



Analgesia sistémica

**M. DEL MAR GRANADOS¹, JUAN MANUEL DOMÍNGUEZ², JUAN MORGAZ³,
ROCÍO NAVARRETE³, ANDRÉS FERNÁNDEZ³, RAFAEL J. GÓMEZ-VILLAMANDOS²**

¹Doctor en Veterinaria. Residente ECVA. Servicio Anestesiología, Universidad de Córdoba.

²Doctor en Veterinaria. Servicio Anestesiología, Universidad de Córdoba.

³Licenciado en Veterinaria. Servicio Anestesiología, Universidad Córdoba.

En el presente artículo, se realiza una revisión de los mecanismos de nocicepción, para comprender el camino que recorre el estímulo doloroso hasta que se produce su percepción en SNC. Basándonos en esto, vemos que es posible bloquear este estímulo en distintos puntos entre nociceptor y corteza, siendo esta la base de la analgesia balanceada o analgesia multimodal.

Se describen las características más importantes de los fármacos con propiedades analgésicas que hoy en día tenemos a disposición en nuestro país, para tratamiento del dolor perioperatorio mediante administración sistémica. Se desarrollan aspectos tan importantes como el mecanismo de acción, efectos secundarios o uso clínico de fármacos opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos, α -2 agonistas, lidocaína y ketamina. Es fundamental conocer estos fármacos, para realizar una óptima elección en función del caso.

INTRODUCCIÓN

El éxito del tratamiento analgésico dependerá del correcto diagnóstico del mecanismo por el cual se expresa el dolor. Un conocimiento adecuado de fisiopatología y de los mecanismos que gobiernan el desequilibrio orgánico, son fundamentales para la selección apropiada. No es igual tratar un dolor de origen inflamatorio que de origen visceral. En el primer caso es más efectivo el uso de un fármaco capaz de moderar la liberación y la expresión de sustancias algogénicas en la zona lesionada que un modulador de la respuesta central a los estímulos aferentes que esa lesión provoque.

Por otro lado, es fundamental conocer los principios farmacocinéticos y farmacodinámicos de las sustancias que forman parte del arsenal terapéutico que tenemos a disposición.

NOCICEPCIÓN

La nocicepción o respuesta nerviosa a un estímulo doloroso, es un proceso fisiológico que, cuando se desarrolla completamente, termina en la percepción consciente del dolor. Consiste en cinco procesos sobre los que se puede influir farmacológicamente:

1. Transducción:

Es la conversión de la energía física en actividad eléctrica (potencial de acción) en el nociceptor o célula nerviosa periférica. Los nociceptores son sensibles a estímulos mecánicos, térmicos, eléctricos y químicos. Se puede

disminuir la estimulación de los nociceptores, disminuyendo la producción de sustancias algogénicas, por ejemplo, mediante la administración de anestésicos locales, AINES, con la administración de opiáceos locales (ejem. vía intraarticular).

2. Transmisión:

Consiste en la conducción de los impulsos nerviosos a través del sistema nervioso periférico hasta la sustancia gris medular. Las fibras nerviosas aferentes que transmiten el dolor son las fibras A- (transmiten el dolor intenso, localizado y discontinuo), las fibras C (transmiten el dolor sordo, sin localización concreta y pulsátil), y las fibras A, (responsables de la transmisión de las sensaciones de tacto, vibración, presión, movimiento y propiocepción). Estas últimas, aunque normalmente no transmiten señales dolorosas, se pueden ver envueltas en síndromes de dolor crónico.

3. El dolor somático:

Piel, subcutáneo, músculos, fascias, tendones, periostio, cápsula articular) se transmite a través de fibras A- y fibras C, mientras que el dolor visceral (órganos internos, peritoneo, pleura y vasos) se transmite a través de fibras C.

En este camino aferente, ya cerca de la médula espinal se encuentra el ganglio dorsal, que contiene los cuerpos celulares de estas fibras aferentes. Distal a este ganglio, las fibras sensitivas y motoras hacen sinapsis con las

neuronas simpáticas provenientes del ganglio simpático. Este es un punto importante en la transmisión de las señales dolorosas y autonómicas. Los cuerpos celulares del ganglio dorsal producen una variedad de enzimas y neurotransmisores como sustancia P, proteína relacionada con el gen de calcitonina, colecistokinina, somatostatina, péptido intestinal vasoactivo, dinorfina, endorfina y encefalina entre otros.

Cuando el estímulo llega a este nivel a través de la neurona primaria puede hacer sinapsis con:

- Neurona de segundo orden
- Interneurona
- Neuronas del asta ventral (fibras C)
- Neuronas simpáticas

Sobre este punto se puede actuar mediante el bloqueo de los nervios periféricos o del plexo con anestésicos locales .

4. Modulación:

Se produce en la médula espinal, en la sustancia gris del asta dorsal de la médula. A este nivel, las fibras aferentes primarias hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden e interneuronas. A través de la liberación de neurotransmisores, estas interneuronas controlan si se reducen o se intensifican las señales aferentes. En la médula hay neurotransmisores inhibidores como GABA, opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas), serotonina y norepinefrina y también neurotransmisores que intensifican la señal como glutamato, ATP, sustancia P y

prostanoides. Puede ejercerse una modulación espinal con la administración sistémica o epidural de opiáceos o agonistas α_2 . o sistémica de lidocaina y ketamina.

5. Proyección:

Proceso por el cual, la información nociceptiva es transmitida al cerebro a través de neuronas originadas en el asta dorsal de la médula. Esta información sigue distintos caminos:

- Tracto espinotalámico
- Tracto espinomesencefálico
- Tracto espinoreticular

6. Percepción:

Es el proceso final y consiste en la integración de las funciones tálamo-corticales, reticulares y límbicas y que da lugar a una sensación de dolor consciente, subjetiva y emocional. Todas estas áreas se comunican para producir una respuesta integrada.

Las áreas más importantes en términos de percepción y control del dolor son el Sistema de activación reticular, Tálamo, Sistema límbico, Sustancia gris periacueductal, Médula rostral ventromedial, Locus coeruleus y Corteza cerebral.

A este nivel se puede actuar mediante administración sistémica de opiáceos y/o agonistas α_2 .

La nocicepción puede interrumpirse en uno o varios puntos entre nociceptor y corteza, por ello, está justificado combinar analgésicos que actúan a diferentes niveles, es decir, establecer un protocolo de analgesia multimodal.

Hoy en día, está claro que para prevenir o reducir el dolor postoperatorio, es fundamental la aplicación de analgesia preventiva. Consiste en la aplicación de analgésicos antes de que el paciente sea expuesto al estímulo doloroso, ya que de esta forma no se producen estímulos nociceptivos aferentes, produciéndose además una supresión de la respuesta neuroendocrina (estrés). Hay que tener en cuenta, que la analgesia preventiva puede bloquear el desarrollo de la sensibilización, es decir, reduce la gravedad y la duración del dolor tras la cirugía, pero no puede eliminarlo. Mediante esta técnica, además de mejorar la analgesia del paciente, se reduce la cantidad de analgésico necesaria para controlar el dolor postoperatorio.

El dolor postoperatorio, cuando no se diagnostica y se trata correctamente, deja de ser un mecanismo de defensa natural o dolor fisiológico, para convertirse en dolor patológico. Éste, se caracteriza por la reducción de la intensidad de los estímulos necesarios para causar sensibilidad dolorosa (alodinia), respuesta exagerada a estímulos nociceptivos (hiperalgesia) y aumento del área de hipersensibilidad (hiperalgesia secundaria).

RESPUESTA NEUROENDOCRINA DE ESTRÉS

Tanto el dolor agudo como crónico son capaces de provocar una respuesta de estrés. Consiste en una respuesta adaptativa, con cambios del comportamiento, neuronales, endocrinos, inmunes, hematológicos y cardiorrespi-

ratorios para reestablecer la homeostasis.

- Estrés: Cambios biológicos en respuesta a una disrupción de la homeostasis, como la que se produce por dolor.
- Distrés: Expresión externa de la incapacidad del animal para responder a esta disrupción, o maladaptación.

El dolor y el estrés, activan el locus coeruleus, el sistema límbico y la corteza cerebral, provocando dos respuestas:

- Activación de una respuesta simpática por parte del sistema nervioso autónomo: mediante la activación de neuronas simpáticas, médula adrenal y liberación de catecolaminas.
- Respuesta HPA: involucra al hipotálamo, pituitaria, corteza adrenal con liberación de glucocorticoides.

Cuando el estímulo llega al hipotálamo, se genera la respuesta simpática, que resulta en un aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial, frecuencia respiratoria y sudoración entre otros.

La secreción de catecolaminas por parte de la médula adrenal y el ganglio simpático postganglionar incrementa esta respuesta. Las catecolaminas circulantes inician la glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis, inhiben la liberación de insulina y aumentan la resistencia a esta.

Se activa el eje pituitario-adrenal, el cual es responsable de una respuesta más lenta pero constante.

La liberación de corticotropina y

del péptido vasoactivo intestinal, hacen que la pituitaria libere ACTH, melatonina, TSH y GH.

Como resultado se produce un incremento del catabolismo, con degradación de carbohidratos, proteínas y grasa y retención de agua y sal.

El dolor también modula la respuesta inmune aumentando la producción de citokinas.

Todos estos cambios inducen gran variedad de desórdenes de los sistemas inmunológico, hemolinfático, gastrointestinal, cardiovascular, musculoesquelético, nervioso, urinario y reproductor.

MANEJO TERAPÉUTICO

A continuación analizaremos los fármacos que disponemos con propiedades analgésicas para administración perioperatoria sistémica.

A la hora de elegir los fármacos analgésicos y la modalidad de tratamiento para nuestros pacientes, debemos basarnos en el efecto del fármaco, sus efectos secundarios, estado físico del paciente, historial médico, medicación, nivel de actividad, comportamiento, ambiente del animal, y sobre todo, las causas, severidad y duración del dolor.

En función de los mecanismos por los cuales ejercen su efecto analgésico, los podemos clasificar de la siguiente forma:

1. Opiáceos:

Son los analgésicos por excelencia, de primera elección. Actúan cen-

tralmente en los receptores del SNC y en la médula espinal y, periféricamente, en los receptores de la zona inflamada, por lo que podemos administrarlos vía sistémica, epidural, espinal, local, en mucosas, transdérmica y vía oral.

2. α_2 -agonistas:

Proporcionan de moderada a muy buena analgesia, sobre todo para el tratamiento del dolor visceral. Se administran junto a otros analgésicos para minimizar sus efectos cardiovasculares. Buen sinergismo con opiáceos. Además producen ligera sedación y ansiolisis así como relajación muscular. Se pueden administrar vía parenteral, epidural y local.

3. AINES:

Producen analgesia, son antiinflamatorios y antipiréticos. Actúan periféricamente, inhibiendo la formación de mediadores inflamatorios, fundamentalmente prostaglandinas y leucotrienos, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa y lipooxigenasa. También a nivel espinal y supraespinal modulan las señales aferentes, disminuyendo su intensidad. Menos útiles para el dolor agudo que opiáceos y α_2 -agonistas. Se administran vía parenteral y oral.

4. Anestésicos locales:

Actúan bloqueando el inicio y la conducción nerviosa. Bloquean la propagación en fibras sensitivas, motoras y simpáticas. Se pueden administrar

vía parenteral, oral, tópicos, transdérmica, epidural, espinal y local.

5. Ketamina:

Antagonista del receptor N-methyl-D-aspartato (NMDA). La estimulación de este receptor se asocia con sensibilización a nivel central, por lo que su bloqueo, aunque no produzca gran analgesia por sí mismo, ayuda a los opioides y otros agentes a proporcionar analgesia. Buena analgesia somática.

OPIÁCEOS

Los componentes de este grupo de fármacos, tienen el lugar más destacado dentro del control del dolor perioperatorio. Son fármacos muy interesantes para el tratamiento del dolor tanto somático como visceral.

Estos fármacos tienen un efecto depresor sobre el SNC, produciendo en el perro cierto efecto sedante. Por el contrario, en el gato, debido a que producen un aumento de la actividad catecolaminérgica central, su administración única produce excitación.

Los receptores opiáceos se localizan en SNC, médula espinal y estructuras supraespinales. También existen receptores en tejidos periféricos como corazón, riñón, tracto gastrointestinal, glándulas suprarrenales o articulaciones.

En los mamíferos existen diferentes tipos de receptores opiáceos. Los receptores mu (μ), kappa (κ), y delta (δ), son los responsables de la mayoría de los efectos terapéuticos. En la

actualidad, debido a que se han descubierto nuevos receptores y subtipos dentro de estos, se utiliza una nueva nomenclatura, pasando a denominarlos OP₃ (μ), OP₂ (κ) y OP₁ (δ).

La respuesta farmacológica de cada compuesto o su potencia, se determina por la afinidad y la actividad intrínseca (o capacidad de modificar su conformación para activar al receptor) que cada uno posee sobre los distintos receptores.

Según sus propiedades farmacodinámicas, y en función de su afinidad por el receptor OP₃ (que es el que presenta mayor efecto analgésico), podemos clasificar a estos fármacos en:

- Agonistas puros
- Agonista parcial
- Agonistas-antagonistas
- Antagonistas

Para la adquisición de agonistas puros, en nuestro país es necesario el uso de recetas de narcóticos, ya que sufren un estricto control.

A pesar de que el efecto más importante que se produce como consecuencia de la activación de estos receptores es el analgésico, también de su activación se derivan efectos sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y digestivo entre otros.

Estos efectos son mucho más patentes en el caso de los agonistas puros, y dentro de este grupo, más intensos cuanto más potente es el fármaco.

Los agonistas parciales y agonistas-antagonistas, presentan menos potencia analgésica, pero los efectos secundarios son también menos inten-

sos. Además, éstos presentan efecto techo, es decir, el efecto analgésico mejora a medida que se incrementa la dosis, hasta un punto, a partir del cual se mantiene estable, pudiendo incrementarse los efectos secundarios.

a) Efectos sobre el sistema respiratorio

Los opiáceos producen depresión respiratoria, como consecuencia de la disminución de la respuesta del centro respiratorio al aumento de los niveles de CO₂ en sangre arterial (PaCO₂).

La respuesta a la disminución de los niveles de oxígeno en sangre (hipoxia) no se ve afectada por estos fármacos.

A pesar de que la frecuencia respiratoria (FR) disminuye, el volumen tidal se mantiene, garantizando una correcta ventilación.

Estos efectos son mucho más patentes en los agonistas puros, y tanto más marcados cuanto más potente es el fármaco. En el caso del remifentanilo, fentanilo o alfentanilo, la depresión respiratoria es tal, que se hace imprescindible el uso de ventilación por presión positiva, ya sea mecánica o manual.

b) Efectos sobre el sistema cardiovascular.

Su efecto depende del fármaco utilizado, la dosis y la velocidad de administración. El efecto más constante que presentan los agonistas μ , es la disminución de la frecuencia cardíaca (FC). Sin embargo, tienen poco efecto sobre la contractilidad miocárdica.

La presión arterial, no se suele ver

afectada por estos fármacos, aunque puede ser importante su disminución en el caso de los agonistas μ más potentes.

Al tener una mínima influencia sobre la contractilidad miocárdica y la resistencia vascular periférica, se mantiene un adecuado gasto cardíaco, por lo que se pueden incorporar estos fármacos en el protocolo analgésico de pacientes con afección cardiovascular.

Un caso diferente es el de la morfina y petidina, ya que estas producen hipotensión intensa, sobre todo la segunda, debido a que provocan la liberación de histamina que produce vasodilatación. Este fenómeno es más intenso tras la administración rápida intravenosa, ya que la aplicación intramuscular o subcutánea rara vez produce efectos adversos. Si se administran diluidos en solución salina y muy lentamente, disminuyen mucho estos efectos, sobre todo en el caso de la morfina.

c) Efectos sobre el sistema gastrointestinal

Producen un aumento de la salivación, y tienen efecto emético, sobre todo, si en su administración preoperatoria los combinamos con α_2 -agonistas.

Sobre el intestino tienen un efecto espasmogénico, produciendo a la vez una disminución de la motilidad propulsiva. Aumentan el tono muscular de los esfínteres.

En principio, tras la administración de un opiáceo, lo más frecuente es que aumente la evacuación de heces, pero su efecto en tratamientos

más prolongados, es de constipación.

Aumentan la contractilidad del esfínter de Oddi, por lo que está contraindicado su uso en el tratamiento de pancreatitis, ya que este efecto puede aumentar el reflujo retrógrado hacia el páncreas.

Con respecto a los efectos gastrointestinales, la petidina es el único de los opiáceos que no tiene efecto emético, y no altera la motilidad intestinal ni actúa sobre el esfínter de Oddi. Esto la convierte en el opiáceo indicado en casos en los que queremos evitar la emésis (traumatismos craneoencefálicos, cuerpos extraños estómago-esófago, etc), cuando no se deba alterar la motilidad intestinal (cuerpos extraños, intususcepciones, etc.) y en las pancreatitis.

Morfina

La morfina es un agonista μ puro, con acción moderada sobre κ y δ , por lo que su acción analgésica se considera muy potente y presenta leve efecto sedante.

Es eficaz y económico para el tratamiento del dolor moderado-severo, tanto visceral como somático. Es un fármaco controlado y se necesita receta de narcóticos.

Se absorbe bien vía intramuscular, por lo que ésta es la más usada, ya que como se ha mencionado, existe riesgo de hipotensión cuando se administra iv. El periodo de latencia es de unos 30min. En perros su depuración plasmática es rápida (1-2h), pero su eliminación del líquido céfalo-

rraquideo es lenta, por lo que sus efectos perduran unas 4h. Se conjuga con ac. Glucurónico y se elimina por la orina. La deficiencia en gatos de la enzima glucuronil-transferasa prolonga la vida media de este compuesto, aumentando el intervalo posológico hasta 4-6h.

La depresión cardiovascular y respiratoria que produce es moderada a las dosis recomendadas. Cuando se administra en premedicación, sobre todo asociado a $\alpha 2$ -agonistas, induce emésis en la mayoría de las ocasiones. En perros y gatos, la alteración de la motilidad intestinal que produce es mínima cuando se administra de forma perioperatoria. Su uso prolongado se acompaña de náuseas, vómitos y constipación.

Por otro lado, la morfina aumenta la liberación de ADH, disminuyendo la producción de orina, por lo que no debemos usarla en pacientes urémicos.

Petidina

Es un agonista μ puro, con acción moderada sobre γ . Su acción analgésica y sedante es menor que la morfina, y también presenta menor efecto depresor respiratorio y cardiovascular. Como ya se ha descrito previamente, presenta una gran ventaja con respecto a los otros agonistas puros, ya que no produce alteraciones a nivel gastrointestinal. Wilson et al., demostraron en un estudio realizado en 60 perros, que no indujo vómito en ninguno de ellos.

Se recomienda su administración

vía intramuscular, para evitar la liberación de histamina. Su tiempo de latencia es corto, de 5 a 10 min., lo que la hace muy útil para el control del dolor agudo postraumático. Su efecto analgésico se mantiene durante 1.5-2.5 h.

Fentanilo

Es un agonista μ puro, 150 veces más potente que la morfina. Su potente acción analgésica permite reducir el uso de otros depresores del SNC, reduciéndose de este modo la posibilidad de complicaciones anestésicas. Steagall et al., redujeron la administración de isoflurano en un 54-66% mediante la administración de fentanilo a dosis 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$.

Su periodo de latencia es muy corto 2-5 min., ya que el equilibrio entre la concentración plasmática y cerebral se alcanza muy rápido, debido a su alta liposolubilidad. La corta duración de sus efectos 5-30 min., determina que se recomiende su uso en infusión continua. Se debe administrar una dosis de carga, seguida de la infusión para mantener concentraciones analgésicas estables.

Se recomienda su uso intraoperatorio. También es muy útil, como analgésico de rescate intraoperatorio, debido a su rápida acción. Al igual que la morfina, produce depresión cardio-vascular y respiratoria, así como alteraciones a nivel gastrointestinal, si bien, a las dosis recomendadas no se producen efectos adversos

importantes. A altas dosis, o si se combina con otros fármacos, se convierte en un potente depresor. En éstas ocasiones, puede ser necesaria la administración de ventilación por presión positiva, debido a la profunda depresión respiratoria.

Mantiene una gran estabilidad hemodinámica, y a pesar de disminuir en gran medida la FC, no actúa sobre la contractilidad ni sobre la resistencia periférica, manteniendo un adecuado volumen minuto.

Su metabolismo es fundamentalmente hepático. La redistribución al tejido adiposo posee un papel fundamental en su perfil farmacocinético. Las infusiones prolongadas (de más de dos horas), pueden saturar los tejidos, sobre todo el adiposo, prolongando el tiempo de recuperación. Por lo tanto, en los procedimientos prolongados o cuando se usa como analgésico postoperatorio, su requerimiento disminuye con el tiempo.

Existe una presentación de fentanilo en parches transdérmicos de liberación lenta. Son muy útiles para el tratamiento del dolor postoperatorio, ya que mantienen concentraciones plasmáticas muy estables durante 4-5 días, con mínimos efectos secundarios. Según Egger et al., no parece que proporcionen mejor analgesia que la morfina intramuscular, y el costo es mayor, pero es mucho más cómodo para el animal y el propietario. (Figura 1.)

Según Lafuente et al., no provee mayor efecto analgésico que el meloxicam, en el tratamiento postoperatorio.

rio de perros tras la realización de una osteotomía correctiva de tibia y peroné.

Se comercializan 5 presentaciones, que liberan 12 (<5kg), 25 (5-10kg), 50 (10-20kg), 75 (20-30kg) y 100 (>30kg) $\mu\text{g}/\text{h}$, y se eligen en función del peso del animal.

Hay que tener en cuenta que no se alcanzan concentraciones plasmáticas terapéuticas hasta pasadas 12h en gatos y 24h en perros. Wilson et al., demostraron su uso como analgésico intraoperatorio, disminuyendo los requerimientos anestésicos, siempre teniendo en cuenta el tiempo de acción.

Se deben colocar sobre una zona rasurada, limpia y seca, preferiblemente en el tórax lateral, en la nuca o en el abdomen. Mills et al., demostraron *in vitro* que la absorción es mejor en la ingle. Se debe proteger con un vendaje para evitar el lamido o la ingestión accidental.

Es importante tener en cuenta, que su liberación está influenciada por el grosor de la piel y por la temperatura corporal. En animales con fiebre, aumenta la velocidad de liberación de fentanilo, pudiendo presentarse efectos indeseables derivados de la sobredosificación. (Figura 2).

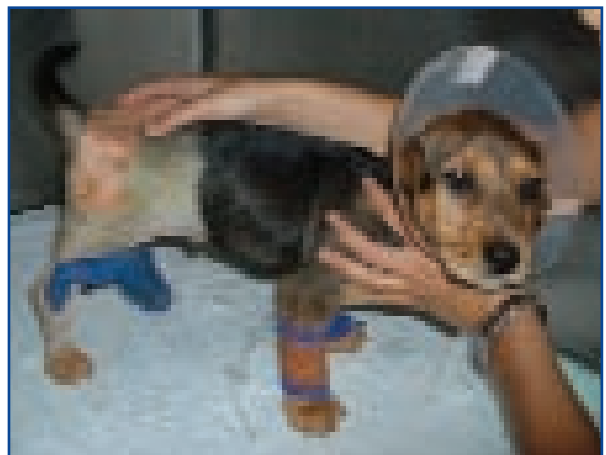
Alfentanilo

Es un agonista μ puro, que posee de 1/3 a 1/4 la potencia del fentanilo, por lo que se considera un potente analgésico con efecto sedante que permite disminuir de forma considerable la dosis de los anestésicos.



Figura 1. Colocación de parche de fentanilo en perro tras amputación EPI

Figura 2. Cachorro en tratamiento postoperatorio con morfina tras la reparación de una fractura de tibia y de metatarsianos



cos generales. En el estudio realizado por Ilkiw en gatos, redujo el isoflurano en un 35%.

Se encuentra muy poco ionizado en el plasma. Debido a su corto periodo de acción, 2-5 min., se administra en infusión continua. Su periodo de latencia es corto, 1 min. aproximadamente. Al contrario de lo que ocurre con el fentanilo, el alfentanilo presenta escasa redistribución, por lo que se puede administrar durante periodos prolongados sin que se acumule.

Produce una intensa depresión respiratoria, por lo que puede ser necesario la administración de presión positiva. Proporciona una gran estabilidad hemodinámica, a pesar de disminuir la FC.

Remifentanilo

Es el más nuevo de los agonistas μ puros. Presenta una farmacocinética diferente a los otros opiáceos. Se comporta como un éster y se hidroliza rápidamente en el plasma por las esterasas, lo que se refleja en una vida media muy corta, por lo que solo se puede administrar en infusión continua.

Presenta un mínimo grado de metabolización hepática. La escasa distribución del fármaco a los tejidos periféricos, así como su rápida eliminación, permiten su uso durante periodos prolongados sin que se acumule. Una vez que finaliza la infusión, termina el efecto analgésico, por lo que hay que administrar previamente otro/s tratamiento analgésico.

Su principal uso es como analgésico intraoperatorio, ya que la depresión

respiratoria que produce es de tal intensidad, que es obligatorio el uso de ventilación por presión positiva.

Produce gran estabilidad hemodinámica, a pesar, como se viene describiendo, de producir una importante disminución de la FC. Esta estabilidad hemodinámica se ve potenciada por la posibilidad de reducir en gran medida la cantidad de anestésico utilizado, disminuyendo de este modo sus efectos indeseables. Allweiler et al., redujeron en un 40% y un 50% los requerimientos de isoflurano en perros, mediante la administración de remifentanilo a las dosis de 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y 0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ respectivamente.

Correa et al., administraron remifentanilo en gatos anestesiados con propofol a dosis de 0.2-0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con muy buenos resultados.

Buprenorfina

Se clasifica como un agonista μ parcial, esto es así, porque a pesar de tener gran afinidad por este receptor, su actividad intrínseca es muy baja, es decir, sólo modifica su conformación parcialmente, por lo que su potencia analgésica es menor que la de los agonistas puros. Además posee afinidad por el receptor.

Es mejor analgésico para el tratamiento de dolor visceral que somático. Debido a su potencia, se recomienda para el tratamiento del dolor leve-moderado.

Tiene una afinidad por el receptor μ 50 veces superior a la morfina. Esto es muy importante al incorporar la buprenorfina en nuestro protocolo analgésico.

co, ya que si la administramos en el preoperatorio y la analgesia que aporta no es suficiente, podemos administrar un agonista puro, pero éste sólo se podrá unir a los receptores libres, no a los ocupados por buprenorfina, por lo que su efecto será menor.

Debido a esto, se hace muy complicada su reversión mediante antagonistas.

Tiene mínimas repercusiones a nivel cardiovascular, respiratorio y digestivo a las dosis recomendadas.

Tiene un periodo de latencia largo 30-40 min., pero un tiempo de acción mayor que los demás opiáceos, 4-8h. La comodidad en su posología, su complicada reversión, su menor potencia, y la posibilidad de administrarlo vía oral, hacen que esté más indicado este analgésico para uso postoperatorio.

Para su adquisición no se necesita receta de narcóticos. Se comercializa para humana con el nombre de Buprex®.

Existen parches para administración transdérmica de buprenorfina. No hay ningún estudio publicado de su uso en perros. En gatos, Murrel et al., realizaron un estudio mediante el uso de estímulos térmicos, sin obtener buenos resultados.

Butorfanol

Este fármaco se denomina agonista-antagonista, porque es agonista del receptor κ y antagonista de μ .

Posee un efecto analgésico moderado, y un importante efecto sedante, por sí mismo y potenciando a los

sedantes, otorgándole un importante papel en premedicación. También es interesante su efecto antitusígeno.

Su efecto analgésico es mayor sobre dolor visceral. Se puede administrar por todas las vías. Su tiempo de latencia es corto 5-10 min., pero posee un tiempo de acción muy corto 2-3 h, lo que limita su uso en el postoperatorio.

A las dosis recomendadas, su efecto sobre los sistemas cardiovascular, respiratorio y digestivo es mínimo. Al igual que la buprenorfina, tiene más afinidad por los receptores que los agonistas puros, por lo que se puede utilizar para revertir a los agonistas puros, proporcionando efecto analgésico.

Tramadol

Es un agonista μ sintético de poca potencia. Su efecto analgésico se incrementa por diversos mecanismos que afectan a las vías noradrenérgicas y serotoninérgicas (inhibe la recaptación de noradrenalina).

A dosis terapéuticas no presenta efectos adversos importantes. Los más habituales son las manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. En gatos puede provocar inquietud y excitación.

Se recomienda para el tratamiento del dolor leve postoperatorio. Se puede administrar vía parenteral y vía oral. Tenemos la ventaja de poder aprovechar su buena absorción oral, ya que disponemos de comprimidos, especialmente como alternativa a los AINEs en gatos. Según Pypendop et al., la dosis para administración oral

es 5 mg/kg y su tiempo de acción de 20 a 90 min.

Mastrocinque et al., compararon el tramadol (2 mg/kg) con la administración preoperatoria de morfina (0.2mg/kg), para el control analgésico en perras sometidas a ovariohisterectomía, obteniendo mejores resultados en el caso de la morfina.

Naloxona

Es un potente antagonista μ , κ y δ . Se utiliza para revertir el efecto tanto de agonistas puros y agonistas parciales, así como agonistas-antagonistas. Actúa por antagonismo competitivo.

Hay que tener en cuenta su corta duración de acción 30-60min., para evitar una posible reanarcotización. Es aconsejable administrar un analgésico efectivo antes de revertir. Se administra de forma lenta y diluida, vía intravenosa. También se

puede administrar subcutánea e intramuscular.

Puede causar estimulación simpática, provocando taquicardia, arritmias e hipertensión. También se puede acompañar de vómitos y náuseas. (Tabla I).

α_2 AGONISTAS

Los fármacos pertenecientes a este grupo poseen efectos sedantes, analgésicos y aportan relajación muscular. Estos efectos son producto de la interacción con los receptores α_2 , localizados en SN, y la consecuente retención de norepinefrina dentro de las vesículas presinápticas. Actúan a nivel periférico en los tejidos inflamados, en el asta dorsal de la médula disminuyendo la liberación de neurotransmisores necesarios para la transmisión rostral de la información nociceptiva, y a nivel central en el *Locus*

Tabla I. Tiempo de latencia, duración, dosis y vías de administración de los opiáceos en perros y gatos

	Tiempo latencia	Tiempo acción	Dosificación	Vía administración
Morfina	30-40 min	6-8h	0.1-0.5 mg/kg	SC, IM, IV
Petidina	5-10 min	1.5-2.5h	3-10 mg/kg	IM
Fentanilo	1-2 min	20-30 min	1-5 μ g/kg	
			5-10 μ g/kg/h	IV
Alfentanilo	2-5 min	10-15 min	0.5-3 μ g/kg/mi	IV
Remifentanilo	segundos	segundos	0.5 μ g/kg	
			0.25 μ g/kg/min	IV
Buprenorfina	30-40 min	6-8h	5-20 μ g/kg	SC, IM, IV, PO
Butorfanol	5-10 min	2-3h	0.2-0.8 mg/kg	SC, IM, IV
Tramadol	30-50 min	6-8h	1-2 mg/kg	IM, IV, PO
Naloxona	2-5 min	30-60 min	0.04-1 mg/kg	SC, IM, IV

coeruleus inhibiendo la liberación de noradrenalina.

Para su uso en pequeños animales, en España, tenemos a disposición, xilacina, medetomidina y romifidina, y próximamente dexmedetomidina, con diferente afinidad por los receptores. Son muy útiles dentro del protocolo anestésico, aunque su efecto analgésico no es muy potente, se complementan muy bien con otros depresores centrales, potenciando su efecto, y reduciendo drásticamente las necesidades anestésicas y de otros analgésicos. Muy buenos como analgésicos de rescate, sobre todo en caso de fallo de los opiáceos o cuando no estén indicados. Son buenos analgésicos viscerales, pero no frente al dolor somático.

Los efectos secundarios que producen, son dosis-dependientes. Producto de la estimulación de los receptores adrenérgicos periféricos $\alpha 1$ y $\alpha 2$, producen una leve hipertensión, seguida por hipotensión moderada. De forma refleja a la hipertensión se desarrolla una bradicardia, que junto a la reducción de la actividad adrenérgica central, puede disminuir el volumen minuto cardíaco hasta un 50% en función de la dosis. Se deben utilizar con precaución en pacientes que presenten alteración de la contractilidad del músculo cardíaco, sobre todo aquellos en los que el gasto cardíaco depende de la FC, como en cardiomiopatías y neonatos.

A pesar de disminuir la FR, la ventilación alveolar no se ve afectada, permitiendo mantener el equilibrio ácido-base y la PaO_2 y PaCO_2 en valores normales.

Cuando se administran en premedicación, es frecuente que induzcan el vómito, tanto en gatos como en perros. Estos fármacos, también inducen un aumento de la glucemia, como consecuencia de la estimulación de los adrenoreceptores pancreáticos, y reducen la liberación de insulina. La corta duración de sus efectos, sobre todo xilacina y medetomidina, limitan su uso a dosis única. Hoy en día está cada vez más extendido su uso en infusión continua dentro del protocolo anestésico, con muy buenos resultados: anestesia muy estable, reducción importante de los requerimientos anestésicos y muy buenas recuperaciones. Mantenidos en infusión durante el postoperatorio, aportan muy buena analgesia.

Gomez-Villamandos et al., demostraron que la administración de medetomidina en infusión a dosis 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguida de 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ o de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, redujo la administración de desflurano en un 11.7% y 15% respectivamente, manteniendo los parámetros cardiovasculares y respiratorios sin cambios con respecto al lote control. (Figura 3.)

En la bibliografía no se encuentran otros estudios sobre el uso de xilacina, romifidina o medetomidina en infusión continua en perros y gatos, aunque el uso de esta última es bastante común en la clínica a dosis 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ seguido de 1-5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Forman uno de los grupos de fármacos más utilizados en Medicina



Figura 3. Analgesia intraoperatoria mediante la administración de medetomidina en infusión en un gato

Veterinaria. Engloba a aquellos agentes que producen su efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético por inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), y en algunos casos, también la enzima lipooxigenasa (LOX). Los AINEs, tienen un papel muy importante dentro de nuestros protocolos analgésicos, tanto para tratamiento de dolor agudo como crónico.

Estos fármacos, mediante la inhibición de la COX, impiden la formación de prostaglandinas (PGG_2 y PGH_2) a partir del ácido Araquidónico. Además algunos AINEs también impiden la formación de leucotrienos a partir de este ácido, mediante la inhibición de la LOX.

Prostaglandinas y leucotrienos, son sustancias algogénicas que esti-

mulan a los nociceptores, por lo que estos fármacos son muy útiles para bloquear el proceso de transducción. También se ha demostrado que las prostaglandinas son capaces de amplificar el estímulo nociceptivo a nivel espinal y supraespinal activando la vía del glutamato.

En los años 90 se diferenciaron dos variedades de ciclooxigenasa, COX-1 que cataliza la síntesis de las prostaglandinas encargadas de la homeostasis celular así como de mediar en los procesos de protección gástrica y controlar la perfusión renal, y COX-2, que cataliza la formación de prostaglandinas que intervienen en el proceso inflamatorio (responsables de la inflamación, fiebre y dolor). A medida que se profundiza en el conocimiento de estas enzimas, se sabe que las dos intervienen tanto en procesos fisiológicos como inflamatorios.

En veterinaria encontramos cuatro tipos de AINEs

- No selectivos, como ketoprofeno o flunixin.
- Preferencia por COX-2, como meloxicam o carprofeno
- Selectivos por COX-2 o coxibs, como deracoxib o firocoxib.
- Inhibidores de COX y LOX, como tepoxalin.

Sus efectos secundarios son derivados de la inhibición de las funciones fisiológicas de las prostaglandinas. Son menos intensos cuanto más selectividad presenta el fármaco por COX₂, pero no desaparecen. Producen alteraciones gastrointestinales, sobre todo con la formación de

úlceras gástricas, ya que disminuyen el flujo sanguíneo de la mucosa gástrica y la formación de moco. Disminuyen la perfusión renal, siendo más importante en animales hipotensos, deshidratados e hipovolémicos, situaciones muy frecuentes en nuestros pacientes. También alteran la agregación plaquetaria, aumentando el tiempo de sangrado.

Debido a sus efectos secundarios, hay que valorar su uso preoperatorio. Los AINEs no selectivos, no se deben utilizar preoperatorios, debido a sus intensos efectos secundarios. Los AINEs con preferencia o selectivos por COX-2 se han utilizado sin problema (Frendin JH, et al.)

Los AINEs más selectivos se pueden utilizar en el tratamiento postoperatorio del dolor durante días, con un mínimo riesgo de efectos secundarios. Presentan una buena absorción

oral. La mayoría se pueden administrar vía intravenosa, intramuscular y subcutánea. Tienen un alto grado de unión a proteínas, y a pesar de tener un volumen de distribución bajo, esto es una ventaja, ya que gracias a la vasodilatación que se produce en la zona afectada, las proteínas se dirigen a esta zona, produciéndose un acumulo del fármaco en el foco inflamatorio. Esto explica que sus efectos se mantengan mucho más tiempo del esperado según su vida media.

Poseen diferencias importantes en relación a su eliminación, por lo que hay que evitar la extrapolación de dosis y posologías entre especies. La mayoría se conjugan en el hígado con ácido glucurónico, por lo que en gato, debido a su deficiente capacidad de glucuronización, la vida media de eliminación aumenta.

Se han realizado distintos estudios

Tabla II. Dosis y vías de administración de algunos AINEs en perros y gatos.

	PERRO	GATO
Ketoprofeno	1-2 mg/kg sc, im, iv + 0.5-1 mg/kg/24h po	1-2 mg/kg sc, im, iv + 0.5-1 mg/kg/24h po
Flunixin	0.5-1 mg/kg/24h sc, iv, po	0.125-0.25 mg/kg/12h sc
Ac. Tolfenámico	4 mg/kg/24h po	4 mg/kg/24h po
Meloxicam	0.2-0.3 mg/kg sc, iv + 0.1 mg/kg/24h po	0.2-0.3 mg/kg sc, iv + 0.1 mg/kg/24h po
Carprofeno	4 mg/kg sc,im, iv + 4 mg/kg/24h po	2-4 mg/kg sc,im, iv + 2-4 mg/kg/24h po
Tepoxalin	10 mg/kg/24h po	10 mg/kg/24h po
Firocoxib	5 mg/kg/12 h po	3 mg/kg/12 po

comparando su efecto analgésico con los opiáceos. Shih et al., demostraron la superioridad del carprofeno sobre la buprenorfina en el tratamiento postoperatorio de perras sometidas a ovariectomía. Dziki et al., concluyen que el carprofeno proporcionó un grado de analgesia similar a la morfina en perras sometidas a la misma cirugía.

Con respecto a éstos, presentan ciertas ventajas, como la posibilidad de administración vía oral, no producen alteraciones cardiovasculares, gran tiempo de acción, permitiendo dosificarlos cada 24h y no necesitan receta de narcóticos. (Tabla II).

ANESTÉSICOS LOCALES

La lidocaina se ha usado en medicina humana de forma sistémica como tratamiento de dolor crónico de origen central, sin conocerse exactamente su mecanismo de acción. Se han propuesto puntos de acción a nivel central y periférico, pero aún continúan los estudios al respecto. Desde hace algunos años, se viene estudiando su uso en infusión continua a dosis bajas durante la anestesia y en el postoperatorio como analgésico. Se metaboliza rápidamente en el hígado, por lo que se tiene que administrar en infusión continua. Además complementa a otros analgésicos como los opiáceos.

En un estudio realizado por Steagall et al., se comparó la reducción en el consumo anestésico de isoflurano administrando infusión continua de lidocaina (1.5 mg/kg + 250

µg/kg/min) o de fentanilo (5µg/kg + 0.5 µg/kg/min). En el primer caso, el isoflurano se redujo en un 34-44% mientras que en el segundo un 54-66%. Muir et al., redujeron la MAC del isoflurano en un 29% con una perfusión de lidocaina de 50 µg/kg/min. Smith et al., lo compararon en su estudio con morfina como tratamiento analgésico en cirugía intraocular, obteniendo resultados similares con ambos fármacos. La ventaja sobre los opiáceos radica en la mínima alteración cardiovascular que produce.

KETAMINA

Es un anestésico disociativo, conocido ampliamente en Veterinaria por su acción anestésica. Hoy en día está extendido su uso dentro del protocolo anestésico, a dosis bajas en infusión continua, con finalidad analgésica. En medicina humana, se viene usando desde hace algún tiempo para el tratamiento de dolor crónico, dolor neuropático y para el dolor asociado al cáncer.

Su efecto analgésico está mediado entre otros mecanismos, por la interacción con los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), mediante un antagonismo no competitivo, bloqueando la transmisión nociceptiva.

Una prolongada excitación del asta dorsal de la médula, produce "sensibilización central", dando lugar a una mayor activación y expresión de receptores NMAD. Tanto el fenómeno de hiperalgesia como de windup, dependen de la liberación de

receptores NMAD. En veterinaria, pesar de que la analgesia que proporciona, no es homogénea entre las distintas especies, es principalmente somática en todas ellas. Al no proporcionar buena analgesia visceral, no se recomienda como agente analgésico único, sino dentro de un protocolo de analgesia balanceada.

Boscan et al., en un estudio realizado en perros anestesiados con isoflurano a los que se les administró una perfusión continua de ketamina a distintas dosis, comprobaron que mejora la ventilación, oxigenación, parámetros hemodinámicos y la libe-

ración de oxígeno de forma dosis-dependiente. Se mantiene o aumenta la temperatura corporal y se mantiene la producción de orina.

Muir et al., redujeron la administración de isoflurano en un 25% mediante la administración de una perfusión de ketamina a 10 µg/kg/min.

Se ha demostrado que la activación de los receptores NMAD, modula a los receptores opiáceos, produciendo tolerancia por un lado e hipersensibilidad por otro, por lo que al inhibir estos receptores, complementa muy bien el efecto analgésico de los opiáceos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allweiler S, Brodbelt D.C, Borer K, Hammond R.A, Alibhai H.I. the isoflurane-sparing and clinical effects of a constant rate infusion of remifentanyl in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007 Nov; 34(6): 388-93.
2. Boscan P, Pypendop B.H, Solano A.M, Ilkiw J.E. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. *AM J Vet Res* 2005 Dec; 66(12):2122-9.
3. Correa Mdo A, Aguiar A.J, Neto F.J, Mendes Gda M, Steagall P.V, Lima A.F. Effects of remifentanyl infusion regimens on cardiovascular function and responses to noxious stimulation in propofol-anesthetized cats. *Am J Vet Res* 2007 Sep; 68(9): 932-40.
4. Dzikiiti T.B, Joubert K.E, Venter L.J, Dzikiiti L.N. Comparison of morphine and carprofen administered alone or in combination for analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J S Afr Vet Assoc* 2006 Sep; 77(3):120-6.
5. Egger C.M., Glerum L, Michelle Haaq K, Rohrbach B.W. Efficacy and cost-effectiveness of transdermal fentanyl patches for the relief of post-operative pain in dogs after anteriorcruciate ligament and pelvic limb repair. *Vet Anaesth Analg* 2007 May; 34(3) 200-8.
6. Frendin J.H, Boström I.M, Kampa N, Eksell P, Häggström J.U, Nyman G.C. Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *Am J Vet Res*. 2006 Dec; 67(12):1967-73.
7. Gómez-Villamandos R.J, Palacios C, Benítez A, Granados M.M, Domínguez J.M, Estepa J.C, et al. Effect of medetomidine infusión on the anaesthetic requirements of desflurane in dogs. *Res Vet Sci* 2008 Feb; 84(1): 68-73.

- 8 Grant D. Pain management in small animals. Butterworth Heinemann Elsevier; 2006. Hall L.W, Clarke K.W, Trim C.M. Veterinary Anaesthesia. 10^ª ed. London. W.B. Saunders; 2001.
9. Henke J., Erhardt W. Control del dolor en pequeños animales y mascotas. Alemania. Masson, S.A.; 2004.
- 10 Ilkiw J.E, Pascoe P.J, Fisher L.D. Effects of alfentanil on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Am J Vet Res* 1997 Nov; 58(11):1274-9.
11. La fuente M.P, Franch J, Durall I, Diaz-Bertrana M.C, Márquez R.M. Comparison between meloxicam and transdermally administered fentanyl for treatment of postoperative pain in dogs undergoing osteotomy of the tibia and fibula and placement of a uniplanar external distraction device. *J Am Med Assoc* 2005 Dec 1; 227(11): 1768-74.
12. Mastrocinque S, Fantoni DT. A comparison of preoperative tramadol and morphine for the control of early postoperative pain in canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2003 Oct; 30(4):220-8.
13. Mills P.C, Magnusson B.M, Cross S.E. Investigation of in vitro transdermal absorption of fentanyl from patches placed on skin samples obtained from various anatomic regions of dogs. *Am J Vet Res*, 2004 Dec; 65(12):1697-700.
14. Muir W.W 3rd, Wiese A.J, March P.A. Effects of morphine, lidocaine, ketamine, and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *Am J Vet Res* 2003 Sep; 64(9):1155-60.
15. Murrel J.C, Robertson S.A, Taylor P.M, McCown J.L, Bloomfield M, Sear J.W. Use of a transdermal matrix patch of buprenorphine in cats: preliminary pharmacokinetic and pharmacodynamic data. 2007 Apr 28; 160(17):578-83.
16. Okon T. Ketamine: an introduction for the pain and palliative medicine physician. *Pain Physician* 2007 May; 10(3): 493-500.
17. Otero P.E. Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales. Buenos Aires, Argentina. Intermédica; 2005.
18. Pypendop B.H, Ilkiw J.E. Pharmacokinetics of tramadol, and its metabolite O-desmethyl-tramadol, in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2008 Feb; 31(1):52-9. Shih A.C, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg* 2008 Jan; 35(1): 69-79.
19. Smith L.J, Bentley E, Shih A, Miller P.E. Systemic lidocaine infusion as an analgesic for intraocular surgery in dogs: a pilot study. *Vet Anaesth Analg* 2004 Jan; 31(1):53-63.
20. Steagall P.V., Texeira Neto F.J., Minto B.W., Campagnol D, Correa M.A. Evaluation of the isoflurane-sparing effects of lidocaine and fentanyl during surgery in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006 Aug 15; 229(4):522-7.
21. Stoelting R.K., Hillier S.C. Pharmacology and physiology in anesthetic practice. 4^ª ed. Philadelphia, USA. Lippicott Williams and Wilkins; 2006.
22. Wilson D, Pettifer G.R, Hossgod G. Effects of transdermally administered fentanyl on minimum alveolar concentration of isoflurane in normothermic and hypothermic dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2006 Apr 1; 228(7):1042-6.
23. Wilson D.V, Tom Evans A, Mauer W.A. Pre-anesthetic meperidine: associated vomiting and gastroesophageal reflux during the subsequent anesthetic in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2007 Jan; 34(1): 15-22.