

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE VETERINARIA**

**Departamento de Patología Animal II**



**ACTIVIDAD PERI-OPERATORIA DEL MELOXICAM  
DURANTE LA ANALGESIA PREVENTIVA  
EQUILIBRADA EN EL PERRO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

María de la Palma García Iturralde

Bajo la dirección del Doctor:

Francisco Javier Tendillo Cortijo

**Madrid, 2004**

**ISBN: 978-84-669-2680-5**

Universidad Complutense de Madrid

*Facultad de Veterinaria*

*Actividad peri-operatoria del meloxicam durante la analgesia preventiva equilibrada en el perro*

Por:

Maria de la Palma García Iturralde

**TESIS PROPUESTA PARA EL DOCTORADO  
EN VETERINARIA**

Director de tesis:

Prof. Dr. D. Francisco Javier Tendillo Cortijo

D. FRANCISCO JAVIER TENDILLO CORTIJO, DOCTOR EN VETERINARIA, TÉCNICO TITULADO SUPERIOR DEL SERVICIO DE CIRUGÍA EXPERIMENTAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO Y PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA ANIMAL II DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

## Certifica:

Que D. Maria de la Palma García Iturralde, licenciada en Veterinaria, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo experimental titulado ***ACTIVIDAD PERI-OPERATORIA DEL MELOXICAM DURANTE LA ANALGESIA PREVENTIVA EQUILIBRADA EN EL PERRO***, que ha sido desarrollado en el Hospital Clínico Veterinario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid para optar al grado de Doctor en Veterinaria.

El trabajo reúne, a nuestro juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a su lectura y defensa ante la comisión correspondiente.

Madrid, a 9 de Diciembre de 2003

Fdo. Dr. F.J. Tendillo Cortijo

*A mi familia*

# ***AGRADECIMIENTOS***

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que han colaborado en la realización de este trabajo, así como aquellas personas que me han ayudado a culminar esta etapa de mi vida, para ellos mi gratitud y amistad:

- Al Doctor *Francisco Javier Tendillo* y al Doctor *Martin Santos González*, por sus enseñanzas, amistad y apoyo incondicional para la realización de este trabajo.
- Al Profesor *Castillo-Olivares Ramos* por su apoyo desde mi incorporación como becaria al Servicio de Cirugía Experimental de la Clínica Puerta de Hierro que él dirige.
- A D<sup>a</sup>. *Paola Cristina García Iturralde*, por su incalculable apoyo y ayuda en la realización de este trabajo.
- A D. *José María Sanz*, por su apoyo y ayuda incondicional en la finalización de este trabajo.
- Al personal técnico y auxiliar del Servicio de Cirugía Experimental de la Clínica Puerta de Hierro, en especial a *Lola, Rocío, Luz, Juan, Puri* y *José* por su amistad y comprensión durante el tiempo que duró este trabajo.
- A los alumnos internos del Servicio de Anestesiología y Reanimación de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, por su trabajo y colaboración en la parte experimental de esta tesis.
- A los laboratorios *Boehringer Ingelheim* que me proporcionaron los medios necesarios para el desarrollo de este trabajo.
- A todos mis amigos y compañeros de la Clínica Puerta de Hierro y de la Facultad de Veterinaria por su constante apoyo y comprensión durante todo el tiempo que ha durado la realización de esta tesis.
- A todos aquellos que de alguna forma contribuyeron de forma directa o indirecta a la realización de este trabajo.

# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	iii
LISTA DE TABLAS .....	iv
LISTA DE FIGURAS .....	vi
SUMMARY.....	viii
RESUMEN.....	ix
1. INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES .....	1
BASES NEUROFISIOLÓGICAS DEL DOLOR .....	1
1. Tipos de Dolor.....	2
A. DOLOR AGUDO.....	2
B. DOLOR CRÓNICO .....	3
C. DOLOR NOCICEPTIVO.....	4
D. DOLOR NEUROPÁTICO.....	4
2. Nocicepción.....	5
A. NOCICEPTORES .....	6
B. FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS .....	8
C. ASTA POSTERIOR.....	9
D. VÍAS DE TRANSMISIÓN .....	10
3. Modulación del Dolor.....	11
A. PLASTICIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO.....	11
B. SENSIBILIZACIÓN.....	13
C. CONTROL DESCENDENTE.....	14
4. Reconocimiento del Dolor.....	15
5. Tratamiento Analgésico del Dolor .....	24
A. AINES.....	24
B. MELOXICAM .....	30
2. OBJETIVOS.....	33
3. MATERIAL Y MÉTODO .....	34
ANIMALES .....	34
MATERIAL Y EQUIPAMIENTO .....	34
DISEÑO EXPERIMENTAL.....	36
REGISTRO DE LOS PARÁMETROS EN EL PERIODO INTRA-OPERATORIO ...	37
DETERMINACIÓN CAMHAL .....	37
EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA POST-OPERATORIA .....	38
GRUPOS EXPERIMENTALES .....	39
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	40
4. RESULTADOS .....	41
HALLAZGOS INTRA - OPERATORIOS .....	41
HALLAZGOS POST-OPERATORIOS .....	42
5. DISCUSIÓN.....	63
6. CONCLUSIONES.....	75
BIBLIOGRAFÍA.....	76

# ***ABREVIATURAS***

<b>IASP:</b>	Asociación internacional para el estudio del dolor
<b>SNP:</b>	Sistema nervioso periférico
<b>SNC:</b>	Sistema nervioso central
<b>ATP:</b>	Trifosfato de adenosina
<b>CGRP:</b>	Gen peptídico relacionado con la calcitonina
<b>COX:</b>	Ciclooxigenasa
<b>PGs:</b>	Prostaglandinas
<b>PAG:</b>	Sustancia gris periacueductal
<b>VAS:</b>	Escala analógica visual
<b>RSM:</b>	Escala de reacción a la manipulación
<b>SDS:</b>	Escala descriptiva simple
<b>NRS:</b>	Escala numérica
<b>UMPS:</b>	Escala de dolor de la universidad de melbourne
<b>PLA2:</b>	Fosfolipasa A2
<b>PLC:</b>	Fosfolipasa C
<b>AINEs:</b>	Antiinflamatorios no esteroides
<b>AAS:</b>	Ácido acetil salicílico
<b>Tx:</b>	Tromboxano
<b>GI:</b>	Gastrointestinal
<b>ASA:</b>	American society of anesthesiology
<b>CO2:</b>	Dióxido de carbono
<b>O2:</b>	Oxígeno
<b>ECG:</b>	Electrocardiograma
<b>%SatO2:</b>	Porcentaje de saturación de oxígeno en hemoglobina
<b>T°:</b>	Temperatura
<b>FR:</b>	Frecuencia respiratoria
<b>FC:</b>	Frecuencia cardiaca
<b>EtCO2:</b>	CO2 teleespiratorio
<b>F<sub>i</sub>HAL:</b>	Fracción inspirada de halotano
<b>F<sub>A</sub>HAL:</b>	Fracción alveolar de halotano
<b>HAL:</b>	Halotano
<b>CAM<sub>HAL</sub>:</b>	Concentración alveolar mínima de halotano
<b>LOX:</b>	Lipooxigenasa
<b>AC:</b>	Adenilciclasa
<b>PAM:</b>	Presión arterial media
<b>PAS:</b>	Presión arterial sistólica
<b>5-HT:</b>	5-Hidroxitriptamina
<b>GABA:</b>	Ácido g-aminobutírico

# *LISTA DE TABLAS*

- Tabla 1.1** Clasificación de las fibras aferentes primarias de acuerdo a su tamaño, grado de mielinización y velocidad de conducción
- Tabla 1.2** Diferencias entre el dolor epicrítico y protopático
- Tabla 1.3** Sustancias Mediadoras neuroquímicas
- Tabla 1.4** Respuestas de Comportamiento en Perro y Gato Frente al Dolor
- Tabla 1.5** Signos Objetivos de dolor en animales
- Tabla 1.6** Asociación entre la intensidad del dolor y procedimientos terapéuticos.
- Tabla 1.7** Ejemplo de RSM
- Tabla 1.8** Ejemplos de SDS
- Tabla 1.9** Escala de dolor de la Universidad de Melbourne
- Tabla 1.10** Funciones de las Prostaglandinas (PGs) relacionadas al proceso inflamatorio
- Tabla 1.11** Clasificación de algunos AINEs de acuerdo a su selectividad a la inhibición de COX1 y COX2
- Tabla 3.1** Reacción a la Manipulación (RSM)
- Tabla 4.1** Frecuencia cardiaca (FC) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Tabla 4.2** Presión arterial sistólica (PAS) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Tabla 4.3** Presión arterial media (PAM) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Tabla 4.4** Frecuencia respiratoria (FR) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Tabla 4.5** Fracción espirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Tabla 4.6** Saturación de O<sub>2</sub> en hemoglobina (SatO<sub>2</sub>) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo

- Tabla 4.7** Frecuencia cardiaca (FC) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.
- Tabla 4.8** Frecuencia respiratoria (FR) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.
- Tabla 4.9** Temperatura (T°) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.

# *LISTA DE FIGURAS*

- Figura 1.1** Secuelas fisiológicas y de comportamiento después de un daño tisular post-quirúrgico o post-traumático relacionado al dolor agudo (Sinatra, 1998)
- Figura 1.2** Tipos y grados de dolor agudo
- Figura 1.3** Nocicepción
- Figura 1.4** La nocicepción representa importantes respuestas fisiológicas incluso en pacientes bajo anestesia general.
- Figura 1.5** Relación entre intensidad del estímulo y la intensidad del dolor
- Figura 1.6** Hiperalgnesia primaria y secundaria
- Figura 1.7** Ejemplo del VAS
- Figura 1.8** Cascada del proceso inflamatorio
- Figura 1.9** Función y órganos diana de los AINEs
- Figura 1.10** Estructura del meloxicam
- Figura 3.1** Relación entre Grupos de estudio y soluciones administradas
- Figura 3.2** Escala Analógica Visual (VAS)
- Figura 4.1** CAM<sub>HAL</sub> en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.
- Figura 4.2** Frecuencia cardiaca (FC) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Figura 4.3** Presión arterial sistólica (PAS) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Figura 4.4** Presión arterial media (PAM) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Figura 4.5** Frecuencia respiratoria (FR) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo
- Figura 4.6** Fracción espirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión intra-operatoria de remifentanilo

- Figura 4.7** Frecuencia cardiaca (FC) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.
- Figura 4.8** Frecuencia respiratoria (FR) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.
- Figura 4.9** Temperatura ( $T^{\circ}$ ) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.
- Figura 4.10** VAS para el estudio de la analgesia post-operatoria en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo
- Figura 4.11** RSM para el estudio de la analgesia post-operatoria en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo
- Figura 5.1** Mecanismo de interacción entre AINEs y opiáceos en una terminación nerviosa en el sistema nervioso central, independiente de la formación de prostanooides



# SUMMARY

**OBJECTIVE.**- To evaluate the analgesic efficacy of meloxicam when employed in program of balanced pre-emptive analgesia in dogs subjected to orthopedic surgery.

**ANIMALS.**- 24 dogs, classified ASA I, requiring orthopedic surgery.

**PROCEDURE.**- After induction, anaesthesia was maintained with halothane vaporized in oxygen and the animals were incorporated into four groups depending on which solutions was employed: GI (saline + saline), GII (0,2 mg/Kg bw meloxicam + saline), GIII (saline + 0,5 µg/Kg bw/min remifentanil), and GIV (0,2 mg/kg bw meloxicam + 0,5 µg/Kg bw/min remifentanil). During surgical procedure, reduction on the minimum alveolar concentration of halothane ( $MAC_{HAL}$ ) was evaluated; and heart rate, non-invasive arterial blood pressure, hemoglobin oxygen saturation, rectal temperature, respiratory rate and end-tidal carbon dioxide were continuously monitoring. Once surgery was over, post-operative analgesia was assessed.

**RESULTS.**- The  $MAC_{HAL}$  decreased to  $0,6 \pm 0,1$  in group I,  $0,6 \pm 0,1$  in group II,  $0,3 \pm 0,1$  in group III, and  $0,1 \pm 0,1$  in group IV. The heart rate decreased in the groups of animals that received continuous intra-operative infusion of remifentanil, and the arterial pressure rose significantly in all the groups. The evaluation of post-operative analgesia reveals better results in groups II and IV.

**CONCLUSIONS.**- We confirmed not only the intra-operative efficacy of meloxicam in potentiating the capacity of opioids to reduce the  $MAC_{HAL}$ , but its post-operative utility in providing adequate analgesia when included in a program of pre-emptive analgesia for application in orthopedic surgery.

# **RESUMEN**

**OBJETIVO.**- Evaluar la eficacia analgésica del meloxicam en un programa de analgesia preventiva equilibrada en perros sometidos a cirugía ortopédica.

**ANIMALES.**- 24 perros, clasificados ASA I y programados a cirugía ortopédica.

**PROCEDIMIENTO.**- Después de la inducción, el mantenimiento anestésico se realizó con halotano vaporizado en oxígeno, y de manera aleatoria los animales fueron incluidos en cuatro grupos: GI (salino + salino), GII (0,2 mg/Kg meloxicam + salino), GIII (salino + 0,5 µg/Kg/min remifentanil), y GIV (0,2 mg/kg meloxicam + 0,5 µg/Kg/min remifentanil). Durante el procedimiento quirúrgico se evaluó la reducción de la concentración alveolar mínima del halotano ( $CAM_{HAL}$ ); además, se monitorizó de manera continua la frecuencia cardíaca, la presión arterial no invasiva, la saturación de oxígeno en hemoglobina, la frecuencia respiratoria, y la fracción espirada de CO<sub>2</sub>. Una vez finalizada la cirugía, se avaluó la analgesia post-operatoria.

**RESULTADOS.**- La  $CAM_{HAL}$  se redujo hasta  $0,6 \pm 0,1$  en el grupo I,  $0,6 \pm 0,1$  en el grupo II,  $0,3 \pm 0,1$  en el grupo III y  $0,1 \pm 0,1$  en el grupo IV. La frecuencia cardíaca experimentó una disminución en los grupos de animales que recibieron la infusión continua intraoperatoria de remifentanilo y la presión arterial aumentó de manera estadísticamente significativa en todos los grupos. La evaluación de la analgesia post-operatoria demostró ser mejor en los grupos II y IV.

**CONCLUSIONES.**- La utilización de meloxicam en el periodo intraoperatorio no solo potencia la capacidad de los opiáceos en reducir la  $CAM_{HAL}$ , sino también es de gran utilidad en proporcionar una adecuada analgesia post-operatoria cuando se incluye en un programa de analgesia preventiva equilibrada en cirugías ortopédicas en el perro.

# ***1*** **INTRODUCCIÓN**

---

## **ANTECEDENTES**

En el pasado, el hombre consideraba que los animales, por encontrarse en un peldaño inferior dentro de la escala evolutiva, no podían experimentar sensación alguna de dolor. Esta creencia llegaba al punto de afirmar que, ante un estímulo doloroso durante o posterior a una intervención quirúrgica, los movimientos violentos, la emisión de sonidos y los cambios en el comportamiento del animal, se relacionaban con una respuesta del sistema nervioso autónomo o, simplemente, con reflejos musculares incontrolables.

En la última década, se ha demostrado que las características neuroanatómicas y neurofisiológicas para el procesamiento nociceptivo del dolor, entre el hombre y los animales son muy parecidas; por

esta razón la respuesta de dolor de los animales, guarda una estrecha semejanza con lo estudiado en el ser humano (*Hellebrekers, 2000*).

## **BASES NEUROFISIOLÓGICAS DEL DOLOR**

El dolor, es un mecanismo de protección mediante el cual el organismo reacciona ante un estímulo doloroso retirando la zona afectada, evitando de esta manera una lesión más grave. Este fenómeno se denomina dolor fisiológico y desempeña un importante papel defensivo. Este tipo de dolor es diferente al que se produce después de un traumatismo en los nervios y tejidos (*Woolf, 1989*).

El dolor ha sido definido, por la Asociación Internacional para el Estudio del

Dolor (IASP), como *una sensación y experiencia emocional asociada con un daño tisular potencial o real (Merskey, 1979).*

Se ha postulado, como complemento a la anterior definición, que *la incapacidad de un individuo de comunicarse, de ninguna forma puede negar la posibilidad de que esté experimentando dolor y necesite de un tratamiento adecuado para aliviar dicho dolor (Merskey,*

*1994).*

### Tipos de Dolor

Básicamente, el dolor puede clasificarse en función de su duración, causa y efecto, según se detalla a continuación.

#### a. Dolor Agudo

Se entiende por dolor agudo la consecuencia sensorial inmediata a la activa-

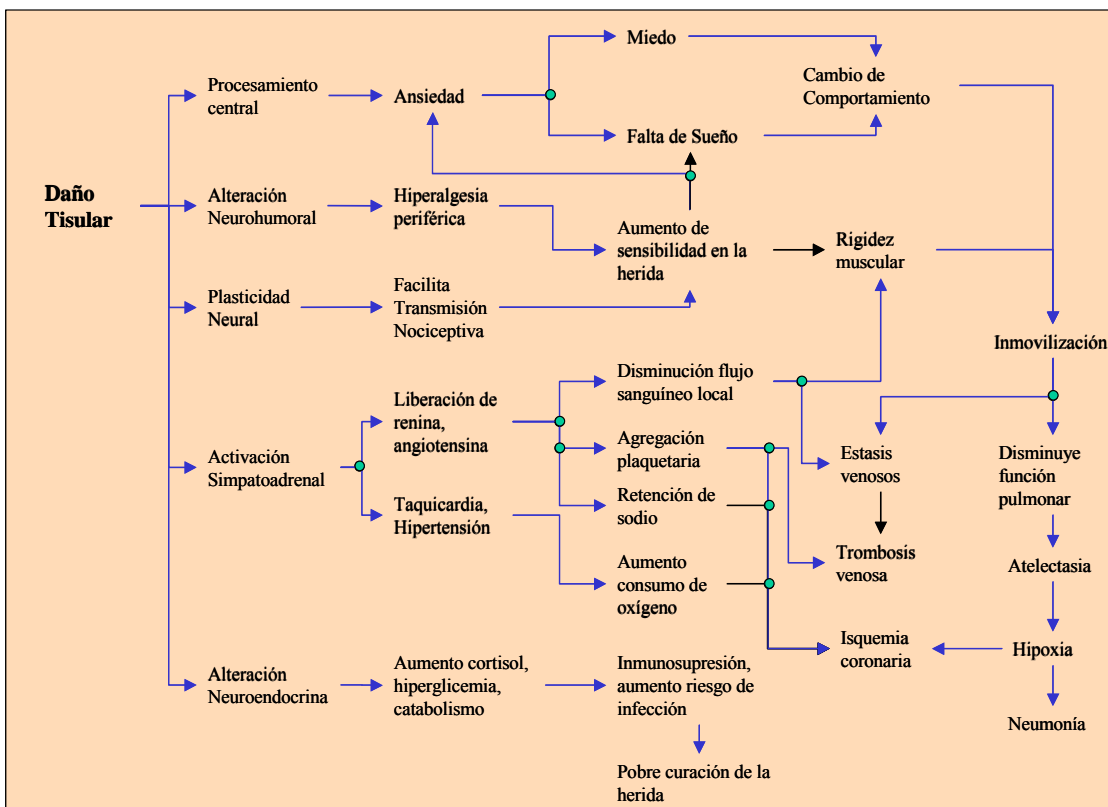


Figura 1.1 Secuelas fisiológicas y de comportamiento después de un daño tisular post-quirúrgico o post-traumático relacionado al dolor agudo (Sinatra, 1998)

ción del sistema nociceptivo, como una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo. Es ocasionado, normalmente, por un daño tisular somático o visceral y se desarrolla temporalmente, siguiendo de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.

La presencia de dolor agudo, como consecuencia o no de una cirugía, conlleva la posible aparición de múltiples alteraciones en el organismo, que aumentan la morbilidad y mortalidad (*Yeager, 1987; Cullen, 1985*).

Entre estas alteraciones, podemos citar las siguientes (*figura 1.1 – Sinatra, 1998*):

- Cardiovasculares.
- Respiratorias
- Renales
- Músculo-esqueléticas
- Endocrino-metabólicas.
- Gastrointestinales
- Inmunitarias y de hemostasia

Adicionalmente, existe una repercusión de tipo emocional, muy variable.

Básicamente, se conocen dos tipos de dolor agudo: el somático y el visceral.

El primero, definido por la combinación de nociceptores específicos y el sistema nervioso periférico (SNP), afecta a la piel, músculos, articulaciones, ligamentos o huesos. Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas.

Por otra parte, el dolor visceral, es una combinación de nociceptores inespecíficos y el sistema nervioso autónomo (SNA), siendo interno, difuso, sordo, mal localizado y a menudo produce dolor referido en zonas distantes de la víscera que lo origina.

No obstante, tanto el dolor somático, como el visceral, pueden ser de intensidad variable, según su causa, localización, umbral y caracteres cognitivos del paciente. (*Figura 1.2*).

## **b. Dolor Crónico**

Se define como el dolor que persiste, al menos, un periodo de tiempo de un mes más que la lesión causal y que permanece una vez que dicha lesión desaparece (*Bonica, 1990*). Generalmente, el dolor crónico es síntoma de una enfermedad persistente, cuya evolución conlleva la presencia de dolor, aún en ausencia de lesión periférica.

**c. Dolor nociceptivo**

El dolor nociceptivo es una forma de dolor que aparece en todos los individuos normales, como consecuencia de estímulos que producen daño o lesiones de órganos somáticos o viscerales. Por tanto, viene a ser el resultado de la activación neurofisiológica de los nociceptores periféricos, de las vías centrales y de la corteza cerebral. Al dolor nociceptivo se le conoce también como dolor normal o sensorial y, como tal, forma parte de sensaciones normales como la visión o el tacto (Cerveró, 1986).

una enfermedad o lesión del sistema nervioso central o periférico. En este tipo de dolor, el sistema nociceptivo se comporta de forma anormal, derivando en una alteración del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociceptivas.

Algunos ejemplos de este tipo de dolor son aquellos que se presentan espontáneamente sin que se produzca una lesión causal, las reducciones anormales del umbral del dolor y el dolor producido por el tacto y por estímulos mecánicos de baja intensidad. El síntoma más

característico del dolor neuropático es la pérdida de la relación entre lesión tisular y el propio dolor.

Otra visión de los mecanismos neurofisiológicos de las diversas formas de dolor (Cerveró, 1986), determina que estos mecanismos son distintos y que el dolor normal (nociceptivo) y anormal (neuropático) representan los dos

extremos de un abanico de sensaciones integradas en el sistema nervioso central (SNC).

Dolor Agudo			
Leve	Moderado	Moderado-Intenso	Intenso
Somático		Visceral	
Nociceptores específicos		Nociceptores inespecíficos	
Sistema Nervioso Periférico (SNP)		Sistema Nervioso Autónomo (SNA)	
Superficial		Profundo	
Selectivo		Sordo	
Localizado		Mal localizado y referido	

Figura 1.2 Tipos y grados de dolor agudo

**d. Dolor neuropático**

El dolor neuropático es un tipo de dolor anormal o patológico, y es resultado de

En condiciones normales, el organismo intenta mantener un equilibrio entre la lesión producida y el dolor. Sin embargo, oscilaciones en el SNC, producidas por descargas nociceptivas prolongadas, pueden crear alteraciones en este equilibrio. Dichos cambios suelen ser temporales, ya que el organismo procura restaurar el equilibrio entre la lesión y el dolor. Aunque, en ciertas ocasiones, se pueden producir alteraciones en el sistema nociceptivo, tan intensas, que provocan variaciones neurológicas en las que se pierde la relación entre la lesión y el dolor. Teniendo en cuenta los factores anteriormente descritos, se han propuesto tres fases del dolor, con mecanismos neurofisiológicos distintos:

- *Fase 1*: el dolor, en esta fase, se produce a partir de un estímulo nocivo breve, señalando la presencia potencial de una lesión y permitiendo una respuesta rápida, necesaria para el bienestar del individuo. El mecanismo neurofisiológico se realiza a través de una transmisión central hacia el tálamo y la corteza, con posibilidad de modulación sináptica en los núcleos centrales de relevo.
- *Fase 2*: expresa la capacidad normal del sistema nociceptivo de responder a estímulos prolongados relacionados con la lesión tisular e inicio del pro-

ceso inflamatorio. En esta fase, se experimentan cambios importantes tales como la presencia de factores tisulares liberados durante la inflamación, que sensibilizan los nociceptores periféricos, produciendo una disminución del umbral de excitación y un aumento en las descargas aferentes. Estos cambios originan, a nivel central, un aumento de la excitabilidad de las neuronas nociceptivas y la puesta en marcha de mecanismos de amplificación central. Es así como se presenta una pérdida de relación entre la intensidad del estímulo y la magnitud de la sensación, ya que el dolor persiste en ausencia de nuevos estímulos.

- *Fase 3*: corresponde a estados dolorosos anormales debidos, generalmente, a lesiones de los nervios periféricos o del SNC, en donde no existe relación entre la lesión y el dolor.

## Nocicepción

Se denomina nocicepción al proceso de transducción, transmisión y modulación de las señales generadas por los estímulos nocivos (*Figura 1.3*).

El dolor, que produce un estrés intenso en los animales, va acompañado de procesos tales como el aumento del catabo-

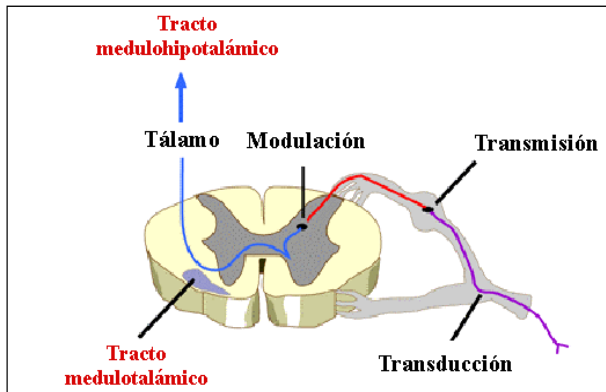


Figura 1.3 Nocicepción

lismo, la disminución del apetito y el aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria. Esta situación puede agravarse hasta el punto de conducir a la automutilación y a la sensibilización del SNC. Sin embargo, el tratamiento con analgésicos puede modificar estas respuestas (Buback, 1996) (Figura 1.4).

El sistema nociceptivo se puede dividir en los siguientes elementos (Keith, 1999):

- *Receptores especializados* (nociceptores), situados en la periferia del sistema nervioso, cuya función es detectar y filtrar la intensidad y el tipo de estímulo nociceptivo.
- *Fibras aferentes primarias* (A $\delta$  y C), que transmiten el impulso nociceptivo al SNC.

- *Tractos nociceptivos ascendentes*, que conducen el estímulo nociceptivo a los centros superiores del SNC.

- *Centros superiores*, los cuales están involucrados en la discriminación del dolor, en los componentes afectivos del dolor, en su memoria y en el control motor relacionado con el estímulo doloroso (por ejemplo, respuesta de retirada).

- *Modulación del dolor*, para procesar y modificar la información y los impulsos aferentes.

### a. Nociceptores

Los nociceptores, son los receptores de los estímulos nociceptivos, localizados en las terminales nerviosas de las fibras aferentes primarias. Este tipo de receptores posee la capacidad de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos, teniendo a su vez, distinto umbral de estimulación según su localización (por ejemplo, los receptores mecánicos corneales poseen un umbral mucho menor que el de los receptores cutáneos, pues la estimulación mecánica de la cornea

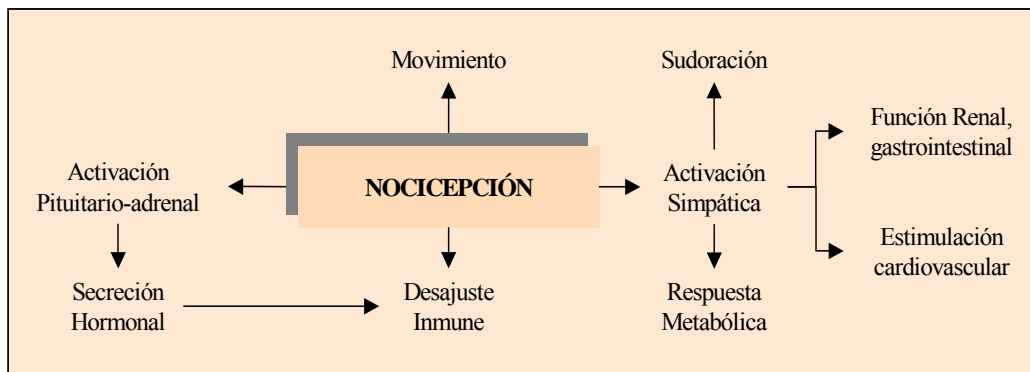


Figura 1.4 La nocicepción representa importantes respuestas fisiológicas, incluso en pacientes bajo anestesia general

puede ser perjudicial incluso a niveles de estimulación bajos).

Como se menciona anteriormente, en función del tipo de fibras aferentes primarias, existen los nociceptores A- $\delta$  y C.

- **Nociceptores A- $\delta$ .** Están constituidos por las terminaciones sensoriales de las fibras mielínicas largas de diámetro pequeño, que transmiten rápidamente el impulso (5 a 35 m/seg). Son responsables de la primera sensación de dolor y responden bien ante pinzamientos en la piel o a la penetración de objetos punzantes y estímulos mecánicos. Estos nociceptores, ayudan al individuo a localizar la procedencia del dolor.

- **Nociceptores C.** Terminaciones nerviosas de las fibras aferentes más pequeñas y no mielinizadas que transmiten lentamente el impulso (0.15 a 1.4 m/seg con un tiempo de latencia de 1 a 3 seg). Responden a impulsos mecánicos, térmicos o químicos y son activados, también, por sustancias liberadas a nivel de la lesión tisular (histamina, bradiquinina, etc.). Reciben, igualmente, el nombre de receptores polimodales, ya que responden frente a una gran variedad de estímulos.

A su vez, en función de su localización, los nociceptores pueden clasificarse en:

- **Nociceptores cutáneos.** Estos nociceptores poseen tres propiedades fundamentales:

1. Un alto umbral a la estimulación cutánea.
  2. Una capacidad de codificar la intensidad de los estímulos en el rango nocivo.
  3. Una falta de actividad espontánea en ausencia de estimulación nociva previa.
- **Nociceptores musculares.** Constituidos por las terminaciones de las fibras nerviosas A- $\delta$ , que responden a diversas sustancias productoras de dolor (potasio, bradiquinina y serotonina), y de las fibras C, que responden a la presión, al calor y a la isquemia muscular.
  - **Nociceptores articulares.** Inervan las articulaciones y responden a movimientos articulares anormales (correspondientes a las fibras C) y a las sustancias liberadas en el proceso inflamatorio.
  - **Nociceptores viscerales.** La inervación visceral es distinta a la de la piel. Mientras que en la piel la relación entre fibras A/C es de 1/2, en las vísceras es de 1/8 a 1/10; de hecho, la actividad nociceptora visceral está mediada, primariamente, por los receptores polimodales C. La inflamación,

isquemia, dilatación o el espasmo visceral producen un dolor intenso; sin embargo, el calor, la compresión o el corte no producen dolor visceral.

## b. Fibras aferentes primarias

Las fibras aferentes primarias son las encargadas de transmitir las señales nociceptivas desde la periferia (nociceptores) hasta la médula espinal; sus cuerpos celulares se localizan en los ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales y terminan en la sustancia gris del asta posterior. Su clasificación va de acuerdo a su tamaño (siendo las fibras más pequeñas las involucradas en la percepción del dolor), el grado de mielinización (fibras C o desmielinizadas, fibras A- $\delta$  o mielinizadas) y en su velocidad de conducción (*Tabla 1.1*).

Teniendo en cuenta este tipo de fibras, la sensación dolorosa comienza con un dolor, (epicrítico), que es rápido y de carácter punzante, conducido por las fibras A- $\delta$  (Velocidad = 5 a 30 m/s), seguido por un dolor difuso (protopático), que es quemante y conducido por las fibras C (velocidad = 0.5 a 2 m/s) (*Tabla 1.2*).

Grupo de fibras	Intervención	Diámetro medio (mm)	Velocidad de conducción media (m/s)
<b>A-<math>\alpha</math></b>	Usos musculares motores primarios del músculo esquelético	15	100
<b>A-<math>\beta</math></b>	Fibras aferentes de presión y tacto	8	50
<b>A-<math>\chi</math></b>	Motora de los usos musculares	6	20
<b>A-<math>\delta</math></b>	Mecanorreceptores, nociceptores, termorreceptores	<3	15
<b>B</b>	Simpático preganglionar	3	7
<b>C</b>	Mecanorreceptores, nociceptores, termorreceptores, simpático posganglionar	1	1

*Tabla 1.1 Clasificación de las fibras aferentes primarias de acuerdo a su tamaño, grado de mielinización y velocidad de conducción*

### c. Asta posterior

Entre las fibras aferentes primarias y las neuronas, localizadas en el asta dorsal, existe una sinapsis importante para el ulterior proceso e integración de la información que procede de los nociceptores. El asta posterior puede, por tanto, ser considerada como el punto en el cual la información nociceptiva es conducida a los centros superiores o es inhibida por los sistemas descendentes. El asta posterior se encuentra dividida en dos partes:

- *Tracto de Lissauer*, compuesto en un 80% de fibras aferentes primarias (fibras A $\delta$  y C), que recorren de

forma longitudinal la médula espinal en el asta posterior y realizan su sinapsis con una segunda neurona del asta posterior (por ejemplo, las neuronas del tracto espinotalámico).

- *Láminas de Rexed*. La sustancia gris de la médula espinal se divide en láminas (I – X), de las cuales, las más importantes, relacionadas a las conexiones de las fibras aferentes primarias que llevan la información de nocicepción, son las láminas I, II y V.

En el asta posterior de la medula espinal, la señal de dolor puede ser suprimida o aumentada por el efecto de los neurotransmisores y neuromoduladores.

Entre las sustancias neuroactivas encontramos los neuropéptidos y los neurotransmisores, estos últimos, de rápida acción y corta duración, mientras que los neuropéptidos tienen un inicio de acción más lento y efectos más prolongados.

Los dos grupos de sustancias se pueden clasificar, según sus efectos excitadores o inhibidores, en mediadores neuroquímicos excitadores y neuromedadores inhibidores (*Morgan, 1996 - Tabla 1.3*).

**d. Vías de Transmisión**

Las vías ascendentes, implicadas en la transmisión nociceptiva, emergen de las láminas I, II y V, principalmente. Estas vías incluyen los tractos espinotalámico y espinohipotálamico.

Otros tractos, como el espinoreticular y

el espinopontoamigdalar probablemente, están involucrados, en el estado de alerta y aspectos emocionales del dolor

El *Tracto espinotalámico*, es la vía ascendente más importante en la transmisión del estímulo nociceptivo y se localiza en el cuadrante anterolateral de la medula espinal. Las neuronas que se encuentran en este tracto están divididas en:

- o *Neuronas que se proyectan hacia el tálamo lateral*, involucradas en los aspectos sensoriales y discriminativos del dolor.
- o *Neuronas que se proyectan hacia el tálamo medial*, relacionadas con las respuestas reflejas autónomas, el estado de excitación y los aspectos emocionales del dolor.

En el *Tracto espinohipotálamico* se

	<b>Epicrítico</b>	<b>Protopático</b>
<b>Estímulo adecuado</b>	Calor	Daño tisular
<b>Nociceptores</b>	A-δ	C
<b>Función</b>	Localizan el dolor y fenómeno de sensibilización	Intensidad y umbral de dolor
<b>Respuesta refleja</b>	Retirada, huida	Inmovilidad, rigidez
<b>Localización</b>	Superficies corporales (incluyendo el ano y la boca)	Casi todos los tejidos superficiales y profundos

*Tabla 1. 2 Diferencias entre el dolor epicrítico y protopático*

Mediadores neuroquímicos excitadores	Neuromediadores inhibidores
Aminoácidos excitadores (glutamato y aspartato)	Opiáceos endógenos (encefalina, dinorfina, endorfina)
Sustancia P	Somatostatina
Sustancia K (neuroquinina A)	Serotonina (5-HT)
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	Norepinefrina
Péptido intestinal vasoactivo	Ácido gamma-amino butílico (GABA)
Colecistoquinina	Gelatina

Tabla 1. 3 Sustancias Mediadoras Neuroquímicas

forman las reacciones autonómicas reflejas (sueño, apetito, regulación de la temperatura, respuesta al estrés, etc.) y neuroendocrinas, ante un estímulo doloroso.

Finalmente, en el *Sistema Supraespinal* se produce la integración y ulterior proceso del estímulo doloroso y se encuentra constituido por:

- **Tálamo:** actúa como centro de relevo para los estímulos nociceptivos aferentes.
- **Hipotálamo:** receptor de estímulos nociceptivos e inocuos de todo el organismo, incluyendo tejidos profundos como las vísceras.
- **Sistema límbico:** relacionado con los aspectos emotivos del dolor a través de las partes subcorticales del telencéfalo, mesencéfalo y diencefalo.

- **Corteza cerebral:** juega un papel importante en aspectos como la discriminación y localización del dolor.

- **Corteza cingular:** parte cortical del sistema límbico que contribuye a la expresión fisiológica de la emoción y del comportamiento.

## Modulación del Dolor

### a. Plasticidad del Sistema Nervioso

La *plasticidad* se ha descrito como la capacidad de adaptación del SNC, que le permite modificar sus funciones de acuerdo a las diferentes situaciones (Coderre, 1993; Melzack, 2001). Esto es fundamental para el desarrollo del estado de hipersensibilidad ligado al dolor inflamatorio (Kidd, 2001).

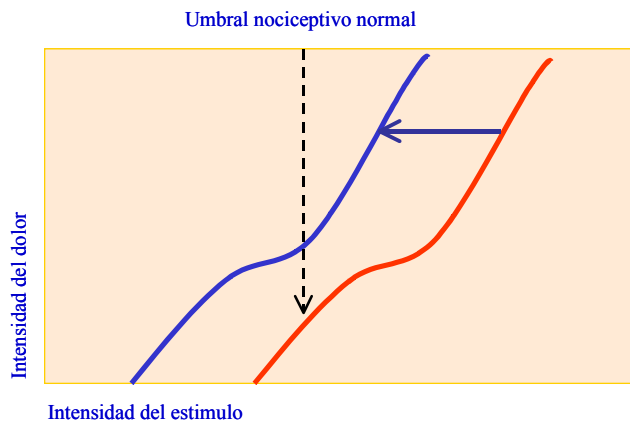


Figura 1.5 Relación entre intensidad del estímulo y la intensidad del dolor

La *hiperalgesia*, es el aumento de las respuestas a los estímulos dolorosos (IASP, 1986). Se puede definir como una desviación de la relación entre la intensidad del estímulo y la respuesta dolorosa (Figura 1.5). La hiperalgesia proporciona al organismo un mecanismo protector, añadido al del dolor, ya que contribuye a la prevención de más estímulos nocivos en la zona lesionada y, de esa forma, ayuda al proceso curativo y de cicatrización de la lesión causal.

La hiperalgesia se caracteriza por dos zonas concéntricas a la lesión (Figura 1.6):

- *la hiperalgesia primaria*, presente en el área circundante inmediata a la lesión, donde cualquier estímulo de baja intensidad provoca sensación de dolor; esto es como consecuencia de la sensibilización de los nociceptores que inervan el área afectada.

- *La hiperalgesia secundaria*, que se extiende más allá de la lesión, se caracteriza por un cambio en la modalidad sensorial, ocasionada por la activación de mecanoreceptores de bajo umbral y por un aumento de las sensaciones dolorosas, provocadas por estímulos mecánicos de alta intensidad.

Una de las alteraciones sensoriales de la hiperalgesia es el dolor provocado por el tacto, denominado *alodinia*. Esta, se define como el dolor producido por un estímulo que normalmente no causa dolor. Este término se refiere, principalmente, a sensaciones dolorosas que aparecen en pacientes con síndrome neuropático o cuando se conoce que el dolor es de origen central, producido por la activación de mecano-receptores de bajo umbral.

## b. Sensibilización

El resultado de un daño tisular es la liberación de mediadores de la inflamación de las células dañadas, incluyendo, entre otros, Iones ( $K^+$  y  $H^+$ ), bradiquinina, histamina, 5-hidroxitriptamina, ATP y óxido nítrico. Por otro lado, la activación de la vía del ácido araquidónico, permite la producción de prostanooides y leucotrienos. Otros mediadores incluyen las citoquinas y el factor del crecimiento.

Algunos de estos mediadores activan directamente los nociceptores periféricos facilitando una respuesta de dolor espontánea, mientras que otros actúan indirectamente estimulando las células inflamatorias para la liberación de agentes (algogénicos) que inducen al dolor. Es importante destacar que estos mediadores de la inflamación también actúan modificando las respuestas al estímulo doloroso de las neuronas aferentes primarias (*sensibilización periférica*), como resultado de los cambios en la sensibilidad de los receptores por sí mismos, o por medio de la modulación de los canales iónicos de voltaje.

Algunos de estos mediadores son:

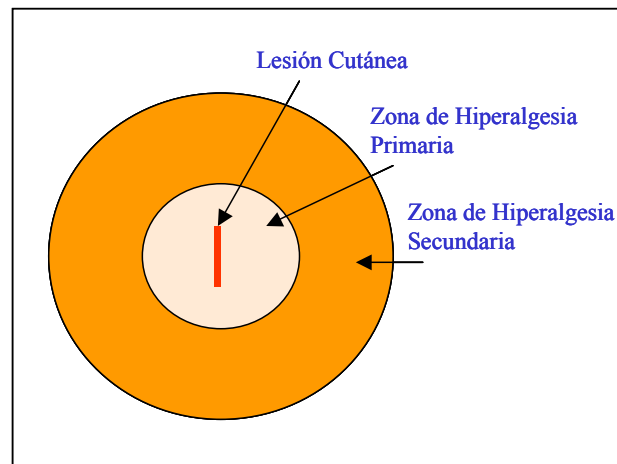


Figura 1.6 Hiperálgesia primaria y secundaria

- **Bradiquinina:** es liberada en el tejido dañado y tiene un importante papel en los estadios tempranos de la cascada inflamatoria (Meller, 1992). La bradiquinina y la kilidina, junto con sus productos de degradación (des-Arg<sup>9</sup> bradikinina y des-Arg<sup>9</sup>-kilidina), producen la activación y sensibilización, de forma directa e indirecta, de las neuronas aferentes primarias. Los receptores B2 de la bradiquinina (los cuales conectan la bradiquinina y la kilidina) se localizan tanto en las células neuronales como en las células no neuronales.
- **Citoquinas:** Como otros mediadores de la inflamación, las citoquinas actúan de forma directa sobre los nociceptores, o de forma indirecta estimu-

lando la liberación de prostaglandinas (Xu, 1997).

- **Prostaglandinas:** son mediadores de la inflamación, fiebre y dolor. Se sintetizan a partir de la enzima ciclooxigenasa (COX1 y COX2). Las prostaglandinas (PGs) pueden producir dolor actuando directamente sobre los nociceptores (sensibilización periférica) (Neugebauer, 1989; Rueff, 1993).
- **Factores del crecimiento:** contribuyen de forma significativa a los cambios a largo plazo en la sensibilidad neuronal durante el proceso inflamatorio (Mannion, 1999).
- **Factores neurogénicos:** el sistema nervioso posee una interacción con los sistemas inmunológico y endocrino. Los neuropéptidos como la sustancia P y el gen peptídico relacionado con la calcitonina (CGRP), son liberados tanto a nivel periférico como central en las neuronas peptidérgicas de diámetro pequeño. La sustancia P, se cree que actúa en los capilares para producir extravasación de plasma, mientras que el CGRP actúa sobre las arteriolas para producir vasodilatación (Brain, 1988). Es también probable que estos neuropéptidos, liberados de las terminaciones periféricas, puedan contribuir en la activa-

ción de los nociceptores durante el proceso inflamatorio. Otras de las funciones de la sustancia P es su efecto sobre los mastocitos (produciendo liberación de histamina), sobre los sinoviocitos (liberando prostaglandina E2 y colagenasa), como también sobre los macrófagos (para la liberación de citokinas) (Hood, 2000).

### c. Control Descendente

El sistema intrínseco de control del dolor produce una *inhibición descendente* de la señal nociceptiva. En el cerebro se han encontrado dos zonas importantes involucradas en este mecanismo: la sustancia gris periacueductal (PAG) y la médula ventromedial.

El sistema de control descendente al actuar a diferentes niveles (particularmente en el cordón espinal), reduce o modula la información del estímulo y por tanto disminuye la sensación de dolor en las zonas afectadas. A este nivel, también intervienen una serie de neurotransmisores relacionados con la conexión sináptica entre estos centros, de los cuales los más importantes son el glutamato, la noradrenalina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), serotonina, ácido gaminobutírico (GABA) y péptidos opiáceos endógenos.

En el PAG, y en otras zonas a nivel central, se localizan las células “ON” y “OFF” cuya función es la de facilitar o inhibir la transmisión nociceptiva descendente.

Las células “ON” son las encargadas de *facilitar* la transmisión nociceptiva en el asta posterior, siendo activadas antes del reflejo de retirada; estas células se excitan por un estímulo doloroso y se inhiben con la morfina.

Por otra parte, las células “OFF” son las encargadas de *inhibir* la transmisión nociceptiva en el asta posterior, permaneciendo inactivas antes del reflejo de retirada; son inhibidas por el estímulo doloroso y se activan por estimulación eléctrica y por la morfina. Se ha descrito que los opiáceos actúan inhibiendo las interneuronas inhibitorias (gabaérgicas) que actúan en las células “OFF”, provocando un efecto excitatorio en estas células.

Finalmente, la *sensibilización central*, se caracteriza por una activación continua de las fibras aferentes primarias, que ocasiona cambios importantes en la función y actividad de los nociceptores, quedando sensibilizados a estímulos posteriores. También quedan afectadas las neuronas espinales, las cuales no sólo reflejan el aumento en la actividad

de los nociceptores periféricos, sino que también contribuyen a generar alteraciones funcionales intrínsecas de las redes neuronales espinales. Para que esto suceda, existen cotransmisores como el glutamato, que comunican la periferia y la médula espinal, o neuropéptidos como la sustancia P, que se liberan de las terminaciones de las fibras aferentes primarias durante el proceso inflamatorio (*Woolf, 1983*). Otros mediadores endógenos, como las prostaglandinas, el óxido nítrico, los opiáceos y los agonistas adrenérgicos, también forman parte de la excitabilidad de las neuronas espinales. Por una parte, las prostaglandinas y el óxido nítrico facilitan la excitabilidad espinal, mientras que los  $\alpha$ -2 adrenérgicos y los agonistas de los receptores opiáceos producen analgesia mediante la inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores de las fibras C e hiperpolarización de las neuronas de segundo orden (*Kidd, 2001*)

#### 4. Reconocimiento del Dolor

Los animales no tienen la posibilidad de comunicarse verbalmente para manifestar su dolor; sin embargo, se les puede aplicar la definición de la IASP (*Bonica, 1992*), dado que exhiben las mismas respuestas motoras y de comportamiento que el hombre (*Flecknell, 1994*). Esta conclusión se basa, en el hecho de que

las rutas bioquímicas y de la percepción del dolor en los animales y en el hombre son las mismas (*Morton, 1985*).

El dolor es un mecanismo de protección gracias al cual el organismo reacciona frente a un estímulo nociceptivo evitando que se produzca una lesión más grave; además constituye un síntoma por el que se pueden diagnosticar precozmente multitud de enfermedades. Este *dolor fisiológico*, hasta cierto punto beneficioso, puede transformarse en *patológico* dando lugar a una serie de alteraciones graves de la fisiología, que contribuyen a un deterioro importante del organismo y de la calidad de vida de los pacientes (*Woolf, 1989*).

La valoración del grado de dolor que sufren nuestros pacientes habitualmente se realiza estudiando las modificaciones de comportamiento, de esta manera, cuando se produce un cambio brusco de su conducta en un entorno sin variaciones puede tratarse de una indicación de la aparición del dolor.

Para evaluar el dolor en los animales, tenemos que tener en consideración varios factores que pueden influir en la

interpretación y valoración del grado de dolor. En primer lugar, la sensación de dolor es una experiencia individual, en la que un animal puede aparentar más dolor que otro que esté en las mismas condiciones (*Mathews, 1999*); en segundo lugar, los cambios observados en el comportamiento de un animal con dolor pueden variar según la especie, la línea genética, el sexo, el peso del animal, su estado general y las condiciones ambientales en que se encuentra; en tercer lugar, se ha de tener conocimiento del comportamiento normal de la especie en cuestión; y, por último, la incapacidad de los animales de expresar verbalmente su grado de dolor nos limita a observar los signos que se presenten en el periodo de evaluación.

Para el reconocimiento del dolor se utiliza, fundamentalmente, el análisis de las expresiones faciales: apariencia de los ojos, posición de las orejas, altura de la cabeza, actitud del animal, producción excesiva de lágrimas, excesiva salivación, pupilas dilatadas, posición de los párpados, hundimiento de globos oculares y falta de respuesta a los cambios de luz o sonidos.

<b>Respuestas de Comportamiento</b>	<b>Perro</b>	<b>Gato</b>
Emisión de sonidos	Quejido, gemido, gruñido	Quejido, gemido, bufido
Expresión facial	Mirada fija, vidriosa, orejas bajas	Fronte arrugada, ojos semi-cerrados
Postura	Arqueada o decúbito lateral	Decúbito esternal
Manejo de la herida	Protección de la herida, lame o muerde la herida	Protección de la herida, lame o muerde la herida
Actitud	Agresivo o tímido	Se oculta busca zonas confortables, puede ser agresivo
Actividad	Tembloroso, inquieto	Limita sus movimientos
Apetito	Disminuido	Disminuido
Hábitos urinarios	Aumento de micción; (lo hace en casa)	No lo hace en su zona
Higiene	Perdida de lustre del pelo	No se acicala, aspecto desaliñado
Respuesta a palpación	Protección, muerden, emiten sonidos, retirada	Protección, mordedura, arañazos, intentos de huida
<b>Actitudes</b>		
Postura	Cola entre las extremidades, dorso arqueado, cuerpo torcido para proteger la zona dolorosa, cabeza baja, posición de sentado.	Extremidades arqueadas, cabeza baja, cuerpo arqueado,
Temperamento	Agresivo, ladran, atacan, e intentan escapar	Agresivo, muerden, arañan, atacan e intentan escapar
Emisión de sonidos	Ladran, aúllan, gimen,	Ladran, bufan, gimen,
Locomoción	Resistencia a moverse, cojera, no pueden andar, no suben escaleras	Resistencia a moverse, incapacidad de moverse
Otros	No se comportan normales, atacan a otros animales o personas, se automutilan si se toca el área dolorosa, pupilas dilatadas	No se comportan normales, atacan a otros animales o personas, se automutilan si se toca el área dolorosa, pupilas dilatadas

*Tabla 1.4 Respuestas de Comportamiento y Actitudes del Perro y Gato Frente al Dolor (Sanford, 1986; Morton, 1985).*

Eliminado:

Sistema	Signos	Medidas
Neurológicos	Temblores, convulsiones, parálisis, pupilas dilatadas, hiperestesia, reflejos disminuidos, entumecimiento	Examen neurológico
Cardiovascular	Cambios en la FC, resistencia vascular, presión arterial y flujo sanguíneo, arritmias cardíacas	Tiempo de llenado capilar, palpación del pulso arterial, auscultación, ECG, presión arterial, gasto cardíaco, medidas del flujo sanguíneo
Respiratorio	Cambios en la FR, en el volumen minuto, en la saturación de oxígeno, en los gases arteriales y el pH	Monitorización de FR, cambios en el color de la membrana mucosa, pulsioximetría, capnografía, gases arteriales
Músculo esquelético	Cojera, flacidez muscular, rigidez, resistencia al movimiento, temblores musculares, tétanos, atrofia	Palpación, radiografías, diagnóstico por bloqueo nervioso
Digestivo	Perdida de peso o pobre crecimiento, cambio en la consistencia, volumen y color de las heces, vomito, sangrado, ictericia	Medidas del consumo de alimentos, glucosa, niveles de insulina, proteínas totales, electrolitos séricos
Urinario	Retención de orina, disminución en volumen, cambios en la gravedad específica	Urianálisis, BUM, electrolitos séricos
Endocrino	Hiperactividad, adelgazamiento, depresión	Cortisol, ACTH, catecolaminas, niveles endógenos de opiáceos
Misceláneos	Sudoración anormal, Protusión (hernia), cambios en temperatura corporal, cambios de color en la piel, crepitación	Examen físico

Tabla 1.5 Signos Objetivos de dolor en animales (Sanford, 1986; Morton, 1985)

Intensidad del dolor	procedimientos terapéuticos
Irritación o molestias dolorosas	Rasurado de quemaduras, cateterización intravenosa, distensión vesical, laceraciones superficiales, procedimientos en los párpados, limpieza de oídos
Dolor moderado	Extracción dental, cateterización arterial, hematoma auricular
Dolor intenso	Quemaduras, úlceras corneales, enucleación del globo ocular, fracturas, cirugía
Dolor muy intenso	Quemaduras extensas, pancreatitis, cirugía cervical, amputación de extremidades, cirugía torácica o espinal

Tabla 1.6 Asociación entre la Intensidad del dolor y procedimientos terapéuticos (Sanford, 1986; Morton, 1985)

Una cuidadosa combinación entre la *evaluación subjetiva* de los cambios de comportamiento (*Tabla 1.4*), junto con la *valoración objetiva* de los cambios en las funciones fisiológicas del paciente (*Tabla 1.5*), puede proporcionar un índice fiable de la presencia del dolor clínico (*Conzemiuss, 1997*). Además, resulta de valiosa ayuda la asociación entre la intensidad del dolor y diversos procedimientos terapéuticos (*Modificado de Mathews, 1996 –Tabla 1.6*).

A pesar de los avances en el conocimiento del dolor en los animales, su cuantificación resulta difícil. Se han definido diferentes escalas de tipo numérico (*Welsh, 1993*), basadas en el análisis visual, y otras que, generalmente, intentan representar o traducir observaciones subjetivas a números. A continuación describimos algunas de ellas:

**Escala para la evaluación del dolor en los animales** (*Modificado de Mathews, 1996*). Se utiliza para valorar de forma numérica los signos subjetivos del dolor y adecuar el tratamiento analgésico. La escala va de cero (0) a diez (10), de la siguiente forma:

**0 - Sin dolor:** El paciente normalmente camina, salta, se sienta, come y bebe. Duerme cómodamente, sueña, la frecuencia cardíaca es normal, y aumenta

cuando el animal se excita. Los gatos se frotan en la jaula, ronronean, su apetito es normal y los cambios de comportamiento pueden estar producidos por ansiedad en los pacientes hospitalizados, ya que están fuera de su entorno. *Sin tratamiento.*

**1 - Probablemente sin dolor:** Los pacientes tienen una apariencia normal. La frecuencia cardíaca es normal o esta ligeramente aumentada por la excitación. *Sin tratamiento.*

**2 - Dolor leve:** El paciente se sienta o duerme pero no sueña, puede cojear ligeramente o resistirse a la palpación de la herida quirúrgica pero no demuestra otros signos de incomodidad. Puede haber un ligero aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria. Los perros continúan moviendo la cola y los gatos ronroneando. Se debe reevaluar a los pacientes cada hora. *Administrar analgésicos si la situación empeora.*

**3 - Dolor medio:** Los pacientes pueden cojear y protegen la zona de la herida quirúrgica; presentan una ligera depresión, temblores, están agitados, parecen estar interesados en la comida y querer comer algo. Puede ser la transición de la categoría N° 2. La frecuencia respiratoria y cardíaca suelen estar ligeramente aumentadas o normales dependiendo si

se ha tratado al animal; los perros pueden seguir moviendo la cola y los gatos ronroneando incluso si tienen dolor, sin embargo no se debe prestar atención a este hecho. *Los animales necesitan tratamiento.*

**4 - Dolor medio a moderado:** Los animales se defienden a la palpación de la zona lesionada. Pueden estar con las extremidades estiradas, lamer o morder las áreas dolorosas, se sientan o tumban en posición anormal, no relajada. Morisquean la comida; la frecuencia respiratoria está aumentada y es superficial; la frecuencia cardíaca puede estar aumentada; las pupilas suelen estar dilatadas. Ocasionalmente los perros pueden gemir y los gatos maullar de una forma lastimera. Mantienen la cola baja y, los gatos permanecer tumbados y quietos durante largos periodos de tiempo. *Los animales necesitan tratamiento.*

**5 - Dolor moderado:** Similar a la categoría anterior pero empeorando. El animal está deprimido e inapetente, no quiere moverse, suele estar tumbado pero sin dormir, pueden morder o intentar morder al cuidador cuando se aproxima a la zona dolorosa. Se producen temblores, colocan la cabeza y las orejas hacia abajo, emiten sonidos cuando se mueven. Las frecuencias cardíaca y respiratoria están aumentadas y

las pupilas dilatadas. *Los animales necesitan tratamiento.*

**6 - Dolor moderado aumentado:** Similar a la anterior, pero los pacientes emiten sonidos o gimen frecuentemente. Las frecuencias cardíaca y respiratoria están aumentadas, las pupilas dilatadas y están tumbados pero con el abdomen elevado (esto ocurre cuando el paciente intenta aullar, pero no hay emisión de sonidos asociada). *Los animales necesitan tratamiento.*

**7 - Dolor moderado a grave:** (Incluye los signos anteriores). Los pacientes están deprimidos y no prestan atención a su entorno, aunque responden a la voz, defecan y miccionan sin intentar moverse, se quejan continuamente aunque pueden no emitir sonidos. Las frecuencias cardíaca y respiratoria están aumentadas, pudiendo producirse hipertensión. *Los animales necesitan tratamiento.*

**8 - Dolor grave:** Además de los signos anteriores, la emisión de sonidos es la característica principal, aunque a veces no tienen fuerzas y están completamente quietos. Cuando el paciente ha sufrido un traumatismo grave puede ser incapaz de moverse, ya que esta actividad aumenta el dolor, permaneciendo inmóvil con depresión grave. En casos de

dolor traumático o neuropático, y especialmente en los gatos, emiten sonidos cuando se les aproxima el cuidador. *Los animales necesitan tratamiento.*

**9 - Dolor grave a insoportable:** Además de los signos anteriores, el paciente esta hiperestésico y tiembla espontáneamente cuando se le toca alguna zona cercana al área de la lesión, como consecuencia del dolor inflamatorio o neuropático. Este grado de dolor puede producir la muerte, por la posible aparición de múltiples alteraciones en el organismo. *Los animales necesitan tratamiento.*

**10 -** Los mismos síntomas que en la categoría anterior pero el paciente emite gritos agudos o está comatoso. Los animales están hiperestésicos e hiperalérgicos. Este tipo de dolor también puede producir la muerte.

**Escala analógica visual (VAS)** (Firth, 1999 -figura 1.7). Consiste en una línea recta de 100 mm, horizontal o vertical, con la descripción de los límites de dolor en cada extremo (ej: sin dolor, dolor intenso). El observador coloca una mar-

ca a lo largo de la línea de acuerdo al comportamiento observado en el animal. El valor final se obtiene midiendo la distancia en milímetros desde el valor 0 hasta la marca hecha por el observador (Firth, 1999; Collins, 1997).

**Reacción a la manipulación (RSM):** los datos que se obtienen en este tipo de evaluación están sujetos a la respuesta

	Respuesta de Comportamiento
1	Ninguna reacción
2	Se queja a la manipulación
3	Trata de escapar a la manipulación
4	Trata de morder al manipulador

Tabla 1.7 Ejemplo de RSM (Slingsby, 1998; Budsberg, 1996)

del animal a la manipulación de la zona afectada (Tabla 1.7).

**Escala descriptiva simple (SDS).** Es la más básica de todas y, generalmente, se utilizan de tres a cinco grados para describir el dolor.

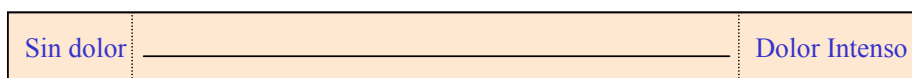


Figura 1.7 Ejemplo del VAS

Este tipo de escala es fácil de usar, pero no permite valorar pequeñas fluctuaciones en la respuesta al dolor. (Tabla 1.8).

	nivel	Descripción
A	4	Cojera sin apoyar
	3	Cojera marcada
	2	Cojera leve
	1	Cojera intermitente
	0	Sin cojera
B	3	Dolor intenso
	2	Dolor moderado
	1	Dolor leve
	0	Sin dolor

ca numéricamente para su estudio posterior. La puntuación final obtenida puede ir desde 0 (sin dolor) hasta 27 (dolor intenso) (Tabla 1.9).

Tabla 1.8 Ejemplo de SDS (Slingsby, 1998; Budsberg, 1996)

**Escala numérica (NRS).** Es la misma escala SDS, pero asignando valoración numérica a cada categoría.

**Escala de dolor de la Universidad de Melbourne (UMPS):** es una escala modificada de la utilizada para la valoración del dolor en el hospital de niños del Este de Ontario (CHEOPS). Esta escala incluye seis (6) categorías asociadas a las respuestas frente al dolor. Las categorías incluyen datos Fisiológicos, reacción a la manipulación, estado de conciencia, postura y emisión de sonidos, además cada categoría se clasifi-

Categoría	Descripción	Puntuación
Datos Fisiológicos		
a)	○ Dentro de los parámetros basales	0
b)	○ Pupilas dilatadas	2
c) Escoger solo una opción	○ Aumento FC con respecto al basal	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
d) Escoger solo una opción	○ Aumento FR con respecto al basal	
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
e)	○ Temperatura rectal > a la basal	1
f)	○ Salivación	2
Respuesta a la palpación (Escoger solo una opción)	○ Sin cambios en el comportamiento	0
	○ Alerta / reacción: incluye mirarse la herida, morder etc., cuando se toca	2
	○ Alerta / reacción antes de tocar la herida	3
Actividad (Escoger solo una opción)	○ Durante el descanso:	
	1. Duerme	0
	2. Semiconsciente	0
	3. Despierto	1
	○ Come	0
	○ Intranquilo	2
	○ Se revuelca, reacciona fuerte	3
Estado mental (Escoger solo una opción)	○ Sumiso	0
	○ Cariñoso	1
	○ Cuidadoso	2
	○ Agresivo	3
Postura		
a)	○ Guarda o protege el área afectada: incluye postura fetal	2
b) (Escoger solo una opción)	1. Decúbito lateral	0
	2. Decúbito esternal	1
	3. Sentado o de pie, cabeza arriba	1
	4. De pie, cabeza colgando	2
	5. Moviéndose	1
	6. Postura anormal	2
Emisión de sonidos	○ No emiten sonidos	0
	○ Emiten sonidos solo al tocarle	2
	○ Emiten sonidos de vez en cuando	2
	○ Emiten sonidos continuamente	3

Tabla 1.9 Escala de dolor de la Universidad de Melbourne

## 5. Tratamiento Analgésico del Dolor

La inflamación es una reacción de protección del organismo ante un daño, irritación o infección, que puede producir los signos de rubor, calor, tumefacción, pérdida de la función y dolor (Gallin, 1992). Posterior a cualquier daño en los tejidos, se desarrolla un proceso inflamatorio, caracterizado por un aumento en el flujo sanguíneo, el cual es mediado por la liberación de sustancias vasoactivas a partir de los mastocitos. Este fenómeno es el responsable de los signos de rubor y calor. Por otro lado, la tumefacción presente en este proceso, ocurre por cambios de la permeabilidad vascular. Finalmente, la sensibilización de las fibras aferentes primarias produce los signos de dolor.

La alteración en la integridad vascular se puede mantener durante el proceso inflamatorio. Sustancias como las quininas (especialmente la bradiquinina), pueden potenciar la alteración vascular y además contribuir al estado de hiperalgesia. Por otro lado, la presencia de productos eicosanoides, provenientes del ácido araquidónico de origen celular, y la aparición de fagocitos que liberan enzimas y radicales de oxígeno contribuyen también al mantenimiento del dolor (Conlon, 1988).

Al iniciarse el proceso inflamatorio (Figura 1.8), la fosfolipasa A2 (PLA2) y la fosfolipasa C (PLC) actúan sobre la membrana fosfolipídica liberando ácido araquidónico, el principal precursor de las PGs en los mamíferos (Campbell, 1996). Sobre éste, actúan dos enzimas, la COX y la lipooxigenasa. Por la vía de la COX, el ácido araquidónico se transforma en PGG2 y luego en PGH2, permitiendo, finalmente, la formación de PGs funcionales (PGD2, PGE2, PGF2 y PGI2-prostaciclina) y tromboxanos (Tabla 1.10). Las prostaglandinas que se produzcan dependerán del tipo de tejido en que se encuentren (Gilkeson, 1997), y su efecto biológico de la interacción con sus receptores y de la cantidad que se produzca (Salvati, 1995-figura 1.9).

La segunda ruta metabólica de degradación del ácido araquidónico produce los leucotrienos, por medio de la actuación de la lipooxigenasa, donde se obtiene la 5-lipooxigenasa o la 12-lipooxigenasa y sus productos.

### a. AINEs

Los AINEs (Anti-inflamatorios no esteroideos) constituyen, junto con los opiáceos, los pilares básicos del tratamiento analgésico, gracias a su acción sobre los

mecanismos bioquímicos que intervienen en la generación o en la transmisión del dolor en las vías nociceptivas periféricas y centrales. Son fármacos analgésicos que se utilizan para el control del dolor agudo y crónico. En la especie humana es el grupo farmacológico mas utilizado.

Recientemente, la industria farmacéutica ha desarrollado AINEs con igual o incluso mayor potencia analgésica que

los opiáceos (LiehLai, 1999). Estos fármacos han contribuido de una manera muy importante al tratamiento del dolor en los pacientes de la clínica veterinaria y ejercen sus efectos a nivel medular y supramedular (Malmberg, 1992).

**Mecanismo de acción de los AINEs**

Después del descubrimiento de la inhibición de la síntesis de las PGs a par-

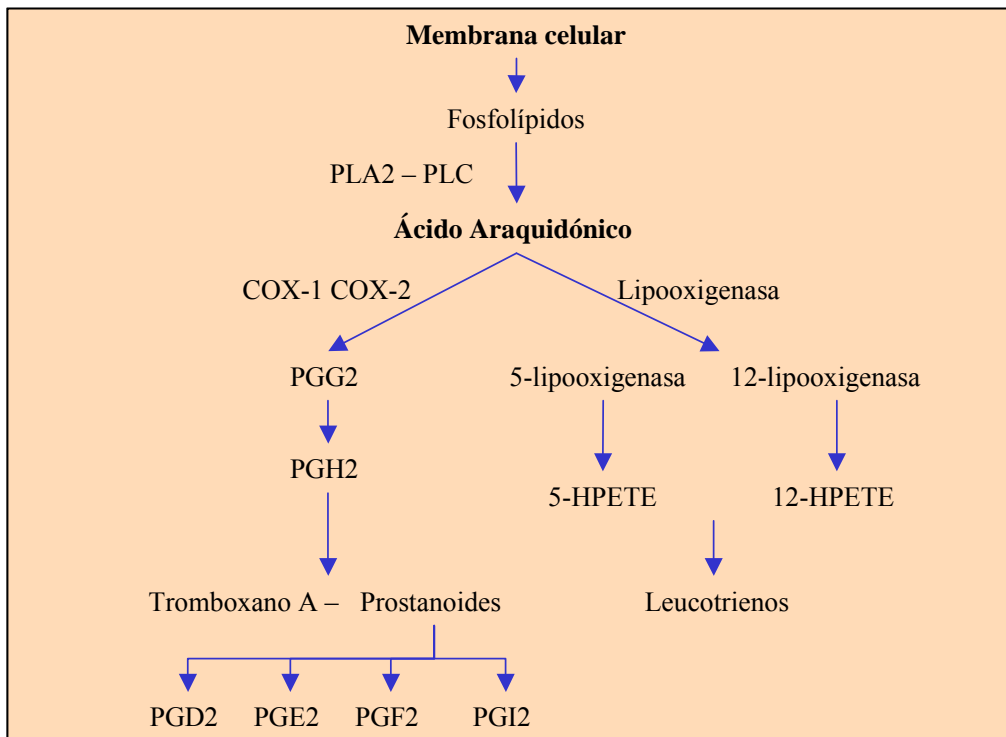


Figura 1.8 Cascada del proceso Inflamatorio

tir del ácido araquidónico por el ácido acetilsalicílico (AAS), trabajo por el que Vane recibió el premio Nóbel (*Vane, 1971*), se determinaron dos isoformas distintas de la enzima COX responsable de este proceso. La COX1, también llamada isoforma constitutiva, presente en condiciones fisiológicas y responsable de la síntesis de prostanoïdes con función protectora en los tejidos tales como el estomago, riñón, ovarios y plaquetas. Y, la COX2, la isoforma

inducible, responsable de la producción de PGs durante procesos inflamatorios (*Vane, 1998*).

Tradicionalmente, el mecanismo de acción de los AINEs se ha centrado en la inhibición periférica de la enzima COX responsable de la síntesis de prostanoïdes en el la zona inflamada (*McCormack, 1994*); sin embargo, su acción analgésica no solo se centra a este nivel, si no también a través de otros meca-

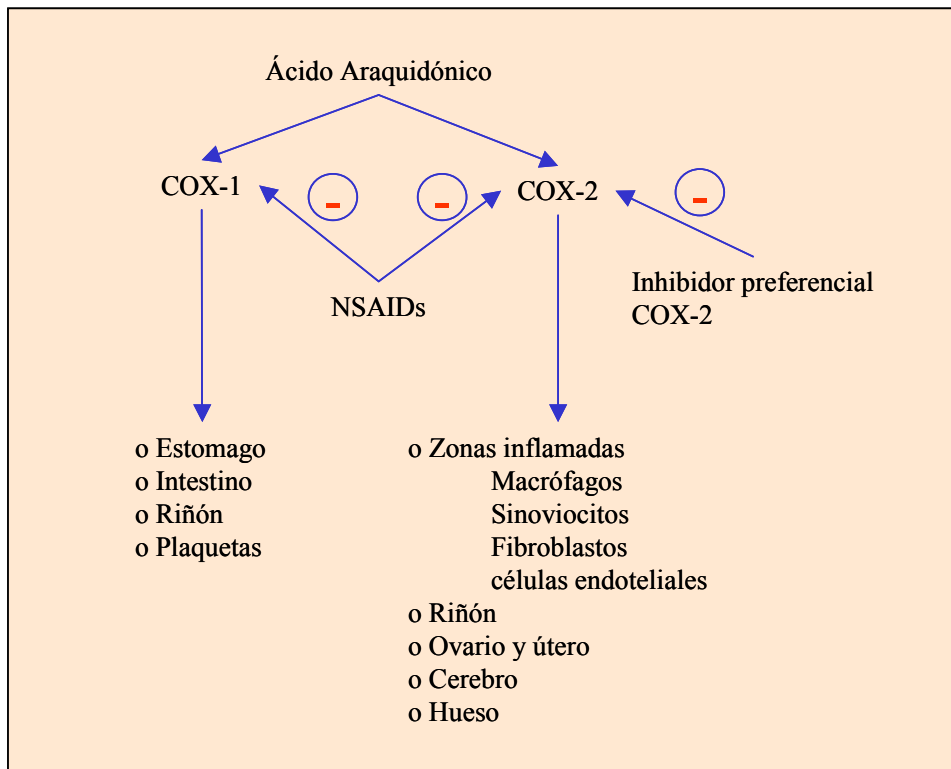


Figura 1.9 Función y órganos diana de los AINEs (*Needleman, 1997; Lipsky, 1998*)

<b>PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub></b>	Vasodilatación. Actúan sinérgicamente con otros mediadores, incluyendo bradiquinina, histamina, complemento C5a y leucotrieno B <sub>4</sub> , para aumentar la permeabilidad vascular. Broncodilatación. Inhibición de la agregación plaquetaria Estimulación de la reabsorción del hueso Aumenta la sensibilidad del tejido articular
<b>PGD<sub>2</sub></b>	Vasodilatación Aumento de la permeabilidad vascular Broncoconstricción Estimulo de la migración de neutrófilos y eosinófilos
<b>TxA<sub>2</sub></b>	Promueve la agregación plaquetaria

*Tabla 1.10 Funciones de las Prostaglandinas (PGs) relacionadas al proceso inflamatorio (Robinson, 1997)*

nismos centrales y periféricos (Malmberg, 1993; Souter, 1994).

Numerosos ensayos experimentales se han desarrollado para determinar la capacidad inhibitoria de cada AINE sobre ambas isoenzimas COX (Jouzeau, 1997; Simon, 1997; Simon, 1998; Spangler, 1996, Fenner, 1997). A partir de estos experimentos se ha determinado la actividad inhibitoria de estos fármacos como el valor IC<sub>50</sub>, concentración a la cual la actividad inhibitoria es del 50% (Jouzeau, 1997; Laneuville, 1994; Spangler, 1996; Fenner, 1997); de esta manera los AINEs se pueden clasificar con una relación IC<sub>50</sub> de COX<sub>2</sub>/COX<sub>1</sub> mayor de 1 como no selectivos (ejemplo, ASS), y con una rela-

ción IC<sub>50</sub> de COX<sub>2</sub>/COX<sub>1</sub> menor de 1 como preferenciales o selectivos (ejemplo, meloxicam) y específicos (ejemplo, colecoxib) (Tabla 1.11).

Concluyendo, el fármaco ideal será aquel que inhiba selectivamente la isoforma inducida COX<sub>2</sub>, sin inhibir la isoforma constitutiva COX<sub>1</sub>, de tal manera que potencie los efectos analgésicos y anti-inflamatorios de estos fármacos, minimizando al máximo los efectos secundarios. (Pairet, 1998).

La presencia de las dos isoformas de la COX en el SNC ha determinado la acción analgésica de los AINEs a este nivel (Willingale, 1997), mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandi-

nas, como también en el aumento, de forma indirecta, de los productos de la segunda vía del ácido araquidónico.

Esto resulta en la inhibición GABAérgica y en el aumento en la actividad postsináptica neuronal. Cuando este proceso ocurre a nivel del PAG (*Vaughan, 1997*), el resultado es un aumento en la actividad nociceptiva descendente y la correspondiente antinocicepción a nivel del cordón espinal (*Carlsson, 1986; Tortorici, 1994 y 1995*). Podemos considerar que esta acción central po-

tencia los efectos de estos fármacos a nivel periférico.

### Efectos secundarios de los AINEs

A partir del descubrimiento de las dos isoformas de la enzima COX, se ha demostrado que los efectos secundarios de los AINEs están estrechamente relacionados a la inhibición de la isoforma constitutiva COX1, de forma que, entre mayor sea la selectividad en la inhibición de la COX2, menor serán los efectos secundarios que puedan aparecer.

Fármaco	Relación IC50 COX2/COX1
Inhibidores preferenciales COX1	
Aspirina	5.25/163
Ibuprofeno	0.8/53
Indometacin	5.2/60
Ketoprofeno	4.6
Naproxeno	0.59/59
Piroxicam	7.7/300
Ácido tolfenámico	16.6
Inhibidores preferenciales o selectivos COX2	
Etodolac	0.8
<b>Meloxicam</b>	0.01/0.8
Nimesulide	0.01/0.9
Inhibidores específicos COX2	
Colecoxib	0.0027
Rofecoxib	0.001

*Tabla 1.11 Clasificación de algunos AINEs de acuerdo a su selectividad a la inhibición de COX1 y COX2*

Los efectos secundarios más frecuentemente observados con los AINEs son de tipo gastrointestinal (úlceras gástricas), debido a la inhibición de la acción protectora que ejercen las PGs que regulan la secreción de gastrina y ácido clorhídrico; además, estimulan la secreción de moco y bicarbonato y producen vasodilatación en la mucosa gástrica (*Boothe, 1989; Kore, 1994*), lo que desarrolla la erosión y ulceración del estómago. Algunos AINEs, como la aspirina, pueden llegar a irritar la mucosa gástrica de forma directa.

Las alteraciones gástricas van desde la producción de una mucosidad difusa hasta erosiones y úlceras gástricas, úlceras duodenales, hemorragia GI, perforación y muerte (*Smith, 1994; Singh, 1998*). Los pacientes con mayor sensibilidad a sufrir los efectos desfavorables de los AINEs, son los geriátricos, animales con un historial previo de úlceras o sangrado y con enfermedades preexistentes (*Silverstein, 1995; Fries, 1991*).

Otra de las causas, además de la inhibición de la COX1, que puede influir en la aparición de efectos secundarios al utilizar AINEs, son sus propiedades moleculares, ya que todos estos compuestos, excepto el nabumetone, son ácidos débiles que pueden penetrar la barrera gástrica a un pH normal y des-

truir por lo tanto la mucosa del estómago (*Schoen, 1989; Mahmud, 1996*). La suma de estos procesos (inhibición PGs y su acidez) pueden favorecer la formación de úlceras (*Simon, 1997; Simon 1998*).

La agregación plaquetaria, es otro hallazgo clínico importante, que se encuentra al inhibir la COX1 por la vía de formación de los tromboxanos (TxA2). Esta inhibición en la agregación plaquetaria contribuye a la producción de hemorragias GI y a otras alteraciones en la hemostasis del organismo. Teniendo en cuenta que solo la COX1 se encuentra en las plaquetas (*Robinson, 1997; Lipsky, 1997*), la inhibición selectiva de la COX2 reduciría teóricamente la gravedad del sangrado a nivel GI.

A nivel renal, las PGs modulan la vasoconstricción ejercida por la epinefrina y angiotensina II. En condiciones normales, el riñón no se ve afectado por la ausencia de prostaglandinas, sin embargo, se puede presentar insuficiencia renal en pacientes con hipovolemia, fracaso renal previo o con flujo renal disminuido (*Remo, 2000*). Es por tanto necesario prestar especial cuidado en la administración de AINEs en pacientes con hipovolemia, fallo cardíaco congestivo, problemas hepáticos, o aquellos a los que se les está tratando con diuréticos.

cos, así como en pacientes geriátricos (*Robinson, 1997*). De todas formas, la presencia de ambas isoformas de la COX en el riñón (*Harris, 1994; Komhoff, 1997*) crea dudas sobre la selectividad de inhibición de la COX2.

El bloqueo de la actividad de las prostaglandinas en las hembras preñadas, produce la oclusión prematura del ductus arterioso en el feto y trastornos en la circulación fetal. Se debe tener en cuenta en este sentido, que la inducción de COX2 es necesaria para la ovulación e implantación del embrión por lo que no se deben administrar AINEs a las hembras en dichos periodos reproductivos.

## **b. MELOXICAM**

El meloxicam, principio activo de Metacam®, es un AINE derivado del ácido enólico (*Figura 1.10*), del grupo de los oxicams, cuyo principal representante es el piroxicam. Su nomenclatura química es la siguiente:

4-hidroxy-2-methyl-N- (5-methyl-2-thiazolyl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1.dioxide.

### **Absorción**

Tras la administración oral o subcutánea, el meloxicam se absorbe rápida-

mente en más del 90% y se alcanzan concentraciones plasmáticas medias máximas de 0,73 mg/mL en perros aproximadamente 2,5 horas tras la administración. Así mismo, la administración intravenosa o intramuscular (*Narjes, 1996*), permite alcanzar concentraciones plasmáticas mucho más rápido, además de tener una muy buena tolerabilidad en el lugar de la inyección (*Engelhardt, 1996*).

### **Distribución**

Existe una relación lineal entre la dosis administrada y la concentración observada en plasma dentro del intervalo de dosis terapéuticas en perros. Más de un 95% del meloxicam se une a proteínas plasmáticas (*Bush, 1997*), esto guarda una estrecha relación con la presencia del meloxicam en el área de la inflamación donde existen altas concentraciones de proteínas, además de crear un gradiente que facilita su entrada y acción en las células diana. El volumen de distribución es de 0,3 l/Kg en perros.

### **Metabolismo**

En perros, el meloxicam se detecta predominantemente en el plasma, siendo una sustancia que se excreta principalmente por la bilis, mientras que la orina contiene sólo trazas del compuesto ori-

ginal. El meloxicam es metabolizado a un alcohol, un derivado ácido y a varios metabolitos polares que son farmacológicamente inactivos.

### **Eliminación**

La eliminación del meloxicam es por biotransformación hepática bajo la forma de metabolitos, especialmente por secreción biliar (75%), renal (25%) y por las heces. El meloxicam tiene una vida media de 24 horas en perros.

### **Propiedades farmacodinámicas**

La enzima ciclooxigenasa esta involucrada en la activación del ácido araquí-

dónico para la formación de endoperoxidos (prostaglandinas y tromboxanos). Se han determinado dos isoformas de esta enzima: la forma constitutiva (COX1) presente en todas la células y promotora de las prostaglandinas fisiológicas, y la isoforma inducible (COX2) presente en las zonas de la inflamación. A diferencia de la mayoría de los AINEs y debido a la naturaleza lipofílica del meloxicam, este posee un efecto preferente por la inhibición de la isoforma inducida COX2.

Dada la habilidad del meloxicam en inhibir la síntesis de prostaglandinas, este actúa en la fase temprana del proceso inflamatorio, reduciendo significa-

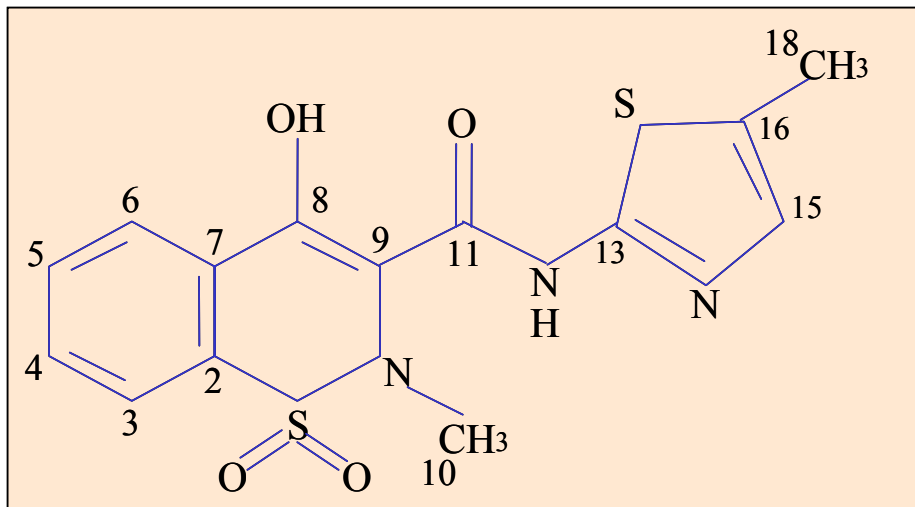


Figura 1.10 Estructura del Meloxicam

tivamente la reacción vascular: congestión, edema y exudados, permitiendo un excelente efecto analgésico.

La formación de PGE1 y PGE2 mediante la acción de pirógenos endógenos en la zona de la inflamación, interfieren con los mecanismos de control de la temperatura en el hipotálamo produciendo fiebre. Se ha demostrado que la administración de meloxicam tiene efectos antipiréticos.

Por otro lado, a nivel articular el meloxicam inhibe la producción de óxido nítrico y de ciertas citoquinas y ejerce un efecto condroprotector del cartílago (*Engelhardt, 1987; Bennett, 1999; Brandt, 1987*)

Otra característica del meloxicam es que posee un efecto mínimo en la inhibición de la agregación plaquetaria, a diferencia de otros AINEs como la aspirina (alta afinidad por la COX1) (*Gogny, 1999*).

## 2 *OBJETIVOS*

---

El meloxicam, posee propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas, y es uno de los AINEs inhibidores preferenciales de la COX2 más recientes; esta característica permite que el meloxicam se pueda administrar en el periodo pre-operatorio, de forma que contribuye en la analgesia preventiva en cirugías donde se produce mucho dolor.

El desarrollo de este proyecto ha sido definido a partir de los siguientes objetivos:

- Evaluar mediante la reducción de la concentración alveolar mínima de halotano, si la administración pre-operatorio de 0,2 mg/Kg de meloxicam es eficaz como analgésico intraoperatorio en cirugías ortopédicas.
- Evaluar mediante la reducción de la concentración alveolar mínima de halotano, si la administración pre-operatorio de 0,5 µg/Kg/min de remifentanilo es eficaz como analgésico intraoperatorio en el perro en cirugías ortopédicas.
- Evaluar mediante la reducción de la concentración alveolar mínima de halotano, la posible acción sinérgica de la asociación del meloxicam con remifentanilo.
- Evaluar si la administración preoperatorio de 0,2 mg/kg de meloxicam tiene eficacia analgésica en el post-operatorio de las cirugías ortopédicas en el perro.

# 3 MATERIAL Y MÉTODO

---

## ANIMALES

Para la realización de este trabajo, se utilizaron 24 perros (13 hembras y 11 machos), de diferentes razas. La edad de los animales osciló entre 6 y 132 meses (edad  $\pm$  sd de  $34 \pm 35$ ) y el peso registrado se encontraba entre 2,5 y 43,2 Kg (peso  $\pm$  sd de  $22,6 \pm 13$ ).

Estos animales estaban programados para cirugía ortopédica en el Hospital Veterinario de la Universidad Complutense de Madrid.

Los criterios de selección de los animales fueron los siguientes:

1. Animales programados para cirugía ortopédica.
2. Clasificados según la *American Society of Anesthesiology* (ASA) como categoría I.
3. Pacientes que no hubiesen recibido corticoides o AINEs en los 7 días previos al experimento.

## MATERIAL Y EQUIPAMIENTO

Para el estudio se utilizó el siguiente material y equipamiento:

- Catéteres de teflón tipo Abbot cath® de 18G, 20G y 22G
- Llaves de tres pasos (BD Connecta™ Plus 3)
- Esparadrapo (Lab. UNITEX-HARTMANN S.A.)
- Jeringas de 2 ml, 5 ml, 10 ml, 20 ml Y 50 ml (BD Discardit™ II)

- Agujas hipodérmicas (Sterican®, B/BRAUN)
- Equipo de microgoteo y macrogoteo para la administración de soluciones (Baxter S.A.)
- Solución de Ringer Lactato (Bieffe Medital, Baxter S.L., España)
- Mascara de Hall de diferentes tamaños
- Oxígeno procedente de la red general del hospital
- Acepromacina (Calmo Neosan®, Pfizer, Madrid, España)
- Tiopental Sódico (Tiobarbital 0,5 g B/BRAUN, Barcelona, España)
- Tubos endotraqueales tipo Portex con manguitos de baja presión: se selecciono el diámetro según el tamaño del paciente
- Laringoscopio de pala corta y larga
- Gasas y cintas de fijación
- Rotámetro de precisión para la dosificación de oxígeno
- Vaporizador (Dragër) de precisión con compensación de temperatura calibrado para la administración de halotano
- Solución salina fisiológica (Bieffe Medital, Baxter S.L., España)
- Bomba de infusión continua (PERFUSOR® Secura P, B/BRAUN)
- Halotano (Fluothane® ZENECA Farma, S.A.)
- Remifentanilo Clorhidrato (Ultiva®, Glaxosmithkline)
- Meloxicam 0.5% (Metacam®, Boehringer Ingelheim)
- Circuito semicerrado circular dotado con dos válvulas unidireccionales
- Dispositivo contenedor de cal sodada para la absorción química de CO<sub>2</sub>
- Balón reservorio de 1,5 L y 3 L
- Válvula de sobrepresión situada en la boca del paciente
- Unidad de calentamiento Bair Hugger® (Augustine Medical, Inc.)
- Blankets Bair Hugger® (Augustine Medical, Inc.)

Para la monitorización y recogida de valores de la experiencia se utilizó el siguiente equipamiento.

- Parámetros cardiovasculares:
  - PM 8060 Vitara (Dräger, España)
    - ✓ Electrocardiograma en derivación II y tres electrodos adhesivos

- ✓ Presión arterial no invasiva sistólica, diastólica y media
  - ✓ Pulsioxímetro (%SaO<sub>2</sub>)
  - ✓ Temperatura (T°)
- Parámetros respiratorios:
- PM 8050 (Dräger, España)
    - ✓ frecuencia respiratoria (FR)
    - ✓ fracción espirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>)
    - ✓ fracciones inspiradas y alveolar de Halotano (FI<sub>HAL</sub>, FA<sub>HAL</sub>).

## DISEÑO EXPERIMENTAL

El procedimiento experimental comenzó 24 horas antes de la intervención quirúrgica, en este periodo se realizó la evaluación pre-anestésica y el proceso de toma de sangre a los perros programados para cirugía ortopédica, de esta forma se seleccionó a los animales aptos para el desarrollo del trabajo; todos los animales clasificados ASA I y seleccionados para el estudio, sufrieron un ayuno de ingesta sólida de 12 horas y de ingesta líquida de 6 horas.

El día del estudio, treinta minutos antes del inicio de la cirugía, los perros fueron premedicados con 0,05 mg/Kg de ace-

promacina vía intramuscular. Una vez alcanzado un grado de sedación adecuado, se procedió a la cateterización de la vena cefálica derecha con un catéter de teflón tipo Abbocath®, para la administración de fármacos y de fluido terapia (solución Ringer Lactato a una velocidad de infusión de 10 mL/Kg/h).

La inducción anestésica se llevó a cabo mediante la administración de 6 mg/Kg de tiopental sódico vía intravenosa. Una vez alcanzado un grado de hipnosis adecuado, se realizó la intubación endotraqueal, el sellado, la fijación del tubo endotraqueal, así como la conexión de éste al circuito anestésico semicerrado circular de la máquina anestésica para la administración inhalatoria de halotano (HAL) vaporizado en 2 L de oxígeno.

Alcanzada una concentración de HAL equivalente a  $1,5 \times \text{CAM}_{\text{HAL}}$  para el perro, procurando en todo momento que la relación de la fracción alveolar/inspirada (FA/FI) fuese de 0,95, los animales fueron incluidos de manera aleatoria en uno de los cuatro grupos experimentales (*figura 3.1*), determinando a continuación la  $\text{CAM}_{\text{HAL}}$ .

Finalizada la cirugía y partiendo de la concentración alveolar mínima establecida para cada animal se cerró el vaporizador y, posteriormente, los animales

fueron transportados con una fuente de oxígeno, procedente de una bala de oxígeno y administrada mediante una máscara de Hall, hasta la unidad de recuperación, donde fueron sometidos a los cuidados post-operatorios estándares durante una hora. Los cuidados post-operatorios en cada animal fueron el mantenimiento de la temperatura corporal de los perros mediante una unidad de calentamiento Bair Hugger®, la supervisión en todo momento del estado general del paciente mediante el registro de las frecuencias cardíaca y respiratoria, y la evaluación de la analgesia post-quirúrgica.

## REGISTRO DE LOS PARÁMETROS EN EL PERIODO INTRA-OPERATORIO

Durante el procedimiento quirúrgico y cada 10 minutos, fueron monitorizados los siguientes parámetros cardiovasculares:

- Presiones arteriales sistólica, diastólica y media de forma no invasiva (PM 8060 Vitara), colocando un manguito de oscilometría en una extremidad anterior o posterior.

- Se colocaron tres electrodos adhesivos en las almohadillas plantares de las extremidades, para conectar el electrocardiograma (PM 8060 Vitara) y monitorizar el ritmo y frecuencias cardíacas.
- Para la medición de forma no invasiva de la distribución de oxígeno a los tejidos, se colocó un pulsioxímetro en la lengua de los pacientes.

Igualmente, fueron monitorizados los siguientes parámetros respiratorios:

- Mediante capnografía (PM 8050) se monitorizó la fracción espirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>), y la frecuencia respiratoria (FR).
- También se monitorizó las fracciones inspiradas y alveolar de halotano (FI<sub>HAL</sub>, FA<sub>HAL</sub>).

## DETERMINACIÓN CAM<sub>HAL</sub>

El estímulo doloroso supramáximo utilizado para evaluar el dolor intra-operatorio fue el propio acto quirúrgico, descrito anteriormente por Merkel y Eger en 1963 (*Merkel, 1963*). Se estableció como respuesta positiva o negativa al dolor la presencia o ausencia de

movimiento del animal frente al estímulo doloroso quirúrgico.

Antes de comenzar la cirugía, se consiguió una concentración de HAL equivalente a  $1,5 \times \text{CAM}_{\text{HAL}}$  para el perro, la cual se mantuvo constante durante al menos quince minutos, para conseguir un equilibrio del anestésico inhalatorio entre el gas alveolar, la sangre arterial y el cerebro. Al iniciarse el procedimiento quirúrgico, y dependiendo de una respuesta positiva o negativa ante el estímulo doloroso, se aumentó o disminuyó en 0,1-0,2% la concentración de halotano a intervalos de diez minutos, evaluando en cada intervalo la respuesta al estímulo quirúrgico. La reducción de la  $\text{CAM}_{\text{HAL}}$  se estableció para cada animal como la media entre las concentraciones de halotano a las cuáles había una respuesta positiva y negativa al estímulo doloroso supramáximo.

## EVALUACIÓN DE LA ANALGESIA POST-OPERATORIA

Durante el periodo post-operatorio y cada 15 minutos hasta completar una hora, se evaluó la analgesia post-operatoria mediante las escalas analógica visual y reacción a la manipulación de la extremidad afectada.

VAS: con un solo observador se evaluó el comportamiento del animal y se colocó una marca en una escala de 10 cm de longitud, indicando 0 ausencia de dolor y 10 dolor intenso - *figura 3.2*

RSM: el mismo observador que evaluó el VAS, manipulo mediante extensión y flexión de la extremidad afectada y determinó la reacción del animal en base a los siguientes criterios: (1) ninguna; (2) se queja; (3) trata de escapar; (4) trata de morder - *Tabla 3.1*.

El VAS fue realizado en todo momento por el mismo observador: primero se observó el comportamiento del animal durante un minuto sin tocarle, seguido de la manipulación de la extremidad afectada y de aplicar una presión sobre la incisión quirúrgica y se procedió a

RSM	Reacción
1	Ninguno
2	Se queja
3	Trata de escapar a la manipulación
4	Trata de morder

*Tabla 3.1 Reacción a la manipulación (RSM)*

registrar la marca en la línea de 10 cm del VAS. El valor final se obtuvo midiendo la distancia en milímetros desde el valor 0 hasta la marca hecha por el

observador. Finalmente, el mismo observador movió 2 centímetros adelante y atrás la extremidad afectada un total de 2 veces para la determinación de la RSM.

El grado de analgesia durante el periodo post-operatorio inmediato para cada animal se determinó como la medida de los valores obtenidos durante los T0-post (tiempo de extubación), 15, 30 y 60 minutos post-extubación, del VAS y el RSM durante este periodo.

### GRUPOS EXPERIMENTALES

#### Grupo I (n=6)

A los animales de este grupo se les ad-

ministró por vía intravenosa un bolus de suero salino fisiológico equivalente al volumen de una dosis de 0,2 mg/Kg de meloxicam; inmediatamente después fueron conectados a una bomba de infusión continua, mediante la cual se administró vía intravenosa una solución salina fisiológica equivalente a una velocidad de infusión de 0,5 µg/Kg/min de remifentanilo durante el tiempo que duró la cirugía.

#### Grupo II (n=6)

Después de la administración intravenosa de un bolus de 0,2 mg/Kg de meloxicam, los animales de este grupo fueron conectados a una bomba de infusión

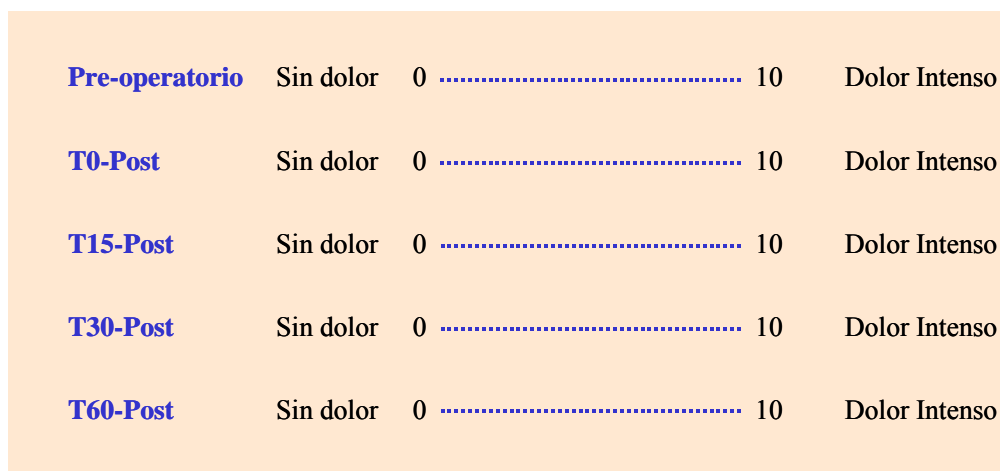


Figura 3.2 Escala Analógica Visual (VAS)

continua, mediante la cual se administró vía intravenosa una solución salina fisiológica equivalente a una velocidad de infusión de 0,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  de remifentanilo durante el tiempo que duró la intervención quirúrgica.

### Grupo III (n=6)

A los animales de este grupo se les administró por vía intravenosa un bolus de suero salino fisiológico equivalente al volumen de una dosis de 0,2 mg/Kg de meloxicam y fueron conectados, posteriormente, a una bomba de infusión continua, mediante la cual se administró vía intravenosa y durante el periodo intra-operatorio una dosis de 0,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  de remifentanilo.

### Grupo IV (n=6)

Tras la administración intravenosa de un bolus de 0,2 mg/Kg de meloxicam, los animales de este grupo fueron conectados a una bomba de infusión continua mediante la cual se administró vía intravenosa durante el periodo intra-operatorio 0,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  de remifentanilo.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los valores fueron agrupados y expresados como media  $\pm$  desviación estándar (sd). Los resultados fueron analizados utilizando el análisis de varianza (ANOVA) de dos vías para medidas repetidas y un análisis de Fisher's para comparaciones múltiples (Statview 4,0 Abacus Concepts INC, City, California). Se consideró un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

Grupo muestra	Solución
Grupo I	SAL + SAL
Grupo II	0,2 mg/Kg meloxicam + SAL
Grupo III	SAL + 0,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ remifentanilo
Grupo IV	0,2 mg/Kg meloxicam + 0,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ remifentanilo

Figura 3.1 Relación entre Grupos de estudio y soluciones administradas

# 4 RESULTADOS

---

## HALLAZGOS INTRA - OPERATORIOS

La  $CAM_{HAL} \pm sd$  a los 60 minutos de comenzar el procedimiento quirúrgico se redujo hasta  $0,6 \pm 0,1$  en el grupo I,  $0,6 \pm 0,1$  en el grupo II,  $0,3 \pm 0,1$  en el grupo III y  $0,1 \pm 0,1$  en el grupo IV. Estos resultados revelan una reducción estadísticamente significativa de la  $CAM_{HAL}$  de todos los grupos con respecto al valor basal, del grupo III con respecto a la reducción de la  $CAM_{HAL}$  en los grupos I y II y del grupo IV con respecto a la reducción de la  $CAM_{HAL}$  en los grupos I, II y III (*figura 4.1*).

La frecuencia cardíaca experimentó una disminución en los grupos de animales que recibieron la infusión continua intra-operatoria de remifentanilo; esta disminución fue estadísticamente significativa a partir del minuto 5 con respecto al momento T0-pre y desde el minuto 10 con respecto al grupo I (*Tabla 4.1*).

La presión arterial aumentó de manera estadísticamente significativa en todos los grupos con respecto al momento T0-pre; sin embargo, este aumento fue a partir del minuto 30 en el caso de la presión arterial sistólica (*Tabla 4.2*), y desde el minuto 60 con la presión arterial media (*Tabla 4.3*).

La frecuencia respiratoria (*Tabla 4.4*) no sufrió cambios estadísticamente significativos, sin embargo, sí presentó una tendencia a la disminución en los grupos de animales que recibieron la infusión continua intra-operatoria de remifentanilo. Esta reducción fue más significativa en los grupos de animales que recibieron meloxicam conjuntamente con la infusión continua de remifentanilo, hecho que queda reflejado por el aumento de  $CO_2$  teleespiratorio de los animales de este grupo, dicho aumento fue estadísticamente significativo a partir del minuto 45 con respecto al grupo I (*Tabla 4.5*).

La oxigenación de todos los animales fue buena en todo momento como refleja la ausencia de la caída de los valores de pulsioximetría (*Tabla 4.6*).

La representación gráfica de las tablas mencionadas puede observarse en las *figuras 4.2 a 4.6*

## HALLAZGOS POST-OPERATORIOS

Los tiempos quirúrgicos  $\pm$  sd fueron 89  $\pm$ 19 minutos en el grupo I, 85  $\pm$  14 minutos en el grupo II, 93  $\pm$  8 minutos en el grupo III y 87  $\pm$  11 minutos en el grupo IV.

Los tiempos de extubación  $\pm$  sd fueron 6,0  $\pm$  1,9 minutos en el grupo I, 5,1  $\pm$  2,0 en el grupo II, 5,0  $\pm$  2,0 en el grupo III y 5,8  $\pm$  1,8 en el grupo IV, no observándose cambios estadísticamente significativos entre ellos.

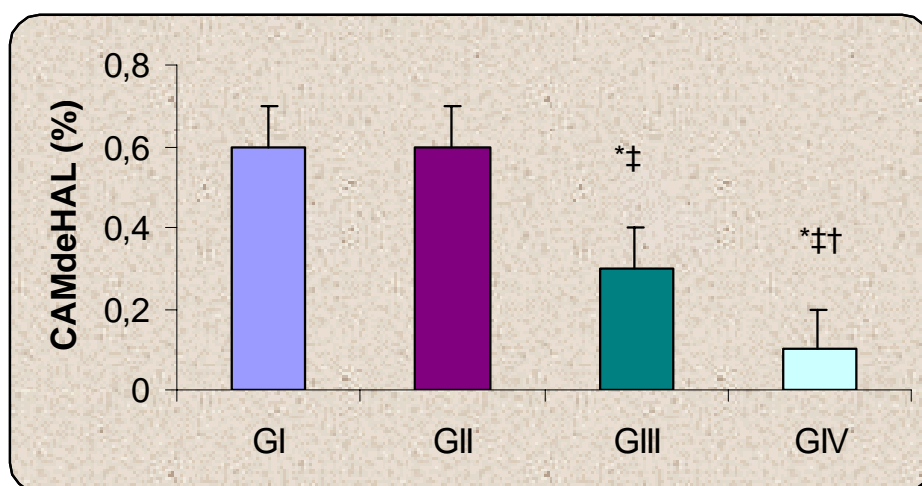
La frecuencia cardiaca aumentó en todos los grupos después de la extubación; sin embargo, este aumento sólo fue estadísticamente significativo en los animales del grupo I a los 15 minutos (*Tabla 4.7*). La frecuencia respiratoria y la temperatura corporal no experimentaron cambio alguno durante este periodo (*Tabla 4.8 y 4.9*).

La representación gráfica de las tablas mencionadas puede observarse en las *figuras 4.7 a 4.9*.

La analgesia post-operatoria evaluada mediante la escala analógica visual y reacción a la manipulación fue significativamente superior en los grupos de animales que recibieron meloxicam intra-operatorio (*figura 4.10 y 4.11*).

Los resultados obtenidos de las muestras de sangre tomadas en el periodo pre-operatorio y post-operatorio, para la determinación de urea, creatinina y ALT, no mostraron cambios significativos en los grupos tratados.

### *CAM<sub>HAL</sub> en el periodo intra-operatorio*



*Figura 4.1 Cambios en la CAM<sub>HAL</sub> en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.*

*Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5 µg/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5 µg/Kg/min remifentanilo)*

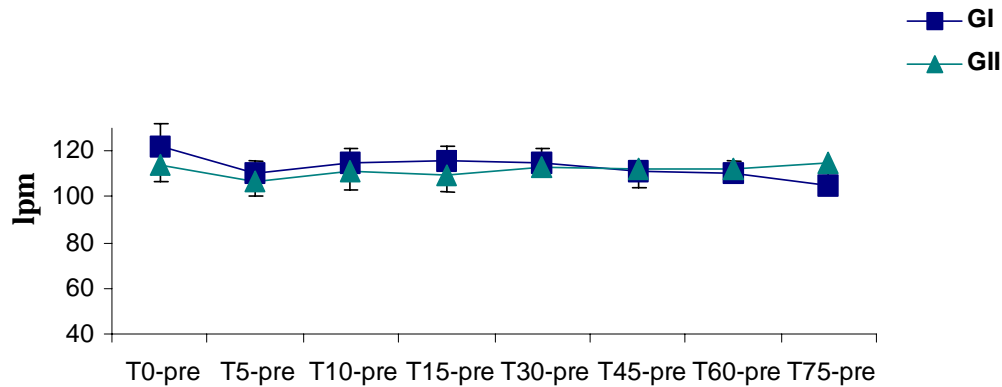
### *Frecuencia cardiaca en el periodo intra-operatorio*

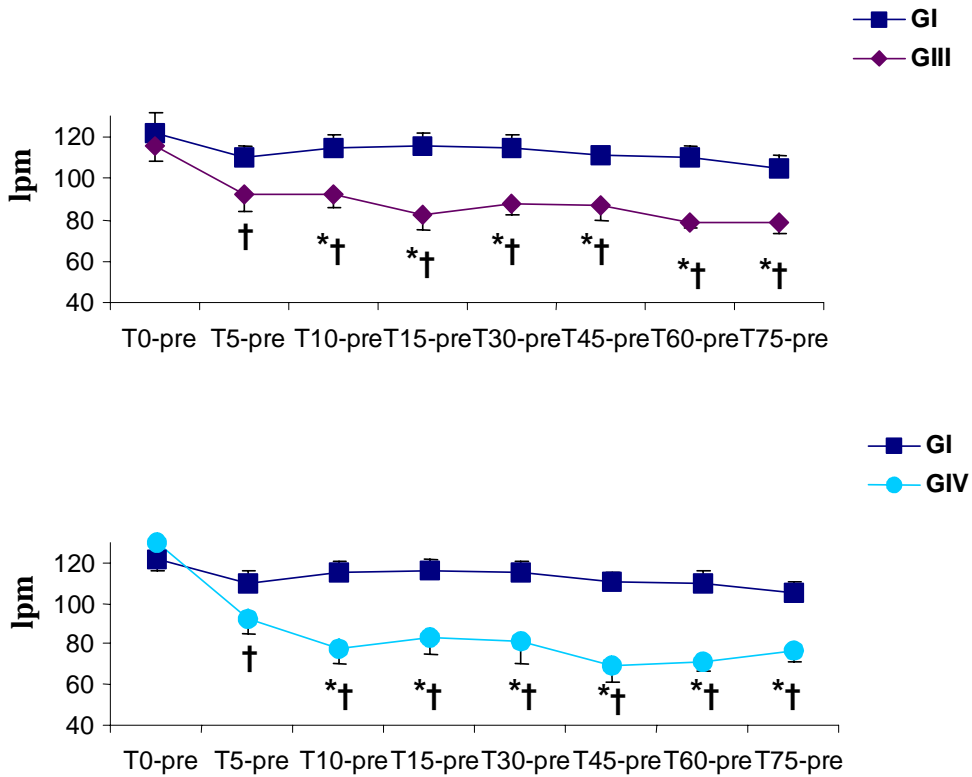
	T0-pre	T5-pre	T10-pre	T15-pre	T30-pre	T45-pre	T60-pre	T75-pre
<b>FC (lpm)</b>								
<b>GI</b>	122 ± 10	110 ± 6	115 ± 6	116 ± 6	115 ± 6	111 ± 4	110 ± 6	105 ± 6
<b>GII</b>	114 ± 7	107 ± 7	111 ± 8	109 ± 7	113 ± 3	112 ± 8	112 ± 5	115 ± 5
<b>GIII</b>	116 ± 8	92 ± 8†	92 ± 6*†	82 ± 7*†	88 ± 6*†	87 ± 7*†	79 ± 3*†	79 ± 6*†
<b>GIV</b>	130 ± 14	92 ± 7†	78 ± 8*†	83 ± 8*†	81 ± 11*†	69 ± 8*†	71 ± 4*†	77 ± 6*†

† Estadísticamente significativo con respecto a T0-pre

\* Estadísticamente significativo con respecto a GI.

*Tabla 4.1 Frecuencia cardiaca (FC) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatorio de remifentanilo*





† Estadísticamente significativo con respecto a T0-pre  
 \* Estadísticamente significativo con respecto a GI

Figura 4.2 Frecuencia cardiaca (FC) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo

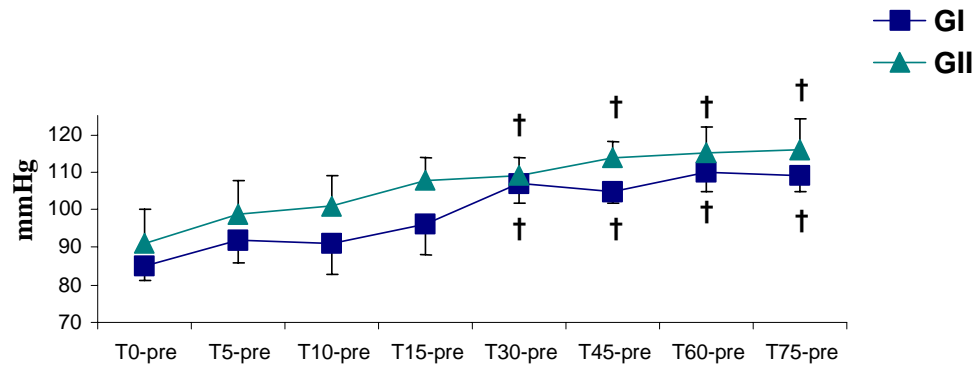
Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5 µg/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5 µg/Kg/min remifentanilo)

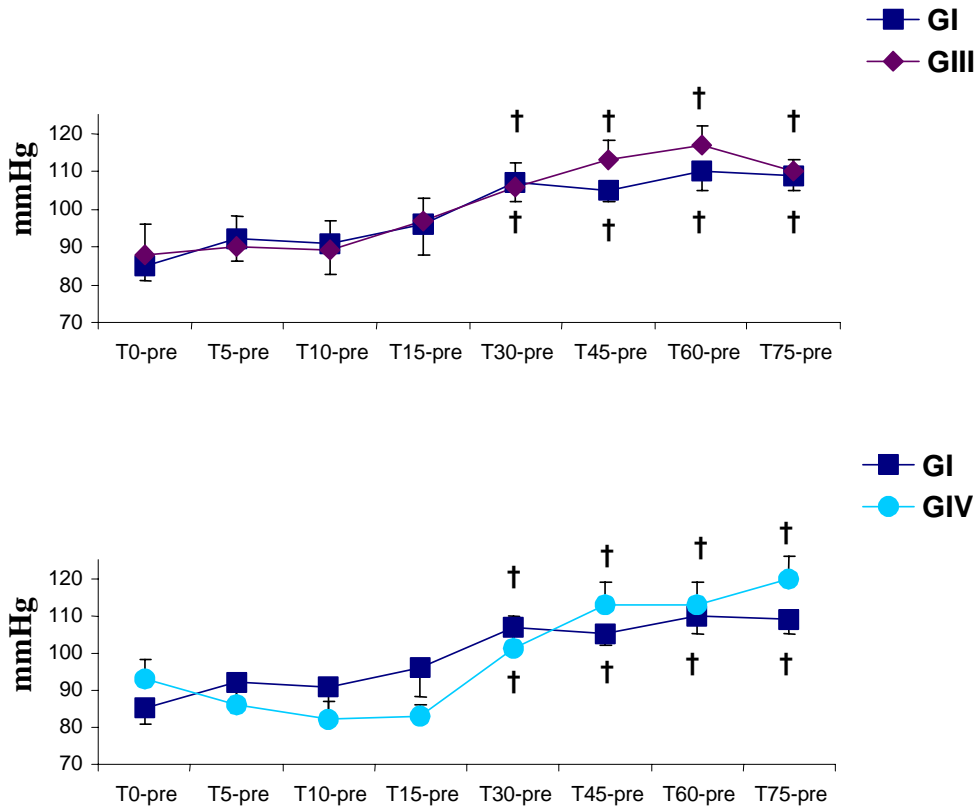
### *Presión arterial sistólica en el periodo intra-operatorio*

	T0-pre	T5-pre	T10-pre	T15-pre	T30-pre	T45-pre	T60-pre	T75-pre
<b>PAS (mmHg)</b>								
<b>GI</b>	85 ± 4	92 ± 6	91 ± 8	96 ± 8	107 ± 5†	105 ± 3†	110 ± 5†	109 ± 4†
<b>GII</b>	91 ± 9	99 ± 9	101 ± 8	108 ± 6	109 ± 5†	114 ± 4†	115 ± 7†	116 ± 8†
<b>GIII</b>	88 ± 8	90 ± 8	89 ± 8	97 ± 6	106 ± 6†	113 ± 5†	117 ± 5†	110 ± 3†
<b>GIV</b>	93 ± 5	86 ± 5	82 ± 5	83 ± 3	101 ± 9†	113 ± 6†	113 ± 6†	120 ± 6†

† Estadísticamente significativo con respecto a T0-pre

*Tabla 4.2 Presión arterial sistólica (PAS) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo*





† Estadísticamente significativo con respecto a T0-pre

*Figura 4.3 Presión arterial sistólica (PAS) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo*

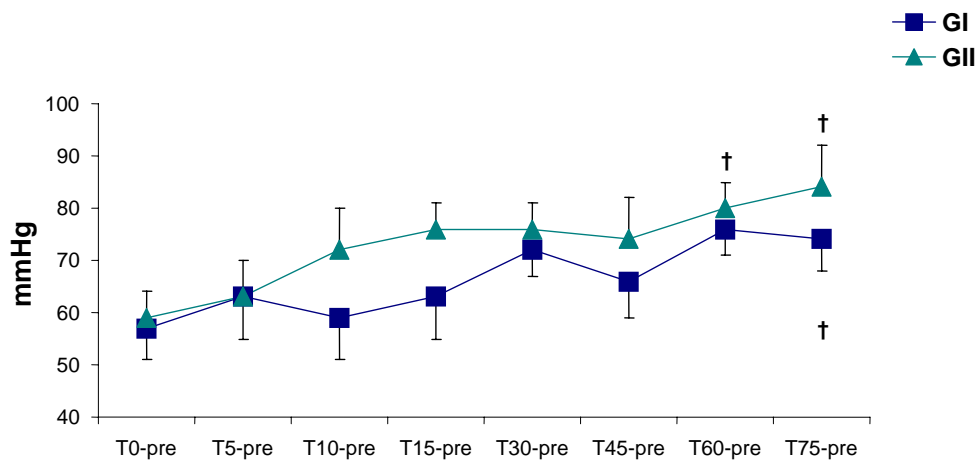
*Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5 µg/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5 µg/Kg/min remifentanilo)*

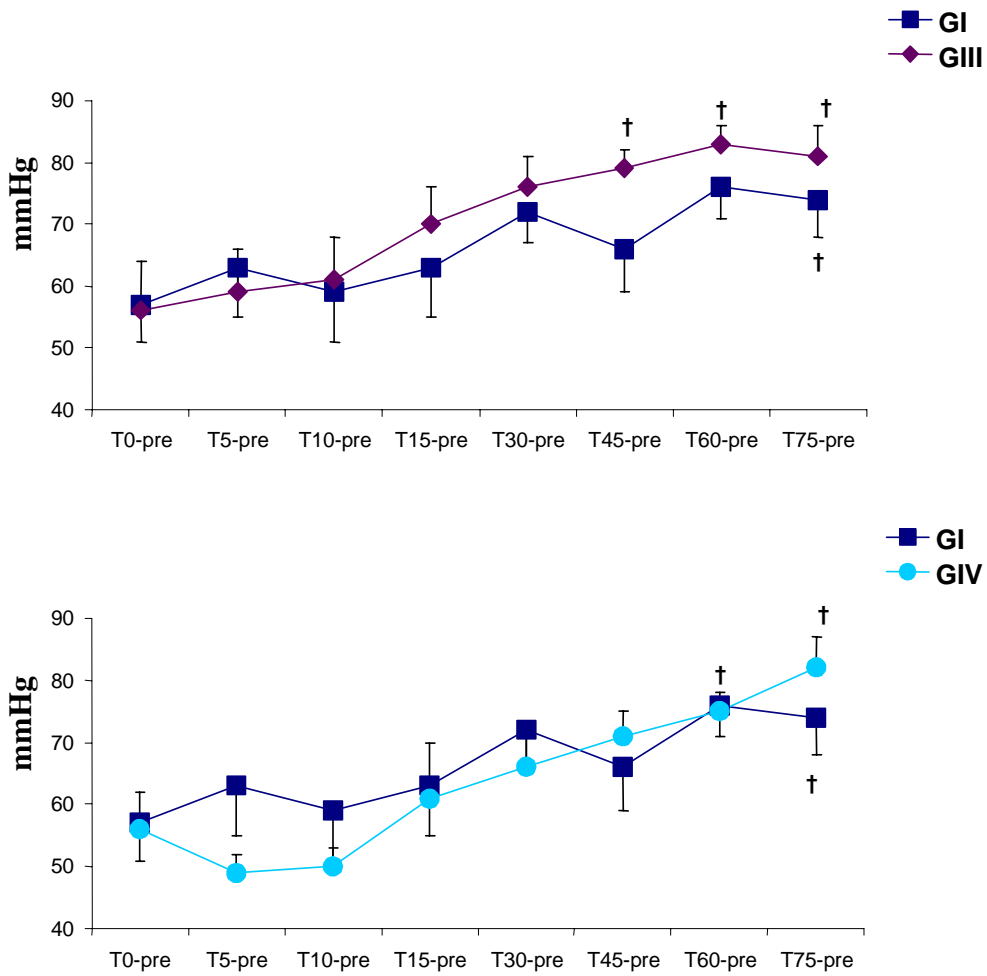
### Presión arterial media en el periodo intra-operatorio

	T0-pre	T5-pre	T10-pre	T15-pre	T30-pre	T45-pre	T60-pre	T75-pre
<b>PAM (mmHg)</b>								
<b>GI</b>	57 ± 6	63 ± 8	59 ± 8	63 ± 8	72 ± 5	66 ± 7	76 ± 5	74 ± 6†
<b>GII</b>	59 ± 5	63 ± 7	72 ± 8	76 ± 5	76 ± 5	74 ± 8	80 ± 5†	84 ± 8†
<b>GIII</b>	56 ± 8	59 ± 7	61 ± 7	70 ± 6	76 ± 5	79 ± 3†	83 ± 3†	81 ± 5†
<b>GIV</b>	56 ± 6	49 ± 3	50 ± 3	61 ± 9	66 ± 7	71 ± 4	75 ± 9†	82 ± 5†

† Estadísticamente significativo con respecto al T0-pre

Tabla 4.3 Presión arterial media (PAM) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo





† Estadísticamente significativo con respecto a T0-pre

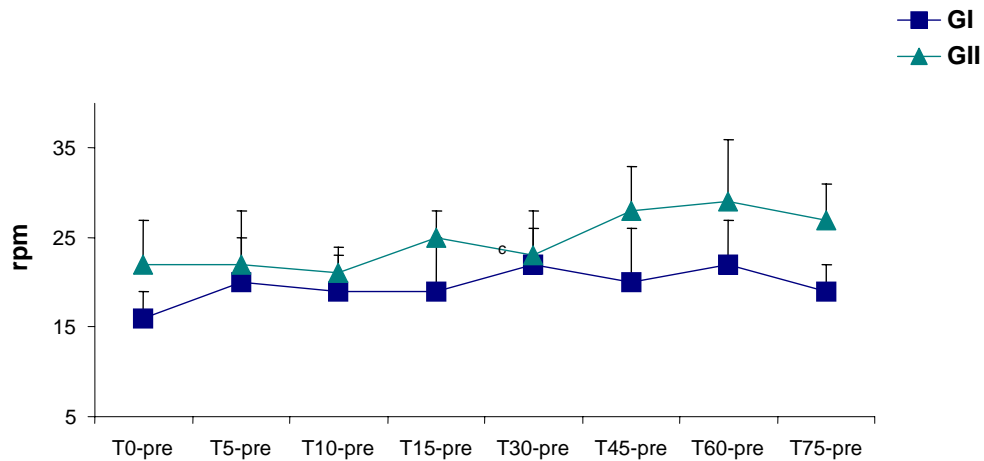
Figura 4.4 Presión arterial media (PAM) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua de remifentanilo

Grupo I ( SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5  $\mu$ g/Kg/min remifentanilo, Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5  $\mu$ g/Kg/min remifentanilo)

### *Frecuencia respiratoria en el periodo intra-operatorio*

	T0pre	T5pre	T10pre	T15pre	T30pre	T45pre	T60pre	T75pre
<b>FR (rpm)</b>								
<b>GI</b>	16 ± 3	20 ± 5	19 ± 5	19 ± 6	22 ± 4	20 ± 6	22 ± 5	19 ± 3
<b>GII</b>	22 ± 5	22 ± 6	21 ± 2	25 ± 3	23 ± 5	28 ± 5	29 ± 7	27 ± 4
<b>GIII</b>	19 ± 8	20 ± 8	17 ± 8	18 ± 6	12 ± 2	12 ± 2	13 ± 3	12 ± 3
<b>GIV</b>	16 ± 6	11 ± 2	10 ± 2	13 ± 2	12 ± 1	11 ± 1	11 ± 2	11 ± 1

*Tabla 4.4 Frecuencia respiratoria (FR) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo*



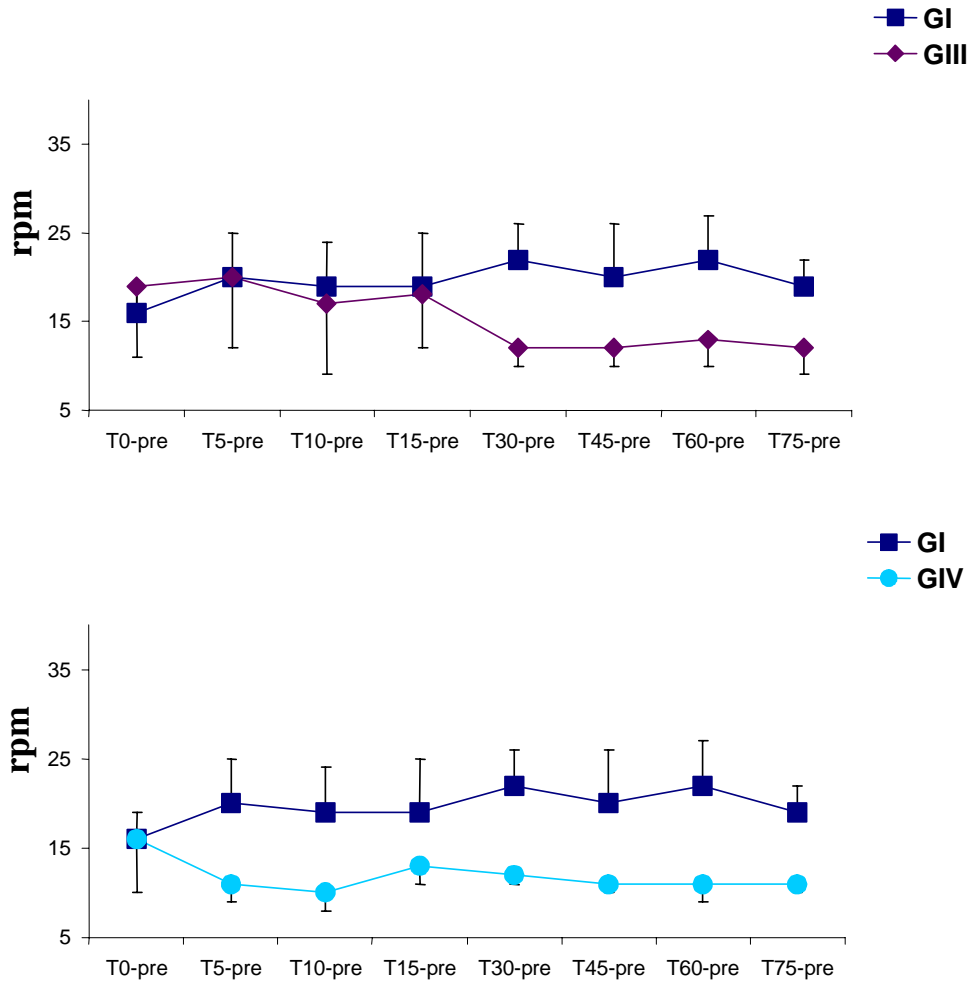


Figura 4.5 Frecuencia respiratoria (FR) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua Intra-operatoria de remifentanilo

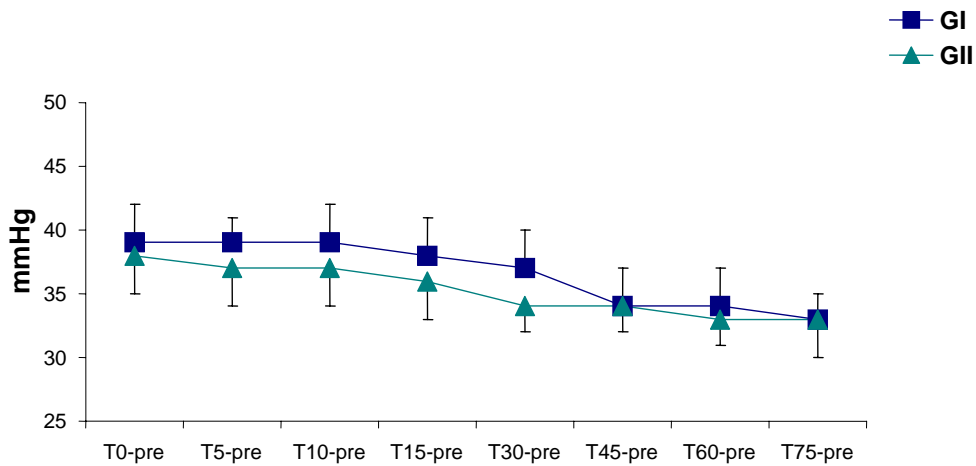
Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5 µg/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5 µg/Kg/min remifentanilo)

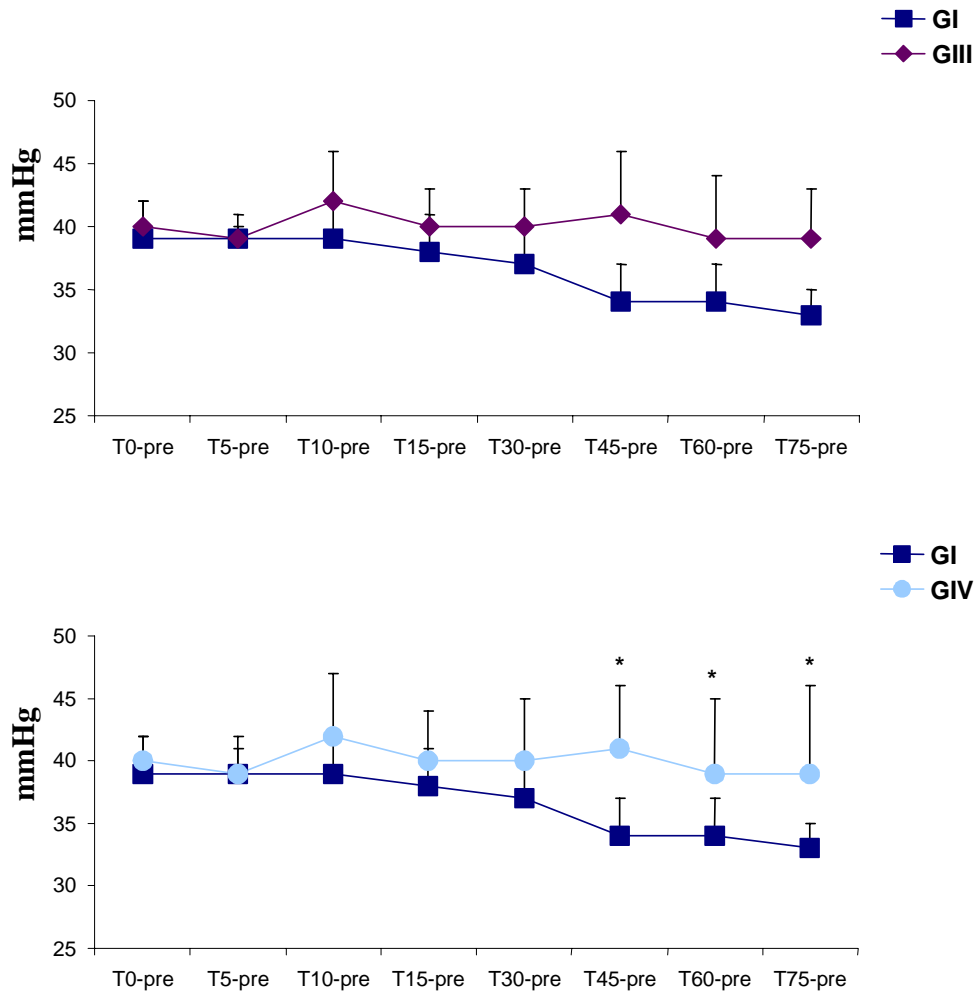
### *CO<sub>2</sub> teleespiratorio en el periodo intra-operatorio*

	T0-pre	T5-pre	T10-pre	T15-pre	T30-pre	T45-pre	T60-pre	T75-pre
<b>EtCO<sub>2</sub> (mmHg)</b>								
<b>GI</b>	39 ± 3	39 ± 2	39 ± 3	38 ± 3	37 ± 3	34 ± 3	34 ± 3	33 ± 2
<b>GII</b>	38 ± 3	37 ± 3	37 ± 3	36 ± 3	34 ± 2	34 ± 2	33 ± 2	33 ± 3
<b>GIII</b>	40 ± 2	39 ± 1	42 ± 4	40 ± 3	40 ± 3	41 ± 5	39 ± 5	39 ± 4
<b>GIV</b>	42 ± 2	42 ± 3	46 ± 5	45 ± 4	46 ± 5	50 ± 5*	49 ± 6*	48 ± 7*

\* Estadísticamente significativo con respecto a GI .

*Tabla 4.5 Fracción espirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) en el perro después de recibir un un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo*





\* Estadísticamente significativo con respecto a GI

Figura 4.6 Fracción espirada de CO2 (EtCO2) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo

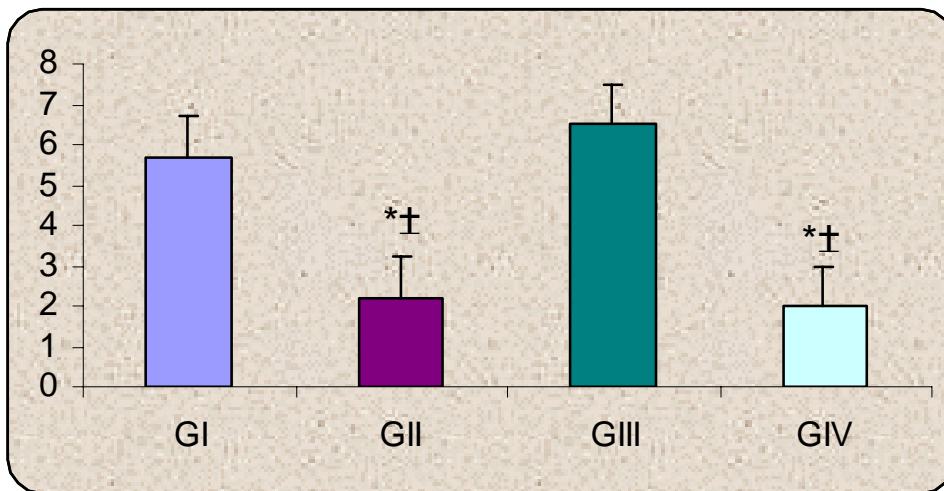
Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5 µg/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/kg meloxicam+0,5 µg/Kg/min remifentanilo)

### *Saturación de oxígeno en el periodo intra-operatorio*

	T0-pre	T5-pre	T10-pre	T15-pre	T30-pre	T45-pre	T60-pre	T75-pre
<b>SatO<sub>2</sub> (%)</b>								
<b>GI</b>	99 ± 0,6	99 ± 0,8	99 ± 0,4	99 ± 0,3	99 ± 0,3	100 ± 0,3	100 ± 0,3	100 ± 0,3
<b>GII</b>	99 ± 0,3	99 ± 0,2	99 ± 0,4	99 ± 0,3	99 ± 0,3	99 ± 0,5	99 ± 0,2	99 ± 0,5
<b>GIII</b>	99 ± 0,6	99 ± 0,4	99 ± 0,2	99 ± 0,3	99 ± 0,6	99 ± 0,5	99 ± 0,4	99 ± 0,5
<b>GIV</b>	99 ± 0,6	99 ± 0,4	99 ± 0,4	99 ± 0,4	99 ± 0,2	99 ± 0,2	99 ± 0,3	99 ± 0,2

*Tabla 4.6 Saturación de O<sub>2</sub> en hemoglobina (SatO<sub>2</sub>) en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua de remifentanilo*

***Escala Analógica Visual (VAS) de la analgesia post-operatorio***



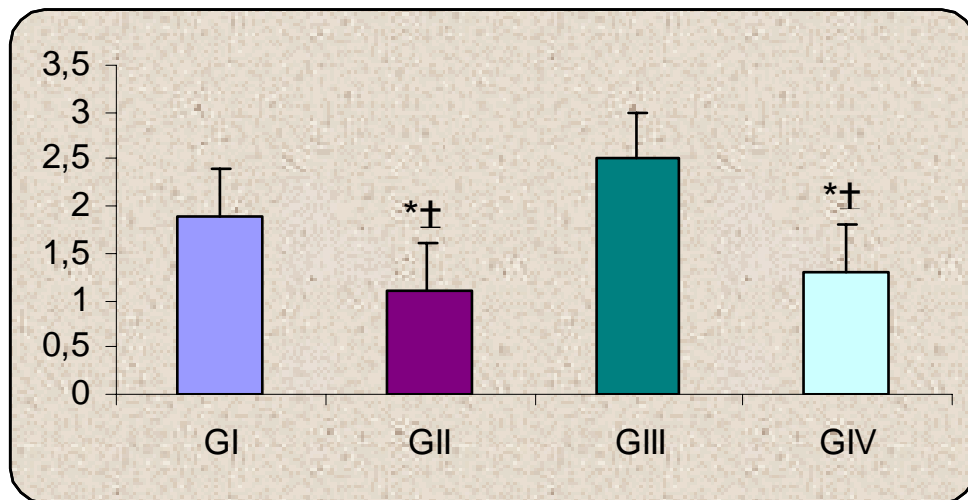
*Figura 4.10 VAS para el estudio de la analgesia post-operatoria en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.*

\* Estadísticamente significativo  $p < 0,05$  con respecto a GI

† Estadísticamente significativo  $p < 0,05$  con respecto a GIII.

*Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5  $\mu$ g/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5  $\mu$ g/Kg/min remifentanilo)*

### *Reacción a la Manipulación (RSM) de la analgesia post-operatoria*



*Figura 4.11 RSM para el estudio de la analgesia post-operatoria en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.*

\* Estadísticamente significativo  $p < 0,05$  con respecto a GI

† Estadísticamente significativo  $p < 0,05$  con respecto a GIII.

*Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5  $\mu$ g/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5  $\mu$ g/Kg/min remifentanilo)*

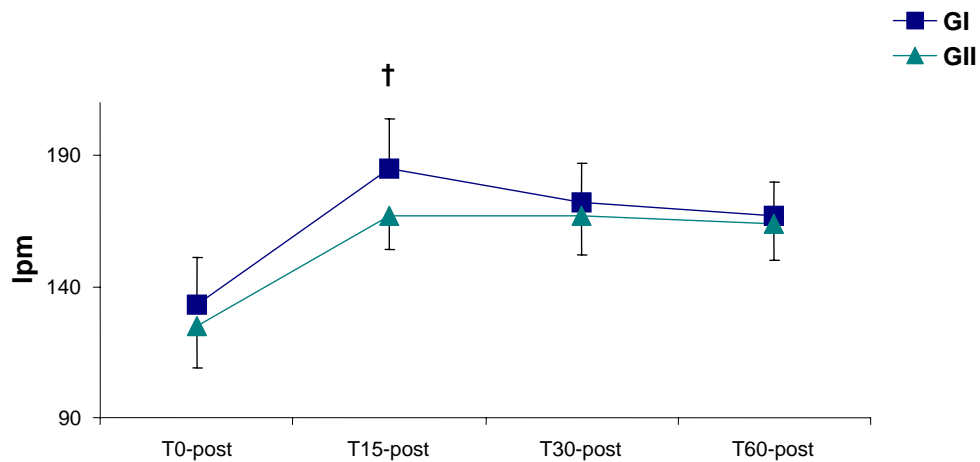
### Frecuencia Cardiaca en el periodo post-operatorio

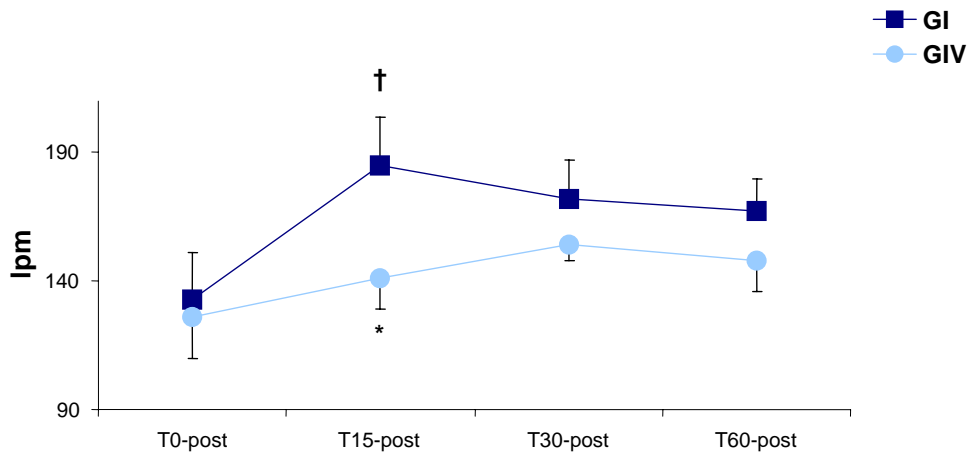
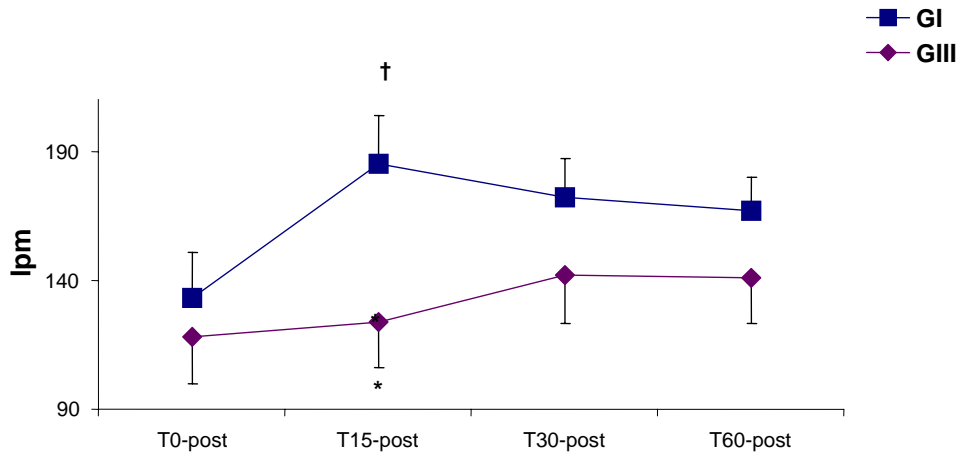
	T0- post	T15- post	T30- post	T60- post
<b>FC (lpm)</b>				
<b>GI</b>	133 ± 18	185 ± 19†	172 ± 15	167 ± 13
<b>GII</b>	125 ± 16	167 ± 13	167 ± 15	164 ± 14
<b>GIII</b>	118 ± 18	124 ± 18*	142 ± 19	141 ± 18
<b>GIV</b>	126 ± 16	141 ± 12*	154 ± 6	148 ± 12

† Estadísticamente significativo con respecto a T0-post

\* Estadísticamente significativo con respecto a GI .

Tabla 4.7 Frecuencia cardiaca (FC) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo





† Estadísticamente significativo con respecto a T0-post

\* Estadísticamente significativo con respecto a GI

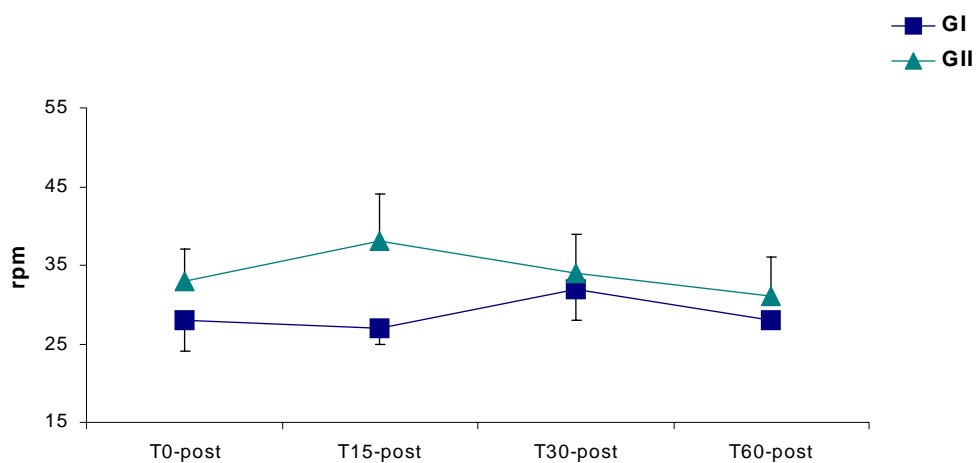
*Figura 4.7 Frecuencia cardiaca (FC) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo*

*Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5 µg/Kg/min remifentanilo, Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5 µg/Kg/min remifentanilo)*

### *Frecuencia Respiratoria en el periodo post-operatorio*

	T0-post	T15- post	T30- post	T60- post
<b>FR (rpm)</b>				
<b>GI</b>	38±4	27±2	32±4	28±1
<b>GII</b>	33±4	38±6	34±5	31±5
<b>GIII</b>	24±4	23±2	24±2	23±3
<b>GIV</b>	28±6	29±7	26±6	27±6

*Tabla 4.8 Frecuencia respiratoria durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.*



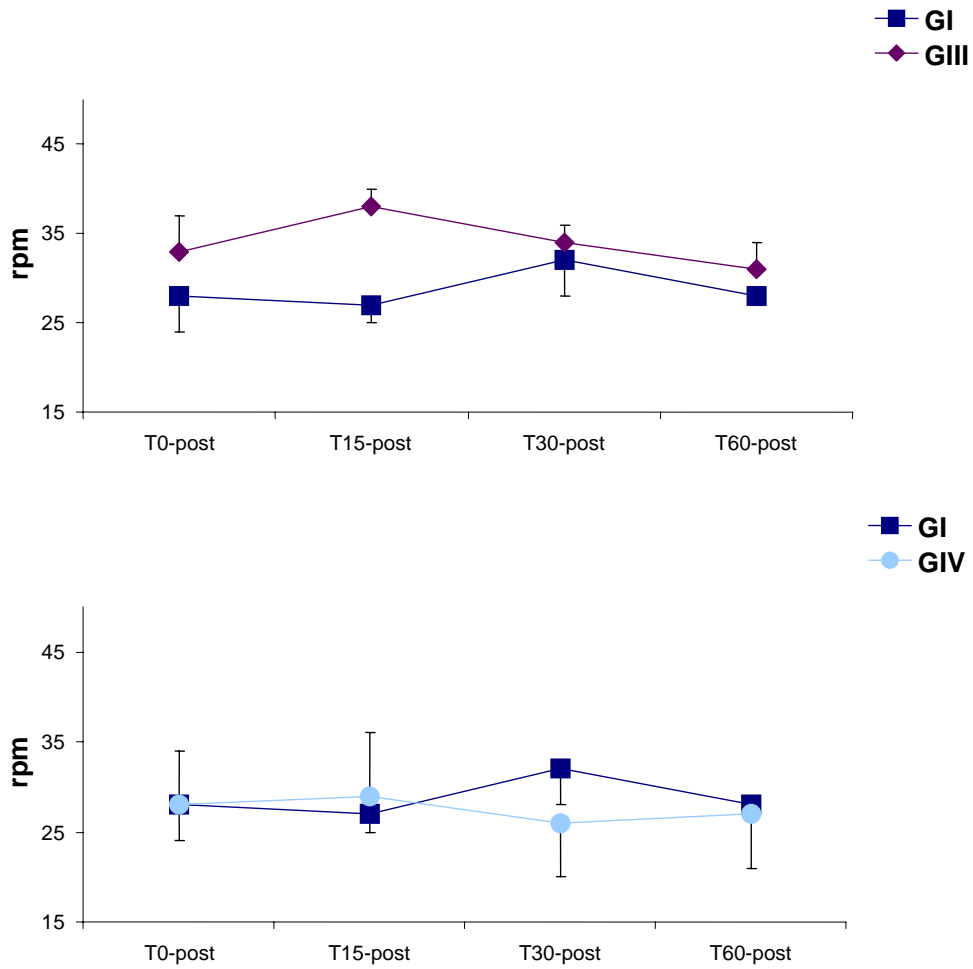


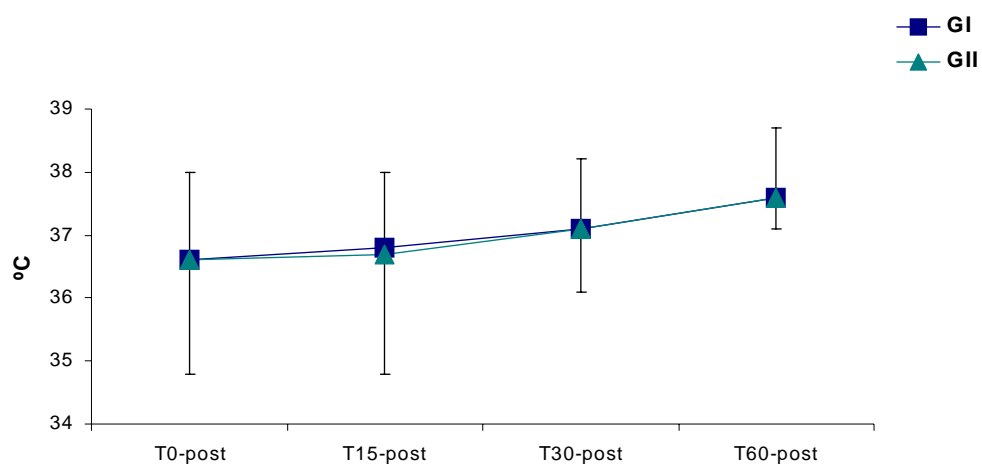
Figura 4.8 Frecuencia respiratoria durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo

Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5 µg/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5 µg/Kg/min remifentanilo)

### *Temperatura en el periodo post-operatorio*

	T0-post	T15- post	T30- post	T60- post
<b>T (°C)</b>				
<b>GI</b>	36,6 ± 1,4	36,8 ± 1,2	37,1 ± 1,1	37,6 ± 1,1
<b>GII</b>	36,6 ± 1,8	36,7 ± 1,9	37,1 ± 1,0	37,6 ± 0,5
<b>GIII</b>	36,3 ± 1,4	36,4 ± 1,3	36,8 ± 0,9	37,2 ± 0,8
<b>GIV</b>	37,1 ± 1,4	37,2 ± 1,4	37,3 ± 0,9	37,9 ± 0,6

*Tabla 4.9 Temperatura (T°) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo.*



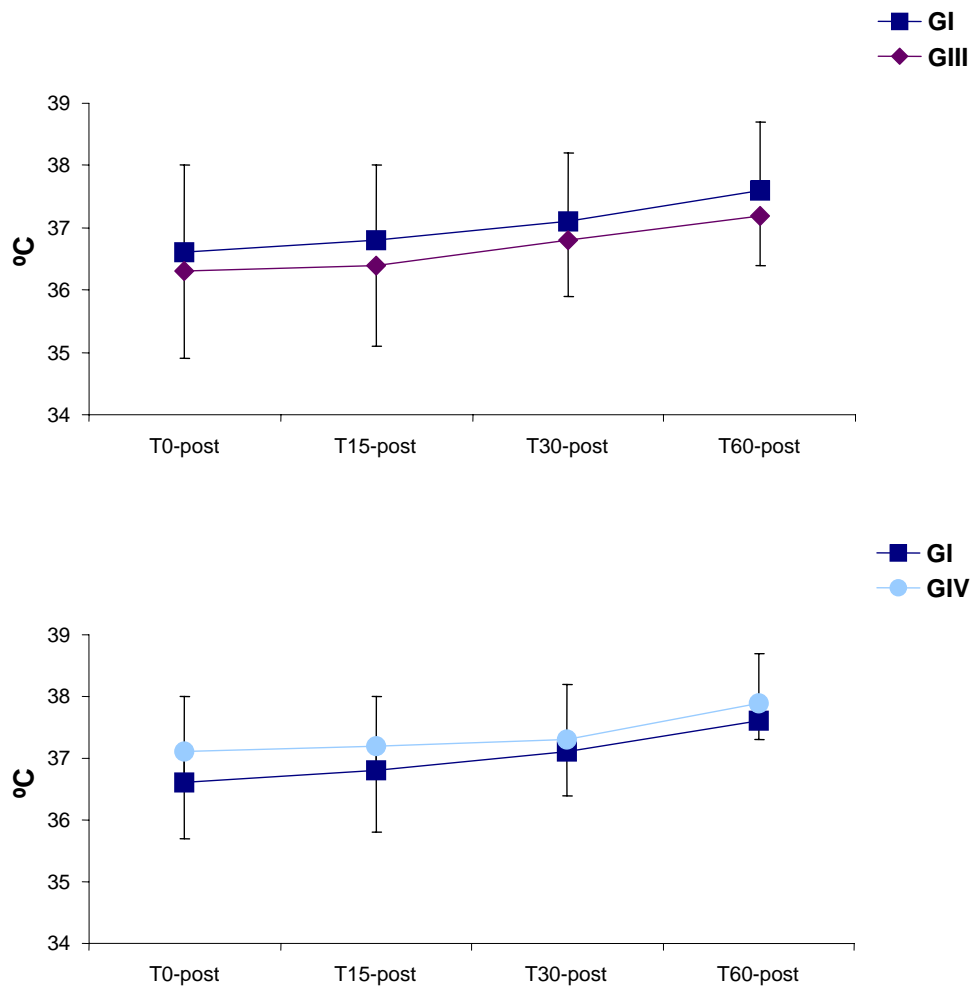


Figura 4.9 Temperatura ( $T^{\circ}$ ) durante el periodo post-operatorio en el perro después de recibir un bolus de meloxicam intra-operatorio solo o en combinación con una infusión continua intra-operatoria de remifentanilo

Grupo I (SAL+SAL), Grupo II (0,2 mg/Kg meloxicam+SAL), Grupo III (SAL+0,5  $\mu$ g/Kg/min remifentanilo), Grupo IV (0,2 mg/Kg meloxicam+0,5  $\mu$ g/Kg/min remifentanilo)

# 5 DISCUSIÓN

---

En estudios previos, se ha observado, que dosis analgésicas de opiáceos, reducen claramente la concentración alveolar mínima (CAM) de los anestésicos inhalatorios (*Hug, 1999*); sin embargo, la administración de meloxicam, al igual que la de otros AINEs, no reduce los requerimientos de los anestésicos inhalatorios (*Gómez de Segura, 1998; Ko, 2000; Lemke, 2002; Rich, 1993; Santos, 2004*), resultados que hemos confirmado en este trabajo.

La utilización pre-operatoria de meloxicam, un AINE inhibidor selectivo de la COX2, no reduce la CAM<sub>HAL</sub>; sin embargo, su combinación con el remifentanilo, un agonista de los receptores  $\mu$ -opiáceos, administrado en infusión continua durante el periodo intra-operatorio, provoca una reducción de la CAM<sub>HAL</sub> tres veces superior a la que se produce tras la administración única de remifentanilo.

En la última década se han desarrollado y comercializado nuevos AINEs con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. En la clínica veterinaria, el uso de estos fármacos se ha centrado, principalmente en las alteraciones del aparato músculo-esquelético (*Rubin, 1990*). Sin embargo, los AINEs preferenciales de la COX2, que cuentan además con una potencia analgésica similar a algunos analgésicos opiáceos (*Lieh-Lai, 1999*), contribuyen de manera importante al tratamiento del dolor post-operatorio.

Los procedimientos quirúrgicos muy dolorosos, como son las cirugías ortopédicas, requieren de la utilización de técnicas anestésicas que incluyan un componente analgésico importante, ya que aunque el animal no sea conciente del dolor, la transmisión nociceptiva es un proceso que continua presente durante toda la cirugía. Para esto, los agonis-

tas puros de los receptores  $\mu$ -opiáceos, han sido utilizados como el componente específico anti-nociceptivo de la técnica de anestesia equilibrada. Sin embargo, hoy en día, los AINEs preferenciales de la COX2, proporcionan una gama más amplia de actuación en el control del dolor post-operatorio.

Tras cualquier lesión en el organismo se desarrolla un proceso inflamatorio, que involucra varios mecanismos que actúan a nivel central y periférico, con numerosas sustancias y receptores responsables de la transmisión y modulación de la respuesta dolorosa (*Beaver, 1984*).

Al iniciarse el proceso inflamatorio la fosfolipasa actúa sobre las membranas de las células liberando ácido araquidónico. Sobre éste actúan dos enzimas, la COX y la LOX, que son responsables de la formación de prostaglandinas, hidroperóxidos y leucotrienos. Estos metabolitos del ácido araquidónico tienen efectos sobre el sistema cardiovascular, gastrointestinal, renal y respiratorio (*Conlon, 1988; Rubin, 1990*).

La mayoría de los AINEs poseen tres efectos terapéuticos; antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Su mecanismo de acción antiinflamatorio se basa en la inhibición de la enzima COX, que evita

la formación de PGs y otros mediadores de la inflamación.

Se han descrito dos isoformas de la enzima COX con diferencias en su regulación y distribución tisular. Una es la isoenzima constitutiva denominada COX1, responsable principalmente de la producción de prostanoïdes en funciones fisiológicas tales como son la homeostasis vascular, la regulación del flujo renal y el mantenimiento de la tasa de filtración glomerular.

La segunda, designada como COX2, es inapreciable en la mayoría de los tejidos sanos, excepto en la próstata, timo y cerebro. Sin embargo, cuando se produce un daño tisular, esta enzima está presente en la primera fase de la respuesta inflamatoria, y es la responsable de la producción de gran cantidad de PGs que se encuentran en los tejidos inflamados.

La utilización de los AINEs en los animales de compañía no está exenta de efectos desfavorables, dado su mecanismo de actuación.

La administración de estos fármacos puede causar ulceración gastrointestinal, debido a la inhibición de la acción protectora que ejercen las PGs que regulan la secreción de gastrina (PGE2) y ácido clorhídrico (PGE2 y PGI2), estimulan la

secreción de moco y bicarbonato y producen vasodilatación en la mucosa gástrica (*Boothe, 1989; Kore, 1994; Borda, 1992*); algunos AINEs, como la aspirina, tienen además un efecto irritativo directo sobre la mucosa gastrointestinal (*Boothe, 1989*).

En el riñón, los AINES pueden inhibir las PGs responsables de la regulación de la excreción de sodio y potasio, del flujo de sangre a nivel renal, disminuyendo por tanto la tasa de filtrado glomerular, y del metabolismo del agua (*Clive, 1984; Kore, 1990*); estos cambios pueden producir un daño importante en el riñón (*Clive, 1984; Kore, 1990*). Por otro lado, se ha observado que las PGs juegan un papel importante en el mantenimiento de la función renal durante las primeras 24 horas después de una cirugía (*Power, 1992*).

Los AINEs, también pueden producir disminución del flujo hepático y hepatotoxicidad. Aumento del tiempo de coagulación y por tanto mayor sangrado. Cuando se bloquea la actividad de las PGs en las hembras en gestación, en los fetos se produce la oclusión prematura del ductus arterioso, factor que desencadena trastornos en la circulación fetal.

Desde el descubrimiento de la enzima COX2, se han desarrollado AINEs de-

nominados inhibidores preferenciales, que tratan de inhibir la COX2 inducida, sin inhibir la COX1 constitutiva, de tal manera que se pueda tratar la inflamación y el dolor sin afectar las acciones protectoras de mantenimiento de la homeostasis de los prostanoïdes (*Xie, 1992; Vane, 1995*). Además, Los AINEs inhibidores preferenciales de la COX2, cuentan con una potencia analgésica similar a algunos analgésicos opiáceos (*Lieh-Lai, 1999; Mathews, 2001*).

El meloxicam es uno de los AINEs inhibidores preferenciales de la COX2 más recientes, con una velocidad media de aclaramiento corporal muy lenta (CL 0,010 mL/Kg/h) y cuya administración intravenosa (*Narjes, 1996*) permite alcanzar concentraciones plasmáticas mucho más rápido y proporciona una analgesia de larga duración en el perro (T<sub>1/2</sub> de 24 horas). Su eficacia analgésica es similar a la observada con Ketoprofeno y ambos son significativamente más eficaces que el butorfanol en el control de dolor post-operatorio (*Mathews, 2001*).

El meloxicam, al igual que otros AINEs, posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas (*Cross, 1997*). El meloxicam ha probado su eficacia y seguridad frente al dolor, des-

pués de distintos procedimientos quirúrgicos, condiciones inflamatorias y problemas crónicos ortopédicos, así como en procedimientos médicos dolorosos en perros y gatos (*Lascelles, 1997; Cross, 1997; Mathews, 2001; Doig, 2000; Schmidt, 1999*).

Debido a su inhibición preferencial de la COX2 (*Engelhardt, 1996; Kay-Mugford, 2000*) es también seguro utilizarlo en el periodo peri-operatorio.

Existe una relación lineal entre la dosis administrada de meloxicam y la concentración observada en plasma dentro del intervalo de dosis terapéuticas en perros. Más de un 95% del meloxicam se une a proteínas plasmáticas (*Bush, 1997*), esto guarda una estrecha relación con la presencia del meloxicam en el área de la inflamación donde existen altas concentraciones de proteínas, además de crear un gradiente que facilita su entrada y acción en las células diana. El volumen de distribución es de 0,3 l/Kg en perros.

Dada la habilidad del meloxicam para inhibir la síntesis de PGs, también actúa en la fase temprana del proceso inflamatorio, reduciendo significativamente la reacción vascular: congestión, edema y exudados, permitiendo un excelente efecto analgésico.

La formación de PGE1 y PGE2 mediante la acción de pirógenos endógenos en la zona de la inflamación, interfieren con los mecanismos de control de la temperatura en el hipotálamo produciendo fiebre. Se ha demostrado que la administración de meloxicam tiene efectos antipiréticos.

Otra característica del meloxicam es que posee un efecto mínimo en la inhibición de la agregación plaquetaria, a diferencia de otros AINEs como la aspirina (alta afinidad por la COX1) (*Gogny, 1999*).

De todos los AINEs de última generación, el meloxicam está dotado de un perfil farmacológico que comparte los efectos clásicos de este tipo de fármacos, combinado a una mejor tolerabilidad, particularmente gastrointestinal. Con las dosis recomendadas (0,2 mg/Kg el primer día, seguido de una dosis de mantenimiento de 0,1 mg/Kg) (*Schmidt, 1999; Forsyth, 1998*) es posible mantener, sin efecto acumulativo en el organismo, los niveles plasmáticos de meloxicam, los cuales inhiben la síntesis de PGs pro-inflamatorias, mientras respetan la síntesis de PGs fisiológicas (*Gogny, 1999*).

Para la realización de nuestro estudio, utilizamos la dosis de meloxicam de 0,2

mg/Kg, al igual que varios artículos de investigación donde utilizan esa misma dosis en perros en el periodo preoperatorio. (*Schmidt, 1999; Forsyth, 1998; Mathews, 1999; Bostrom, 1997; Doig, 2000*).

En el tratamiento del dolor postoperatorio se debe tener en cuenta el concepto de analgesia preventiva, que indica que un analgésico administrado antes de la cirugía puede prevenir o reducir el desarrollo de hipersensibilidad medular y por tanto cualquier fenómeno de memoria del estímulo doloroso sobre la médula espinal (*Woolf, 1993*), mientras que una vez se ha establecido el fenómeno de hipersensibilidad, los estímulos dolorosos procedentes de la herida son amplificadas, disminuyendo la efectividad de los analgésicos. De tal manera, que la administración previa de meloxicam (con menos riesgos de toxicidad gastrointestinal, renal y hemática) puede conseguir muy buenos resultados (*Mathews, 1999*).

Para realizar la comprobación de la eficacia analgésica del meloxicam, cuando se administra antes de la cirugía, se han utilizado dos escalas: el VAS y el RSM.

Varios estudios del dolor realizados en humanos, han concluido que el VAS es una escala fácil de usar, incluso en pa-

cientes jóvenes (*Joyce, 1975; Revill, 1976; Ohnhaus, 1975; Scott, 1977*); sin embargo, es indiscutible que esta escala al utilizarse en veterinaria, depende de la valoración subjetiva de un veterinario, lo que crea una mayor variabilidad en los resultados sobre analgesia que se pueden obtener. Es por esto, que se utiliza además del VAS, la escala del RSM, para así obtener resultados más objetivos en la evaluación del dolor post-operatorio.

Por otro lado, para una mayor seguridad en el uso de estas escalas en veterinaria, se han comparado los valores obtenidos entre dos evaluadores, tras la administración de analgésicos en el postoperatorio en el perro, demostrando una diferencia no significativa entre las dos valoraciones (*Reid, 1991*).

En nuestro estudio, observamos que después de la administración preoperatoria de meloxicam, se consigue un excelente grado de analgesia postoperatoria, como lo demostró, la analgesia postoperatoria evaluada mediante el VAS y el RMS, que fue significativamente superior en los grupos de animales que recibieron meloxicam intraoperatorio; el uso de estas escalas, ha tenido muy buenos resultados en la valoración del dolor en animales, como lo han descrito algunos autores, que de-

terminan que el VAS proporciona una valoración analgésica más sensible que otras escalas utilizadas para tal fin (*Lascelles, 1995; Welsh, 1993, Huskisson, 1974*). Además, este sistema de valoración ha sido ampliamente utilizado para la determinación del efecto analgésico del acetaminofen, indometacina, fenilbutazona, carprofeno, papaveretum, morfina, petidina y flunixin en perros (*Mbugua, 1989; Mburu, 1991; Nolan, 1993; Bodian, 2001; Lascelles, 1998; Reid, 1991; Lascelles, 1997; Lascelles, 1994; Schmidt, 1999; Welsh, 1997*).

Por otro lado, los parámetros utilizados para el establecimiento de estas escalas (VAS y RMS), fueron los cambios en el comportamiento de los animales objeto de estudio. Sin embargo, los parámetros fisiológicos, aunque se monitorizaron en la recuperación para tener un mayor control de los animales, no fueron utilizados para la evaluación, ya que se ha comprobado que no existe correlación entre estos parámetros y la intensidad del dolor (*Holton, 1998; Hansen, 1997*). Como podemos ver en nuestro estudio la frecuencia cardiaca aumentó en todos los grupos después de la extubación; sin embargo, este aumento sólo fue estadísticamente significativo en los animales del grupo I a los 15 minutos. En cuanto a la frecuencia respiratoria y la tempera-

tura corporal, no experimentaron cambio alguno durante este periodo.

Para la realización de la evaluación analgésica post-operatoria del meloxicam, se evitó en la medida de lo posible, que esta estuviese alterada por la utilización de opiáceos intra-operatorios; por este motivo se utilizó remifentanilo, ya que en el perro tiene una vida media de eliminación ultracorta (T1/2 5,59 minutos) y una velocidad media de aclaramiento corporal muy rápida (CL 63,1 mL/Kg/min); valores que además son independientes de la duración de la infusión (*Egan, 1995*).

En perros y en gatos, los anestésicos inhalatorios como el halotano e isoflurano, producen una depresión progresiva del SNC, como también depresión dosis dependiente de los sistemas cardiovascular y respiratorio (*Steffey, 1977; Poterack, 1991*). Además, puede llegar a producirse una inadecuada perfusión de los órganos vitales, especialmente si se necesita profundizar el plano anestésico del animal, para reducir la respuesta a la estimulación quirúrgica (*Ilkiw, 1999*).

La potencia de los anestésicos inhalatorios se puede medir mediante la concentración alveolar mínima (CAM). La cual se define, como la concentración alveo-

lar mínima de un anestésico a una atmósfera que no produce una respuesta en el 50% de los pacientes expuestos a un estímulo nocivo supramaximo (*Merkel, 1963*). Existen numerosos factores que pueden modificar la CAM de los anestésicos inhalatorios, como es la administración de opiáceos u otros fármacos (*Quasha, 1980; Michelsen, 1996; Heard, 1986*).

En la anestesia general, los opiáceos y los AINEs se han utilizado para controlar el dolor (*Beaver, 1984*). Los agonistas de los receptores  $\mu$ -opiáceos, pueden reducir de manera significativa la CAM de los anestésicos inhalatorios, como se ha visto en estudios hechos en ratas, en donde la administración de sufentanil reduce en un 90% la CAM<sub>HAL</sub> (*Hecker, 1983*) y con la administración de alfentanil un 48% (*Lake, 1985*); la administración de AINEs, por otro lado, no posee efecto sobre la CAM (*Rich, 1993; Gómez de Segura, 1998; Ko, 2000; Lemke, 2002; Santos, 2004*). Sin embargo, sí se ha observado un efecto sinérgico entre los AINEs y los agonistas de los receptores  $\mu$ -opiáceos (*Williams, 1997; Maves, 1994; Gómez de Segura, 1998*), permitiendo así la reducción de las necesidades de anestésicos inhalatorios y las dosis de opiáceos.

Aunque en este trabajo, después de la administración pre-operatoria de meloxicam, no se observó una reducción de la CAM<sub>HAL</sub>, si se ha comprobado una gran eficacia analgésica en la recuperación, como lo demuestran los resultados obtenidos en este trabajo y otro estudio que respalda estos hallazgos (*Schmidt, 1999*).

Sin embargo, los beneficios obtenidos combinando ambos fármacos, meloxicam y remifentanilo (animales del GIV), demostraron una mejor calidad de anestesia, y por lo tanto una mejor recuperación post-quirúrgica. Estos resultados concuerdan con lo visto después de combinar AINEs y opiáceos para obtener una mayor analgesia en procedimientos ortopédicos, en donde el desarrollo de un proceso inflamatorio es un hecho (*Mathews, 1999*).

Los opiáceos han sido los fármacos más utilizados desde la antigüedad para el tratamiento del dolor. Estos fármacos actúan sobre receptores farmacológicos específicos, y una de las consecuencias de su interacción con estos receptores es la analgesia, aunque también pueden producir efectos secundarios como es la depresión respiratoria, cuya intensidad en la mayoría de los casos está en relación con la potencia analgésica.

El opiáceo mas representativo es la morfina, extraída del jugo del opio. A partir de la morfina, se obtuvieron múltiples preparados semisintéticos y numerosos fármacos de síntesis que mantienen una clara relación estructural con ella.

Los receptores sobre los que actúan estos fármacos, se clasifican en cuatro categorías  $\mu$ ,  $\kappa$ ,  $\delta$  y  $\sigma$ . Los receptores  $\mu$  son responsables de la euforia, sedación, analgesia, depresión respiratoria y adicción. Los receptores  $\kappa$  son responsables de la analgesia a nivel medular y de la sedación. Los receptores  $\delta$ , inter-

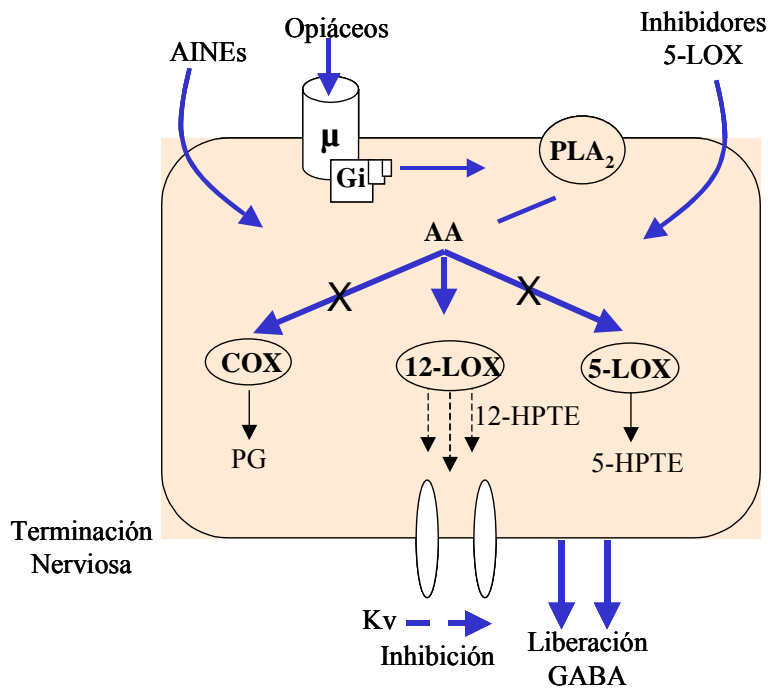


Figura 5.1 Mecanismo de interacción entre AINEs y opiáceos en una terminación nerviosa en el sistema nervioso central, independiente de la formación de prostanoïdes.

Los opiáceos endógenos y los receptores opiáceos se localizan en puntos clave relacionados a las vías de transmisión, modulación y sensación del dolor.

vienen en la producción de excitación, euforia, ansiedad y efectos alucinógenos. Los receptores  $\sigma$  no son bien conocidos todavía.

Cuando actúan a nivel del sistema nervioso central los opiáceos producen analgesia, euforia y sedación, aunque en algunos animales producen excitación. Producen analgesia postoperatoria ya que modulan la hipersensibilidad (Hug, 1981).

La analgesia esta mediada por los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ : los agonistas de estos receptores inhiben o reducen la sensación de dolor inhibiendo la liberación de los neurotransmisores de dolor.

Los agonistas de los receptores  $\mu$ , son analgésicos de gran potencia frente a cualquier estímulo nociceptivo y producen una mayor analgesia cuando se comparan con los agonistas antagonistas o los agonistas parciales (Hosgood, 1990). Los fármacos opiáceos agonistas de los receptores  $\kappa$  pierden la capacidad del bloqueo de los estímulos cuando estos son muy intensos, este hecho puede significar que aunque los receptores  $\mu$  y  $\kappa$  actúen a nivel supramedular y medular, los receptores  $\kappa$  tienen un techo mas bajo que los  $\mu$  (Sawyer, 1986).

La utilización de los opiáceos en la practica anestésica se centra en su habilidad de bloquear las respuestas simpática (hipertensión y taquicardia) y somática (tos y movimiento) ante un estímulo

doloroso. Sin embargo, el uso único de opiáceos en anestesia para controlar estas respuestas, requiere de dosis muy altas, en periodos de tiempo muy prolongados, lo que resulta en la acumulación del opiáceo y periodos de recuperación muy largos.

El remifentanilo posee una característica especial que lo diferencia de los otros agonistas de los receptores  $\mu$ , y es la rapidez con que es inactivado por la hidrólisis enzimática de las esterazas en la sangre y los tejidos, como lo demuestra un estudio hecho en perros, donde infusiones prolongadas de remifentanilo no representan efectos acumulativos (Michelsen, 1996).

El remifentanilo, por otra parte, posee una actividad anestésica y analgésica muy significativa, como se pudo observar en un estudio en perros donde la reducción de la CAM de enflurano fue del 70% (Michelsen, 1996).

La velocidad de infusión del remifentanilo (0,5  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ), utilizada en nuestro estudio, se obtuvo a partir de algunos estudios realizados en perros con este fármaco, cuyos resultados demostraron que después de la administración de remifentanilo la recuperación de la anestesia de los perros era muy rápida (CL 63,1  $\text{mL}/\text{Kg}/\text{min}$ ), incluso con in-

fusiones continuas de más de seis horas (*Hoffman, 1993; Michelsen, 1996*).

La depresión de las neuronas de los centros respiratorios medulares es una propiedad universal de los opiáceos tradicionales como respuesta a la estimulación de los receptores  $\mu_1$ ,  $\mu_2$ ,  $\delta$  y  $\kappa$  (*Shook, 1990*). Esta depresión respiratoria está caracterizada por una disminución de los volúmenes corriente y minuto, bradipnea, hipercapnia e hipoxia (*Borison, 1977*). La depresión respiratoria observada en nuestro estudio en los grupos de animales que recibieron remifentanilo intra-operatorio fue mayor cuando se combinó con un bolus pre-operatorio de meloxicam; posiblemente el efecto sinérgico entre ambos grupos farmacológicos quede reflejado también sobre la depresión respiratoria.

Aunque muchos opiáceos producen vasodilatación arterial debido a su actividad directa sobre la liberación de histamina (*Doenicke, 1995*), los opiáceos  $\mu$ -agonistas más recientes como el remifentanilo presentan menos efectos hemodinámicos que la morfina, debido a que no liberan histamina en el momento de la administración (*Egan, 1995*).

En nuestro estudio se puede observar como los grupos de animales que recibieron remifentanilo intra-operatorio

presentaron una estabilidad vascular similar al resto de grupos; sin embargo, sí experimentaron una disminución de la frecuencia cardiaca desde el comienzo de la infusión de remifentanilo hasta el momento inmediatamente posterior a la extubación. Esa bradicardia observada después de la administración de remifentanilo en infusión continua es dosis dependiente y de muy corta duración (*James, 1992*).

Los AINEs son fármacos que reducen la hiperalgesia asociada a la inflamación (*McCormack, 1994*), mediante la inhibición de la síntesis de prostanoïdes en la zona inflamada (*Vane, 1971*); por otro lado, los opiáceos producen analgesia a nivel central, pero también reducen la hiperalgesia periférica relacionada con la inflamación o estimulación nociceptiva permanente (*Hong, 1995; Levine, 1989*); bajo esta premisa, se ha propuesto uno de los mecanismos de interacción sinérgica entre AINEs y opiáceos. En las neuronas sensoriales, los prostanoïdes como la PGE<sub>2</sub>, estimulan la actividad de la adenilciclase (AC), aumentando los niveles de cAMP y de este modo produciendo ciertos cambios intracelulares, como el aumento de la excitabilidad de las neuronas sensoriales (*Bley, 1998*). Por otro lado, los agonistas de los receptores  $\mu$ -opiáceos tienen acción antagonista sobre la AC, in-

hibiendo de esta forma la acción sensibilizante de los prostanoïdes. (Levine, 1989).

Otro mecanismo de interacción entre los AINEs y los opiáceos, independiente de la formación de prostanoïdes, se realiza en las terminales nerviosas a nivel central (PAG), (Dahl, 1991; Vaughan, 1998), mecanismo que se considera la clave para la activación de las vías descendentes necesarias para inhibir la nocicepción (Christie, 2000) Los opiáceos actúan sobre los receptores  $\mu$  inhibiendo la transmisión sináptica mediada por el GABA (GABAérgica) en el PAG y otras regiones del cerebro, reduciendo la posibilidad de liberación del neurotransmisor (Vaughan, 1997). Esta inhibición GABAérgica, es controlada por la conducción presináptica de los canales de voltaje de potasio ( $K^+$ ) y mediante la acción de la proteína G, que estimula la producción de la enzima fosfolipasa A2 (PLA2). La PLA2 es la enzima encargada de la transformación del ácido araquidónico en 12-lipooxigenasa. Este metabolito aumenta la apertura de los canales de voltaje de  $K^+$ , y por tanto la eficacia de los opiáceos en inhibir la liberación GABAérgica de las terminaciones nerviosas (Basbaum, 1984; Osborne, 1996). Por otro lado, los AINEs inhibidores de la enzima COX tanto COX1 como COX2, se encuentran tam-

bién en el SNC (Breder, 1995) permiten que haya más ácido araquidónico disponible para la producción de los metabolitos de la 12-lipooxigenasa (Vaughan, 1997; MacDonald, 2000), potenciando de esta manera la acción inhibitoria GABAérgica de los opiáceos (figura 5.1).

En un estudio hecho en ratas, se ha observado que los inhibidores de la COX1, como la aspirina, poseen sinergismo con los agonistas de los receptores  $\mu$ -opiáceos, como la morfina (Gómez de Segura, 1998). Sin embargo, otro estudio en ratas, ha observado que la administración de inhibidores preferenciales de la COX2 (meloxicam) no posee efecto sinérgico con los agonistas de los receptores  $\mu$ -opiáceos (Santos, 2004). Resultados similares se han observado en el perro después de la administración de butorfanol en combinación con carprofeno, otro AINE inhibidor preferencial de la COX2 (Ko, 2000)

Con respecto a nuestro estudio, estos resultados difieren de los observados en nuestro trabajo, pero probablemente estas variaciones están dadas por la diferencia entre especies utilizadas en cada estudio, el estímulo supramáximo seleccionado, el número de casos hechos, al igual que el anestésico inhalatorio seleccionado.

Entre las fibras aferentes primarias y las neuronas, localizadas en el asta dorsal, existe una sinapsis importante para el ulterior proceso e integración de la información que procede de los nociceptores. El asta posterior puede, por tanto, ser considerada como el punto en el cual la información nociceptiva es conducida a los centros superiores o es inhibida por los sistemas descendentes. La

acción del halotano es sobre estas neuronas del asta dorsal, mientras que el isoflurano lo hace en zonas más ventrales de la medula espinal (*Jinks, 2003; Eger, 2003*). Es por esto, que la utilización de halotano en nuestro estudio, puede ser un factor importante para la determinación del sinergismo entre los AINEs preferenciales de la COX2 y los agonistas de los receptores  $\mu$ -opiáceos.

# 6 *CONCLUSIONES*

---

De los resultados obtenidos y en las condiciones determinadas en nuestro estudio, realizado en la cirugía ortopédica en el perro, podemos extraer las siguientes conclusiones:

1. La administración de meloxicam como agente único, no reduce la concentración alveolar mínima del halotano.
2. La administración de remifentanilo como agente único, reduce la concentración alveolar mínima del halotano.
3. La asociación del meloxicam y remifentanilo tiene efecto sinérgico, ya que su utilización reduce significativamente la concentración alveolar mínima de halotano.
4. El meloxicam administrado preoperatoriamente, proporciona un excelente grado de analgesia post-operatoria
5. El meloxicam administrado conjuntamente con remifentanilo, constituye un buen programa de analgesia preventiva.

# ***BIBLIOGRAFÍA***

---

Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309-338.

Beaver WT. Combination analgesia. *Am J Med* 1984;77: 38-53.

Bennett D. What is osteoarthritis and what can we expect from our treatments?. In proceedings of the Symposium on Recent Advances in Non-Steroidal Anti-inflammatory Therapy in Small Animals, Paris 1999;49-50.

Bley KR, Hunter JC, Eglen RM, Smith JAM. The role of IP prostanoid receptor in inflammatory pain. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:141-144.

Bodian CA, Freedman G, Hossain S, Eisenkraft JB. The Visual Analog Scale for pain. *Anesthesiology* 2001;95:1356-1361.

Bonica JJ. Pain research and therapy, history, current status and future goals. In Short CE. *Animal Pain* 1992.

Bonica JJ. The management of pain. Philadelphia: Lea & Febiger 1990:20-21.

Boothe DM. Controlling inflammation with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Vet Med* 1989;84: 875-883.

Borda IT. The spectrum of adverse gastrointestinal effects associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. NSAIDs. In: I.T Borda and R.S. Koff. Hanley and Belfus, Eds. A Profile of Adverse Effects. Philadelphia, 1992:15-80.

Borison HL. Central nervous respiratory depressants-narcotic analgesics. *Pharmacol. Ther* 1977; 3:227-237.

Brain SD, Williams TJ. Substance P regulates the vasodilator activity of CGRP. *Nature* 1988;335:73-75.

Brandt KD. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on condrocyte metabolism in vitro and in vivo. *Am J Med* 1987;83:29-34.

Brandt KD. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and articular cartilage. *J Rheumatol* 1987;14:132-133.

Breder CD, Dewitt D, Kraig RP. Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *J Comp Neurol* 1995;355:296-315.

Brostrom I, Nyman G. Preliminary study of pre-operative meloxicam in dogs- a pharmacological evaluation; 6<sup>th</sup> International Congress of Veterinary Anaesthesiology, Thessaloniki, Greece 1997.

Buback JL, Boothe HW, Carroll GL. Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. *Vet Surg* 1996;25:380-385

Budsberg SC, Chambers JN, Van Lue SL, Foutz TL, Reece L. Postoperative evaluation of ground reaction forces in dogs undergoing unilateral total hip replacement. *Am J Vet Res* 1996;57:781-785.

Bush U, Schmid J, Heinzl G, Schmaus H, Baierl J, Huber C, Roth W. Pharmacokinetics of meloxicam in animals and relevance to humans. *Drug Metab Dispos* 1997;26:576-584.

Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids, eicosanoids and platelet-activating factor. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, Eds. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: McGraw-Hill 1996:601-616.

Carlsson KH, Helmreich J, Jurna I. Activation of inhibition from the periaqueductal grey matter mediates central analgesic effect of metamizol (dipyrone). *Pain* 1986;27:373-390.

Cerveró F. Neurophysiological aspects of pain and pain therapy. In: Swerdlow M, ed. The Therapy of Pain. Lancaster: MTP Press 1986:1-29.

Christie MJ, Connor M, Vaughan CW, Ingram SL, Bagley EE. Cellular actions of opioids and other analgesics: Implications for synergism in pain relief. *Clin exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:520-523.

Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1984;310:563-572.

Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;53:259-285

Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimeters?. *Pain* 1997;72:95-97.

Conlon PD. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 1988;18:1.115-1.131.

Conzemius MG, Hill CM, Sammarco JL. Correlation between subjective and objective measures used to determine severity of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997;210:1619-1622.

Cross AR, Budsberg SC, Keefe TJ. Kinetic gait analysis assessment of meloxicam efficacy in a sodium urate-induced synovitis model in dogs. *Am J Vet Res* 1997;58:626-632.

Cullen ML, Staren ED, el Ganzouri A, Logas WG, Ivankovitch AD, Economov SG. Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations. *Surgery* 1985;98:718.

Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991;66:703-712.

Doenicke A, Moss J, Lorenz W, Hoernecke R. Intravenous morphine and nalbuphine increase histamine and catecholamine release without accompanying hemodynamic changes. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:81-89.

Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and Tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J* 2000;41:296-300.

Egan TD. Remifentanil pharmacokinetics and pharmacodynamics. A Preliminary Appraisal. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:80-94.

Eger EI, Xing Y, Laster M, Sonner J, Antognini JF, Carstens F. Halothane and isoflurane have additive minimum alveolar concentration (MAC) effects in rats. *Anesth Analg* 2003;96:1350-1353

Engelhardt G. Meloxicam-a potent inhibitor of adjuvant-induced arthritis in the rat. *Clin Exp Rheumatol* 1987;5:144.

Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Schnitzler Chr, Utzmann. General pharmacology of meloxicam- Part II: Effects on blood pressure, blood flow, hear rate, ECG, respiratory minute volume and interactions with paracetamol, pirenzepine, chlorthalidone, phenprocoumon and tolbutamine. *Gen Pharmac* 1996;27:679-688.

Fenner H. Differentiating among nonsteroidal antiinflammatory drugs by pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:28-33.

Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J AM VET MED ASSOC* 1999;214:651-659.

Flecknell PA. Refinement of animal use in assessment and alleviation of pain and distress. *Lab Anim* 1994;28:222-231.

Forsyth SF, Guilford WG, Haslett SL, Godfrey J. Endoscopy of the gastrointestinal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *JSAP* 1998;39:421-424.

Fries JF. NSAID gastropathy: epidemiology. *J Musculoskel Med* 1991;8:21-28.

Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R. inflammation: basic principles and clinical correlates. New York: Raven 1992.

Gilkeson GS. Araquidonic acid derivates, kinins, clotting factors, amines, nitric oxide and reactive oxygen species. In: Klippel JH, Weyand CM, Wortmann RL, eds. *Primer on the rheumatic diseases*. 11th ed. Atlanta: arthritis Foundation, 1997:58-63.

Gogny M. Pharmacological profile and therapeutic value of meloxicam. *Recent Advances in Non-Steroidal Anti-inflammatory Therapy in Small Animals* 1999:35-40.

Gómez de Segura IA, Criado AB, Santos M, Tendillo FJ. Aspirin synergistically potentiates isoflurane Minimum Alveolar Concentration reduction produced by morphine in the rat. *Anesthesiology* 1998;89:1489-1494.

Hansen BD, Hardie EM, Carroll GS. Physiological measurements after ovariectomy in dogs: what's normal?. *Appl Anim Behav Sci* 1997;51:101-109.

Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, DuBois RN, Breyer MD. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt redistribution. *J Clin Invest* 1994;94:2504-2510.

Heard DJ, Webb AI, Daniels RT. Effect of acepromazine on the anesthetic requirement of halothane in the dog. *Am J Vet Res* 1986;47:2113-2116.

Hecker BR, Lake CI, DiFazio CA, Moscicki JC, Engle JS. The decrease of the minimum alveolar concentration produced by sufentanil in rats. *Anesth Analg* 1983;62:987-990.

Hoffman WE, Cunningham F, James MK, Baughman VL, Albrecht RF. Effects of remifentanyl, a new short-acting opioid, on cerebral blood flow, brain electrical activity, and intracranial pressure in dogs anesthetized with isoflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1993;79:107-113

Hellebrekers JL. Pain in animals. In: Hellebrekers, ed. *Animal Pain: animal pain, a practice-oriented approach to an effective pain control in animals*. Utrech 2000:11-16.

Hood V, Cruwys SC, Urban L, Kidd BL. Differential role of neurokinin receptors in human lymphocyte and monocyte chemotaxis. *Regul Peptides* 2000;96:17-21.

Holton LL, Scott M, Nolan AM, et al. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. *J Small Anim Pract* 1998;39:469-474.

Hong Y, Abbott FV. Peripheral opioid modulation of pain and inflammation in the formalin test. *Eur J Pharmacol* 1995;277:21-28.

Hosgood G. Pharmacological features of butorphanol in dogs and cats. *J AM VET MED ASSOC* 1990;196:135-136.

Hug CC, Murphy MR, Rigel EP. Pharmacokinetics of morphine injected intravenously into the anaesthetized dog. *Anesthesiology* 1981;54:38-47.

Hug CC Jr. Intraoperative use of opioids. In: Christoph Stein, ed. *Opioids in Pain Control: Basic and Clinical Aspects*. New York: Cambridge University Press, 1999:234-246

Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974;1127-1131.

IASP. Pain terms: a current list with definitions and notes on usage. *Pain* 1986;S215-S221.

Ilkiw JE. Balanced anesthetic techniques in dogs and cats. *Clin Tech Small Anim Pract* 1999;14:27:37

James MK, Vuong A, Grizzle MK, Scuster SV, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI 87084B, an ultra-short acting mu-opioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:84-91

Jinks SL, Martin JT, Carstens E, Jung SW, Antognini JF. Peri-MAC depression of a nociceptive withdrawal reflex is accompanied by reduced dorsal horn activity with halothane but not isoflurane. *Anesthesiology* 2003;98:1128-1138

Jouzeau JY, Terlain B, Abid A, Nedelac E, Netter P. Cyclo-oxygenase isoenzymes. *Drugs* 1997;53:563-582.

Joyce CR, Zutshi DW, Hrubes V, Mason RM. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol* 1975;8:415-420.

Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro evaluation of the effects of non-steroidal antiinflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res* 2000;61:1512-1516.

Keith PK, Borsook D. Bases neurológicas del dolor. In: Marban ed. *Tratamiento del Dolor*. Massachusetts General Hospital 1999:8-23.

Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. *Br J Anaesth* 2001;87:3-11.

Ko JCH, Lange DN, Mandsager RE, Payton ME, Bowen C, Kamata A, Kuo WC. Effects of Butorphanol and carprofen on the Minimal Alveolar Concentration of isoflurane in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2000;217:1025-1028.

Kore AM. Ibuprofeno. En: Kirk y Bonagura eds. *XI: Terapéutica Veterinaria Pequeños Animales*. Ed McGraw-Hill-Interamericana de España 1994:212-214.

Kore AM. Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Pract* 1990;20:419-430.

Komhoff M, Grone HJ, Klein T, Seyberth HW, Nusing RM. Localization of cyclooxygenase-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol* 1997;272:460-468.

Lake CL, DiFazio CA, Moscicki JC, Engle JS. Reduction in halothane MAC: comparison of morphine and alfentanil. *Anesth Analg* 1985;64:807-810.

Laneuville O, Breuer DK, DeWitt DL, Hla T, Funk CD, Smith WL. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and -2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;271:927-934.

Lascelles BDX, Cripps PT, Jones A, Waterman-Pearson AE. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg* 1998;27:568-582.

Lascelles BDX, Cripps PT, Jones A, Waterman AE. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain* 1997;73:461-471.

Lascelles BDX; Studies on the development of sensitization on acute surgical pain in the rat and dog; Doctoral thesis. UK. University of Bristol 1995.

Lascelles BDX, Butterworth SJ, Waterman AE. Postoperative analgesic and sedative effects of carprofen and pethidine in dogs. *Vet Rec* 1994;134:187-191.

Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc* 2002; 221:1268-1275.

Levine JD, Taiwo YO. Involvement on the mu-opiate receptor in peripheral analgesia. *Neuroscience* 1989;32:571-575.

Lieh-Lai MW, Kaufman RE, U y HG. A Randomized comparison of ketorolac and morphine for postoperative analgesia in critical ill children. *Critical Care Med* 1999;27:2786-2791.

Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997;24: 9-14.

Lipsky PE. Cyclooxygenase research: advances with clinical implications. In: Emery P, ed. *Fast facts- rheumatology highlights*. Oxford: Health Press 1998:24-30.

MacDonald JC, Connor M, Vaughan CW, Ingram SI, Bagley EE. Cellular actions of opioids and other analgesics: Implications for synergism in pain relief. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000;27:520-523.

Mahmud T, Scott DL, Bjarnason I. A unifying hypothesis for the medication of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Ann Rheum Dis* 1996;55:211-3.

Malmberg NB, Yaksh L. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:136-146.

Malmberg NB, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Anesthesiology* 1993;79:270-81.

Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I, Amaya F, Ma QP, Holstege JC, Ji RR, Acheson A, Lindsay RM, Wilkinson GA, Woolf CJ. Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9385-9390.

Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of Ketoprofen and Butorphanol in dog. *AJVR* 2001;62:882-887.

Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesic in pain management in dogs and cats. *Can Vet J* 1996;37:539-545

Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonell W. A comparison of the safety and efficacy of meloxicam to ketoprofen and butorphanol for control of post-operative pain as-

sociated with soft tissue surgery in dogs. In proceedings of the symposium on Recent Advances in Non-Steroidal Anti-Inflammatory Therapy in Small Animals, Paris 1999;67

Maves TJ, Pechman PS, Meller ST, Gebhart GF. Ketorolac potentiates morphine anti-nociception during visceral nociception in the rat. *Anesthesiology* 1994;80:1094-1101.

Merkel G, Eger EI. A comparative study of halothane and halopropane anesthesia. *Anesthesiology* 1963;24:346.

Mbugua SW, Skoglund LA, Lokken P. Effects of phenylbutazone and indomethacin on the post operative course following experimental orthopedic surgery in dogs. *Acta Vet Scand* 1989;30:27-35.

Mburu DN. Evaluation of the anti-inflammatory effects of a low dose of acetaminofen following surgery in dogs. *J Vet Pharmacol Ther* 1991;14:109-111.

McCormack K. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and spinal nociceptive processing. *Pain* 1994;59:9-43.

Melzack R,Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL. Neuroplasticity and pathological pain. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:157-174.

Meller ST, Gebhart GF. A critical review of the afferent pathways and the potential chemical mediators involved in cardiac pain. *Neuroscience* 1992;48:501-524.

Merskey HM: Pain terms. A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1979;6:249-252.

Merskey HM: Pain terms. A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain* 1994;209-214.

Michelsen LG, Salmenpera M, Hug CC Jr, Szlam F, VanderMeer D. Anesthetic potency of remifentanyl in dogs. *Anesthesiology* 1996;84: 865-872.

Morgan GE, Mikhail MS. Pain management in clinical anesthesiology. Second Edition Appleton and lange, 1996:274-316

Morton DB, Griffīsh PHM. Guidelines on the recognition of pain distress and discomfort in experimental animals and an hypothesis for assessment. *Vet Rec* 1985;116:431-436.

Narjes H, Türck D, Busch U, Heinzl G, Nehmiz G. Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:135-139.

Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997;49:6-8.

Neugebauer V, Schaible H-G, Schmidt RF. Sensitization of articular afferents to mechanical stimuli by bradykinin. *Pflugers Arch* 1989;415:330-335.

Nolan A, Reid J. Comparison of the post-operative analgesic and sedative effects of carprofen and papaveretum in the dog. *Vet Rec* 1993;133:240-242.

Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and visual analogue scale. *Pain* 1975;1:379-384.

Osborne PB, Vaughan CW, Wilson HI, Christie MJ. Opioid inhibition of rat periaqueductal gray neurones with identified projections to the rostral ventromedial medulla in vitro. *J. Physiol* 1996;490:383-389.

Pairat M, van Ryn J. Experimental models used to investigate the differential inhibition of COX1 and COX2 by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* 1998;47:S93-S101.

Panara MR, Renda G, Sciulli MG, Santini G, Giamberardino MD, Rotondo MT, Tacconelli S, Seta f Patrono C, Patrignani P. Dose-dependent inhibition of platelet cyclooxygenase-1 and monocyte cyclooxygenase-2 by meloxicam in healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;200:276-280.

Poterack KA, Kampine JP, Schmeling WT. Effects of isoflurane, midazolam, and etomidate on cardiovascular responses to stimulation of central nervous system pressor sites in chronically instrumented cats. *Anesth Analg* 1991;73:64-75.

Power I, Cimring Ad, Pugh GC. Effects of diclofenac on renal function and prostacyclin generation after surgery. *Br J Anaesth* 1992;69:451-456.

Quasha AL, Eger EI 2d, Tinker JH. Determination and applications of MAC. *Anesthesiology* 1980;53:315-334.

Remo GL, Kenneth EJ. Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in critically normal dogs. *AJVR* 2000;61:1501-1507.

Reid N, Nolan AM. A comparison of the post-operative analgesic and sedative effects of flunixin and papaveretum in the dog. *J Small Anim Pract* 1991;32:603-608.

Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesiology* 1976;31:1191-1198.

Rich GF, Schacterle R, Moscicki JC, DiFazio CA, Adams JM. Ketorolac does not decrease the MAC of halothane or depress ventilation in rats. *Anesth Analg* 1993;75:99-102.

Robinson DR. Eicosanoids and related compounds. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions*. 13th ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1997:515-528.

Rubin SI, Papich MG. Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in comparison animal practice. Part I: The inflammatory response and mechanism of action. *Can Pract* 1990;15:29-33.

Rueff A, Dray A. Sensitization of peripheral afferent fibres in the in vitro neonatal rat spinal cord by bradykinin and prostaglandins. *Neuroscience* 1993;54:527-535.

Salvati P, Lamberti E, Ferrario R, Ferrario RG, Scampini G, Pugliese F, Barsotti P, Patrono C. Long term thromboxane-synthase inhibition prolongs survival in murine lupus nephritis. *Kidney Int* 1995;47:1168-1175.

Sanford J, Ewbank R, Molony V, Tavernor WD, Urarov O. Guidelines for recognition and assessment of pain in animals. *Vet Rec* 1986;118:334-338

Santos M, Kunkar V, García-Iturralde P, Tendillo FJ. Meloxicam, a specific COX-2 inhibitor, do not enhance the isoflurane minimum alveolar concentration reduction produced by morphine in the rat; *Anesth Analg* 2004;98

Sawyer DC, Rech RH. Ceiling effects for analgesia by butorphanol and nalbuphine. *Vet Surg* 1986;18:253.

Schmidt H. Efficacy and safety of Metacam® (meloxicam) in the control of perioperative pain in the dog. In proceedings of the Symposium on Recent Advances in Non-Steroidal Anti-inflammatory Therapy in Small Animals, Paris 1999:71-74.

Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastric damage. *Am J Med* 1989;86:449-458.

Scott J, Ansell BM, Huskisson EC. The measurement of pain in juvenile chronic polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1977;36:186-187.

Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM. Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease, and opiate-induced respiratory depression. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:895-909.

Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a Randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:241-249.

Simon LS. Biological effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1997;9:178-182.

Simon LS. Biology and toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol* 1998;10:153-158.

Sinatra RS. Acute pain management and acute pain services. In: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural Blockade in clinical anaesthesia and management of pain*, 3rd edn. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998.

Singh G, Ramey DR. NSAID induced gastrointestinal complications: the ARAMIS perspective-1997. *J Rheumatol* 1998;51:8-16.

Slingsby LS, Lane EC, Mears ER, Shanson MC, Waterman-Pearson AE. Postoperative pain after ovariectomy in the cat: a comparison of two anesthetic regimens. *Vet Rec* 1998;143:589-590.

Smith WL, Meade EA, DeWitt DL. Interactions of PGH synthase isoenzymes-1 and -2 with NSAIDs. *Ann N Y Acad Sci* 1994;744:50-57.

Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994;79:1178-1190.

Spangler RS. Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic diseases: implications of nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1996;26:436-447.

Steffey EP, Howland D. Isoflurane potency in the dog and cat. *Am J Vet Res* 1977;38:1833-1849.

Tortorici V, Vanegas H. Antinociception induced by systemic or PAG-microinjected lysine-acetylsalicylate in rats. Effects on tail-flick related activity of medullary off-and-on cells. *Eur J Neurosci* 1995;7:1857-1865.

Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary off-and-on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain* 1994;57:197-205.

Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:97-120.

Vane JR, Botting RM. A better understanding of anti-inflammatory drugs based on isoforms of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2). *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1995;23:41-48.

Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971;231:232-235.

Vaughan CW, Christie MJ. Presynaptic inhibitory action of opioids on synaptic transmission in the rat periaqueductal grey in vitro. *J Physiol* 1997;498:463-472.

Vaughan CW. Enhancement of opioid inhibition of GABAergic synaptic transmission in the rat periaqueductal grey neurons. *Br J Pharmacol* 1998;123:1479-1481.

Welsh EM, Gettinby G, Nolan AM. Comparison of a visual analogue scale and numerical rating scale for assessment of lameness, using sheep as a model. *AJVR* 1993;54:976-984.

Welsh EM, Nolan AM, Reid J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec* 1997;14:251-253.

Williams JT. Analgesia: The painless synergism of aspirin and opium. *Nature* 1997;390:557-559.

Willingale HL, Gardiner NJ, McLymont N, Giblett S, Grubb BD. Prostanoids synthesized by cyclooxygenase isoforms in rat spinal cord and their contribution to the development of neuronal hyperexcitability. *Br J Pharmacol* 1997;122:1593-1604.

Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77: 362-379.

Woolf CJ. Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br J Anaesth* 1989;63:139-146.

Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686-688

Xie W, Robertson DL, Simmons DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: a new target for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drug Dev Res* 1992;25:249:265.

Xu X, Hao J, Andell-Jonsson S, Poli V, Bartfai T, Wiesenfeld-Hallin Z. Nociceptive responses in Interleukin-6-deficient mice to peripheral inflammation and peripheral nerve section. *Cytokine* 1997;9:1028-1033.

Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-johnson T. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987;66:729-736.