

Dr. *Pablo Otero

Fisiopatología y terapéutica del dolor aplicadas a la analgesia en los animales

RESUMEN: No existe en la actualidad la menor duda de que los animales son capaces de sentir dolor. Los mecanismos nerviosos que participan en las diferentes etapas de la respuesta a estímulos dolorosos son esencialmente similares en los animales y en el hombre. Los neurotransmisores, así como las vías nerviosas sobre las que actúan, comparten los mismos fundamentos para su funcionamiento; si esto fuera poco, se sabe que las diferencias de umbrales necesarios para desencadenar la respuesta entre humanos y animales son semejantes a las que se observan entre las diferentes personas. Es por ello que se impone la necesidad de erradicar el concepto de que los animales son más tolerantes al dolor, ya que sólo se diferencian de nosotros –los humanos– en la forma de expresarlo¹⁻³. A continuación se presentan conceptos generales sobre la fisiopatología del dolor, la analgesia preventiva y la terapéutica antálgica; ellos, desde luego, son el resultado de los avances del conocimiento científico alcanzados especialmente gracias a la experimentación en animales. Esos mismos seres vivientes que, según las estadísticas, y a pesar de las innumerables posibilidades de instaurar tratamientos exitosos, no reciben analgésicos durante el curso de enfermedades, cirugías o situaciones que tienen como signo principal al dolor. El panorama se agrava cuando los signos clínicos son poco claros o cuando la especie afectada no expresa en forma “convencional” sus molestias. El empleo de animales como modelos experimentales tiene, dentro de sus normas, principios reglados: un uso racional de los individuos, la justificación de la especie empleada y el número de animales necesarios, la realización de maniobras poco invasivas y el uso de protocolos anestésicos y analgésicos protocolizados. Aún así, sigue siendo una deuda pendiente de muchos de los centros de investigación la ejecución rigurosa de las normas internacionales vigentes. En el presente artículo se hará también una mención sobre las manifestaciones clínicas asociadas al dolor en pequeños animales, las opciones terapéuticas disponibles y las razones clínicas, fisiopatológicas y éticas que fundamentan tratar el dolor en el campo de la veterinaria.

Palabras Clave

- ▶ Fisiopatología del dolor
- ▶ Dolor en los animales
- ▶ Terapéutica del dolor en veterinaria

Pain physiopathology and therapy for analgesia in animals

SUMMARY: Nowadays there is absolutely no doubt that animals can feel pain. The nervous mechanism that participate in the different stages of response to pain stimuli are essentially the same in animals as in humans. The neurotransmitters share the same function bases as the nervous pathways on which they act; and, as if this were not enough, it is known that the differences in the thresholds needed to unleash the response in humans and in animals are similar as those observed among different people. That is why it is imperative that the idea that animals tolerate pain better must be eradicated, as the only difference between them and us –human beings– is in how they express it¹⁻³. General concepts on the physiopathology of pain are reported, preventive analgesia and

* Médico Veterinario. Especialista en Anestesiología Veterinaria (AAVRA). Profesor Regular Adjunto del Área Anestesiología. Facultad de Ciencias Veterinarias – U.B.A. Investigador de la Universidad de Buenos Aires. Docente de la Carrera de Médicos Especialistas en Anestesiología – Unidad Académica A.A.A.R.B.A. – Facultad de Medicina. U.B.A.

antalgic therapy; obviously, they are the result of scientific advances made thanks to experiments with animals. Those very same living beings that, according to statistics and in spite of numerous possibilities to apply successful treatments, do not receive analgesics when they are ill, nor surgical or other treatment for situations whose main evidence is pain. This is even worse when clinical symptoms are not totally clear or when the affected species does not express its trouble in a "conventional" manner. The use of animals as experimental models has, within its standards, certain regulated principles: rational use of the individual, grounds for choosing a given species and the amount of animals required, scanty invasive maneuvers and the use of anesthetic protocols and duly registered anesthetic protocols. Even so, total compliance of current international rulings is still lacking in many research centers. These reports also mention clinical manifestations associated with pain in small animals, available therapeutic options and clinical reasons, physiopathology and ethics on which treatment of pain is based in veterinary medicine.

Key words

- ▶ Physiopathology of pain
- ▶ Pain in animals
- ▶ Pain therapy in veterinary medicine

Fisiopatología e terapêutica da dor aplicadas à analgesia em animais

RESUMO: Atualmente não existe a menor dúvida de que os animais são capazes de sentir dor. Os mecanismos nervosos que participam nas diferentes etapas da resposta aos estímulos da dor são essencialmente similares nos animais e no homem. Os fundamentos do funcionamento dos neuroutransmissores são os mesmos, e também as vias nervosas sobre as quais eles atuam; e se isto não bastasse, é sabido que as diferenças de limiar necessário para desencadear a resposta entre humanos e animais são semelhantes às observadas entre as diferentes pessoas. É por isso que se torna essencial erradicar o conceito de que os animais toleram melhor a dor, já que só se diferenciam de nós na forma de expressá-lo¹⁻³. São apresentados conceitos gerais sobre a fisiopatologia da dor, analgesia preventiva e terapêutica antálgica, todos eles fruto do avanço do conhecimento científico alcançado especialmente graças à experimentação em animais. São esses mesmos seres vivos que –segundo as estatísticas, e apesar das inúmeras possibilidades de executar tratamentos bem-sucedidos– não recebem analgésicos quando adoececem nem durante cirurgias ou situações cuja característica principal é a dor. O panorama se agrava quando os sinais clínicos são pouco claros ou quando a espécie afetada não expressa em forma "convencional" seu mal-estar. A utilização de animais como modelos experimentais obedece a princípios regulamentados: uso racional dos indivíduos, justificação da espécie escolhida e número de animais necessários, uso de procedimentos pouco invasivos, de protocolos anestésicos e analgésicos protocolizados. Mesmo assim, as normas internacionais em vigor não estão sendo cumpridas por muitos centros de pesquisa. Neste artigo mencionam-se também manifestações clínicas associadas à dor em animais pequenos, opções terapêuticas disponíveis e as razões clínicas, fisiopatológicas e éticas que fundamentam o tratamento da dor no campo da veterinária.

Palavras-chave

- ▶ Fisiopatologia da dor
- ▶ Dor nos animais
- ▶ Terapêutica da dor em veterinária

Introducción

Aún sigue siendo una deuda pendiente, tanto en el campo de la investigación como en la práctica veterinaria habitual, la utilización rutinaria de analgésicos en los animales. Contribuye a esta mala costumbre, en gran medida, el concepto de que estos seres vivos, al estar en un escalón evolutivo inferior y no poder razonar, sufren con menor intensidad el dolor²⁻⁴.

El empleo de animales como modelos experimentales tiene, dentro de las normas internacionales vigentes, princi-

pios reglados en cuanto al uso de protocolos anestésicos y analgésicos.

Sin embargo, nuevos aires corren, contribuyendo a ello una visión diferente, más contemplativa y humanitaria del problema del dolor. Los constantes avances del conocimiento en el área de la algilogía, el mayor compromiso del médico veterinario con el bienestar de su paciente y, desde luego, la expansión del arsenal terapéutico a disposición, hacen más reconfortante la tarea de tratar de impedir que el dolor se presente o permanezca¹⁻⁵.

La batalla contra el dolor está cada vez más cerca de la victoria. Tal es el caso del tratamiento del dolor agudo, en el que el empleo de las diferentes alternativas terapéuticas permite controlar hasta la más severa de sus presentaciones. La escasez de cambios constitucionales en las vías nerviosas y la ausencia de fenómenos de sensibilización a nivel del sistema nervioso, son en gran medida situaciones que coadyuvan con la eficacia de los tratamientos impartidos. Por el contrario, en el paciente que padece dolor prolongado se promueven cambios estructurales en las vías nerviosas que participan de la transducción, transmisión, modulación y percepción del dolor, agravando el cuadro clínico y conduciendo a la cronificación del dolor¹⁻⁵.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain - IASP) definió al dolor como "una experiencia sensorial y/o emocional desagradable asociada o no a daño potencial de los tejidos". Asimismo, estableció diferencias entre los diversos tipos de dolor, con la intención de facilitar el abordaje terapéutico. Según la IASP, el dolor agudo es una desagradable y compleja constelación de experiencias sensoriales, perceptuales y emocionales relacionadas con respuestas autonómicas producidas por daño actual a estructuras somáticas y viscerales, o lesión neurogénica presente. El dolor crónico, en cambio, es el que persiste al curso natural de un daño agudo –concomitante con procesos o patologías duraderas, intermitentes o repetitivas– más allá de tres a seis semanas, incluso uno a seis meses, según diversos expertos^{6,7}.

La medicina veterinaria ha incorporado estos conceptos como propios y los utiliza de igual manera.

Siendo el dolor un fenómeno complejo, su manifestación dependerá no solo de aspectos biológicos y respuestas fisiológicas, sino de variables tales como la especie animal afectada, la raza, el tamaño, la edad, el rol del individuo en su contexto social –para el animal, si es una mascota cuidada, un animal salvaje o de experimentación– el entorno y las experiencias previas de dolor^{4,7}.

Todo esto, sumado a la imposibilidad de nuestros pacientes de comunicarse, hace sumamente complejo un diagnóstico precoz y acertado del problema. Se sabe que cuanto antes se llegue al tratamiento del signo "dolor" y más selectiva sea la terapia impartida, mayor será la efectividad y menores los efectos adversos que se instalan como consecuencia del mismo. Son muchas y muy variadas las causas de un dolor crónico, y todos los individuos pueden desarrollarlo.

El padecimiento de un dolor crónico puede ser el resultado de traumas o procedimientos quirúrgicos en los que se dañaron tejidos involucrados en la transmisión nerviosa. Se han descrito casos de dolor crónico en animales luego de procedimientos de rutina como: oniquectomías, amputaciones (miembro fantasma), ovariosterectomías o cirugías maxilofaciales. La enfermedad osteoartrítica (espondilosis deformante), cáncer, heridas mal resueltas –como aquellas que promueven cicatrizaciones exuberantes– y otitis son tal vez las causas más frecuentes de dolor crónico en los ani-

males de compañía. El dolor neuropático, como aquel que se presenta en el síndrome de cauda equina o la enfermedad vertebral interdiscal, es también frecuente en las diversas especies animales^{1-4,9,10}.

Los cambios que se suscitan en el organismo como consecuencia del dolor son en gran medida el principal obstáculo para un tratamiento eficaz. Durante el curso de algias crónicas, el sistema nervioso se ve envuelto en una serie de transformaciones sustanciales que hasta pueden variar con el tipo de enfermedad subyacente que las origina, imprimiendo características particulares tanto al dolor como a su abordaje terapéutico.

Se sabe que un nociceptor dañado no retorna fácilmente a su estado pre-lesional, y que, además, queda activado por un prolongado período de tiempo. Esto es producto no solo de cambios periféricos, sino también de las modificaciones que se registran en el extremo antidrómico de la fibra dañada. Los cambios se engloban bajo el concepto de "sensibilización central", y de ella participan un sinnúmero de neurotransmisores y vías nerviosas^{6,11,12}.

Siendo el dolor derivado de procedimientos cruentos, como muchos de los impartidos tanto a animales de compañía como de experimentación, analizaremos en detalle el concepto de la analgesia preventiva^{11,13}.

Cuando el dolor posquirúrgico no se diagnostica y trata en forma adecuada, deja de obrar como un mecanismo de defensa natural (dolor fisiológico) y se vuelve nocivo, promoviendo cambios sistémicos relevantes y contraproducentes relacionados principalmente con la activación del sistema neuroendócrino. Una vez activado este eje, se desencadena una serie de trastornos que retrasan tanto la recuperación del paciente como su evolución hacia una curación definitiva. Dentro de los más importantes pueden citarse alteraciones del sistema cardiovascular (hipertensión, taquicardia y arritmia), cambios en el patrón respiratorio que llevan a hipoxemia e hipercapnia, así como también pérdida de apetito, somnolencia, deficiencia inmunitaria, alteraciones en el sistema endócrino, hiperglucemia y trastornos electrolíticos. Por esta razón, el dolor posquirúrgico debe considerarse una complicación principal en el proceso de recuperación. Muchas veces una información errónea, la omisión o, peor aún, la negligencia del equipo médico afectado al cuidado del animal puede ser la causa de un postoperatorio complicado. Este último aspecto suele ser un problema recurrente cuando se trabaja con animales de experimentación que sobreviven al procedimiento impartido^{1,6,8}.

En este contexto, el dolor fisiológico se transforma en un dolor patológico que se caracteriza por una reducción en la intensidad de los estímulos necesarios para causar sensibilidad dolorosa (alodinia), una respuesta exagerada a estímulos por agentes nocivos (hiperalgesia) y un aumento en el área de hipersensibilidad (hiperalgesia secundaria). Estos fenómenos son consecuencia de la plasticidad del sistema nervioso⁸.

A medida que surgen nuevos estudios de la fisiología del dolor, emergen nuevas perspectivas para su control y pre-

vención. Entre los procedimientos utilizados para reducir o prevenir el dolor postoperatorio surgió la analgesia preventiva. La estrategia propuesta para controlar la hipersensibilidad de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, causada por estímulos nocivos prolongados (sensibilización central), consiste en el empleo de analgésicos antes de que los estímulos dolorosos lleguen al sistema nervioso y desencadenen el proceso de sensibilización central. De esta manera, la analgesia preventiva busca minimizar el estado de hiperalgesia que se instala en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos. Se cree que esta estrategia, además de promover bienestar al enfermo, reduce la cantidad de analgésicos necesarios para el control del dolor posquirúrgico, aumenta el intervalo entre dosis y la velocidad de recuperación. El analgésico puede ser más eficaz si se lo administra antes del trauma quirúrgico, que después de la cirugía. A pesar de las numerosas evidencias basadas en la fisiopatología del dolor que apoyan el uso de la analgesia preventiva –particularmente en los modelos animales– muchos autores son reacios a afirmar que este método sea en verdad efectivo^{1,8,13-15}.

Fisiopatología del dolor y analgesia preventiva: bases científicas surgidas de la investigación en animales

Para comprender mejor esta estrategia terapéutica es necesario explicar las bases neurofisiológicas que participan en el proceso de hipersensibilidad y dolor patológico.

Para Woolf, el dolor patológico está caracterizado por tres aspectos básicos: dolor espontáneo, respuesta exagerada a los estímulos y dolor producido por estímulos que normalmente no serían dolorosos. Estos fenómenos se deben a la inflamación y/o lesión del sistema nervioso, siendo la causa responsable del dolor postoperatorio¹².

Cuando ocurre una lesión tisular, el contenido de las células afectadas por la noxa es liberado en el intersticio, incrementando el nivel de sustancias inflamatorias y algogénicas en la proximidad de las terminaciones nerviosas. Los principales mediadores del dolor se encuentran representados por iones potasio, hidrógeno, histamina, bradicinina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) y óxido nítrico que activan a los mastocitos, linfocitos y macrófagos promoviendo el proceso inflamatorio. La activación de la vía del ácido araquidónico determina la producción de prostanoideos y leucotrienos. El reclutamiento de células inmunes libera más mediadores, incluidos citocinas y factores de crecimiento neural. Algunos de estos mediadores activan en forma directa los nociceptores periféricos y conducen al dolor espontáneo, mientras que otros actúan en forma indirecta, mediante las células inflamatorias, induciendo la liberación de más agentes algogénicos. Los mediadores inflamatorios pueden actuar, además, modificando las propiedades de la respuesta primaria de la neurona aferente a los estímulos

subsecuentes. Esto puede ocurrir como resultado de cambios en la sensibilidad del receptor estimulado (disminución del umbral excitatorio) o por modulación de canales iónicos voltaje dependiente. Estos mediadores, llamados frecuentemente “sopa sensibilizante”, sensibilizan los nociceptores de umbral elevado, los cuales comienzan a responder ante estímulos de baja intensidad. Este fenómeno se conoce como hiperalgesia primaria. La sensibilización de los nociceptores periféricos se llama sensibilización periférica. Sin embargo, el fenómeno de la hiperalgesia primaria sola no parece ser responsable por la diseminación de la sensibilidad hacia otras áreas cercanas a la lesión (hiperalgesia secundaria) ni por la capacidad de los mecanorreceptores de bajo umbral de producir dolor. A pesar de que la hipersensibilidad fue detectada en el área lesionada, no se comprobaron alteraciones en la sensibilidad de los nociceptores periféricos del área de hipersensibilidad secundaria. El aumento del campo receptivo al dolor luego de una lesión puede explicarse introduciendo el concepto de sensibilización central. Este último se define como la alteración de la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal causada por estímulos aferentes de larga duración. La sensibilización central sería responsable tanto de las alteraciones encontradas en las áreas de hiperalgesia secundaria como de la activación de mecanismos de hipersensibilidad mediados por receptores de bajo umbral. Los mecanismos de hipersensibilidad ocurren por la activación de mecanorreceptores de bajo umbral (fibras A-β) que no producen dolor en forma fisiológica, pero, como consecuencia de la sensibilización central hay cambios medulares que hacen que los impulsos se reconozcan como dolorosos.

La expansión del área de hiperalgesia se produce gracias a la plasticidad espinal y a la capacidad de modificación de las propiedades de las zonas receptoras próximas a la lesión. Esto ocurre porque la amplitud de la respuesta de las fibras sensitivas primarias y de las interneuronas a nivel sináptico es demasiado baja para producir potenciales postsinápticos. Son necesarios muchos potenciales postsinápticos para alcanzar el umbral celular, y éste sólo se alcanza en un área central pequeña de la zona receptiva, donde la respuesta ocasionada por los estímulos está por debajo del umbral celular. Esta área puede sufrir alteraciones debido a que la sensibilización central genera una zona de hiperalgesia secundaria.

La sensibilización central es disparada por impulsos transportados por fibras mielínicas tipo C que producen potenciales postsinápticos lentos que llegan a durar hasta 20 segundos. Esta despolarización prolongada, causada por impulsos de las fibras C, es mediada por la liberación de sustancias como el glutamato, neurocinina A y sustancia P en la hendidura sináptica. Estos neurotransmisores interactúan con receptores –neurocinínicos (NK), delta– amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA) y N-metil-D-aspartato (NMDA). La despolarización prolongada se debe a la liberación de los receptores de NMDA que son activa-

dos por glutamato. Esto permite el flujo de calcio y sodio que se traduce en un período de despolarización más prolongado. Así, un proceso inflamatorio que persiste en el tiempo sensibilizando a los nociceptores durante días promueve el típico estado de dolor patológico que se observa con frecuencia en el período posquirúrgico^{6,8,11,16}.

Los estudios que tratan de probar la eficacia de la analgesia preventiva se basan en el control de estas alteraciones que se generan como consecuencia de la plasticidad del sistema nervioso, mencionada líneas arriba. Sin embargo, dichas investigaciones son relativamente recientes y todavía objeto de controversias. Se llevaron a cabo básicamente de tres formas: la primera fue la comparación entre un tratamiento quirúrgico particular en un grupo de pacientes con otro grupo al que no se le administró tratamiento; la segunda consistió en ensayos que compararon la eficacia de un tratamiento quirúrgico particular, y la tercera comprendió la administración continua de analgésicos durante los períodos pre y postoperatorio¹³⁻¹⁵.

Se consideró que el tratamiento con analgésicos administrados en forma preventiva actuó en forma positiva cuando se registró una disminución en los grados de dolor observados, cuando se requirieron períodos más prolongados entre medicación analgésica o cuando se redujo la dosis necesaria de los agentes utilizados.

En la analgesia preventiva se emplean fármacos de distintas clases como opioides, agentes antiinflamatorios no esteroides (AINEs), anestésicos locales, antagonistas NMDA o una combinación de ellos¹⁷. Estos agentes actúan en los diferentes estadios del proceso de nocicepción^{6,8,16}:

- En la periferia, impidiendo la "transducción" debido a la inhibición o disminución de la estimulación de nociceptores a través del bloqueo de la liberación de sustancias algogénicas o inflamatorias, actúan los AINEs, los opioides y los anestésicos locales cuando se infiltran a lo largo del tejido a incidir.
- La "transmisión" es interrumpida por los anestésicos locales, que bloquean la conducción de los estímulos nociceptivos hacia las áreas centrales, impidiendo la despolarización axonal.
- Sobre la "modulación" actúan los opioides y los agonistas alfa-2 adrenérgicos cuando son administrados en forma sistémica o por vía epidural. Estos compuestos actúan modulando los sistemas endógenos encargados de regular la nocicepción a través de la inhibición de los estímulos procesados en el asta dorsal de la médula espinal.
- La "percepción" es el proceso final del que es objeto el estímulo doloroso. Esta última etapa representa la integración a nivel encefálico (tálamo, corteza, áreas reticulares y límbicas) de los procesos mencionados, produciendo así la conciencia subjetiva y emocional del dolor. Este proceso puede ser inhibido empleando anestésicos generales, opioides y agonistas alfa-2 adrenérgicos.

La neurobiología del dolor y la perspectiva de nuevos tratamientos farmacológicos^{16, 17-25}

El futuro reserva numerosas posibilidades para mejorar el tratamiento y la prevención del dolor en los animales. Una de las áreas más fascinantes es la de los nuevos avances en farmacoterapia. Los conocimientos recientes acerca de la neurobiología del dolor han permitido a los investigadores contar con información para definir nuevos objetivos para los fármacos y, por lo tanto, allanar el camino para el desarrollo de nuevos agentes analgésicos. Estos nuevos 'fármacos dirigidos' derivan del conocimiento creciente de la neurobiología del dolor, por lo cual se describen sus aspectos básicos con el fin de destacar los progresos futuros.

Con la base de lo explicado más arriba, un procedimiento quirúrgico, traumatismo o enfermedad promueven la estimulación directa de nociceptores aferentes (A-delta y C-polimodales) o a través de la 'sopa inflamatoria' producida. El potasio, los protones, la bradicinina, la histamina, la prostaglandina E₂, la serotonina y la adenosina monofosfato cíclica (AMPC) son componentes de la "sopa inflamatoria". Estas sustancias químicas, liberadas desde células tisulares dañadas, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células cebadas, activan o sensibilizan de manera directa a los nociceptores frente a diferentes tipos de estímulos (térmicos, mecánicos y químicos). Las fibras aferentes primarias liberan otras sustancias hacia la periferia a través del reflejo axoniano clásico (galanina, somatostatina, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P), y algunas de ellas promueven la producción de otros compuestos – la sustancia P induce la síntesis de óxido nítrico (NO) y también proinflamatorios.

Algunos compuestos tienen acción antiinflamatoria, por ejemplo, la somatostatina, que reduce los componentes vascular y nociceptivo de la inflamación al actuar a través de los receptores de somatostatina (múltiples subtipos) sobre las fibras no mielinizadas y posiblemente sobre otras áreas. Los agonistas del receptor de somatostatina se han empleado de manera experimental y clínica para producir analgesia en seres humanos y se están desarrollando agonistas más específicos. Otros factores, como las citocinas (interleucinas, interferón y factor de necrosis tumoral), son liberados desde células fagocitarias y del sistema inmunitario, y cumplen un papel importante en el proceso inflamatorio. Algunos de estos compuestos estimulan la inflamación mediante su acción en el sistema nervioso simpático. Ahora sabemos que el factor de crecimiento nervioso cumple un papel en la nocicepción. Los fibroblastos y las células de Schwann incrementan su expresión en la periferia, y este factor aumenta la excitabilidad de los nociceptores, lo cual conduce a hiperalgesia a través de diversos mecanismos periféricos y centrales.

Estos cambios conducen a la sensibilización periférica, que consiste en reducción del umbral para la activación de un nociceptor, incremento de la respuesta a determinado estímulo y aparición de actividad espontánea. También inducen inflamación periférica y tumefacción del tejido.

La modulación de cualquiera de las sustancias mencionadas tiene el potencial de producir analgesia. Sin embargo, sobre la base de los conocimientos actuales acerca de la farmacología de la inflamación periférica, es poco probable que la modulación de sólo una de estas sustancias sea suficiente para abolir o reducir de manera significativa el nivel de dolor en la periferia. Uno de los motivos por los cuales los AINés parecen ser relativamente eficaces contra el dolor inflamatorio periférico es que no solo inhiben la producción de prostaglandinas, sino que también producen efectos independientes de esta acción. Un enfoque alternativo para el futuro sería producir un analgésico con acciones mixtas en la periferia. Otro enfoque del tratamiento del dolor periférico sería usar un 'cóctel' de analgésicos que inhiban a múltiples mediadores inflamatorios. Considerando que las sustancias blanco suelen tener acciones extensas y diferentes en todo el organismo, estos inhibidores podrían ser más beneficiosos si fuera posible dirigirlos a la periferia. Además, se está descubriendo que diistintas lesiones periféricas podrían producir diferentes subgrupos de mediadores inflamatorios (por ej., estímulo quirúrgico vs cáncer) y en el futuro podría disponerse de 'cócteles' dirigidos a la naturaleza específica de las sustancias proinflamatorias presentes en la lesión.

La activación de las fibras aferentes primarias tiene lugar mediante interacciones entre los químicos descritos y diversos canales iónicos: canales de sodio y calcio. Existen múltiples subtipos de cada uno de estos canales; por ejemplo, un canal de calcio es activado con rapidez por un pH bajo; la prostaglandina E₂, la adenosina y la serotonina actúan a través de diversos canales iónicos, uno de los cuales es el canal de sodio resistente a la tetrodotoxina. Existe un considerable interés en la producción de bloqueantes específicos de los canales de sodio y calcio que podrían prevenir la generación de potenciales de acción en la periferia sin causar efectos adversos sistémicos (depresión cardíaca y del sistema nervioso central).

Una vez generada, la señal nociva viaja en la forma de un potencial de acción hacia el asta dorsal de la médula espinal. Tal como ocurre en la periferia, el asta dorsal contiene múltiples transmisores y receptores, tanto los que han sido identificados como aquellos a los que se atribuyen estas acciones, como péptidos (sustancia P, péptido relacionado con el gen de calcitonina [CGRP], somatostatina, neuropéptido Y, galanina); aminoácidos excitadores (aspartato, glutamato); aminoácidos inhibidores (ácido gamma-amino-butírico [GABA], glicina); óxido nítrico; colecistocinina; metabolitos del ácido araquidónico; opioides endógenos; adenosina; monoaminas (serotonina, noradrenalina).

Los canales iónicos regulados por el potencial participan en la liberación de neurotransmisores. La activación de ciertos canales de sodio parece mediar la liberación de glutamato, que puede unirse a receptores AMPA y NMDA. Es un hecho conocido que los canales de calcio regulados por el potencial cumplen un papel importante en la trans-

misión nociceptiva a nivel espinal, pero su papel exacto dependería del estímulo desencadenante. Los canales tipo N parecen mediar la liberación de bradicinina por acción de la sustancia P y del CGRP, mientras que los canales tipo L median la liberación de estos péptidos por acción del potasio. Los efectos de los antagonistas de los canales de calcio tipos N, P y L varían de acuerdo con el paradigma de evaluación, pero los antagonistas de los canales tipo N parecen ser más consistentes para proveer antinocicepción^{18,19}.

Se están desarrollando diversos fármacos antagonistas de canales iónicos y muchos fueron aprobados como analgésicos para seres humanos, por ejemplo, el ziconotide, un bloqueante de canales de calcio tipo N. El descubrimiento de la plasticidad del sistema —las aferencias desde la periferia pueden producir cambios en el procesamiento de las señales nociceptivas en la médula espinal mediante la activación de diversos receptores, principalmente del receptor NMDA— representó un gran adelanto en la comprensión del procesamiento nociceptivo²⁵. La liberación de sustancia P ayuda a eliminar el bloqueo por magnesio del receptor NMDA y permite que el glutamato lo active. Este receptor se caracteriza porque con estimulación repetida puede producir un estado de despolarización prolongada en la neurona del asta dorsal. Se considera que este fenómeno de amplificación del potencial de acción ('wind up') celular produce el estado de 'sensibilización central' mediante la activación de una variedad de sistemas de segundo mensajero y la producción de NO, eicosanoides y la inducción de genes tempranos inmediatos. Se considera que la sensibilización central contribuye al dolor inducido por lesión o enfermedad porque amplifica las señales y altera el procesamiento de la información sensitiva, de manera tal que las señales que no eran nocivas ahora son codificadas como tales. La sensibilización central es responsable de la mayor parte de los cambios en la zona de hiperalgesia secundaria en la periferia. Un adelanto reciente en el manejo del dolor clínico provino de la comprensión de que la prevención del ingreso del estímulo nocivo a la médula espinal puede reducir la sensibilización central y atenuar el dolor postoperatorio²⁴. El futuro reserva la esperanza de descubrir cuáles son las mejores combinaciones de analgésicos y el momento apropiado para limitar los cambios mencionados. Los resultados analgésicos de los antagonistas del receptor de sustancia P, el receptor de neurocinina-1 (NK-1) fueron alentadores en el laboratorio, pero no se tradujeron en analgésicos con utilidad clínica y algunos investigadores cuestionan el papel de la sustancia P en la transmisión nociceptiva espinal²⁰. Sin embargo, el receptor NMDA parece ser esencial para la inducción y el mantenimiento de la sensibilización central y el uso de antagonistas del receptor NMDA podría ofrecer beneficios en el tratamiento del dolor una vez que la sensibilización central se ha establecido²¹. Considerando que aun una aferencia nociva breve en la médula espinal puede inducir cambios centrales, se ha examinado la posibilidad de que los antagonistas del NMDA provean

analgesia en la mayor parte de los tipos de dolor. Asimismo, en fecha reciente se hallaron receptores NMDA sobre axones no mielinizados en la periferia, lo cual sugiere que éste podría cumplir un papel en la nocicepción primaria en la periferia. La ketamina, la tiletamina, el dextrometorfano y la amantadina poseen propiedades antagonistas del NMDA, entre otras acciones. En el hombre, la D-ketamina en dosis bajas produjo efecto analgésico postoperatorio en algunos estudios, pero no en otros. Sin embargo, este agente parece producir un efecto analgésico potente en ciertos tipos de dolor patológico en el hombre. Los trabajos realizados en la Universidad de Bristol, en el Reino Unido, han demostrado que la administración preoperatoria de una dosis subanestésica de ketamina podría conferir ciertos beneficios con respecto a la administración posoperatoria en perras sometidas a ovariectomía; además, estudios actuales de la Universidad Estatal de Colorado, EE.UU., indican beneficios en cuanto al resultado posoperatorio del uso de ketamina postoperatoria en infusión de dosis bajas en perros¹⁵. El desarrollo de antagonistas del NMDA más específicos es un área fascinante que está siendo investigada por numerosas compañías; sin embargo, su desarrollo con utilidad clínica y dirigidos a un blanco determinado está obstaculizado porque ahora se sabe que el receptor NMDA existe en numerosas formas, la forma puede cambiar rápidamente tras la aferencia nociceptiva y la forma del receptor y las cantidades de determinadas formas pueden diferir de manera significativa entre un tipo de estímulo doloroso y otro.

Los opioides actúan a todos los niveles de la vía del dolor (periférico y central: en la médula espinal y en centros superiores). Recientemente se clonaron cuatro receptores opioides, OP1 (delta), OP2 (kappa), OP3 (mu) y OP4 (ORL-1). Fueron pocos los adelantos logrados en el desarrollo de opioides sintéticos que produzcan analgesia exentas de los efectos adversos de los opioides clásicos, como sedación, y es probable que los progresos que se logren en los próximos años requieran definir sus interacciones con otros sistemas. Por ejemplo, parece haber una interacción entre el receptor NMDA y el receptor opioide en el asta dorsal de la médula espinal, y una interacción positiva entre el receptor alfa-2 y el receptor opioide. El aprovechamiento de estas interacciones usando un enfoque analgésico multimodal proveerá mayores efectos terapéuticos en el futuro²⁴.

El sistema colinérgico también participa en el procesamiento nociceptivo a nivel de la médula espinal, y se ha demostrado que la neostigmina tiene eficacia analgésica cuando se administra por vía espinal. Sin embargo, los estudios realizados han revelado que produce efectos adversos como náuseas y vómitos. Se está investigando el desarrollo de fármacos más específicos con acción sobre el sistema colinérgico. El nucleótido purina adenosina 5-trifosfato (ATP) participa en el procesamiento nociceptivo espinal mediante el receptor subtipo A₁. Las infusiones espinales de adenosina han producido analgesia, en especial en modelos de dolor crónico, aunque su acción es muy breve y pro-

duce efectos adversos en seres humanos. Se están realizando investigaciones experimentales acerca del papel de un agonista más específico del receptor subtipo A₁¹⁶.

Los numerosos compuestos que actúan en una variedad de sitios en el sistema nervioso central dan lugar a múltiples intervenciones terapéuticas potenciales. Así como la modulación de sólo un sistema neurotransmisor tenía bajas probabilidades de suministrar analgesia periférica adecuada, lo mismo ocurre con la médula espinal que tiene complejidad similar o mayor. La expresión "analgesia multimodal" ya se estaba usando en el campo veterinario para describir el uso simultáneo de diferentes clases de fármacos analgésicos. Existen evidencias experimentales concretas acerca del efecto sinérgico que se lograría mediante la combinación de diferentes clases de analgésico, pero sólo se realizó un estudio clínico en animales. Ésta será un área fascinante de investigación para lograr un control más eficaz del dolor clínico. Nuevas investigaciones definirán las vías de administración más eficaces de estas combinaciones.

A partir del bulbo raquídeo y el mesencéfalo, existen vías serotoninérgicas y noradrenérgicas inhibitorias descendientes que reducen la transmisión del dolor en la médula espinal. Sin embargo, el desarrollo analgésicos con acción sobre receptores de serotonina (5HT) se vio confundido por el número de diferentes tipos y subtipos de receptores. Aunque la farmacología de los agonistas del adrenergico alfa-2 es más sencilla, aún no fue posible desarrollar fármacos que produzcan analgesia de manera específica sin los efectos adversos a menudo indeseables. La investigación centrada en los subtipos de receptores alfa-2 podría dar lugar a posibilidades futuras en esta área^{6,16}.

La exploración de los mecanismos del procesamiento cerebral del dolor se encuentra aún en los estadios iniciales. Si bien se están identificando las regiones cerebrales comprometidas en los diferentes componentes del procesamiento del dolor, los enfoques farmacológicos a este nivel tambalean. Por lo tanto, la médula espinal y la periferia son los objetivos principales para el desarrollo de nuevos analgésicos.

Nos encontramos en una era de adelantos fascinantes en neurobiología, neurofarmacología y genética que nos lleva a mejorar la comprensión de los mecanismos del dolor y los métodos para tratarlo. La aplicación de progresos interesantes en este campo a la medicina clínica veterinaria será impulsada por los progresos en la comprensión de las consecuencias externas del dolor en nuestros pacientes, y en nuestra capacidad para reconocer y evaluar el dolor en la amplia variedad de situaciones y especies que debemos tratar²⁴⁻²⁵.

Manifestaciones clínicas asociadas al dolor en pequeños animales^{3,26,27}

Como se expresara líneas arriba, el principal desafío que enfrenta el médico clínico es definir si los cambios que experimenta su paciente obedecen a un proceso doloroso en

curso. La alta incidencia de dolor, como componente asociado a una larga lista de afecciones, exige que el profesional actuante contemple siempre la posibilidad de su existencia. Sabemos que la tendencia se inclina más a omitir que a implementar un tratamiento analgésico, por lo que la propuesta es antropomorfizar la conducta y así pensar que toda aquello que pudiera provocar dolor en un ser humano también lo produce en nuestro paciente.

Existen situaciones en las que diagnosticar el dolor es sencillo. Por ejemplo, luego de intervenciones quirúrgicas o en pacientes traumatizados. También es alta la incidencia de dolor en animales con tumores y procesos inflamatorios crónicos. Pero al mismo tiempo existe una lista aún mayor de afecciones que cursan con signos vagos y frecuentemente "mal expresados" por el animal. Los cambios de conducta son los primeros en aparecer, y el propietario, cuidador o encargado del bioterio suele detectarlos con premura. También suelen asociarse al dolor la pérdida de apetito, los trastornos del sueño, la restricción de movimientos, los cambios en el estado de ánimo (los animales pueden volverse irritables y agresivos), la disminución de la tolerancia al dolor provocado, la disminución del crecimiento (en animales jóvenes) y la depresión, entre otros. En la situación del dolor postoperatorio mal controlado, los animales doloridos demoran en comenzar a alimentarse correctamente y son propensos a la automutilación.

Es fundamental tener presente que existen marcadas diferencias con relación a las manifestaciones clínicas del dolor entre las diferentes especies, siendo primordial reconocerlas para no incurrir en errores diagnósticos.

Opciones terapéuticas

Las múltiples presentaciones que adopta el dolor en las diferentes especies animales hace necesario examinar una serie de cuestiones a la hora de diseñar el protocolo analgésico. Éstas se basan fundamentalmente en el tipo de dolor a tratar, el sitio en el que se realizará el tratamiento, además del personal afectado a su cumplimiento.

La fisiopatología de la enfermedad que genera el síndrome, como también el tiempo de evolución del mismo, deberán formar parte de la base de datos a emplear para tomar la decisión correcta. Es importante conocer en detalle los aspectos farmacológicos de los agentes a emplear en las diferentes especies de interés para evitar efectos adversos y manejar los regímenes posológicos más apropiados para cada caso.

En lo que respecta al momento de implementar el tratamiento, se debe tener presente que toda vez que se pueda anticipar el uso de analgésicos a la lesión, como en el caso de una intervención quirúrgica, el tratamiento será más efectivo. Pero si el animal es objeto de una lesión dolorosa, se deberá optar por un tratamiento enérgico que trate de mitigar al máximo o, mejor aún, abolir todo signo de dolor e incomodidad.

Una norma general para la dosificación de analgésicos, tanto en el tratamiento del dolor agudo como crónico, es no esperar que el paciente exprese dolor para repetir la posología. El concepto fundamental que debe regir la dosificación apropiada de un analgésico es la individualización de la prescripción. Este concepto conlleva la elección del agente apropiado, la dosis y los intervalos posológicos correctos, con el fin de conseguir el máximo efecto analgésico y la mínima posibilidad de efectos indeseables. Es mandatorio titular la dosis en función de la respuesta del paciente y apelar a la combinación de fármacos cuando no se obtienen los resultados deseados. La terapia multimodal suele ser la más indicada en estos casos. La intención es utilizar compuestos con un mismo efecto, la analgesia, pero con diferente mecanismos de acción. Se conoce como sinergismo de potenciación a la interacción farmacodinámica que deriva de la asociación de dos o más drogas con efectos similares pero mecanismos de acción diferentes, empleando menores dosis que las que se usarían si se administrase cada una por separado para un mismo efecto. Así mismo, el uso de terapias coadyuvantes, como la fisioterapia y la acupuntura, viene mostrando cada vez más un rol irremplazable en el tratamiento de afecciones crónicas y en pacientes en estadios de recuperación posquirúrgica. Un organismo bien alimentado, con el peso correcto, así como también un trabajo físico guiado a fortalecer las estructuras musculares y osteoarticulares, son de la misma manera indispensables en el manejo de algunas patologías de frecuente aparición en las pequeñas especies, como las osteoartrosis.

En lo que respecta al arsenal terapéutico, debemos reconocer que las opciones se limitan a unos pocos grupos de fármacos, todos ellos ampliamente empleados en el tratamiento del dolor desde tiempos inmemoriales. Tal es el caso de los derivados del opio como la morfina, que lleva muchos años ostentando un lugar irremplazable en los protocolos analgésicos. Completan las opciones los agonistas alfa 2 presinápticos con agentes tan antiguos como la clonidina, los antagonistas NMDA como las fenciclidinas (ketamina, tiletamina) y el dextrometorfano, los AINEs como el ácido acetilsalicílico, los anestésicos generales y los anestésicos locales. Desde luego que existen versiones mejoradas de los agentes primigenios, con acciones más selectivas, mayor duración y menores efectos colaterales que allanan el camino hacia una terapéutica exitosa.

Con respecto a las vías y forma de administración se puede decir que los analgésicos admiten la mayoría de ellas. La vía oral es muy empleada en los tratamientos ambulatorios en los que los propietarios y/o cuidadores deben responsabilizarse del cumplimiento. Existe en este ámbito formulaciones que facilitan la tarea como aquellas que se disuelven rápidamente en la boca u otras de liberación sostenida, que pueden administrarse a intervalos prolongados. La vía rectal se muestra como una opción de fácil uso, aunque

poco difundida en nuestro medio. Muchos analgésicos vienen formulados como supositorios, por lo que debe tenerse presente esta alternativa. La administración transcutánea de analgésicos ha tenido un auge en los últimos años. Tal es el caso de los parches transdérmicos de fentanilo que se emplean con éxito tanto en caninos como en felinos. La principal ventaja de las vías parenterales es la exactitud en la dosificación y el acortamiento del período de latencia, por lo que deben ser empleadas, preferentemente por vía intravenosa, en situaciones de urgencia y en el manejo de pacientes con un estado de salud precario del que pueda derivar una disminución de la biodisponibilidad del o de los fármacos empleados. Finalmente, es cada vez más frecuente la administración espinal y epidural de agentes analgésicos como parte de los protocolos que manejan el dolor, tanto en pacientes quirúrgicos como hospitalizados^{1,3-5,17,28-30}.

¿Por qué tratar el dolor en los animales?^{1,3-5,26-30}

La respuesta a esta pregunta es relativamente sencilla. Cualquiera sea la óptica desde la que se analice esta problemática la respuesta será que el dolor debe tratarse, más allá de las motivaciones éticas, porque su control contribuye a mejorar el estado sanitario de nuestro paciente. Se sabe que los individuos que no reciben un adecuado tratamiento analgésico después de sufrir una intervención quirúrgica, por ejemplo, retrasan su recuperación significativamente cuando se los comparara con aquellos que sí son tratados. Las heridas tardan más en cicatrizar; el perfil inmunológico se encuentra deprimido, predisponiendo al animal a padecer complicaciones infecciosas; el patrón ventilatorio promueve un inadecuado intercambio gaseoso, lo que propicia alteraciones en la homeostasis corporal, y el alto nivel de catecolaminas que circulan en los individuos con dolor produce algunas de las alteraciones hemodinámicas que coexisten en estos pacientes, así como también de desbalances hormonales típicos, como la hiperglucemia. Como ya se comentó, los animales doloridos demoran en comenzar a alimentarse correctamente y son propensos a la automutilación. Un inadecuado manejo del dolor promoverá cambios en el sistema de conducción nerviosa promoviendo fenómenos de sensibilización que pueden derivar en procesos de dolor crónico rebeldes al tratamiento y con un impacto negativo sobre el animal de dimensiones tal vez superiores a las que originaron la decisión de una intervención quirúrgica.

Si analizamos la pregunta original desde un punto de vista ético la respuesta sería: tratamos al dolor para honrar a nuestra práctica médica, porque evitar el sufrimiento es tal vez el principal objetivo de la medicina desde los inicios de su práctica, y seguramente también porque abordar con el debido respeto esta problemática, de la que participan no solo el animal sino también el entorno familiar al que per-

tenece, nos hace mejores a nosotros y a la sociedad en la que vivimos.

Conclusiones

De lo expresado hasta aquí, queda claro entonces que el tratamiento del dolor exige un acabado conocimiento de las características anatómicas y fisiológicas de los órganos y sistemas involucrados en su presentación, el reconocimiento de los signos que lo acompañan, la farmacología de los agentes empleados en su tratamiento, las diferentes modalidades terapéuticas, el rol que las terapias de soporte tienen sobre la evolución de casos crónicos o complejos, así como también de las implicancias éticas que rodean al tema.

Se ilustra el presente artículo, con las siguientes imágenes de procedimientos llevados a cabo en caninos:

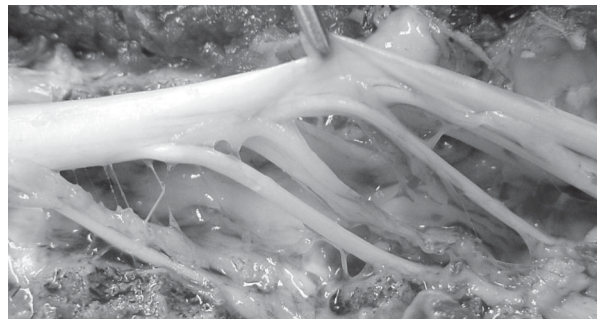


Fig. 1.— Médula espinal de un canino de 15 kg de peso. Se observan en el canal vertebral, luego de practicada una laminectomía dorsal a la altura de las vértebras lumbares, el saco dural con las raíces dorsal y ventral de los nervios correspondientes en su recorrido hasta la emergencia por los forámenes laterales. Nótese cómo después de abandonar el espacio subaracnoideo las raíces se separan para emerger juntas por el correspondiente forámen lateral.

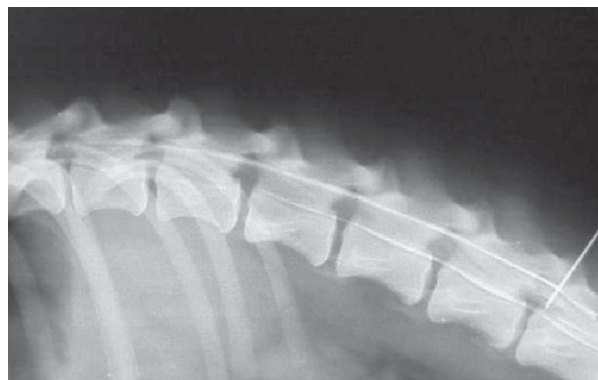


Fig. 2.— Mielografía de la columna toracolumbar. Nótese como el líquido de contraste hace evidente el espacio subaracnoideo.



Fig. 3.– Punción espinal paramediana. El líquido cefalorraquídeo fluye a través del cono de la aguja. Nótese la inclinación que adopta la aguja en este abordaje para acceder al espacio subaracnoideo.

Referencias bibliográficas

- Otero P. Medicina veterinaria En: Aldrete, JA; Guevara López, U; Capmourteres EM (eds). Texto de anestesiología teórico-práctica. Editorial Manual Moderno - México - 2ª edición. 2004. ISBN: 970-729-059-5.
- Matthews, KA. Management of Pain. Vet Clin North Am Small Anim Pract 2000; 30:703-967.
- Otero P. Dolor. Evaluación y tratamiento en pequeños animales. Editorial Inter-médica. Argentina, 2004. ISBN: 959-555-274-2.
- Frecknell, P; Waterman-Pearson, A. Pain management in animals. 1ª ed. W. B. Saunders. London, UK 2000.
- Hellebrekers, L. Animal Pain. Van der Wees Uitgeverij - 1ª ed. - Netherlands. 2000.
- Ceraso OL, Aldrete JA. Fisiopatología del dolor y sus teorías de acción. En: Aldrete, JA Tratado de algología. JGH Editores - 1ª edición - México. 1999. Pág.: 61-79.
- Guevara López U, Olivares-Durán EM. Medición del dolor. En: Aldrete JA. Tratado de algología. JGH Editores - 1ª edición - México. 1999. Pág.: 123-147.
- Besson JM. The neurobiology of pain. Lancet 1999; 353: 1610-1615.
- Cain DM, Wacnik PW, Simone DA. Animal models of cancer pain may reveal novel approaches to palliative care. Pain 2001; 91: 1-4.
- Short, CE; Van Poznak, A Animal Pain. 1ª ed. Churchill Livingstone. New York, USA 1991.
- Wall, PD; Melzack, R. Textbook of Pain. 4ª ed. Churchill Livingstone. New York, USA 1999.
- Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 1983; 306: 686-688.
- Lascalles, BD; Cripps, PJ; Jones, A; Waterman, AE Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. Pain 1997; 73:461-71.
- Gonzalez MI, Field MJ, Bramwell S, McCleary S, Singh L Ovariohysterectomy in the rat: a model of surgical pain for evaluation of pre-emptive analgesia? Pain 2000; 88: 79-88.
- Slingsby LS and Waterman-Pearson AE. The post-operative analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy – a comparison between pre- or post-operative administration. Research in Veterinary Science 2000; 69: 147-152.
- Ceraso OL, Aldrete JA. Mecanismos de integración y modulación del dolor. En: Aldrete, JA. Tratado de algología. JGH Editores - 1ª edición - México. 1999. Pág.: 39-59.
- Paladino, MA. Bases Farmacológicas de la anestesia. Ediciones Sur -2ª edición - Buenos Aires. 1994.
- Diaz A and Dickenson AH. Blockade of spinal N - and P - type, but not L-type, calcium channels inhibits the excitability of rat dorsal horn neurons produced by subcutaneous injection of formalin. Pain 1997; 69: 93-100
- Malmberg AB and Yaksh TL. Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N-and P-type channels inhibits formalin induced nociception. Journal of Neuroscience 1994; 14: 4882-4890.
- Urban L, Thompson SWN and Dray A. Modulation of spinal excitability: co-operation between neurokinin and excitatory aminoacid neurotransmitters. Trends in Neurosciences 1994: 17: 432-438.
- Woolf CJ and Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implication for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. Pain 1991; 44: 293-299.
- Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. British Journal of Anaesthesia 1995: 75: 193-200.
- Honore P, Luger NM, Sabino MA et al. Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. Nature Medicine 2000; 6: 521-528.
- Dray A and Rang H. The how and why of chronic pain states and the what of new analgesic therapies. Trends in Neurosciences 1998; 21: 315-317.
- Fisher K, Coderre TJ and Hagen NA. Targeting the N-methyl-D-aspartate receptor for chronic pain management: preclinical animal studies, recent clinical experience and future research directions. Journal of Pain and Symptom Management 2000; 20: 358-373.
- Tranquilli, WJ; Grimm, KA; Lamont, LA. Manual de consulta rápida. Tratamiento del dolor en pequeños animales. Multi-médica - 1ª edición - Barcelona. 2001.
- Paddleford, RR. Manual of Small Animal Anesthesia. W. B. Saunders Company -2ª ed. - London. 1999.
- Slingsby LS and Waterman-Pearson AE. Analgesic effects in dogs of carprofen and pethidine together compared with the effects of either drug alone. Veterinary Record 2001; 148: 441-444.
- Hall, LW; Taylor, PM Anaesthesia of the cats. Baillière Tindall, W. B. Saunders - 1ª ed. - London. 1994.
- Thurmon, JC; Tranquilli, WJ; Benson, G.J Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia. Williams & Wilkins - 3ª ed. - Baltimore. 1996.

Dirección postal: Dr. Pablo Otero
E-mail: potero@fvvet.uba.ar