuronas del cuerno dorsal. Este mediador químico se une primariamente a receptores postsinápticos tipo AMPA y, en menor proporción, a receptores NMDA. Además del glutamato, se han identificado otros neurotransmisores que modulan la transmisión sináptica en el cuerno dorsal.

Respecto de las poblaciones neuronales involucradas en las sinapsis de proyección nociceptiva que ocurren en el cuerno dorsal, se destacan las neuronas WDR y las neuronas específicas nociceptivas. Las neuronas WDR reciben entradas inocuas de fibras A $\alpha$  y A $\beta$  (de umbral bajo) y entradas nociceptivas de fibras A $\delta$  y C, y extienden sus axones en sentido contralateral formando el tracto espinotalámico. Por su parte, las neuronas nociceptivas reciben y responden únicamente a entradas de fibras A $\delta$  y C, tienen campos receptivos más pequeños si se comparan con las neuronas WDR y son esenciales para la localización y discriminación de estímulos nocivos. Ambos tipos de neuronas se proyectan a la formación reticular y al tálamo a través de los tractos espinotalámico, espinocervicotalámico, espinoreticular y espinomesencefálico. Los dos primeros parecen ser los más importantes en las especies domésticas y el espinocervicotalámico es el más importante en los carnívoros.

En la actualidad los opioides, los agonistas  $\alpha_2$  y los AINE continúan siendo los fármacos analgésicos más utilizados y más efectivos para intervenir las vías nociceptivas en el cuerno dorsal, especialmente los opioides. Las neuronas del cuerno dorsal poseen abundantes receptores opioides que, al ser activados, disminuyen la entrada de calcio, reduciendo la liberación de sustancias transmisoras excitatorias, entre ellas la sustancia P, con la consecuente inhibición de la transmisión nociceptiva. En la membrana postsináptica los opioides incrementan la salida de K<sup>+</sup>, produciendo hiperpolarización en las neuronas de proyección, lo cual también inhibe la transmisión nociceptiva. Los adrenorreceptores  $\alpha_2$  pertenecen a la misma superfamilia de los receptores opioides, por lo cual los fármacos agonistas  $\alpha_2$  intervienen sobre el cuerno dorsal de forma similar a los opioides.

Los AINE son ampliamente utilizados en medicina veterinaria por su efectiva acción antiproglandínica, que disminuye el desarrollo de sensibilidad periférica en los nociceptores. Además de actuar allí, estos fármacos son también una buena alternativa para disminuir el dolor por vía de la inhibición de la COX dentro del cuerno dorsal, por lo cual se consideran analgésicos con acción central.

En general, los analgésicos que se utilizan para modular las entradas nociceptivas al cuerno dorsal actúan suprimiendo o inhibiendo los procesos de sensibilización central (ver sensibilización periférica y central en “Mecanismos de sensibilización”).

### **Intervenciones farmacológicas en el sistema tálamocortical**

Para la comprensión de estas intervenciones se debe recordar algunos aspectos morfológicos y funcionales de las vías y centros nerviosos en las cuales se desarrollan los

fenómenos nociceptivos y de dolor. En primer lugar, el sistema tálamocortical es esencial en la capacidad discriminativa sensorial general del SNC, lo cual incluye al dolor. Anatómicamente, sobresale en esta función la porción tálamocortical lateral, constituida por núcleos en los cuales ocurre relevo de información sensitiva.

En el sistema tálamocortical medial ocurre el relevo de información que es proyectada a estructuras límbicas (giro cingular, entre ellas) y a la corteza prefrontal, donde tiene lugar el control de los aspectos motivacionales y afectivos asociados a la percepción del dolor y también asociados a algunas proyecciones espinales hacia el hipotálamo y la amígdala.

En la intervención sobre el sistema tálamocortical, los opioides y los agonistas  $\alpha_2$  juegan un papel importante, por sus efectos analgésicos, en diferentes lugares del nivel supraespinal, incluyendo las vías inhibitorias descendentes. Además, sus efectos sedativos resultan beneficiosos en la analgesia, pues en la mayoría de los casos atenúan la percepción del dolor. Se ha mencionado el papel que cumple el estrés en dicha percepción.

Fármacos como las fenotiacinas, las benzodiacepinas y los anestésicos generales, aunque no son analgésicos primarios, pueden disminuir, o, en el caso de los anestésicos generales, eliminar completamente la percepción del dolor. Estos fármacos también intervienen en los centros tálamocorticales. Respecto de los anestésicos se sabe que, aunque actúan produciendo un estado de inconciencia, los procesos nociceptivos no cesan, por lo cual es pertinente instaurar esquemas de analgesia perioperatoria multimodal.

### Intervenciones farmacológicas en las vías antinociceptivas descendentes

Para mejor comprensión de este tema se recomienda repasar el título “Mecanismos analgésicos endógenos”. Con base en ello, podemos afirmar que los opioides son los fármacos de elección para la intervención de los procesos nociceptivos en las vías moduladoras descendentes, a pesar de sus efectos secundarios indeseables.

Es clave la acción de dichos fármacos, principalmente en la SGP y en el cuerno dorsal de la médula espinal. Los agonistas  $\alpha_2$  se unen con mucha afinidad a receptores catecolaminérgicos ubicados en el *locus coeruleus*, el cual recibe información proveniente de la SGP y proyecta axones hacia la médula espinal, donde, al parecer, contribuye indirectamente a los efectos analgésicos.

## Intervenciones farmacológicas en los procesos de sensibilización del sistema nervioso

Los fenómenos de sensibilización periférica y central, explicados en el capítulo sobre la fisiología y la fisiopatología del dolor, se pueden intervenir farmacológicamente con el propósito de disminuir sus efectos nociceptivos y de dolor. Ambos procesos están relacionados con lesiones considerables a los tejidos, que derivan en disturbios sensitivos posteriores al estímulo nocivo, como hiperalgesia (primaria y secundaria) y alodinia.

### Intervención farmacológica en la sensibilización periférica

Los procesos inflamatorios que ocurren por causa de lesión tisular, producen cambios notables del ambiente químico de las fibras terminales nociceptivas, derivando en hiperalgesia, que puede ser primaria, cuando ocurre en el sitio del daño tisular, o secundaria, cuando compromete al tejido que lo circunda. Las células afectadas liberan sus contenidos intracelulares (iones de  $K^+$  e  $H^+$ , ATP, prostaglandinas, bradicinina y factores de crecimiento nervioso, principalmente), disminuye el pH en el sitio lesionado y las células inflamatorias locales estimuladas producen citoquinas, quimoquinas y factores de crecimiento. Las vías de señalización que se activan por la acción de las sustancias mencionadas, derivan en fosforilación de receptores y canales iónicos en la terminal nociceptiva, los cuales modifican el umbral y la cinética del receptor.

De las sustancias mencionadas, las prostaglandinas son el prototipo de los sensibilizadores de nociceptores. Así, por ejemplo, la  $PGE_2$  tiene la capacidad de reducir drásticamente el umbral térmico del receptor TRPV1 (de 42 a 35°C aproximadamente), por vía de su fosforilación, producida, a su vez, por la activación de la PKA, dependiente de AMPc, y la PKC, dependiente de  $Ca^{++}$ .

Se ha descubierto que la bradiquinina es un mediador directo capaz de activar o sensibilizar los nociceptores a través del receptor TRPV1. Al igual que la  $PGE_2$  este mediador, al parecer, también reduce el umbral térmico de TRPV1, actuando por las vías de la PLC, la PKC, la PLA) y, corriente abajo, LOX. Adicionalmente, la bradiquinina puede también activar la TRPA1 (dependiente de PLC), aumentando la sensibilidad al frío nocivo.

En la última década se ha incrementado la investigación respecto del papel que juegan los factores de crecimiento como mediadores del dolor. En los tejidos lesionados se induce rápidamente la expresión del NGF y sus niveles permanecen elevados mientras persista la inflamación. Al parecer, este factor contribuye a la sensibilización periférica de forma directa o indirecta. La primera forma puede sensibilizar los canales TRPV1 a través de la

señalización de PKC, mientras la segunda forma puede ocurrir a través de señalización retrógrada de NGF, desde las terminaciones periféricas nociceptivas, estimulando la expresión de genes en los cuerpos neuronales para la síntesis de SP, factor neurotrópico derivado de plaquetas y canales  $\text{Na}_v1.8$ , ASIC3 y TRPV1. El NGF liberado durante la inflamación, también puede actuar indirectamente sensibilizando los nociceptores a través de la activación de mastocitos.

Por sus efectos antiprostaglandínicos, los AINE son el grupo de fármacos más comúnmente utilizado para intervenir la sensibilización periférica. Sin embargo, tienen la limitante (“efecto techo”) de actuar únicamente sobre la vía de la COX, mientras otros agentes sensibilizadores, como la bradiquinina y el NGF, siguen actuando sobre los nociceptores.

Los opioides son conocidos principalmente por sus acciones a nivel central. Sin embargo, los opioides disponibles en la actualidad, actúan de manera no selectiva sobre receptores centrales y periféricos. En las neuronas sensitivas se han identificado los tres principales tipos de receptores de opioides. Existe entonces el potencial teórico para el desarrollo de ligandos selectivos para receptores opioides periféricos, lo cual significaría la obtención de analgesia sin efectos centrales indeseables.

Otros potenciales fármacos a desarrollar, en procura de contrarrestar la sensibilización periférica, podrían enfocarse en aspectos como: reducir la producción de bradiquinina, bloquear la unión de la bradiquinina a una o varias de sus vías de señalización y el desarrollo de sustancias o mecanismos que prevengan la unión de NGF a la TrkA o inhiban señalización que realiza esta enzima.

### **Intervención farmacológica en la sensibilización central**

Como hemos visto en el capítulo sobre la fisiología y la fisiopatología del dolor, las neuronas nociceptivas del cuerno dorsal, igual que las fibras terminales periféricas de los nociceptores, pueden ser sensibilizadas. En este caso, por estar involucrado el SNC, se configura un fenómeno de “sensibilización central” que induce hiperalgesia y alodinia.

Recordemos también que, en un comienzo, la sensibilización central depende de las entradas nociceptivas a la médula espinal provenientes de la periferia, pero, posteriormente, dicha sensibilidad se mantiene por cambios transcripcionales en la generación de diversas moléculas en las neuronas (neuroplasticidad). La hiperalgesia se observa inicialmente en el área lesionada (hiperalgesia primaria), pero luego afecta a las

zonas que la rodean (hiperalgesia secundaria). El reclutamiento de fibras A $\beta$  de umbral bajo explica la manifestación de alodinia.

De manera general, muchos mecanismos que llevan a las alteraciones que configuran el fenómeno de sensibilización central, son similares a los que producen la sensibilización periférica, destacándose especialmente el papel que juegan los receptores tipo NMDA. Dada la importancia que tienen estos receptores en la sensibilización central, la estrategia de intervención farmacológica de este fenómeno debe incluir su inhibición. El anestésico de corta acción ketamina, ampliamente utilizado en medicina veterinaria, por ejemplo, tiene propiedades antagonistas de NMDA, que pueden ser aprovechadas para reducir la fase temprana de la sensibilización central y, consecuentemente, disminuir la hipersensibilidad al dolor. Este anestésico, sin embargo, tiene la limitante clínica de producir efectos sicomiméticos indeseables, debido a que los receptores tipo NMDA tienen una amplia distribución en el encéfalo. Últimamente se ha utilizado la amantadina, un fármaco con efectos anti NMDA, para producir analgesia, con la ventaja relativa, respecto de la ketamina, de inducir menores efectos secundarios indeseables, al parecer por su mecanismo de acción inhibitorio basado en la estabilización de los canales cerrados del receptor NMDA, en contraste con la ketamina, que produce un bloqueo de flujo de corriente. Es de esperar que la industria farmacéutica, en un futuro, incremente la investigación tendiente a la obtención de drogas anti-NMDA, con capacidad de bloquear la sensibilización central sin efectos secundarios indeseables.

En medicina veterinaria ha crecido la utilización del anticonvulsivante gabapentina como adyuvante y, ocasionalmente, como agente analgésico primario. Este fármaco, al parecer, actúa por unión a subunidades  $\alpha_2$  y  $\delta_1$  de canales presinápticos de calcio, operados por voltaje, que son regulados de forma creciente en el fenómeno de sensibilización central.

Los fármacos del grupo AINE, debido a sus efectos en numerosos sitios a lo largo de las vías nociceptivas, son una buena alternativa para la intervención de la sensibilización central. Se sabe que la enzima COX-2 empieza su expresión en neuronas de diferentes áreas del sistema nervioso central, horas después de ocurrida la lesión en el tejido periférico. Se puede afirmar, entonces, que la COX-2 contribuye a la fase de inicio tardío y prolongado de la sensibilización central, al catalizar la reacción que da origen a la PGE<sub>2</sub>. Los antiinflamatorios no esteroideos específicos para COX-2 son componentes muy importantes de la estrategia de prevención y tratamiento multimodal del dolor, debido a su capacidad para disminuir el fenómeno de sensibilización central.

La importancia que han alcanzado las células gliales en los fenómenos nociceptivos y de dolor, como se mencionó en el capítulo sobre la fisiología y la fisiopatología del dolor, anima la búsqueda de fármacos antigliales, anticitoquinas o antiquimioquinas como agentes analgésicos.

## Referencias

- Aghighi SA, Tipold A, Piechotta M, Lewczuk P, Kästner SB. Assessment of the effects of adjunctive gabapentin on postoperative pain after intervertebral disc surgery in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2012; 39(6):636-46.
- Ahern GP, Wang X, Miyares RL. Polyamines are potent ligands for the capsaicin receptor TRPV1. *J Biol Chem* 2006; 281: 8991-5.
- Alayed N, Alghanaim N, Tan X, Tulandi T. Preemptive use of gabapentin in abdominal hysterectomy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6):1221-9.
- Amaya F, Decosterd I, Samad TA, Plumpton C, Tate S, Mannion RJ, Costigan M, Woolf CJ. Diversity of expression of the sensory neuron-specific TTX-resistant voltage-gated sodium ion channels SNS and SNS2. *Mol Cell Neurosci* 2000; 15: 331-42.
- Bandell M, Story GM, Hwang SW, Viswanath V, Eid SR, Petrus MJ, Earley TJ, Patapoutian A. Noxious cold ion channel TRPA1 is activated by pungent compounds and bradykinin. *Neuron* 2004; 41: 849-57.
- Biro T, Bodo E, Telek A, Geczy T, Tyhsen B, Kovacs L, et al. Hair cycle control by vanilloid receptor-1 (TRPV1): evidence from TRPV1 knockout mice. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1909-12.
- Blanpied TA, Clarke RJ, Jhonson JW. Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *J Neurosci* 2005; 25(13): 3312-22.
- Bode AM, Cho YY, Zheng D, Zhu F, Ericson ME, Ma WY, et al. Transient receptor potential type vanilloid 1 suppresses skin carcinogenesis. *Cancer Res* 2009; 69: 905-13.
- Brown DC, Iadarola MJ, Perkowski SZ, Erin H, Shofer F, Laszlo KJ, Olah Z, Mannes AJ. Physiologic and antinociceptive effects of intrathecal resiniferatoxin in a canine bone cancer model. *Anesthesiology* 2005; 103: 1052-9.
- Budai D, Harasawa I, Fields HL. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through alpha2-adrenergic receptors. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2244-54.

- Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature* 1999; 398: 436-41.
- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
- Clare JJ. Targeting ion channels for drug discovery. *Discov Med* 2010; 9: 253-60.
- Cuervo B, Rubio M, Sopena J, Domínguez JM, Vilar J, Morales M, et al. Hip osteoarthritis in dogs: a randomized study using mesenchymal stem cells from adipose tissue and plasma rich in growth factors. *Int J Mol Sci* 2014; 15(8):13437-60.
- Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of pain. *Pain* 2007; 131: 243-57.
- Curros-Criado MM, Herrero JF. The antinociceptive effect of systemic gabapentin is related to the type of sensitization-induced hyperalgesia. *J Neuroinflammation* 2007; 4: 15.
- Dhaka A, Uzzell V, Dubin AE, Mathur J, Petrus M, Bandell M, et al. TRPV1 is activated by both acidic and basic pH. *J Neurosci* 2009; 29:153-8.
- Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol* 2012; 52(1):6-17.
- Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal horn: state dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4<sup>th</sup> ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1999. p.65-78.
- Fajardo O, Meseguer V, Belmonte C and Viana F. TRPA1 channels Novel targets of 1,4-dihydropyridines. *Channels*, 2008; 2 (6):429-38.
- Fang X, Djouhri L, McMullan S, Berry C, Okuse K, Waxman SG, Lawson SN. TrkA is expressed in nociceptive neurons and influences electrophysiological properties via Nav1.8 expression in rapidly conducting nociceptors. *J Neurosci* 2005; 25: 4868-78.
- Ferreira J, da Silva GL, Calixto JB. Contribution of vanilloid receptors to the overt nociception induced by B2 kinin receptor activation in mice. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 787-94.
- Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4<sup>th</sup> ed. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 1999. p.309-30.
- Fields HL, Emson PC, Leigh BK, Gilbert RF, Iversen LL. Multiple opiate receptor sites on primary afferent fibres. *Nature* 1980; 284: 351-3.
- Franklin SP, Cook JL. Prospective trial of autologous conditioned plasma versus hyaluronan plus corticosteroid for elbow osteoarthritis in dogs. *Can Vet J* 2013; 54(9):881-4.

- Gawa NR, Bannon AW, Surapaneni S, Hovland DN Jr, Lehto SG, Gore A, Juan T, Deng H, Han B, Klionsky L, Kuang R, Le A, Tamir R, Wang J, Youngblood B, Zhu D, Norman MH, Magal E, Treanor JJ, Louis JC. The vanilloid receptor TRPV1 is tonically activated in vivo and involved in body temperature regulation. *J Neurosci* 2007; 27(13): 3366-74.
- Gawa NR, Treanor JJ, Garami A, Fang L, Surapaneni S, Akrami A, Alvarez F, Bak A, Darling M, Gore A, Jang GR, Kessler JP, Ni L, Norman MH, Palluconi G, Rose MJ, Salfi M, Tan E, Romanovsky AA, Banfield C, Davar G. Pharmacological blockade of the vanilloid receptor TRPV1 elicits marked hyperthermia in humans. *Pain* 2008; 136 (1-2):202-10.
- Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, Konemann M, Minniear J, Carroll BA, et al. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2012; 96(5):770-7.
- Chizh BA, O'Donnell MB, Napolitano A, Wang J, Brooke AC, Aylott MC, Bullman JN, Gray EJ, Lai RY, Williams PM, Appleby JM. The effects of the TRPV1 antagonist SB-705498 on TRPV1 receptor-mediated activity and inflammatory hyperalgesia in humans. *Pain* 2007; 132 (1-2): 132-41.
- Ghilardi JR, Rohrich H, Lindsay TH, Sevcik MA, Schwei MJ, Kubota K, et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci* 2005; 25: 3126-31.
- Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician* 2005; 8: 277-90.
- González N. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 112-8.
- Gottrup H, Juhl G, Kristensen AD, Lai R, Chizh BA, Brown J, Bach FW, Jensen TS. Chronic oral gabapentin reduces elements of central sensitization in human experimental hyperalgesia. *Anesthesiology* 2004; 101: 1400-8.
- Hansson E. Could chronic pain and spread of pain sensation be induced and maintained by glial activation? *Acta Physiol* 2006; 187: 321-7.
- Hefti FF, Rosenthal A, Walicke PA, Wyatt S, Vergara G, Shelton DL, Davies AM. Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 85-91.
- Hinman A, Chuang HH, Bautista DM, Julius D. TRP channel activation by reversible covalent modification. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 19564-8.
- Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neural signal transduction. *Annu Rev Biochem* 2003; 72: 609-42.

- Huang W, Rubinstein J, Prieto AR, Thang LV, Wang DH. Transient receptor potential vanilloid gene deletion exacerbates inflammation and atypical cardiac remodeling after myocardial infarction. *Hypertension* 2009; 53: 243-50.
- Hutchinson MR, Bland ST, Jhonson KW, Rice KC, Maier SF, Watkins LR. Opioid-induced glial activation: mechanism of activation and implications for opioid analgesia, dependence and reward. *Scientific World Journal* 2007; 7: 98-111.
- Impellizeri JA, Tetrick MA, Muir P. Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *J Am Vet Assoc* 2000; 216:1089-91.
- Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioids for pain. *Clin J Pain* 2002; 18: 3-11.
- Kajander KC, Giesler GJ Jr. Responses of neurons in the lateral cervical nucleus of the cat to noxious cutaneous stimulation. *J Neurophysiol* 1987; 57(6): 1686-1704.
- Kawamoto K, Aoki J, Tanaka A, Itakura A, Hosono H, Arai H, Kiso Y, Matsuda H. Nerve growth factor activates mast cells through the collaborative interaction with lysophosphatidylserine expressed on the membrane surface of activated platelets. *J Immunol* 2002; 168: 6412-9.
- Kehlet H, Dahl J. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
- Kim SR, Lee DY, Chung ES, Oh UT, Kim SU, Jin BK. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates cell death of mesencephalic dopaminergic neurons in vivo and in vitro. *J Neurosci* 2005; 25: 662-71.
- Kukanich B, Cohen R. Pharmacokinetics of oral gabapentin in Greyhound dogs. *The Vet J* 2011; 187(1): 133-5.
- Lamont LA. Multimodal pain management in veterinary medicine. *Vet Clin Small Anim* 2008; 38: 1173-86.
- Lascelles BD, Gaynor JS, Smith ES, Roe SC, Marcellin-Little DJ, Davidson G, et al. Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J Vet Intern Med* 2008; 22(1):53-9.
- Lascelles DX. Manejo del dolor crónico en pequeños animales: tratamiento multimodal. En: Otero PE. *Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004. p.137-148.
- Levine JD, Reichling DB. Peripheral mechanisms of inflammatory pain. In: Wall PD, Melzack R. *Textbook of pain*. 4<sup>th</sup> ed. Edinburg, UK: Churchill Livingstone; 1999. p.59-84.
- Lorenz ND, Comerford EJ, Iff I. Long-term use of gabapentin for musculoskeletal disease and trauma in three cats. *J Feline Med Surg* 2013; 15(6):507-12.

- Madrid R, Donovan-Rodríguez T, Meseguer V, Acosta MC, Belmonte C, Viana F. Contribution of TRPM8 Channels to Cold Transduction in Primary Sensory Neurons and Peripheral Nerve Terminals. *Journal Neurosci* 2006; 26(48):12512–25.
- Mälkiä A, Madrid R, Meseguer V, de la Peña E, Valero M, Belmonte C, Viana F. Bidirectional shifts of TRPM8 channel gating by temperature and chemical agents modulate the cold sensitivity of mammalian thermoreceptors. *J Physiol* 2007; 581(Pt.1):155–74.
- Manyanga T, Froese M, Zarychanski R, Abou-Setta A, Friesen C, Tennenhouse M, et al. Pain management with acupuncture in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med* 2014; 14:312.
- Marshall WG, Hazewinkel HA, Mullen D, De Meyer G, Baert K, Carmichael S. The effect of weight loss on lameness in obese dogs with osteoarthritis. *Vet Res Commun* 2010; 34(3):241-53.
- Mason P. Ventromedial medulla: pain modulation and beyond. *J Comp Neurol* 2005; 493: 2-8.
- Matthews EA, Dickerson, AH. A combination of gabapentin and morphine mediates enhanced inhibitory effects on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathy. *Anesthesiology* 2002; 96(3): 633-40.
- Melzack, R. Pain and the Neuromatrix in the Brain. *J Dent Educ* 2001; 65: 1378-82.
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Toelle T, Rice ASC. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Mar 17; 3:CD007938.
- Nagae M, Hiraga T, Yoneda T. Acidic microenvironment created by osteoclasts causes bone pain associated with tumor colonization. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 99-104.
- Neira F, Ortega JL. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 210-22.
- Neirinckx E, Vervaeck C, De Boever S, Remon JP, Gommeren K, Daminet S, et al. Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen. *Res Vet Sci* 2010; 89(1):113-9.
- Nicol GD, Vasko MR. Unraveling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: ON or OFF the Trks? *Mol Interv* 2007; 7: 26-41.
- Niiyama Y, Kawamata T, Yamamoto J, Omote K, Namiki A. Bone cancer increases transient receptor potential vanilloid subfamily 1 expression within distinct subpopulations of dorsal root ganglion neurons. *Neuroscience* 2007; 148: 560-72.
- Nilius B, Voets T. TRP channels: a TR(I)P through a world of multifunctional cation channels. *Pflugers Arch* 2005; 451: 1-10.

- Ostrom RS, Gregorian C, Drenan RM, Gabot K, Rana BK, Insel PA. Key role for constitutive cyclooxygenase-2 of MDCK cells in basal signaling and response to released ATP. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: 524-31.
- Owsianik G, Talavera K, Voets T, Nilius B. Permeation and selectivity of TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 685-717.
- Ramsey IS, Delling M, Clapham DE. An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol* 2006; 68: 619-47.
- Rosemberg J, Hrrell C, Ristic H. The effect of gabapentin on neuropathic pain. *Clin J Pain* 1997; 13:251-5.
- Salazar H, Jara-Oseguera A, Rosenbaum T. El canal TRPV1 como diana para tratar el dolor. *Rev Neurol* 2009; 48 (7): 357-64.
- Salazar V, Dewey CW, Schwark W, Badgley BL, Gleed RD, Horne W, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral pregabalin administration in normal dogs. *Vet Anaesth Analg* 2009; 36(6):574-80.
- Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, Bonventre JV, Woolf CJ. Interleukin -1beta-mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410: 471-5.
- Savides MC, Oehme FW, Nash SL, Leipold HW. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. *Toxicol Applic Pharmacol* 1984;74(1):26-34.
- Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy: a comparison between pre or post-operative administration. *Res Vet Sci* 2000; 69: 147-52.
- Steagall PV, Monteiro-Steagall BP. Multimodal analgesia for perioperative pain in three cats. *J Feline Med Surg* 2013; 15(8):737-43.
- Stein C, Schafer M, Machelska H. Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 2003; 9: 1003-8.
- Stein AT, Ufret-Vincenty CA, Hua L, Santana LF, Gordon SE. Phosphoinositide 3-kinase binds to TRPV1 and mediates NGF-stimulated TRPV1 trafficking to the plasma membrane. *J Gen Physiol* 2006; 128:509-22.
- Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1124-32.

- Suzuki, M. Role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the postoperative pain management. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22: 618-22.
- Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 159-212.
- Teixeira RC, Monteiro ER, Campagnol D, Coelho K, Berssan TF, Monteiro BS. Effects of tramadol alone, in combination with meloxicam or dipyron, on postoperative pain and the analgesic requirement in dogs undergoing unilateral mastectomy with or without ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2013; 40(6):641-9.
- Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 55: 377-91.
- Vandeweerd JM, Coisson C, Clegg P, Cambier C, Pierson A, Hontoir F, et al. Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2012; 26(3):448-56.
- Velásquez KT, Mohammad H, Sweitzer SM. Protein kinase C in pain: involvement of multiple isoforms. *Pharmacol Res* 2007; 55: 578-89.
- Verri WA Jr, Cunha TM, Parada CA, Poole S, Cunha FQ, Ferreira SH. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther* 2006; 112: 116-38.
- Vetter I, Wyse BD, Monteith GR, Roberts-Thomson SJ, Cabot PJ. The mu opioid agonist morphine modulates potentiation of capsaicin-evoked TRPV1 responses through a cyclic AMP-dependent protein kinase A pathway. *Mol Pain* 2006; 2: 22.
- Vettorato E, Corletto F. Gabapentin as part of multi-modal analgesia in two cats suffering multiple injuries. *Vet Anaesth Analg* 2011; 38(5):518-20.
- Wagner AE, Mich PM, Uhrig SR, Hellyer PW. Clinical evaluation of perioperative administration of gabapentin as an adjunct for postoperative analgesia in dogs undergoing amputation of a forelimb. *J Am Vet Med Assoc* 2010; 236(7):751-6.
- Wagner AE, Walton JA, Hellyer PW, Gaynor JS, Mama KR. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Assoc* 2002; 221: 72-5.
- Wang H, Ehnert C, Brenner GJ, Gaynor JS, Mama KR. Bradykinin and peripheral sensitization. *Biol Chem* 2006; 387: 11-4.
- Wang H, Wolff CJ. Pain TRPs. *Neuron* 2005; 46: 9-12.

- Watkins LR, Hutchinson MR, Jhonston IN, Maier SF. Glia: novel counter-regulators of opioide analgesia. *Trends Neurosci* 2005; 28: 661-9.
- Watkins LR, Hutchinson MR, Milligan ED, Maier SF. "Listening" and "talking" to neurons: implications of immune activation for pain control and increasing the efficacy of opioids. *Brain Res Rev* 2007; 56: 148-59.
- Willis WD Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev* 2007; 55: 297-313.
- Wolff CJ, American College of Physicians, American Physiological Society. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-51.
- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007; 55: 353-64.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-8.
- Xie W. Ion channels in pain transmission. *Int Anesthesiol Clin* 2007; 45: 107-120.
- Yang XR, Lin MJ, McIntosh LS, Sham JS. Functional expression of transient receptor potential melastatin- and vanilloid-related channels in pulmonary arterial and aortic smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L1267-76.
- Yoshimura M, Furue H. Mechanisms for the anti-nociceptive actions of descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci* 2006; 101: 107-17.

## 10. Términos de uso común en el estudio del dolor en animales

El lenguaje artificioso y la conducta adulatora rara vez acompañan a la virtud.

*Confucio*

### Introducción

Como en todas las áreas del conocimiento, una de las virtudes que debe tener el trabajo en torno al dolor en animales, es la utilización de una terminología que describa con brevedad y exactitud los fenómenos relacionados, directa o indirectamente, con el mismo. Esta condición garantiza el estudio, la discusión y la comunicación adecuados de los avances que ocurren continuamente en este importante tópico de la medicina veterinaria.

A continuación se definen, en orden alfabético, un conjunto de términos de uso común respecto del dolor en animales, los cuales aparecen a lo largo del desarrollo del texto.

### Glosario

**Actividad intrínseca:** Capacidad que tienen los fármacos de unirse a receptores, en los cuales producen cambios de conformación (apertura de canales iónicos, por ejemplo) que inducen efectos farmacológicos. Sinónimo: eficacia.

**Acupuntura:** Método terapéutico antiquísimo de la medicina alternativa, originario de China, consistente en insertar y manipular agujas de determinadas características en puntos de la piel, con el fin de mantener y restaurar la salud y el bienestar del paciente.

**Adenil ciclasa (AC):** Enzima liasa que hace parte de la cascada de señalización de la proteína G y permite la transmisión de señales químicas desde el exterior de la célula a su interior, a través de la membrana celular. Adenilil ciclasa o adenilato ciclasa.

**Aferente:** Fibra nerviosa o nervio que conduce impulsos de la periferia hacia el centro.

**Algesia:** Sensibilidad al dolor, consistente en la percepción de estímulos que activan el sistema aferente nociceptivo sin causar de ordinario daño tisular. Esta sensibilidad es la que se examina en la exploración neurológica.

**Alodinia:** Dolor de tipo neuropático desencadenado por un estímulo inocuo de tipo táctil, térmico o mecánico sobre una zona anatómica aparentemente sana.

**Analéptico (ca):** Que estimula o restablece las funciones orgánicas. Estimulante.

**Analgesia:** Ausencia de dolor en respuesta a un estímulo que generalmente produce dolor. Términos caídos en desuso: analgia, antalgia, anodinia.

**Analgesia multimodal:** Uso de múltiples drogas con diferentes acciones, las cuales actúan a diferentes niveles de las vías nociceptivas, para producir una mejor analgesia. Actualmente el concepto se ha ampliado utilizando, adicionalmente, el adjetivo “integral”, para hacer referencia a las estrategias analgésicas que combinan terapias farmacológicas con terapias no farmacológicas (analgesia multimodal integral).

**Analgesia preventiva:** Tratamiento analgésico administrado antes y durante el estímulo doloroso, dirigido a reducir la respuesta dolorosa inicial y posterior al estímulo.

**Anestesia:** Ausencia total o parcial de sensación ante cualquier estímulo sensitivo del sistema nervioso, por alteraciones morbosas, o producida artificialmente por la utilización de agentes anestésicos.

**Anestesia balanceada:** Técnica de anestesia general en la cual se combinan, tanto en la inducción como en el mantenimiento, anestésicos y analgésicos de uso inhalatorio e intravenoso, para aprovechar sus diferentes mecanismos de acción y conseguir los efectos deseados con las menores dosis posibles y los mínimos efectos adversos. Hoy también suele denominarse como anestesia multimodal.

**Anorexia:** Falta de apetito, desgano, inapetencia. Una de sus modalidades es la nerviosa. Términos caídos en desuso: aposicia, asitia, hipofagia.

**Antiagregante:** Que previene, disminuye o anula la agregación. Se usa frecuentemente en un sentido restringido, para referirse a la agregación plaquetaria.

**Antropomorfismo:** Atribución de las cualidades propias del ser humano a seres vivos diferentes al mismo, a objetos o a fenómenos naturales.

**Aparato branquial:** Conjunto de estructuras embrionarias de los mamíferos superiores constituidas por los arcos branquiales, las bolsas faríngeas, los surcos branquiales y las membranas branquiales. El adjetivo branquial se deriva de la palabra griega *branchia*, que significa branquia. Aunque los mamíferos no desarrollan branquias, poseen un aparato branquial ancestral.

**Ataxia:** Incoordinación del movimiento voluntario que no es debida a la pérdida de fuerza ni a alteraciones del tono muscular. Se describen dos tipos principales: la ataxia cerebelosa y la ataxia sensitiva. La cerebelosa se debe a daños del cerebelo o de sus conexiones aferentes o eferentes, y se distinguen dos variedades de ella: la ataxia del

tronco, relacionada con daños del vermis del cerebelo, y la ataxia de las extremidades o apendicular que obedece a lesiones en los hemisferios cerebelosos. La ataxia sensitiva se debe a la pérdida de la sensibilidad propioceptiva. Términos caídos en desuso: amiotaxia, distaxia.

**Axón:** Prolongación citoplasmática de la neurona que transmite el impulso nervioso desde el soma hasta otras neuronas o células efectoras. Cilindroeje.

**Bloqueo nervioso:** Interrupción de los impulsos de uno o más nervios. Bloqueo neural. Con frecuencia se abrevia como “bloqueo” cuando, por el contexto, se sobrentiende.

**Bradicinina:** Péptido de nueve aminoácidos mediador de la respuesta inflamatoria y de acción más lenta que la histamina. Bradiquinina.

**Bulbo raquídeo:** Parte más caudal del encéfalo que une la médula espinal al tronco del encéfalo y que se deriva del mielencéfalo. Médula oblongada.

**Capsaicina:** Analgésico obtenido de los ajíes picantes del género *Capsicum* que produce disminución de la sustancia P, por lo cual reduce la percepción sensorial dolorosa. Se administra por vía tópica y, en humanos, se usa para el tratamiento de la neuralgia postherpética y de la neuropatía diabética dolorosa. Fórmula química:  $C_{18}H_{27}NO_3$ .

**Catalepsia:** Estado caracterizado por la adopción y mantenimiento de posturas extravagantes e inadecuadas durante periodos prolongados de tiempo, causadas por la pérdida de la contractibilidad voluntaria y la sensibilidad. Los músculos no oponen resistencia, fenómeno denominado flexibilidad cérea, y mantienen la postura que se les induzca. En humanos se produce por alteraciones cerebrales graves y en el hipnotismo e histerismo. Estupor letárgico.

**Choque neurogénico:** Insuficiencia circulatoria originada en el sistema nervioso, caracterizada por caída brusca de la presión arterial y trastorno grave de la perfusión tisular, que puede derivar en daño multiorgánico irreversible. Choque neurógeno.

**Cinestesia:** Capacidad sensitiva de percibir la amplitud y el sentido del desplazamiento de una articulación. Sensibilidad cinestésica. Propriocepción. Sensibilidad muscular.

**Clono:** Contracción y relajación de uno o más músculos, con una sucesión rápida, involuntaria y repetida, que se observa en ciertos trastornos convulsivos y estados de espasticidad.

**Coagulación intravascular diseminada:** Síndrome ocasionado por la activación de la coagulación, con consumo de los factores V, VII, VIII, IX, X, protrombina, plaquetas y depósito de fibrina, que deriva en la presentación de hemorragias acompañadas de microtrombos en vasos de pequeño calibre. Es un cuadro adquirido, secundario a numerosos procesos, entre los cuales se destaca la sepsis.

**Conciencia:** Estado de vigilia o alerta que permite al cerebro percibir los estímulos ambientales. Acto psíquico por el que el sujeto se percibe a sí mismo y tiene conocimiento de sus actos y sus reflexiones.

**Conductancia:** Permeabilidad de la membrana celular de la neurona o de un canal iónico al paso de un ion. Es una medida eléctrica (unidades de amperio por voltio) que depende tanto de la permeabilidad de la membrana, como de las concentraciones iónicas de la disolución.

**Cordón:** Estructura anatómica larga y redondeada, constituida por un conjunto de elementos dispuestos longitudinalmente. El término funículo es utilizado como sinónimo. En anatomía veterinaria se utiliza para referirse a los cordones dorsales, ventrales y laterales que forman los pasajes axonales ubicados en la sustancia blanca.

**Corea:** Movimiento involuntario brusco, breve, amplio e irregular que predomina especialmente en la cara, la cabeza y las extremidades. Tiene diversos orígenes e involucra a los núcleos de la base. En la antigüedad se le denominó baile o danza de San Vito. También es muy conocida en humanos la corea de Huntington, afección degenerativa del SNC transmitida por herencia autosómica dominante, en la cual, además de los signos de corea, se presentan otros movimientos anormales y alteraciones de la conducta y la personalidad.

**Coreiformes:** Semejante a la corea. También se acepta el término coreico. Ver corea.

**Cuerno de la médula espinal:** Prolongaciones de la materia gris en el seno de la blanca. En los animales se pueden diferenciar los dorsales, los ventrales y los laterales.

**Dendrita:** Prolongación citoplasmática ramificada de una célula nerviosa.

**Depresión:** Disminución de la actividad vital en parte o en la totalidad de un órgano. Depresión psíquica, estado depresivo.

**Dermatoma:** Zona de la piel inervada por fibras nerviosas aferentes dependientes de una sola raíz espinal posterior. Área dermatómica, zona dermatómica.

**Disestesia:** Alteración de la sensibilidad en general. Trastorno de un sentido, especialmente el tacto.

**Disforia:** Inquietud, malestar. Estado de ánimo desagradable, generalmente de tristeza, ansiedad o irritabilidad. Opuesto a euforia.

**Distrés:** Según *Zúñiga y Manteca (2001)*, el distrés se puede entender como un estado de angustia o estrés intenso, en el cual el animal tiene que realizar un esfuerzo sustancial, o desarrollar respuestas adaptativas extremas ante cambios que se producen en su ambiente.

**Dolor:** Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial y transmitida al cerebro por los nervios sensitivos.

**Dolor agudo:** Dolor de aparición reciente, normalmente de tipo nociceptivo, que sirve de síntoma de alarma a muchos procesos patológicos. Frecuentemente es de aparición súbita y de moderada o gran intensidad.

**Dolor crónico:** Dolor que dura varias semanas o meses y persiste más allá del curso habitual de una lesión o enfermedad. Se aplica al dolor residual de una enfermedad o lesión que se ha curado y que queda como secuela.

**Dolor espontáneo:** El que ocurre sin causa aparente.

**Dolor de miembro fantasma:** Dolor de una estructura anatómica ausente, luego de su remoción por cirugía o trauma.

**Dolor fisiológico:** Dolor que actúa como un mecanismo protector y que incita al individuo a alejarse de la causa del daño potencial del tejido, o a evitar movimiento o contacto durante la fase de reparación del mismo.

**Dolor neuropático:** Dolor debido a una lesión del sistema nervioso periférico o central.

**Dolor nociceptivo:** Dolor fisiológico atribuido a la activación de los nociceptores.

**Dolor patológico:** Dolor caracterizado por una respuesta exagerada que supera la utilidad protectora, asociado frecuentemente con la lesión al tejido que ocurre en la cirugía o en el trauma.

**Dolor referido:** Dolor que se percibe en una zona anatómica distante de su foco de origen. Se atribuye fisiopatológicamente a la convergencia, en la médula espinal, de estímulos procedentes de diferentes dermatomas, por lo que el dolor procedente de uno se transmite a otro. Dolor heterotópico, dolor reflejo.

**Dolor visceral:** Dolor ocasionado por estimulación de terminales nerviosas en las vísceras, de forma característica en respuesta a la distensión o estiramiento de la pared, más que a otro tipo de estímulo (inflamación, corte, raspado). El dolor también es referido a otras áreas (flanco, hombro, pared abdominal).

**Efecto de primer paso:** Metabolización parcial de un fármaco absorbido en el tubo digestivo, tras su paso por el intestino y el hígado, antes de alcanzar la circulación sistémica. En sentido más restringido se refiere exclusivamente al efecto de primer paso hepático. Como sinónimo se utiliza la expresión: *metabolismo de primer paso*.

**Eferente:** Fibra nerviosa o nervio que conduce impulsos en sentido centrífugo, es decir, del centro a la periferia.

**Encefalina:** Neurotransmisor endógeno del tejido cerebral que actúa en diferentes zonas del sistema nervioso relacionadas con el dolor.

**Encéfalo:** Porción del sistema nervioso central contenida en la cavidad craneal, constituida por las estructuras derivadas del prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo: tronco encefálico, cerebro y cerebelo.

**Epicrítico:** Se aplica a la sensibilidad cutánea capaz de discriminar con gran precisión los estímulos táctiles y térmicos, lo mismo que su localización topográfica. Por contraposición se utiliza el término protopático.

**Estímulo nocivo:** Estímulo dañino para el tejido corporal.

**Estrés:** Tensión y sobreestimulación psíquica o somática que prepara al individuo para la acción, la lucha o la huida y que, prolongadas en el tiempo, ponen en marcha el síndrome general de adaptación.

**Estresor:** Estresante, que produce estrés.

**Estupor:** Estado de inconciencia parcial, entre la obnubilación y el coma, en el que el paciente no abre los ojos a la voz pero sí al dolor, al cual responde con maniobras simples de defensa o retirada. Asombro intenso que impide reaccionar. Se recomienda precaución con este término, pues es usado con significados muy distintos.

**Etología:** Disciplina científica que estudia el comportamiento de los animales. Término acuñado por J.S. Mill en 1843.

**Euforia:** Sensación exagerada de bienestar que se manifiesta como una alegría intensa.

**Eutanasia:** Muerte de un paciente muy enfermo, en fase terminal o con sufrimientos insoportables, derivada de un acto directo o indirecto para acelerar su fin, o de la omisión de las medidas terapéuticas para prolongar su vida. Muerte dulce, sin dolor.

**Formación reticular:** Malla compleja de neuronas y fibras que se extiende desde la región inferior del bulbo raquídeo hasta la parte superior del tronco encefálico, relacionada con los mecanismos del ciclo sueño y vigilia.

**Gabaérgico(a):** Neurona o fibra nerviosa que libera ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Receptor u otra molécula activada por el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA). Sustancia química que tiene efectos semejantes a los de este ácido. También se usa el término "gabérgico". La forma "GABAérgico", derivada del inglés, es incorrecta en español.

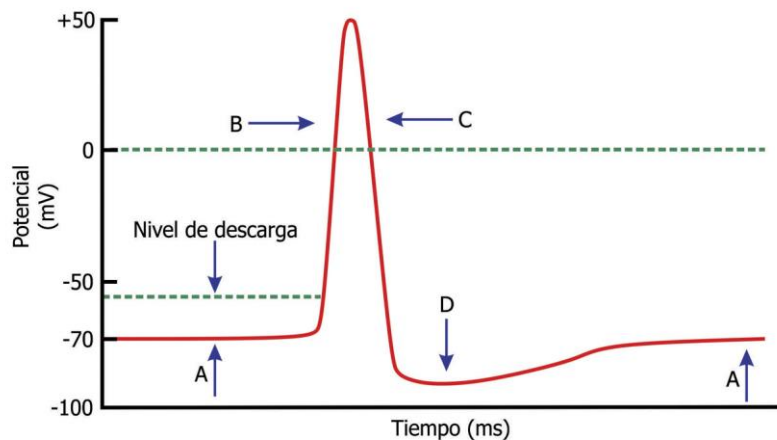
**Ganglio nervioso:** Agrupación de cientos o millares de cuerpos neuronales situada por fuera del sistema nervioso central y en el trayecto de los nervios periféricos. Excepcionalmente se aplica a ciertas agrupaciones neuronales situadas en el sistema nervioso central, como es el caso de los ganglios basales. Ganglio neural, neuroganglio.

**Hematorraquis:** Hemorragia intrarraquídea procedente de los senos del raquis o de las meninges. Hematomielia.

**Hiperalgesia:** Aumento anormal de la sensibilidad al dolor. Respuesta incrementada a un estímulo doloroso.

**Hiperpatía:** Síndrome doloroso caracterizado por una reacción incrementada a un estímulo, especialmente si éste es repetitivo. Respuesta exagerada a un estímulo doloroso, con persistencia de la sensación dolorosa después de que el estímulo haya cesado.

**Hiperpolarización:** Aumento en el valor negativo del potencial de membrana en reposo. Por ejemplo, cuando este potencial pasa de -65 a -75 mV. Dicho de otra forma, la porción interna de la membrana celular de la neurona se torna más electronegativa (Fig.37).



**Figura 37.** Potencial de acción con sus diferentes fases. Al nivel de descarga también se le llama “punto umbral”, pues corresponde al mínimo cambio eléctrico que debe ocurrir para que se inicie el potencial de acción. La letra A, señala el “potencial de membrana en reposo”, antes de que la neurona sea estimulada. La letra B, señala la porción ascendente del potencial de acción, correspondiente a la entrada de sodio a la neurona y su consecuente despolarización. La letra C, señala la porción del potencial de acción correspondiente a la salida de potasio desde la neurona, y su consecuente repolarización. La letra D, señala la porción del potencial de acción, correspondiente a la hiperpolarización, producida por una salida excesiva de potasio desde la neurona.

**Homeostasia:** Tendencia de los organismos vivos a mantener los sistemas fisiológicos en estado de equilibrio. Homeostasis. Este término fue introducido por el fisiólogo estadounidense Walter Bradford Cannon (1871-1945) en 1929.

**Homotípico:** Del mismo tipo o forma, correspondiente al otro de dos órganos o partes pares.

**Homotipo:** Cualquier parte u órgano de la misma estructura o función que otro.

**Índice terapéutico:** Indicador de seguridad farmacológica que mide la relación entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica de un medicamento. Se expresa numéricamente como el cociente entre la dosis de un medicamento que causa la muerte (DL) o un efecto tóxico (DT), en una proporción determinada de una muestra, y la dosis que causa el efecto terapéutico deseado (DE) en la misma o mayor proporción de la muestra de referencia; por lo general se expresa como  $DT_{50}/DE_{50}$ . Para un fármaco dado, el índice terapéutico no es un concepto absoluto sino variable en función del efecto tóxico.

**Interleucina:** Traducción del término inglés interleukin, acuñado en 1979 en el Second International Lymphokine Workshop. Cada una de las citocinas multifuncionales que actúan como señales intercelulares. Son sintetizadas por células del sistema inmunitario: linfocitos, monocitos y macrófagos, y actúan mayoritariamente sobre células de este mismo sistema. También se usa el término interleuquina.

**Intratecal:** Dícese de la aplicación que se hace en el interior de una teca o vaina de un órgano (ver el término teca).

**Ipsilateral:** Del mismo lado o relacionado con él. Situado u originado en el mismo lado. Son sinónimos los términos homolateral e isolateral.

**Mesencéfalo:** Parte del tronco encefálico derivada de la vesícula intermedia del tubo nervioso embrionario, situada entre la protuberancia y el diencéfalo, y rodeada por la sustancia gris periacueductal. De dorsal a ventral, está conformado por los colículos superiores e inferiores; en posición intermedia, el tegmento que contiene núcleos y haces de fibras (sustancia nigra, núcleo rojo y núcleos de los nervios oculomotor y troclear); y, en posición ventral, los pedúnculos cerebrales que constituyen su porción basilar. Recibe también los nombres de cerebro medio y encéfalo medio.

**Mecanorreceptor:** Receptor sensorial que detecta estímulos mecánicos como tacto, presión, aceleración y vibración, y los transforma para su procesamiento por las estructuras neuronales.

**Médula espinal:** Parte del sistema nervioso central situada dentro del conducto raquídeo, que se extiende desde el agujero occipital hasta la vértebra lumbar correspondiente, según la especie.

**Mioclono:** Contracción clónica brusca e involuntaria de un músculo o grupo de músculos. Puede ser un fenómeno fisiológico u obedecer a una lesión del sistema nervioso central. Se usa también el término mioclonía.

**Neuralgia:** Dolor en la distribución de uno o varios nervios.

**Neuritis:** Inflamación de uno o más nervios.

**Neuroléptico:** Que afecta al sistema nervioso.

**Neuroleptoanalgesia:** Analgesia que se obtiene cuando se suministran en combinación un neuroléptico y un analgésico potente.

**Neuropatía:** Alteración de la función o cambio patológico en un nervio. Esta puede involucrar un nervio (mononeuropatía) o varios nervios (mononeuropatía múltiple), o puede ser difusa y bilateral (polineuropatía).

**Neuroplasticidad:** Capacidad del sistema nervioso para cambiarse o moldearse dependiendo del ambiente o de los procesos biológicos que son responsables de las sensaciones dolorosas. Se utiliza en estudios para determinar la intensidad del dolor y en el diseño de protocolos de tratamiento.

**Nocicepción:** Recepción, conducción y procesamiento en el sistema nervioso central, de las señales nerviosas generadas por la estimulación de los nociceptores. Proceso fisiológico que deriva en la percepción del dolor.

**Nociceptivo:** Que recibe estímulos dolorosos y es capaz de responder a ellos.

**Nociceptor:** Terminación nerviosa o neurona receptora de estímulos ofensivos o de dolor. Receptor de dolor. Receptor nociceptivo.

**Noxa:** Agente nocivo o pernicioso.

**Nutracéutico(a):** Se aplica a un producto alimenticio que combina propiedades nutritivas y propiedades específicas beneficiosas para la salud.

**Opiáceo:** Que contiene opio, derivado de opio, parecido al opio o de actividad semejante a la del opio. Opioide.

**Opistótonos:** Postura anormal del cuerpo que incluye extensión del cuello y del tronco, producida por un espasmo muscular tónico que puede tener diferentes causas, entre ellas el tétanos, algunas meningitis agudas, estados de descerebración, distonías agudas por neurolépticos e intoxicaciones por estricnina.

**Parálisis:** Privación del movimiento en una o más partes del cuerpo, por pérdida de la capacidad de contracción en los músculos.

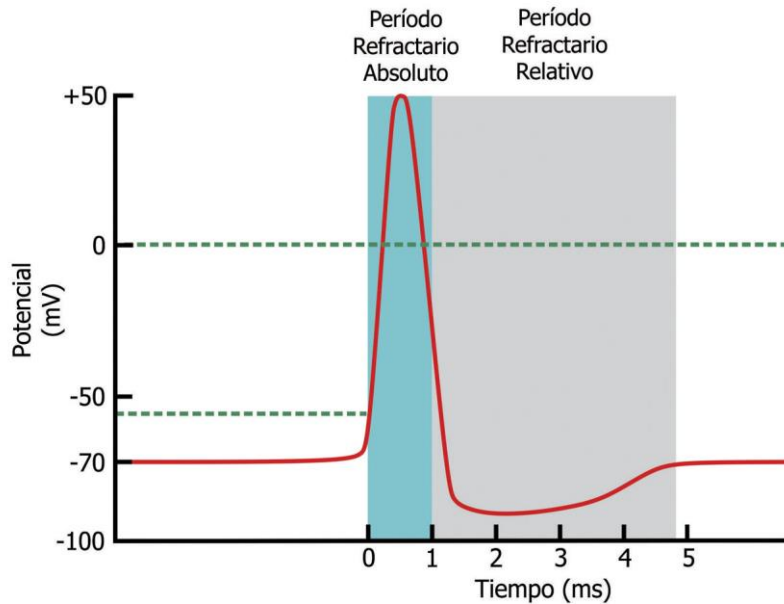
**Parestesia:** Sensación cutánea anormal no claramente dolorosa, pero de carácter desagradable, como picazón, hormigueo, adormecimiento, quemazón o calambre, que se percibe espontáneamente o tras un estímulo sobre la piel.

**Paroxismo:** Exacerbación brusca de una enfermedad.

**Pedúnculo cerebral:** Cada uno de los cordones blancos situados delante de la protuberancia anular, que conectan el bulbo con los hemisferios cerebrales.

**Plexo:** Red formada por el entrecruzamiento de estructuras anatómicas de forma alargada o filamentosas, como nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos.

**Potencia:** Actividad de un fármaco agonista por unidad de peso. Se puede representar como la concentración que se requiere para producir el efecto máximo en la curva de concentración y efecto, en el eje de abscisa. Se utiliza para comparar agonistas y es tanto mayor cuanto menor sea la concentración mencionada. Está condicionada por la vía de administración y las variables farmacocinéticas.



**Figura 38.** Períodos refractarios absoluto y relativo. Durante la fase de periodo refractario absoluto la neurona no responde a nuevos estímulos, independientemente de la intensidad de los mismos. Este fenómeno explica por qué en las gráficas que relacionan la intensidad de un estímulo con la frecuencia de potenciales de acción (Fig.12) se forma una meseta que corresponde al máximo número de potenciales de acción que la fibra nerviosa puede disparar en la unidad de tiempo. El código de frecuencia es el determinante de la intensidad de los estímulos, tanto inocuos como nocivos.

**Propiocepción:** Conciencia de la postura, el movimiento y los cambios en el equilibrio del cuerpo. Propiocepción, propiocepción, sensibilidad propioceptiva.

**Protopático:** Término aplicado a la sensibilidad cutánea poco precisa que no permite determinar la procedencia topográfica de los estímulos táctiles o térmicos. Se utiliza en oposición a epicrítico.

**Prurito:** Sensación experimentada en la piel, las mucosas y la córnea que produce deseo de rascarse.

**Ptois:** Caída, prolapso o descenso de un órgano. Cuando no lleva calificativo acompañante, hace referencia siempre a la blefaroptosis o ptois palpebral.

**Racémica (o):** Adjetivo aplicado a una mezcla que contiene dos enantiómeros ópticamente activos de una sustancia, pero en igual proporción, con lo cual la mezcla resultante es ópticamente inactiva.

**Receptor metabotrópico:** Receptor postsináptico que activa los segundos mensajeros intracelulares, para regular de forma indirecta los canales iónicos o producir reacciones metabólicas. A esta clase pertenecen los receptores acoplados a proteínas G y aquellos que muestran actividad enzimática.

**Receptor ionotrópico:** Canal iónico activado por ligando, conformado por diferentes subunidades proteicas con dominios extracelulares a los cuales se une dicho ligando.

**Sedación:** Técnica mediante la cual se administra uno o más fármacos para producir depresión del sistema nervioso central, mediada a través de la corteza cerebral, sin pérdida de la conciencia ni anulación de los reflejos.

**Sedativo:** De la sedación o relacionado con ella. Sedante.

**Sinapsis:** Unión intercelular especializada para la transmisión química, a través de la hendidura sináptica, de la información de una neurona a otra o a una célula efectora muscular o glandular.

**Síndrome de Horner:** Síndrome caracterizado por ptosis palpebral, prolapso de la membrana nictitante, miosis y enoftalmia. Es producido generalmente por una lesión de las fibras preganglionares del simpático homolateral, que descienden por la región cervical y atraviesan el plexo braquial, pero también puede generarse por lesión de las fibras postganglionares o de las que descienden desde el hipotálamo hacia la médula torácica rostral para controlar las neuronas preganglionares.

**Síndrome general de adaptación:** Conjunto de reacciones fisiológicas, especialmente de tipo neuroendocrino e inmunitario, que el organismo pone en marcha como respuesta ante un estrés somático o psíquico. Se divide en tres fases: 1) Alarma: mediante liberación de catecolaminas y cortisol. 2) Resistencia: llamada también “fase de emergencia”, en la cual el organismo trata de ajustar la intensidad de la respuesta a las características del estrés. 3) Agotamiento: en la que aparecen lesiones orgánicas y deterioro progresivo de la homeostasis. Hans Selye (1907-1982), fisiólogo y médico austriaco nacionalizado canadiense, fue el primero en describir este síndrome en 1936, por lo cual a veces se le denomina como “Síndrome de Selye”. En la respuesta adaptativa al estrés descrita por Selye, en la cual se destacan los glucocorticoides, incluyó el crecimiento de las glándulas suprarrenales, la disminución de la masa de los órganos linfoides, la involución del timo y la presencia de úlceras gastrointestinales. Para Selye, la ausencia completa de estrés conlleva a la muerte.

**Somatotopía:** Organización topográfica de las diferentes regiones y unidades corporales a lo largo del trayecto y las estaciones de las vías somatosensoriales, desde los receptores periféricos a las cortezas cerebral y cerebelosa. Algunos autores incluyen también en la somatotopía, todos los eslabones de las vías motoras, desde las cortezas cerebral y cerebelosa hasta la musculatura.

**Sufrimiento:** Sensación de malestar, con repercusión afectiva, que acompaña a un daño físico o psíquico, a un dolor, a una enfermedad o a un contratiempo.

**Tálamo:** Estructura diencefálica par y simétrica, que se extiende en sentido dorsal, lateral y posterior al hipotálamo. Es una estación de relevo de información de las vías sensoriales en su paso hacia la corteza cerebral, pero además participa en el procesamiento de información de las cortezas asociativas y en los mecanismos que regulan los estados de conciencia, entre otros.

**Taquicinina:** Cada uno de los polipéptidos pertenecientes a una familia ampliamente distribuida en los tejidos de vertebrados e invertebrados, que tienen en común cuatro de los cinco aminoácidos terminales. En mamíferos, esta familia está constituida por la neurocinina A (NKA), la neurocinina B (NKB), el neuropéptido K (NPK), el neuropéptido y (NPY) y la sustancia P (SP). Producen hipotensión, contracción de las fibras musculares lisas del intestino y vejiga, estimulan las secreciones lacrimales y salivales, y afectan el sistema nervioso. El nombre taquicinina se acuñó en oposición a bradicinina, dado que estas sustancias producen una respuesta contráctil rápida del músculo liso intestinal. También se usa el término taquiquinina.

**Teca:** Envoltura, cubierta o vaina cerrada de un órgano, una estructura o una célula, a modo de caja o urna.

**Temblor:** Acción o efecto de temblar. En algunas publicaciones se utiliza el término tremor como sinónimo, aunque no es recomendable por ser un anglicismo.

**Terapia:** Tratamiento.

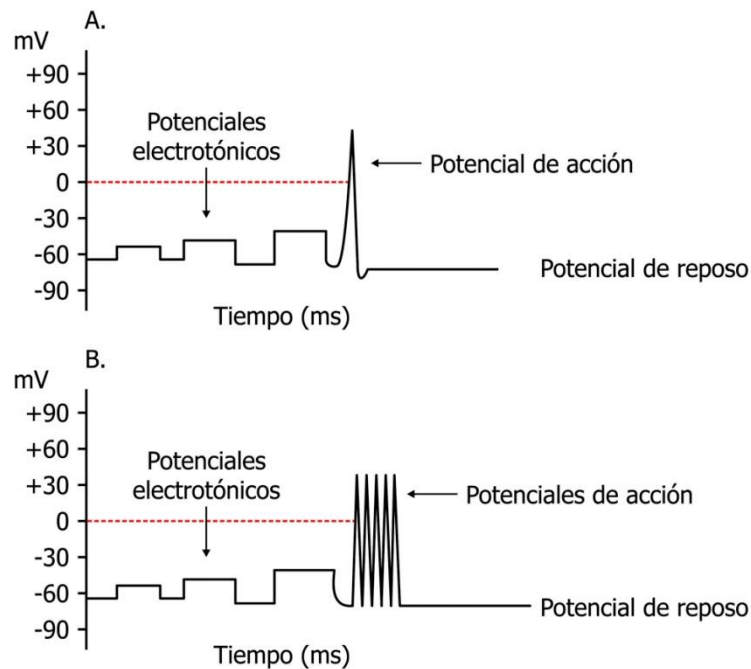
**Termoalgésico(a):** Referido a la temperatura y el dolor. Termalgésico(a).

**Tolerancia:** Disminución gradual del efecto de un fármaco o de una sustancia tóxica tras la administración repetida del mismo o la misma, respectivamente.

**Tratamiento:** Conjunto de medidas médicas, farmacológicas, quirúrgicas, físicas o de otro tipo encaminadas a curar o aliviar las enfermedades.

**Tren de potenciales de acción:** Conjunto de potenciales de acción consecutivos (Fig.39).

## Tren de potenciales de acción



**Figura 39.** A. Registro gráfico de un potencial de acción. B. Gráfico que describe un tren de potenciales de acción.

**Tronco encefálico:** Porción del encéfalo que queda después de separados los hemisferios cerebrales y el cerebelo. De craneal a caudal, está conformado por el mesencéfalo, el puente y el bulbo raquídeo (médula oblongada). También se conoce como tallo cerebral.

**Umbral de dolor:** La menor experiencia de dolor que un paciente puede reconocer.

**Vegetativo(a):** De las funciones vitales básicas inconscientes o relacionadas con ellas.

## Referencias

Cabezas MA. Terminología del dolor y clasificación. En: Cabezas MA. Manejo práctico del dolor en pequeños animales. Barcelona, España: Multimédica ediciones veterinarias; 2015. p.1-7.

Cadavid AM. Taxonomía. En: Cadavid AM, Estupiñán JR, Vargas JJ, eds. Dolor y cuidados paliativos. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas CIB; 2005. p.5-7.

Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2012.

- Gaynor JS. Definitions of Terms Describing Pain. En: Gaynor JS, Muir WW 3<sup>rd</sup>. Handbook of Veterinary Pain Management. 2<sup>th</sup> ed. Missouri, USA: Mosby– Elsevier; 2009. p.2-12.
- Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn JE, Robertson SA. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. J Am Anim Hosp Assoc 2007; 43:235-48.
- IASP Taxonomy. Pain terms [Internet].USA: IASP [cited 2016, apr 24]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2<sup>th</sup> ed. Seattle, USA: International Association for the Study of Pain (IASP); 1994.
- Otero PE. Glosario. En: Otero PE. Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica Editorial; 2004. p.283-4.
- Squire LR et al (eds.). Fundamental Neuroscience, 3<sup>rd</sup> ed. USA: Academic Press; 2008.
- Stedman TL. Diccionario de ciencias médicas bilingüe. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 2001.
- Thomson C, Hahn C. Veterinary Neuroanatomy. A clinical approach. USA: Saunders Elsevier; 2012.
- Zúñiga JM, Manteca X. Conducta, estrés y bienestar animal. En: Zúñiga JM, Tur Marí JA, Milocco SN, Piñeiro R. Ciencia y tecnología en protección y experimentación animal. Madrid, España: McGraw-Hill; 2001. p.83-108.

## Lista de abreviaturas

Abreviatura	Español	Inglés
5-HT	5-hidroxitriptamina / serotonina Forma: 5-HT <sub>3</sub>	5-hydroxytryptamine / Serotonin
α-MSH	Hormona estimulante de los melanocitos- α	α-melanocyte-stimulating hormone
αCGRP	Péptido relacionado con el gen α- calcitonina	α-calcitonin gene-related peptide
βCGRP	Péptido relacionado con el gen β- calcitonina	β-calcitonin gene-related peptide
AC	Adenil ciclasa	Adenyl cyclase
ACh	Acetilcolina	Acetylcholine
ACTH	Adrenocorticotrofina / hormona estimulante de la corteza adrenal	Adrenocorticotropic hormone
ADH	Hormona antidiurética o vasopresina	Antidiuretic hormone
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos	Non-steroidal anti-inflammatory – NSAID
AMPA	(Receptor) α-amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazol propionato	A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptors
AMPA/KAI	(receptor ácido) α-amino-3-hidroxi-5- metil-4-isoxazol propiónico/Kainato	A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptors / Kainate
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico	Adenosine monophosphate cyclic
AP-1	Complejo activador de proteína 1	Activator protein-1 complex
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero	Messenger ribonucleic acid
ASIC	Canal iónico sensible o detector de ácido	Acid-sensitive ionic channel
ASIC3	Canal iónico sensible al ácido 3	Acid-sensing ion channel 3
ATP	Trifosfato de adenosina	Adenosine triphosphate
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro	Brain-derived neurotrophic factor
c-fos	Factor de transcripción c-fos	Transcription factor c-fos
c-jun	Factor de transcripción c-jun	Transcription factor c-jun
CaMKII	Cinasa dependiente de Ca <sup>++</sup> - calmodulina tipo II	Calmodulin-dependent protein kinase II
CAM	Concentración alveolar mínima	Mínimum alveolar concentration –MAC
CID	Coagulación intravascular diseminada	Intravascular disseminated coagulation –IDC
CCC	Colecistocinina	Cholecystokinin
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina	Calcitonin gene-related peptide
CRH	Hormona liberadora de corticotropina	Corticotropin-releasing hormone
COX	Ciclooxigenasa	Cyclooxygenase
COX-1	Ciclooxigenasa 1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Ciclooxigenasa 2	Cyclooxygenase-2

Abreviatura	Español	Inglés
COX-3	Ciclooxigenasa 3	Cyclooxygenase-3
CRH	Hormona liberadora de corticotropina	Corticotropin-releasing hormone
CYP17	Enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa	17 $\alpha$ -hydroxylase enzyme
DAAA	Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos	Aromatic L-amino acid decarboxylase – AADC
DAG	Diacilglicerol	Diacylglycerol –dg
DOPA	Dihidroxifenilalanina	Dihydroxyphenylalanine
ECA	Enzima convertidora de angiotensina	Angiotensin–converting enzyme –ace
EP1 a EP4	Receptores de prostaglandina	Prostaglandin e receptors
FNMT	Feniletanolamina-N-metiltransferasa	Phenylethanolamine N-methyltransferase – PNMT
FSH	Hormona folículo estimulante	Follicle-stimulating hormone
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico	$\gamma$ -amino butyric acid
GABA <sub>A</sub>	Receptores ionotrópicos GABA	Ionotropic GABA receptors
GABA <sub>B</sub>	Receptores metabotrópicos. Formas: GABA <sub>B</sub> R1, GABA <sub>B</sub> R2	Metabotropic gaba receptors
GABA <sub>C</sub>	Receptores ionotrópicos	Ionotropic gaba receptors
GC	Guanilil ciclasa	Guanylyl cyclase
GCMPS	Escala de dolor de medida compuesta de Glasgow	Glasgow composite measure of pain scale
GH	Hormona del crecimiento	Growth hormone
GMPc	Monofosfato de guanosina cíclica	Cyclic guanosine monophosphate –cgmp
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina	Gonadotropin-releasing hormone
HCl	Ácido clorhídrico	Hydrochloric acid
HCO <sub>3</sub>	Bicarbonato de sodio	Sodium bicarbonate
HPETE	Ácido hidroperoxieicosatetraenoico. Formas: 5- HPETE, 12-HPETE, 15-HPETE	Hydroperoxyeicosatetraenoic acid
HT	Receptores de serotonina. Formas: HT <sub>1</sub> A HT <sub>7</sub>	Serotonin receptors
IL-1	Interleucina-1 / interleuquina-1 (glucoproteína). Formas: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$	Interleukin-1
IL-1R <sub>1</sub>	Interleucina-1 receptor 1	Interleukin-1 receptor 1
IL-1R <sub>2</sub>	Interleucina-1 receptor 2	Interleukin-1 receptor 2
IL-6	Interleucina-6 / interleuquina-6	Interleukin-6
IL-6R $\alpha$	Interleucina-6 Receptor $\alpha$	Interleukin-6 Receptor $\alpha$
IM	(Vía) Intramuscular	
IV	(Vía) Intravenosa	
INF- $\alpha$	Interferón $\alpha$ (Proteína)	Interferon $\alpha$
IP	Inositol / Vitamina Bh	Inositol
IP <sub>3</sub>	Inositol 1,4,5-trifosfato	Inositol-1,4,5-trisphosphate
KAI	Kainato	Kainate
LC	Locus cerúleo	<i>Locus coeruleus</i>

Abreviatura	Español	Inglés
LH	Hormona luteinizante	Luteinizing hormone
LOX	Lipooxigenasa. 3 miembros de la familia de enzimas: LOX-5, LOX-12, LOX-15	Lipoxygenase. 3 members of enzyme family: LOX-5, LOX-12 and LOX-15
LT	Leucotrieno Formas: LTA <sub>4</sub> , LTB <sub>4</sub> , LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>	Leukotriene
MAC	Concentración Alveolar Mínima	Minimum alveolar concentration
MAO	Monoamina oxidasa	Monoamine oxidase
mGluR	Receptor metabotrópico de glutamato	Metabotropic glutamate receptor
MRV	Médula oblonga rostroventral	Rostral ventromedial medulla
Nav1.7 Nav1.8 Nav1.9	Isoformas de canales de sodio operados por voltaje, que cumplen funciones específicas en la nocicepción	Voltage-gated sodium ion channels
NF $\kappa$ B	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated b cells
NGF	Factor de crecimiento nervioso	Nerve growth factor
NK	Neurocinina Subtipos: NKA (Sustancia K), NKB	Neurokinin
NK1 NK2 NK3	Receptores de neurocinina	Neurokinin receptors
NMDA	Receptor ácido N-metil-D-aspartico	N-methyl-D-aspartate receptor
NO	Óxido nítrico	Nitric oxide
NOS	Sintetasa de óxido nítrico	Nitric oxide synthase
NOS I / nNOS	Sintetasa de óxido nítrico neuronal	Neuronal nitric oxide synthase
NOS II / iNOSi	Sintetasa de óxido nítrico inducible	Inducible nitric oxide synthase
NOS III / eNOS	Sintetasa de óxido nítrico endotelial	Endothelial nitric oxide synthase
NPK	Neuropéptido K	Neuropeptide K
NP $\gamma$	Neuropéptido $\gamma$	Neuropeptide $\gamma$
NRS	Escala de calificación numérica	Numerical rating scale
OP1 / DOR	Unión a receptores delta	Delta opioid receptors
OP2 / KOR	Receptores opioides kappa	Kappa opioid receptors
OP3 / MOR	Receptores opioides mu	Mu opioid receptors
ORL1	Receptor opioide ligando 1	Opioid receptor like-1
P2	Receptor purinérgico	Purinergic receptor
P2X	Receptor ionotrópico P2X	Ionotropic P2X receptor
P2Y	Receptor metabotrópico P2Y	Metabotropic P2Y receptor
PaO <sub>2</sub>	Presión parcial de oxígeno en la sangre arterial	Partial pressure of oxygen
PaCO <sub>2</sub>	Presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial	Partial pressure of carbon dioxide
PG	Prostaglandina	Prostaglandin
PGD <sub>2</sub>	Prostaglandina ligada a receptores PTGDR y CRTH2	Prostaglandin binds to the receptors PTGDR and CRTH2
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub> (dinoprostona)	Prostaglandin E <sub>2</sub>

Abreviatura	Español	Inglés
PGF <sub>2</sub> α	Prostaglandina F <sub>2</sub> α (dinoprost)	Prostaglandin f <sub>2</sub> α
PGG <sub>2</sub>	Prostaglandina G <sub>2</sub>	Prostaglandin G <sub>2</sub>
PGH <sub>2</sub>	Prostaglandina H <sub>2</sub>	Prostaglandin H <sub>2</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandina I <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
PIP <sub>2</sub>	Fosfatidil inositol 4,5-bisfosfato	Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
PIV	Péptido intestinal vasoactivo	Vasoactive intestinal peptide–vip
PK	Proteína cinasa	Protein kinase
PKA	Proteína cinasa A	Protein kinase A
pKa	Constante de disociación ácida	Acid dissociation constant
PKC	Proteína cinasa C	Protein kinase C
PKG	Proteína cinasa G	Protein kinase G
PLA	Fosfolipasa	Phospholipase
PLA <sub>2</sub>	Fosfolipasa A <sub>2</sub>	Phospholipase A <sub>2</sub>
PLC	Fosfolipasa C	Phospholipase C
PMN	Leucocitos polimorfonucleados	Polymorphonuclear leukocytes
PPSE	Potencial postsináptico excitatorio	Excitatory postsynaptic potential –epsp
PPSI	Potencial postsináptico inhibitorio	Inhibitory postsynaptic potential –ipsp
PRL	Prolactina	Prolactin
QX-314	Derivado cuaternario de la lidocaina	Quaternary lidocaine derivative
RAMP1	Proteína modificadora de la actividad de receptor	Receptor activity modifying protein 1
SARA	Sistema activador reticular ascendente	Ascending reticular activating system –aras
SC	(Vía) Subcutánea	
SDS	Escala descriptiva simple	Simple descriptive scale
SGA	Síndrome general de adaptación	General adaptation syndrome
SGP	Sustancia gris periacueductal	Periaqueductal gray matter
SNA	Sistema nervioso autónomo	Autonomic nervous system –ans
SNC	Sistema nervioso central	Central nervous system –cns
SNP	Sistema nervioso periférico	Peripheral nervous system –cns
SP	Substancia P	Substance P
TENS	Electroestimulación nerviosa transcutánea o percutánea	Transcutaneous electrical nerve stimulation
TH	Tirosina hidroxilasa	Tyrosine hydroxylase
TNF-α	Factor de necrosis tumoral α	Tumor necrosis factor α
TNF-R <sub>1</sub>	Factor de necrosis tumoral R <sub>1</sub>	Tumor necrosis fator R <sub>1</sub>
TNF-R <sub>2</sub>	Factor de necrosis tumoral R <sub>2</sub>	Tumor necrosis fator R <sub>2</sub>
TREK-1	Canal de potasio con 2 dominios de poro con rectificación interna asociados al canal de potasio 1	2-pore weak inwardly rectifying k+channel–related potassium channel-1
TrkA	Receptor de tirosina quinasa A	Tropomyosin receptor kinase A
TrkB	Receptor de tirosina quinasa B	Tropomyosin receptor kinase B
TRP	Potencial transitorio del receptor	Transient receptor potential
TRPA	Potencial transitorio del receptor ankirina	Transient receptor potential type ankyrin

<b>Abreviatura</b>	<b>Español</b>	<b>Inglés</b>
TRPM	Potencial transitorio del receptor melastatina	Transient receptor potential type melastatin
TRPV	Potencial transitorio del receptor vaniloide. Subtipos trpv1 a trpv4	Transient receptor potential type vanilloid
TSH	Hormona estimulante de la tiroides	Thyroid-stimulating hormone
TTX-R	Resistente a tetrodotoxina	Tetrodotoxin-resistant
TXA <sub>2</sub>	Tromboxano A <sub>2</sub>	Thromboxane A <sub>2</sub>
UMPS	Escala de Dolor de la Universidad de Melbourne	University of Melbourne Pain Scale
VAS	Escala Análoga Visual	Visual Analogue Scale
VO	(Vía) Oral	
WDR	Neuronas de rango dinámico amplio	Wide dynamic range neurons

Imagen de contratapa:

Schopenhauer A. Die beiden Grundprobleme der Ethik. Leipzig: F.A. Brockhaus; 1869.  
p.242.

Traducción al castellano:

“La compasión con los animales se conecta tan exactamente con la bondad del carácter, que se puede afirmar con seguridad que quien es cruel con los animales no puede ser un buen hombre. También se muestra esa compasión como surgida de la misma fuente que la virtud a ejercitar con los hombres. Así, por ejemplo, las personas de fina sensibilidad, al recordar que con mal humor, con ira o encendidos por el vino han maltratado a su perro, su caballo o su mono de forma inmerecida, innecesaria o excesiva, cuando les califique la voz de la conciencia moral reprobativa sentirán el mismo arrepentimiento y la misma insatisfacción consigo mismos que la que sentirán con el recuerdo de una injusticia ejercida contra un hombre. Recuerdo haber leído que un inglés que había matado un mono en una cacería en la India, no pudo olvidar la mirada que este le lanzó al morir; y, desde entonces, no volvió a matar un mono. Igual que Wilhelm Harris, un verdadero Nemrod que, simplemente para disfrutar del placer de la caza, viajó por el interior de África en los años 1836 y 1837. En sus *Viajes*, publicados en Bombay en 1838, cuenta que, después que hubo matado el primer elefante, que era una hembra, y cuando a la mañana siguiente buscaba el animal abatido, todos los demás elefantes de los alrededores habían huido: solo el hijo del abatido había pasado la noche junto a la madre muerta; entonces, olvidando todo temor, salió al encuentro de los cazadores con las mas vivas y claras muestras de su aflicción inconsolable y les rodeó con su pequeña trompa para pedir su ayuda. Entonces, dice Harris, le conmovió un verdadero arrepentimiento por su acción y tuvo la sensación de que había cometido un asesinato”.

Schopenhauer A. Los dos problemas fundamentales de la ética. España: Siglo XXI; 2002.  
p.267.

de magia, p. 36. Bip.). — Mitleid mit Thieren hängt mit der Güte des Charakters so genau zusammen, daß man zuversichtlich behaupten darf, wer gegen Thiere grausam ist, könne kein guter Mensch seyn. Auch zeigt dieses Mitleid sich als aus der selben Quelle mit der gegen Menschen zu übenden Tugend entsprungen. So z. B. werden fein fühlende Personen, bei der Erinnerung, daß sie, in übler Laune, im Zorn, oder vom Wein erhit, ihren Hund, ihr Pferd, ihren Affen unverdienter oder unnöthiger Weise, oder über die Gebühr gemißhandelt haben, die selbe Reue, die selbe Unzufriedenheit mit sich selbst empfinden, welche bei der Erinnerung an gegen Menschen verübtes Unrecht empfunden wird, wo sie die Stimme des strafenden Gewissens heißt. Ich erinnere mich, gelesen zu haben, daß ein Engländer, der in Indien, auf der Jagd, einen Affen geschossen hatte, den Blick, welchen dieser im Sterben auf ihn warf, nicht vergessen gekonnt und seitdem nie mehr auf Affen geschossen hat. Eben so Wilhelm Harris, ein wahrer Nimrod, der, bloß um das Vergnügen der Jagd zu genießen, in den Jahren 1836 und 1837 tief in das innere Afrika reiste. In seiner 1838 zu Bombay erschienenen Reise erzählt er, daß, nachdem er den ersten Elephanten, welches ein weiblicher war, erlegt hatte und am folgenden Morgen das gefallene Thier aufsuchte, alle anderen Elephanten aus der Gegend entflohen waren: bloß das Junge des gefallenen hatte die Nacht bei der todten Mutter zugebracht, kam jetzt, alle Furcht vergebend, den Jägern mit den lebhaftesten und deutlichsten Bezeugungen seines trostlosen Jammers entgegen, und umschlang sie mit seinem kleinen Rüssel, um ihre Hülfe anzurufen. Da, sagt Harris, habe ihn eine wahre Reue über seine That ergriffen und sei ihm zu Muth gewesen, als hätte er einen Mord begangen. Diese fein fühlende Englische Nation sehen wir,