

Revisión: Bases farmacodinámicas y abordaje analgésico multimodal en el trauma canino. (PARTE I)

Review:
Pharmacodynamic bases and multimodal analgesic approach in canine trauma.

Rodrigo Frávega MV,¹ Paulo Mallea MV,² Juan Carlos Nuñez MV.³

Recibido: 03 Junio 2014
Aceptado: 01 Septiembre 2014

Resumen

En la siguiente revisión se entrega un análisis detallado de las bases fisiopatológicas del dolor y se desarrolla un análisis esquemático para el abordaje médico del dolor en caninos traumatizados, detallando las ventajas y desventajas de las diversas alternativas analgésicas en distintos escenarios traumáticos.

Palabras claves: Analgesia, dolor, nocicepción, trauma, injuria.

Abstract

In the following review a detailed analysis of the pathophysiologic basis of pain is delivered and develops a schematic analysis for the medical approach of pain in traumatized dogs, detailing the advantages and disadvantages of various analgesic alternatives in different traumatic scenarios.

Keywords: Analgesia, pain, nociception, trauma, injury.

Introducción

De acuerdo al manual Advanced Trauma Life Support (2004)¹ del Colegio Americano de Cirujanos, trauma se define como un daño físico a un humano o animal. Este, frecuentemente, demanda una gran pericia y conocimiento al profesional que lo aborda. El daño físico puede ser causado por un trauma penetrante o contuso. El trauma penetrante incluye heridas por arma de fuego, peleas y objetos corto punzantes; en general, traumatismos que comparten fuerzas de compresión, distensión, desgarramiento. En el caso de proyectiles, el impacto a altas velocidades es una característica que cobra especial importancia². El trauma contuso conlleva fuerzas de compresión, distensión, torque o una combinación de estas variables físicas, que pueden ser causadas por traumas vehiculares, aplastamiento y caídas de altura, principalmente³. El factor común a cualquier trauma es el traspaso excesivo de energía a uno o más tejidos, y la cantidad de energía aplicada tiene una relación directa sobre el grado de injuria generado⁴. Aunque hay escasos estudios

epidemiológicos, algunas publicaciones sugieren tasas de incidencia similares a las encontradas en humanos³, y no cabe duda que es uno de los motivos de consulta más comunes, siendo los traumas vehiculares, peleas y los de origen indeterminado las etiologías más comunes de trauma según un estudio multicéntrico de 1099 perros y 191 gatos⁵. Usualmente, este tipo de pacientes presentan distintos escenarios clínicos como trauma craneoencefalo, espinal, compromiso del sistema respiratorio, fracturas óseas y compromiso cardiovascular⁶. En un estudio retrospectivo Simpson y colaboradores⁷, encontraron que el 91% de los traumas son provocados por automóviles, y las lesiones en tórax, cabeza y extremidades son las más comunes.

Posterior a la estabilización en la sala de urgencias y como parte integral del abordaje terapéutico en este tipo de pacientes, se encuentra la analgesia. Hoy en día el nivel de dolor se considera el quinto signo vital en humanos y animales⁸. Esta experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño

¹ Servicio Medicina interna, Hospital Veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

² Servicio Anestesiología, Hospital Veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

³ Residente segundo año, Hospital veterinario de Santiago, Av. Santa Rosa 1934, Santiago, Chile.

tisular frecuentemente acompaña a los pacientes y está indudablemente presente luego de cirugías y traumas^{9,10}. El dolor en el traumatizado es de carácter agudo, ya que está directamente ligado al proceso neurológico de nocicepción¹¹. Esta es una característica importante por diversas razones. Primero, este dolor contribuye en la intensidad de la respuesta de estrés que procede al trauma, y de ser pobremente manejado, puede incrementar el riesgo de complicaciones^{12,13,14}. La respuesta de estrés por dolor y la nocicepción modifican la respuesta inmune por mecanismos complejos que se traducen en inmunosupresión¹³. Hay evidencia clínica, al menos en humanos, que esta secuela llega a ser más problemática en pacientes críticos, donde la respuesta a estrés es excesiva y contribuye en morbilidad y mortalidad^{15,16,17}. Segundo, la estimulación nociceptiva sostenida desencadena la respuesta adaptativa de sensibilización central¹⁸. El subsecuente desarrollo de hiperalgesia y alodinia intensifican el dolor y crean más desafíos para el paciente y el terapeuta^{19,20}. Adicionalmente, el dolor permanente en cualquier animal es contraproducente para su proceso integral de curación²¹ y, además de incrementar el período de estadía intrahospitalaria, la hipercortisolemia promueve el catabolismo proteico, pérdida de peso y provoca demandas extras en la función cardiopulmonar²². Por otro lado, el dolor en tórax o en el abdomen anterior, situaciones comunes en trauma, interfiere con la ventilación, agravando la condición del paciente¹⁴. Aunque deben considerarse todos los efectos fisiológicos negativos asociados al dolor, sólo un motivo debe gobernar la decisión de manejar el dolor en estos pacientes, y ese es el aspecto inhumano de exponerlos a esa experiencia innecesaria. Es por ello que en la práctica médica ha surgido un método más integral para manejar el dolor en estos pacientes, denominado analgesia multimodal. Este concepto consiste en combinar múltiples clases de drogas y/o técnicas analgésicas para interferir en los diferentes puntos a través de las vías del dolor^{18,19}. Varios estudios sugieren que esta estrategia produce, a lo menos, un efecto analgésico adicional a los tratamientos convencionales^{23,24,25}. Esta aproximación ha tenido una amplia aceptación en medicina veterinaria por dos razones. Primero, genera un efecto de sinergismo que optimiza la analgesia y mejora la confortabilidad del animal. Segundo, la combinación de dos o más drogas generalmente implica una disminución de la dosis, lo cual ayuda a reducir la frecuencia y severidad de efectos colaterales²⁶. A continuación, se revisarán los principales escenarios clínicos que enfrenta el canino traumatizado y que estrategias analgésicas son las recomendadas en las distintas situaciones.

Nocicepción y bases fisiológicas de la analgesia multimodal

El mecanismo fisiológico que responde a un daño (noxa) tisular se denomina nocicepción, el cual involucra la transducción de una noxa (mecánica, térmica o química) a un estímulo

eléctrico; transmisión del estímulo a la médula espinal, tálamo y corteza cerebral; modulación del estímulo en el asta dorsal de la médula espinal; y por último la integración del proceso agregando un componente psicológico individual, resultando en la percepción final del dolor²⁷. De manera simplificada, la vía de transmisión se puede considerar como una cadena multisináptica, proyectándose una neurona de primer orden desde la periferia al asta dorsal de la médula espinal, la de segundo orden que asciende por la médula hasta el tálamo y una neurona de tercer orden que llega a la corteza (Fig. 1). En términos más complejos, estas vías involucran una red de comunicaciones con otras neuronas excitatorias e inhibitorias desde el mesencéfalo, que modulan la transmisión aferente del estímulo doloroso¹⁹.

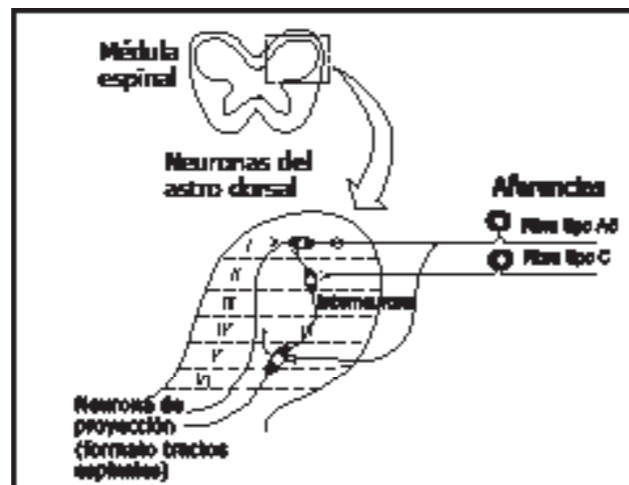


Figura 1. Diagrama esquemático de las vías del dolor. Se representan los componentes del mecanismo de nocicepción, algunas de las estructuras involucradas y los estímulos que desencadenan los procesos. (Adaptado desde Muir y Woolf, 2001²⁸)

Vías periféricas

El primer proceso de nocicepción, la transducción, involucra receptores especializados llamados nociceptores²⁷, localizados en ciertas terminales nerviosas del tejido cutáneo, músculo y vísceras²⁹. La mayor parte de los nociceptores son canales iónicos no selectivos estimulados por ligandos químicos (K+, sustancia P, bradicinina, prostaglandina, etc.), temperatura o fuerzas mecánicas¹⁹, los cuales una vez activados permiten corrientes de Na+ y Ca+2 dentro de la terminal nerviosa, despolarizando la membrana axonal³⁰. La familia de los canales iónicos TRP es uno de los grupos de nociceptores más estudiados, de los cuales existen varias subfamilias, encontrando una gran gama de respuestas ante las distintas noxas calóricas, químicas y/o mecánicas^{26, 31}.

Cuando se habla acerca de la fisiología del dolor, existe una tendencia a relacionar pequeños estímulos dolorosos con otras sensaciones, como por ejemplo, el tacto. Aunque hay ciertas similitudes

fundamentales entre los tractos neuronales que transmiten el dolor y otros estímulos sensitivos³², la percepción de dolor es mucho más compleja. En términos generales, estímulos de baja intensidad (tacto, brisa, temperatura) activarán receptores ubicados principalmente en fibras nerviosas tipo Aβ, transmitiendo sensaciones inocuas. Estímulos táctiles, calóricos e irritantes de alta intensidad activarán TRPs (nociceptores), generando corrientes despolarizantes de alto voltaje que abrirán canales de Na+ dependientes de voltaje en fibras nerviosas tipo Aδ y C, específicas para la nocicepción^{28,33}.

Las fibras Aδ tienen un diámetro axonal de unos 5 μm y son mielinizadas permitiendo la conducción de impulsos muy rápidamente (5 a 30 mts/seg), siendo las responsables del denominado "primer dolor", localizado y transitorio²⁷. Por el contrario, las fibras del tipo C son amielínicas y de un diámetro 5 veces menor a su similar tipo Aδ, alcanzando velocidades de conducción de sólo 0,5 a 2 mts/seg, características que contribuyen al dolor "secundario", el cual es menos localizado, y persistente^{27,29}. Ambos tipos de fibras se distribuyen por toda la piel, revestimientos mesoteliales, periostio, hueso subcondral, cápsula articular, vasos sanguíneos, músculos, tendones, fascia y vísceras¹⁹.

Intervenciones farmacológicas de acción periférica

Hasta la fecha, son bastante escasas las intervenciones a nivel de nociceptores. Existen análogos de capsaicina, la cual excita permanentemente las fibras Aδ y C, causando una continua liberación y posterior depleción local de sustancia P, hiposensibilizando TRPs³⁴. Aunque hay preparaciones comerciales de capsaicina, su costo y disponibilidad justifican su escaso uso. El único estudio en caninos evaluó Resiniferatoxina, análogo de capsaicina, en osteosarcoma espontáneo, evidenciando una analgesia clínicamente significativa³⁵. No existen estudios en caninos traumatizados.

Por otro lado, anestésicos locales como lidocaína y bupivacaína, son clásicos bloqueadores de canales de Na+³⁶. Su principal efecto es inhibir la conducción nerviosa desde las fibras nociceptivas Aδ y C, bloqueando la conducción hacia el sistema nervioso central. Estos fármacos se aplican principalmente en infiltraciones regionales y bloqueos locales^{37,38}. Según importantes publicaciones, técnicas como bloqueos de nervios periféricos y anestesia epidural son componentes extremadamente efectivos para la analgesia multimodal, sobre todo en pacientes con riesgo vital donde son más susceptibles a efectos adversos de algunos analgésicos^{14,39,40}. Algunas drogas usadas sobre todo vía epidural son opiáceos⁴¹, α2 agonistas⁴², entre otras. Se dará énfasis a este tipo de intervenciones más adelante en esta revisión, según su utilidad para cada situación traumática.

Asta dorsal y tractos espinales ascendentes

La información de ambos tipos de fibras llegan al asta dorsal medular encontrando el primer punto de relevo de la información sensitiva en su ruta al cerebro³⁶. Las fibras entran al asta dorsal y a nivel de la sustancia gris crean sinapsis en láminas específicas de información nociceptiva³². En estas láminas, las fibras Aδ y C crean conexiones con interneuronas locales (excitatorias o inhibitorias), neuronas propioespinales (involucradas en reflejos segmentarios) y neuronas de proyección (relevo de información hacia estructuras supraespinales)¹⁹ (Fig.2).

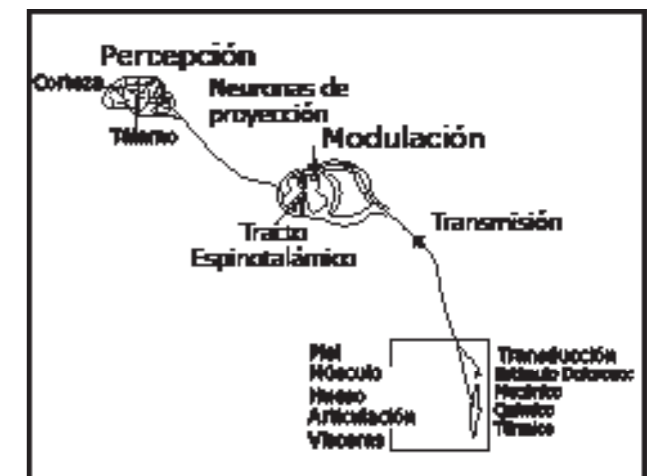


Figura 2. Organización laminar de la sustancia gris en el asta dorsal de la médula espinal. Las fibras aferentes primarias nociceptivas terminan en las neuronas de proyección en el asta dorsal. Las neuronas de proyección en la lámina I y V reciben estímulos directos de las fibras mielinizadas tipo Aδ, y estímulos indirectos de las fibras no mielinizadas tipo C, por medio de interneuronas. (Adaptado desde Lamont y col, 2000¹⁸)

En el asta dorsal, la comunicación de informaciones nociceptivas ocurre con señales químicas por medio de aminoácidos y neuropéptidos excitatorios o inhibitorios³². El principal transmisor excitatorio presente en estas comunicaciones sinápticas es el glutamato, uniéndose a receptores postsinápticos del tipo AMPA y NMDA³³. Adicionalmente, existe una gran lista de sustancias neurotransmisoras, entre ellas sustancia P, neurotensina, bradicinina, entre otros¹⁹, importantes mediadores que participan en procesos de sensibilización que indudablemente proceden a injurias por trauma (Ver sensibilización periférica y central).

Los impulsos nociceptivos son llevados a centros supraespinales por las neuronas de proyección, la mayoría de ellas a través del tracto espinotalámico. Con la colaboración de otras vías como tracto espinocervicotalámico, tracto espinoreticular y tracto espinomesencefálico la

información llega a integrarse a estructuras del tronco encefálico, tálamo y formación reticular⁴³.

Intervenciones farmacológicas a nivel medular

Antes de la sensibilización central, las drogas más importantes que actúan a nivel del asta dorsal son opioides, α2 agonistas y antiinflamatorios no esteroideos (AINES)²⁶. Existe una densa población de receptores opioides μ y κ a este nivel³², que al ser activados disminuyen la liberación de neurotransmisores excitatorios, inhibiendo corrientes de Ca+2 a nivel presináptico, y previenen la transmisión del impulso a nivel postsináptico hiperpolarizando la neurona de proyección⁴⁴. Los receptores α2 adrenérgicos pertenecen a la misma superfamilia de los opioides, por ende tienen un mecanismo similar⁴⁵.

La administración epidural de varios anestésicos locales se ha utilizado hace años en procedimientos quirúrgicos caudales al diafragma⁴⁶. En la actualidad este procedimiento ha formado parte importante de la analgesia multimodal en traumas. Se han estudiado drogas como morfina^{47,48}, fentanilo⁴⁹, bupivacaina⁵⁰, lidocaína, medetomidina, xilacina ketamina⁵¹, y tramadol⁴¹, con distintos grados de analgesia (Tabla 1), pero sobre todo con menores efectos adversos que por vía sistémica. Swalander y colaboradores⁵², en un estudio retrospectivo, evaluaron las complicaciones asociadas al uso de catéteres epidurales en pacientes con distintas injurias y usando diversas drogas anestésicas; la retención urinaria y la infección del catéter fueron las complicaciones más reportadas. Hansen, un año más tarde⁵¹ reportó complicaciones similares, además de vómito en algunos pacientes. Un importante meta análisis en humanos entregó datos similares⁵³. Se han reportado en humanos algunos casos de complicaciones cardiovasculares^{54,55}, consecuencias no reportadas en caninos sometidos a analgesia espinal de la región lumbar. Potenciales efectos adversos de algunas drogas específicas en analgesia espinal para tórax son discutidos más adelante en este trabajo.

Los AINES también son ampliamente usados en medicina veterinaria para manejar el dolor. Su efecto periférico antiprostagandínico los convierte en la opción de elección para evitar el desarrollo de sensibilización de nociceptores⁵⁶, (ver sensibilización periférica y central). Estas drogas también inhiben ciclooxigenasas en la médula espinal²⁶, por lo tanto, participan en la analgesia de tipo central. En humanos, estos analgésicos reducen los requerimientos de opioides luego de traumas y cirugías en un 30%, y en combinación con opioides son una excelente opción para analgesia multimodal¹⁷. La administración de AINES puede reducir los requerimientos de opioides en pacientes veterinarios, aunque los beneficios analgésicos no han sido sistemáticamente evaluados en caninos traumatizados⁴⁰. Todos son igual de efectivos

y sus potenciales ventajas incluyen su efecto antipirético, antiinflamatorio y que los pacientes pueden continuar con tratamiento oral posterior a la hospitalización⁵⁷. Daño renal, gastrointestinal y sangrados son sus principales desventajas⁵⁶. Una revisión bibliográfica sugiere que la administración de AINES a corto plazo en humanos estables postoperatoriamente, no aumenta el riesgo de complicaciones gastrointestinales⁵⁸, sugiriendo que pacientes relativamente estables pueden ser tratados de forma segura. Existen algunos estudios que evaluaron la seguridad de carprofeno y meloxicam en pacientes quirúrgicos^{59,60,61}, siendo seguros a nivel de hemostasia y renal. En caninos traumatizados son una opción, pero deben ser evitados hasta que se resuelva el shock y hemorragias, y cuando el estatus cardiovascular y renal se encuentre en buenas condiciones⁴⁰ (ver Tabla 2).

Centros supraespinales

Se han identificado neuronas nociceptivas en porciones de médula oblongada, puente, mesencéfalo, diencéfalo y corteza. El tronco encefálico (médula oblongada, puente y mesencéfalo) colabora en la función nociceptiva por medio de la formación reticular (FR) y la sustancia gris periacueductal (SGP)¹⁹. La FR es un grupo de núcleos neurales críticos en la integración de la experiencia dolorosa³². Axones que ascienden desde FR median los aspectos afectivos y emocionales del dolor al contactar con los núcleos talámicos mediales y sistema límbico³³. La SGP es un centro de integración homeostático conocido por su participación en los mecanismos de modulación descendentes, descritos más adelante en este trabajo.

Como se mencionó previamente, parte de los núcleos talámicos cumplen un rol en el componente emocional. El componente discriminativo sensorial es mediado por el sistema talamocortical lateral, consistente en núcleos talámicos y sus proyecciones a la corteza somatosensorial²⁶, traduciéndose en una experiencia consciente.

Intervenciones farmacológicas de acción supraespinal

Opioides y α2 agonistas tienen efecto a nivel supraespinal, principalmente mediante su efecto en las vías antinociceptivas descendentes (ver sistema de analgesia); adicionalmente a su efecto de sedación que, aunque no es analgesia, actúa modificando ciertos aspectos en la percepción de dolor⁶⁴.

Algunas drogas que no tienen efectos analgésicos primarios como benzodiacepinas, fenotiacinas, y anestésicos generales, son capaces de disminuir o abolir completamente la percepción del dolor alterando el estado de conciencia³⁶. Es un hecho que para los individuos que están bajo

Droga o Combinación	Dosis (mg/kg)	Duración del efecto	Referencia
Morfina+	0,1	24 hrs	61
Bupivacaina§	0,06-0,12		
Morfina	0,1-0,3	24 hrs	45
Morfina+	0,1	24 hrs	50
Fentanilo§	0,01		
Bupivacaina	0,25	120-360 min	45
Morfina+	0,1	24 hrs	50
Bupivacaina+	0,06-0,12		
Fentanilo§	0,01		
Morfina+	0,1	24 hrs	50
Bupivacaina+	0,06-0,12		
Medetomidina§	0,002		
Morfina+	0,1	24 hrs	50
Lidocaína§	0,5		
Lidocaína	0,5	45-90 min	45
Morfina+	0,1	24 hrs	45
Medetomidina§	0,002		
Lidocaína+	0,5	7 hrs	40
Tramadol§	1		
Tramadol	1-2	4 hrs	61
Oximorfona	0,1	10 hrs	61
Metadona	0,3	7 hrs	40

Tabla 1. Drogas utilizadas por vía epidural en pacientes caninos. Se muestran las dosis recomendadas y la duración máxima de su efecto. (Dosis y drogas para la administración lumbosacra, no incluye protocolos para analgesia torácica). (§) La ventaja de combinar este tipo de drogas incluye un mayor porcentaje de reducción en los requerimientos de anestésicos inhalatorios y una más prolongada y mejor analgesia, pero puede resultar en un prolongado bloqueo motor al usar anestésicos locales. Se recomienda diluir en suero salino hasta obtener un volumen de 0,2ml/kg y en animales con sonda uretral. (Valverde A (2008)⁶²)

Droga	Dosis	Ruta	Periodo	Comentarios
Ketoprofeno	≤2mg/kg	IM, IV, SC, PO	Cada 24hrs hasta 4 días	Usar sólo si no hay contraindicaciones y en dosis lo más bajas posible
Meloxicam§	≤0,2mg/kg luego ≤0,1mg/kg	IV, SC, PO	Cada 24hrs	Puede ser seguro si no hay contraindicaciones, preferir las dosis más bajas posible
Carprofeno§	≤4mg/kg luego ≤2,2mg/kg	SC, IV, PO	Cada 12 hrs	Es seguro si no hay contraindicaciones. Si es posible, usar cada 24hrs y en las dosis más bajas posible.

Tabla 2. AINES y dosis recomendadas en algunas situaciones traumáticas.(§) Están asociados a menos efectos adversos. IM= Intramuscular, SC= Subcutáneo, IV= Intravenoso, PO= Vía oral. (Mathews y Dyson (2005)⁴⁰; Quandt y Lee (2009)⁶³)

el efecto de estas drogas el dolor es inconciente, sin embargo, los mecanismos nociceptivos siguen funcionando durante todo el tiempo²⁶. Proveer adecuada analgesia antes, durante y después de cirugías, minimiza el estrés del paciente y maximiza su bienestar, factor a tener en cuenta en caninos con trauma, ya que muchos necesitarán intervenciones quirúrgicas⁴¹. Algunos estudios en caninos anestesiados demuestran que los requerimientos anestésicos son significativamente más bajos en pacientes tratados con distintas drogas analgésicas^{48,50,65}, interesante en pacientes con compromiso de sus reservas fisiológicas, como es el caso del paciente politraumatizado.

Sistema de analgesia

La intensidad del dolor frente a la que reacciona cada paciente traumatizado varía enormemente. Esto se debe, en parte, a la capacidad del encéfalo para suprimir la entrada de impulsos dolorosos al sistema mediante la activación de vías descendentes proyectadas principalmente desde la SGP³². Estímulos aferentes del tracto espinotalámico y eferencias desde el hipotálamo y sistema límbico activan neuronas de la SGP, de las cuales, muchas de ellas liberan tanto serotonina como endorfinas y encefalinas (opioides endógenos) en sus terminales nerviosas en el asta dorsal⁶⁶ (Por su parte, la serotonina aumenta la secreción de endorfinas a nivel medular⁶⁷).

Los opioides endógenos inhiben de forma presináptica y postsináptica las fibras tipo Aδ y C, en el lugar donde establecen sinapsis en el asta dorsal⁶⁴. Como se mencionó anteriormente, esta inhibición presináptica se consigue bloqueando canales de calcio, catión imprescindible para la liberación de neurotransmisores. A nivel postsináptico, provocarán una corriente de salida de K+, hiperpolarizando la neurona de proyección⁴⁴, inhibiendo de esta forma la trasmisión nociceptiva hacia estructuras supraespinales.

Intervenciones farmacológicas en las vías antinociceptivas

No cabe duda que los opioides son la clase de drogas que juega el rol más significativo y conocido en las vías descendentes antinociceptivas, en los distintos niveles de este sistema, incluyendo la SGP y el asta dorsal⁶⁴. Siguen siendo uno de los mejores grupos de analgésicos, ampliamente usados y recomendados en muchos de los escenarios clínicos provocados por el trauma. Importantes revisiones^{14,39,40} tienen a los opioides como las drogas de referencias para otorgar analgesia al canino traumatizado, en distintas

combinaciones y vías de administración (ver analgesia en escenarios del trauma).

Además de la modulación a nivel del asta dorsal, los α2 agonistas actúan a nivel de este sistema descendente, activando receptores de un grupo de neuronas catecolaminérgicas en el puente, llamado *nucleus ceruleus*²⁶. Esta estructura recibe eferencias noradrenérgicas desde la SGP y emite axones noradrenérgicos hacia la médula, contribuyendo indirectamente a la analgesia en el asta dorsal por medio de esas proyecciones descendentes³². Es importante mencionar que el potencial para desarrollar serios efectos adversos como hipotensión, bradicardia y bloqueos cardíacos³⁶, limita su uso de forma sistémica en pacientes traumatizados. Es por ello, que algunos α2 agonistas como la medetomidina, han sido administrados por medio de catéteres epidurales, teniendo resultados satisfactorios⁵¹. Algunos estudios sugieren eficacia analgésica vía epidural similar entre medetomidina y algunos opioides^{42,68}. Sin embargo, no hay reportes de estudios comparativos en caninos seriamente traumatizados y la mayoría de las recomendaciones son para pacientes postquirúrgicos¹⁴.

Sensibilización periférica y central

En el trauma, la noxa suele ser lo suficientemente extensa como para causar una intensa y prolongada estimulación nociceptiva, lo que conlleva a dolor permanente y aumento de la sensibilidad a estímulos dolorosos (hiperalgesia), y también a estímulos inocuos (alodinia)¹⁹; características clínicas, producto de cambios neuroquímicos tanto a nivel periférico como central.

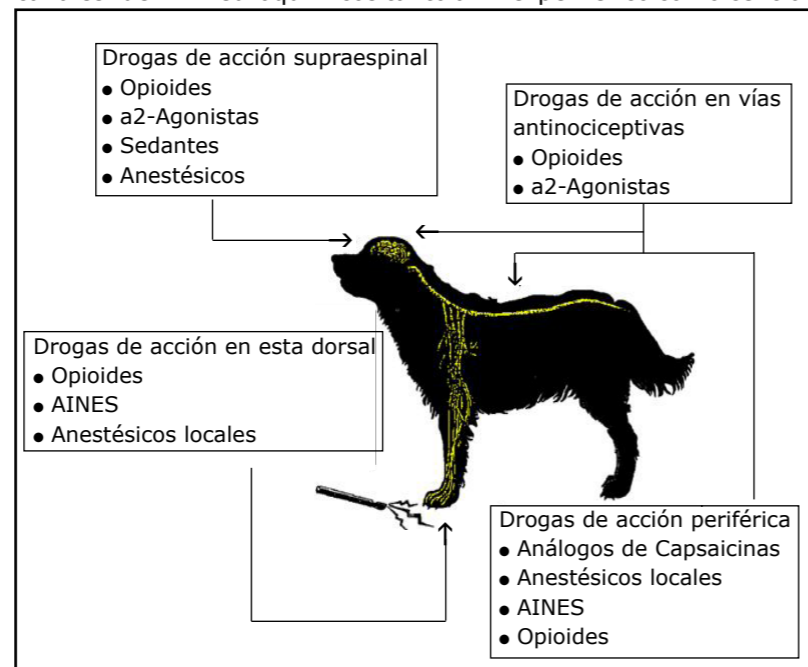


Figura 3. Sitios de acción de los principales grupos analgésicos AINES: Antiinflamatorios no esteroideos (Lamont, 2000a¹⁸.)

La inflamación que resulta luego de la injuria tisular genera importantes cambios en el ambiente de las terminales nociceptivas periféricas. Las células dañadas liberan varios de sus contenidos intracelulares como ATP y K+; disminuye el pH local³²; y células inflamatorias reclutadas en el tejido dañado liberan diversas citoquinas¹⁹. Varias de esas sustancias actúan sobre receptores específicos a nivel de las terminales nociceptivas, desencadenando señalizaciones intracelulares que finalmente disminuyen el umbral de activación de nociceptores²⁹. Las prostaglandinas E₂ (PGE₂) son los sensibilizadores prototipos. Velázquez y col (2007)⁶⁹ demostraron que la disminución del umbral de activación (sensibilización) en TRPs, generados por bradicinina y PGE₂, son producto de la activación de proteína quinasa A y C, que por medio de fosforilación modifican la cinética de activación de estos nociceptores. Hasta la fecha, investigadores han descubierto otros factores neurotrópicos participantes en la sensibilización periférica, todos con el objetivo común de la sensibilización de nociceptores⁷⁰. Estas modificaciones generan la expresión clínica de hiperalgesia, que usualmente procede al trauma (Fig. 4).

En la médula espinal, injurias importantes generan la suma de potenciales que progresivamente incrementan la despolarización de neuronas a nivel del asta dorsal, y dentro de segundos llegan a ser hipersensibles¹⁹. Nagy y colaboradores (1993)⁷¹ demostraron que unos segundos de estimulación de fibras nociceptivas pueden generar varios minutos de despolarización postsináptica. Este proceso llamado "windup", es mediado principalmente por glutamato y sustancia P, uniéndose a NMDA y receptor de taquicinas respectivamente²⁶. Según una revisión de Lamont y colaboradores (2000a)¹⁸, la activación de estos receptores provoca corrientes de Ca²⁺ intracelulares activando una proteína quinasa C, la cual por una serie de procesos intracelulares aumentarán la expresión y sensibilidad de receptores para glutamato (Fig. 5). Recientes avances han encontrado la participación de una respuesta neuroinmune, en el proceso de sensibilización central⁷². Una discusión detallada de los mecanismos que participan en los procesos de sensibilización está fuera de los objetivos de este trabajo, por lo tanto, sólo se mencionarán los mecanismos más conocidos y que usualmente se pueden manejar farmacológicamente.

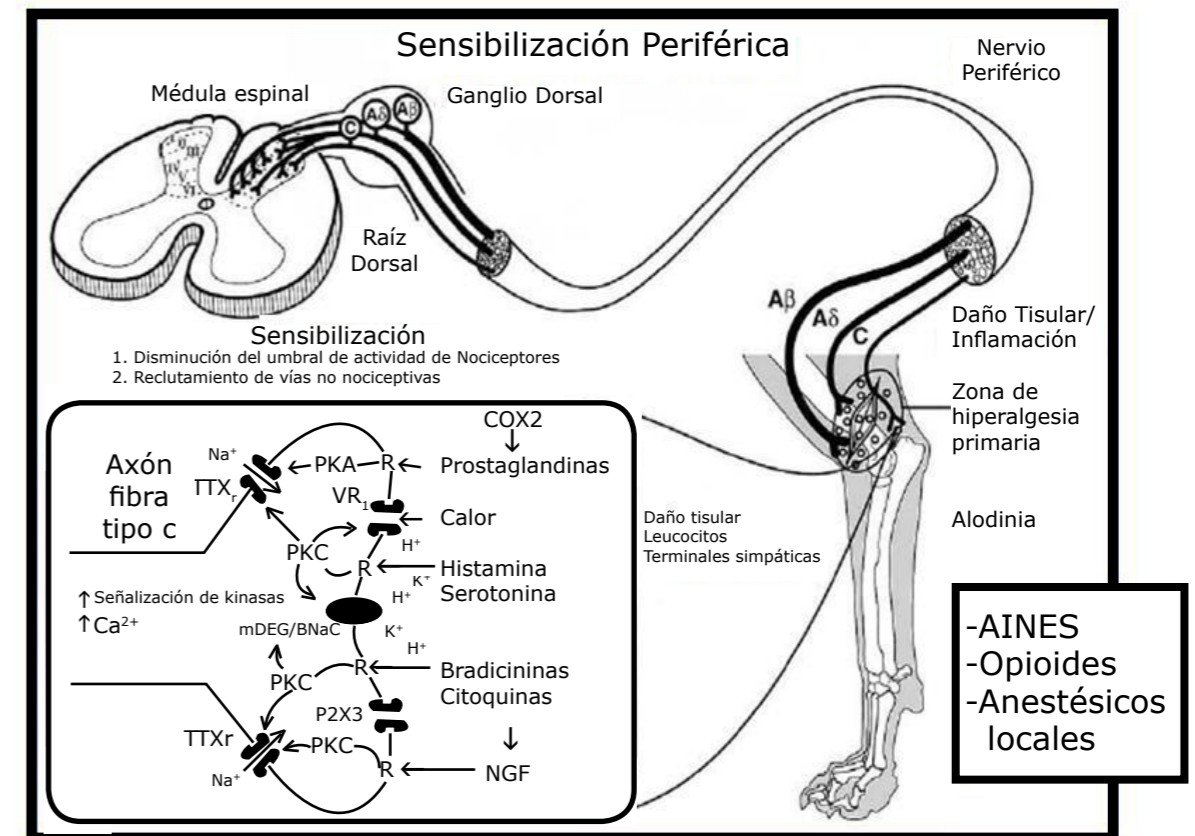


Figura 4. Diagrama esquemático de las estructuras y los procesos involucrados en la sensibilización central, y los principales grupos de fármacos que modulan estos procesos. El daño tisular y la inflamación inducen la producción de mediadores sensibilizadores como prostaglandina, histamina, serotonina, bradicininas, citoquinas y NGF (factor de crecimiento neural). Esas sustancias aumentan el calcio intracelular y activan una variedad de cascadas de señalización intracelular, lo cual, disminuye el umbral de activación de los canales y nociceptores, causando hiperalgesia primaria y alodinia. R= Receptor; PKC= Proteína quinasa C, PKA= Proteína quinasa A, Ca²⁺= Calcio, Na⁺= Sodio, K⁺= Potasio, H⁺= Ión hidrógeno, COX2= Ciclooxygenasa 2, TTXr= Canal de sodio. (Adaptado con permiso desde Muir y Woolf, 2001²⁸)

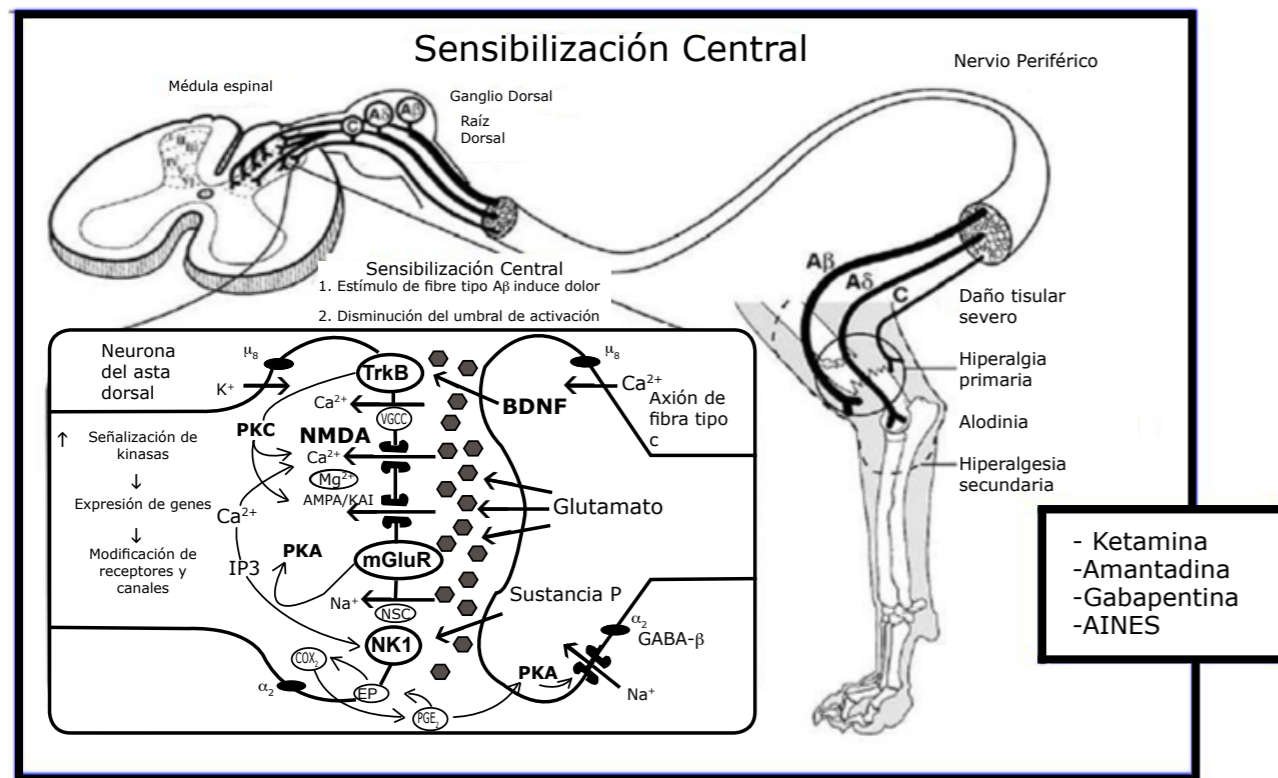


Figura 5. Diagrama esquemático que representa las principales estructuras y procesos involucrados en la sensibilización central, y las principales drogas que modulan esta condición. Estímulos intensos o sostenidos causan una suma temporal de potenciales de membrana en el asta dorsal provocando windup y sensibilización central. La liberación de glutamato y neuropéptidos desde las terminales centrales de las fibras nociceptivas activa canales iónicos y receptores de membrana, permitiendo corrientes intracelulares de calcio y activación de cascadas de señales intracitoplasmáticas y nucleares estimulando expresión de genes, aumentando la capacidad de respuesta a estímulos sensitivos. TrkB= Receptor de factores neurotróficos, NMDA=Receptor de glutamato, AMPA/KAI=receptor de glutamato, mGluR= Receptor de factores neurotróficos, NK= Receptores de sustancia P, GABA= Receptor acoplado a canal de cloruro. Ca²⁺= Calcio, Na⁺= Sodio, K⁺=Potasio, COX2= Ciclooxigenasa 2, PKA= Proteína kinasa A, PKC= Proteína kinasa C, IP3= señal intracelular. (Adaptado con permiso desde Muir y Woolf, 2001²⁸)

Intervenciones farmacológicas en la sensibilización

Como se mencionó anteriormente, PGE₂ juega un rol protagónico en la sensibilización periférica, por ello, los AINES son el grupo clásico eficaz para controlar este mecanismo. Varios trabajos han evaluado su uso en pacientes con sensibilización periférica, demostrando mejoras considerables^{73,74,75}. Por otro lado, Budsberg y colaboradores (2002)⁷⁶ en un ensayo clínico prospectivo, mostraron que el meloxicam ayuda a prevenir el desarrollo de dolor post operatorio en pacientes con intervenciones quirúrgicas luego de traumas ortopédicos. Sin embargo, hay que señalar que los AINES sólo inhiben la vía de las ciclooxigenasas, y existen otros sensibilizadores periféricos como bradicininas y factores neurotróficos, lo que sugiere una acción aún limitada de los AINES a este nivel.

Existe evidencia acerca de la existencia de receptores para opioides a nivel periférico⁶⁴

en donde estas drogas puedan tener alguna participación en la modulación de la sensibilización periférica, sin embargo, no existen estudios que evidencien la participación directa de estas drogas en la prevención de sensibilización. Además, al existir opioides endógenos, éstos deberían ser suficientes en la modulación de esta respuesta, y la administración exógena sólo debería colaborar un poco en este mecanismo.

Debido a la importancia del receptor NMDA en sensibilización central, ketamina, un antagonista de este receptor³⁴, es una droga que ha demostrado reducir la sensibilización central e hipersensibilidad al dolor⁷⁷. Es uno de los antagonistas NMDA más usados en medicina veterinaria y su uso analgésico está aumentando en el manejo del dolor postoperatorio y otros dolores agudos en humanos, inclusive en trauma severo^{78,79}. La combinación de ketamina y benzodiacepinas o ketamina y morfina ha sido beneficiosa en humanos traumatizados⁸⁰. Dosis subanestésicas han demostrado disminuir los requerimientos de

Drogas	Dosis (mg/kg) IV	Duración	Infusión continua (mg/kg/hrs)	Comentarios
Buprenorfina	0,01-0,02	6 hrs	0,001-0,003	Similar al butorfanol, puede antagonizar a otros opioides. Para dolor leve a moderado.
Butorfanol	0,1-0,4	4 hrs	0,1-1	Puede antagonizar otros opioides. Para dolor leve a moderado.
Fentanilo	0,005-0,002	20 min	0,002- 0,06	Comenzar con dosis bajas y subir hasta el efecto deseado. Para dolor moderado a severo.
Hidromorfona	0,05-0,2	4 hrs	0,01-0,05	Similar a morfina. En dolores severos puede administrarse hasta cada 2 hrs.
Morfina	0,5-2	6 hrs	0,05-0,2	La administración lenta y en infusión puede evitar la liberación de histamina, reducir dosis un 50% a las 12 hrs. En dolor moderado a severo se puede usar hasta cada 1 a 2 hrs.
Oximorfona	0,05-0,2	4 hrs	-	Similar a morfina. En dolores severos puede administrarse hasta cada 2 hrs.
Naloxona	0,04	30 min	-	Titular bajas dosis a efecto. En exceso puede provocar dolor y excitación. Una alternativa puede ser reemplazarlo con butorfanol o diluir la dosis de Naloxona y administrar a efecto.
Metadona	0,3-0,5	2-4 hrs	-	Comenzar con dosis bajas y evaluar. Para dolor moderado a severo.
Medetomidina [§]	0,001-0,01	4 hrs	0,0005-0,003	Comenzar con dosis bajas hasta obtener un aceptable grado de sedación y analgesia. Combinar con otras técnicas para potenciar analgesia y disminuir la probabilidad de sus importantes efectos colaterales.
Lidocaína	1-2	30 min	1-2	Por su efecto antiarrítmico se recomienda como adyuvante analgésico en trauma torácico.
Ketamina	0,5-1	30 min	0,05-2	No hay evidencia de su eficacia como droga única. Reducir dosis si hay midriasis o ataxia. Usar en ausencia de cardiopatías.
Tramadol	1-4	8 hrs	1-2	Administrar a efecto, idealmente cada 4 horas o infusión continua en dolores moderados.

Tabla 3. Dosis de las drogas más utilizadas en el paciente canino traumatizado. (§) Usar en pacientes sin enfermedades concomitantes. Nota: Lidocaína, ketamina y un opioide pueden ser combinados y administrados a cristaloides ajustados a la fluidoterapia del paciente (No agregar a cristaloides que contengan calcio). IV= Intravenoso. (Glowaski, 2002; Hansen, 2005; Mathews y Dyson, (2005)⁴⁰; Quandt y Lee, (2009)⁶³)

opioides en humanos. Hay reportes similares en la literatura veterinaria. Esos reportes incluyen su uso pre e intraoperatoriamente^{65,81}, uso pre y postoperatorio⁸², y pre, intra y postoperatorio⁸³. Wagner y colaboradores (2002)⁸³ encontraron una adecuada analgesia de ketamina antes, durante y después de una amputación, procedimiento a veces necesario posterior a algunos traumas. Si bien no hay estudios que abalen la administración de ketamina en caninos traumatizados, muchos autores recomiendan su uso en distintas

combinaciones^{19,37,38}. Sin embargo, no hay estudios en medicina veterinaria que abalen la eficacia de ketamina sin combinaciones, por lo tanto, no se recomienda usarla como droga única. Según la experiencia de algunos autores⁸⁴, dosis bajas de ketamina (<0.5mg/kg en bolo de carga y < 1mg/kg/hr en infusión) son frecuentemente inadecuadas para manejar dolores severos post trauma, aún en combinación con opioides, con o sin lidocaína, o con o sin AINES.

La gabapentina es otra droga usada en medicina veterinaria como agente analgésico²⁵. Hay evidencia que sugiere que esta droga actúa mediante la unión a la subunidad $\alpha 2-\delta 1$ de unos canales de calcio dependientes de voltaje expresados durante la sensibilización central, según un reciente estudio realizado por Field y colaboradores (2006)⁸⁵. Recientemente, ha sido recomendado su uso para dolor agudo en pacientes humanos⁸⁶. Sin embargo, un reciente trabajo de Huot y colaboradores (2008)⁸⁷, aleatorio y controlado por placebo, mostró una ineficiencia analgésica de gabapentina en pacientes humanos post toracotomía, lo que sugiere que esta droga es más efectiva como adyuvante y en dolor crónico, que como monoterapia y en dolor agudo. Una revisión bibliográfica de Lamont y colaboradores (2000b)¹⁷ sugiere que la administración de gabapentina a animales con alguna injuria puede reducir el desarrollo de sensibilización. No existen estudios en medicina veterinaria que evalúen la real eficacia de gabapentina en pacientes con dolor agudo, pero según la experiencia de algunos autores⁸⁴, gabapentina ha reducido el dolor crónico refractario a otras terapias secundario a enfermedad discal y trauma de pelvis en caninos.

Como se discutió previamente, los AINES tienen efecto en varias locaciones de las vías nociceptivas. Las ciclooxigenasas comienzan a ser expresadas en neuronas de la médula espinal varias horas después de una injuria periférica⁸⁸, y el resultante aumento en los niveles de PGE2 contribuye en algunos puntos de la sensibilización central. Así, los AINES, principalmente los que inhiben las ciclooxigenasas inducibles, son importantes componentes de las estrategias de analgesia multimodal. Tabla 3

Bibliografía

1. Committee on trauma. Advanced trauma life support for doctors. American college of surgeons. Chicago; 2004: 1-12.
2. Grande CM. Mechanism and patterns of injury: The key to anticipation in trauma management. *Crit Care Clin*; 1990, 6:25.
3. Kolata RJ. Trauma: Epidemiology and mechanisms. En Slatter D (ed). *Textbook of small animal surgery*. 3ra edición. Elsevier science. USA; 2003:137-141.
4. Feliciano DV. Patterns of injury. En Feliciano DV, Moore E, Mattox K (eds). *Trauma*. 3ra edición. Appleton & Lange. USA; 1995: 85-103.
5. Kolata RJ. Patterns of trauma in urban dogs and cats: A study of 1,000 cases. *J Am Vet Med Assoc*; 1974, 164: 499-508.
6. Johnson T. Triage and stabilization of the trauma patient. *Proceedings of the NAVC congress*. Orlando, Florida; 2007: 185-188.

7. Simpson SA, Syring R, Otto CM. Severe blunt trauma in dogs: 235 cases (1997-2003). *J Vet Emerg Crit Care*; 2009, 19(6): 588-602.
8. McCaffrey M. Pain ratings: The fifth vital sign. *Am J Nurs*; 1997, 97: 15-16.
9. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. En *The management of pain*. 2da edición. Lea & Fediger. Philadelphia; USA; 1990: 18-27.
10. Wiese AJ, Muir WW, Wittum TE. Characteristics of pain and response to analgesic treatment in dogs and cats examined at a veterinary teaching hospital emergency service. *J Am Vet Med Assoc*; 2005, 226(12): 2004-2009.
11. Hansen BD. Acute pain management. *Vet Clin Small Anim*; 2000, 30(4): 899-916.
12. Smith J, Allen S, Quandt J (1999). Changes in cortisol concentration in response to stress and postoperative pain in client-owned cats and correlation with objective clinical variables. *Am J Vet Res*. 60(4): 432-436.
13. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain*; 2008, 9(2): 122-145.
14. Hansen BD. Analgesia and sedation in the critically ill. *J Vet Emerg Crit Care*; 2005, 15(4): 285-294.
15. Rodgers A, Walker N, Schug S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: Results from overview of randomized trials. *Br Med J*; 2000, 321(7275): 1493-1505.
16. Kehlet H, Dahl JB. Anesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*; 2003, 362(9399): 1921-1928.
17. Kehlet H. Effect of postoperative pain treatment on outcome-current status and future strategies. *Langenbecks Arch Surg*; 2004, 389(4): 244-249.
18. Lamont LA, Tranquilli WJ, Mathew KA (b). Adjunctive analgesic therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2000, 30(4): 805-813.
19. Lamont LA, Tranquilli WJ, Grimm KA (a). Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2000, 30(4): 703-728.
20. Hansen BD. Analgesia for the critically ill dog or cat: An update. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2008, 38: 1353-1363.
21. Benson GJ, Wheaton LG, Thurmon JC, Tranquilli WJ, Olson WA, Davis CA. Postoperative catecholamine response to onychectomy in isoflurane-anesthetized cats: Effects on analgesics. *Vet Surg*; 1991, 20(3): 222-225.
22. Kehlet H. Effect of pain relief on the surgical stress response. *Reg Anesth*; 1996, 21(6): 35-37.
23. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced"

analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg*; 1993, 77: 1048-1056.

24. Grimm KA, Tranquilli WJ, Thurmon JC. Duration of nonresponse to noxious stimulation after intramuscular administration of butorphanol, medetomidine, or a butorphanol-medetomidine combination during isoflurane administration in dogs. *Am J Vet Res*; 2000, 61: 47.

25. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth*; 2001, 13(7): 524-539.

26. Lamont LA. Multimodal pain management in veterinary medicine: The physiology basis of pharmacologic therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2008, 38: 1173-1186.

27. Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician*; 2005, 8: 277-290.

28. Muir WW, Woolf CJ. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc*; 2001, 219(10): 1346-1356.

29. Woolf CJ, Ma Q (2007). Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron*. 55: 353-364.

30. Caterina MJ, Rosen TA, Tominaga M, Brake AJ, Julius D. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. *Nature*; 1999, 398: 436-441.

31. Wang H, Woolf CJ. Pain TRPs. *Neuron*; 2005, 46: 9-12.

32. Hall JE. Sensaciones somáticas: II. Sensaciones de dolor, cefalea térmica. En: Guyton AC, Hall JE (eds): *Tratado de fisiología médica*. 10ª edición. McGraw Hill. México; 2001: 669-682.

33. Cummins TR, Sheets PL, Waxman SG. The roles of sodium channels in nociception: implications for mechanisms of pain. *Pain*; 2007, 131: 243-257.

34. Winter J, Bevan S, Campbell EA. Capsaicin and pain mechanism. *Br J Anaesth*; 1995, 75: 157-168.

35. Brown DC, Iadarola MJ, Perkowski SZ, Erin H, Shofer F, Laszlo KJ, Olah Z, Mannes AJ. Physiologic and antinociceptive effects of intrathecal resiniferatoxin in a canine bone cancer model. *Anesthesiology*; 2005, 103(5): 1052-1059.

36. Hollingshead KW. Analgesia. En: McKelvey D, Hollingshead KW (eds): *Veterinary anesthesia and analgesia*. 3ra edición. Mosby. USA; 2003: 315-349.

37. Lemke KA, Dawson SD. Local and regional anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2000, 30(4): 839-857.

38. Piccioni F, Langer M, Fumagalli L, Haeusler E, Conti B, Previtali P. Thoracic paravertebral anaesthesia for awake video-assisted thoracoscopic surgery daily. *Anaesthesia*; 2010, 65: 1221-1224.

39. Glowaski MM. Analgesia in critical care. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2002, 32: 1127-1144.

40. Mathews KA, Dyson DH. Analgesia and chemical restraint for the emergent patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2005, 35: 481-515.

41. Almeida RM, Escobar A, Maguilnik S. Comparison of analgesia by lidocaine, lidocaine-morphine or lidocaine-tramadol delivered epidurally in dogs following orchiectomy. *Vet Anaesth Analg*; 2010, 37: 542-549.

42. Vesal N, Cribb PH, Frketic M. Postoperative analgesic and cardiopulmonary effects in dogs of oxymorphone administered epidurally and intramuscularly, and medetomidine administered epidurally: a comparative clinical study. *Vet Surg*; 1996, 25: 361-369.

43. Willis WD. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev*; 2007, 55: 297-313.

44. Inturrisi CE. Clinical pharmacology of opioides for pain. *Clin J Pain*; 2007, 18: 3-13.

45. Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. *Annu Rev Biochem*; 2004, 73(1): 953-990.

46. Torske KE, Dyson DH. Epidural analgesia and anesthesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2000, 30(4): 859-874.

47. Pascoe PJ, Dyson DH. Analgesia after lateral thoracotomy in dogs: epidural morphine vs. intercostals bupivacaine. *Vet Surg*; 1993, 22: 141-147.

48. Troncy E, Junot S, Keroack S, Sammut V, Pibarot P, Genevois JP, Cuvellez S. Results of preemptive epidural administration of morphine with or without bupivacaine in dogs and cats undergoing surgery: 265 cases (1997-1999). *J Am Vet Med Assoc*; 2002, 221: 666-672.

49. Kim JY, Kim KB, Shin CS, Ha SH, Kim MK, Lee JS. The effect of intrathecal fentanyl on cerebral state index-guided sedation during spinal anaesthesia. *Anaesthesia*; 2009, 64: 1307-1311.

50. Almeida TF, Fantoni DT, Mastrocinque S, Tatarunas AC, Imagawa VH. Epidural anesthesia with bupivacaine, bupivacaine and fentanyl, or bupivacaine and sufentanil during intravenous administration of propofol for ovariohysterectomy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 2007, 230: 45-51.

51. Hansen BD. Epidural catheter analgesia in dogs and cats: technique and review of 182 cases (1991-1999). *J Vet Emerg Crit Care*; 2001, 11(2): 95-103.

52. Swalander DB, Crowe DT, Hittenmiller DH, Jahn PJ. Complicated associated with the use of indwelling epidural catheter in dogs: 81 cases (1996-1999). *J Am Vet Med Assoc*; 2000, 216(3): 368-370.

53. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia. *JAMA*; 2003, 290: 2455-2463.

54. Burke D, Wildsmith JA. Severe vaso-vagal attack during regional anaesthesia for caesarean section. *Br J Anaesth*; 2000, 84: 823-824.

55. Khavandi A, Gatward JJ, Whitaker J, Walker P. Case report: Myocardial infarction associated with the administration of intravenous ephedrine and metaraminol for spinal-induced hypotension. *Anaesthesia*; 2009, 64: 563-566.

56. Papich MG. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2008, 38(6): 1243-1266.

57. Lascelles BDX, Court MH, Hardie EM, Robertson SA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Vet Anaesth Analg*; 2007, 34(4): 228-250.

58. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med*; 1999, 340: 1888-1899.

59. Ko JC, Miyabiyashi T, Mandsager RE, Heaton-Jones TG, Mauragis DF. Renal effects of carprofen administered to healthy dogs anesthetized with propofol and isoflurane. *J Am Vet Med Assoc*; 2000, 217(3): 346-349.

60. Bergmann HM, Nolte IJ, Kramer S. Effects of preoperative administration of carprofen on renal function and hemostasis in dogs undergoing surgery for fracture repair. *Am J Vet Res*; 2005, 66: 1356-1363.

61. Frendin JH, Boström IM, Kampa N, Eksell P, Häggström JU, Nyman GC. Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *Am J Vet Res*; 2006, 67(12): 1967-1973.

62. Valverde A. Epidural analgesia and anesthesia in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2008, 38(6): 1205-1230.

63. Quandt JE, Lee JA. Analgesia and constant rate infusions. En Silverstein DC, Hopper K (eds). *Small animal critical care medicine*. Elsevier Saunders. Philadelphia, USA; 2009: 710-716.

64. Pascoe PJ. Opioids analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2000, 30(4): 757-772.

65. Muir WW, Wiese AJ, March PA. 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, 64: 1155-1160.

66. Tracey I, Patrick WM. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*; 2007, 55(2): 377-391.

67. Desmeules JA, Piguet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol*; 1996, 41: 7-12.

68. Duke T, Cox AM, Remedios AM, Cribb PH. The cardiopulmonary effects of placing fentanyl or medetomidine in the lumbosacral space of isoflurane-anesthetized cats. *Vet Surg*; 1994, 23(2): 149-155.

69. Velazquez KT, Mohammad H, Sweitzer SM. Protein kinase C in pain: involvement of multiple isoforms. *Pharmacol Res*; 2007, 55: 578-589.

70. Nicol GD, Vasko MR. Unraveling the story of NGF-mediated sensitization of nociceptive sensory neurons: ON or OFF the Trks? *Mol Interv*; 2007, 7: 26-41.

71. Nagy I, Maggi CA, Dray A, Woolf CJ, Urban L. The role of neurokinin and N-methyl-D-aspartate receptors in synaptic transmission from capsaicin sensitive primary afferents in the rat spinal cord in vitro. *Neuroscience*; 1993, 52(4): 1029-1037.

72. Verri WA, Cunha TM, Parada CA. Hypernociceptive role of cytokines and chemokines: Targets for analgesic drug development? *Pharmacol Ther*; 2006, 112: 116-138.

73. Doing PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J*; 2000, 41(4): 296-300.

74. Nell T, Bergman J, Hoeijmakers M, Van Laar P, Horspool LJ. Comparison of vedaprofen and meloxicam in dogs with musculoskeletal pain and inflammation. *J Small Anim Pract*; 2002, 43(5): 208-212.

75. Peterson KD, Keefe TJ. Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 2004, 225(7): 1056-1060.

76. Budsberg SC, Cross AR, Quandt JE, Pablo LS, Runk AR. Evaluation of intravenous administration of meloxicam for perioperative pain management following stifle joint surgery in dogs. *Am J Vet Res*; 2002, 63(11): 1557-1563.

77. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain follow surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*; 1997, 41: 1124-1132

78. Galinski M, Dolveck F, Combes X, Limoges V, Smail N, Pommier V, Templier F, Catineau J, Lapostolle F, Adnet F. Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption. *Am J Emerg Med*; 2007, 25: 385-390.

79. Malchow RJ, Black IH. The evolution of pain management in the critically ill trauma patient: emerging concepts from global war on terrorism. *Crit Care Med*; 2008, 36: 345-357.

80. Svetcic GM, Gentilini AM, Eichenberger UM, Luginbühl M, Curatolo M. Combinations of morphine with ketamine for patient-controlled analgesia: a new optimization method. *Anesthesiology*; 2003, 98(5): 1195-1205.

81. Pascoe PJ, Ilkiw JE, Craig C. The effects of ketamine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in cats. *Vet Anaesth Analg*; 2007, 34: 31-39.

82. Slingsby LS, Waterman-Pearson AE. The post-operative

analgesic effects of ketamine after canine ovariohysterectomy-a comparison between pre- or post-operative administration. *Res Vet Sci*; 2000, 69: 147-152.

83. Wagner AE, Walton JA, Hellyer PW, Gaynor JS, Khursheed RM. Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 2002, 221: 72-75.

84. Mathews KA. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 2008, 38(6): 1365-1414.

85. Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, Bramwell S, Corradini L, England S, Winks J, Kinloch RA, Hendrich J, Dolphin AC, Webb T, Williams D. Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 2006, 103(46): 17537-17542.

86. Hayashida K, DeGoes S, Curry R, Eisenach JC. Gabapentin activates spinal noradrenergic activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after surgery. *Anesthesiology*; 2007, 106(3): 557-562.

87. Huot MP, Chouinard P, Girard F, Ruel M, Lafontaine ER, Ferraro P. Gabapentin does not reduce post-thoracotomy shoulder pain: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Can J Anaesth*; 2008, 55(6): 337-343.

88. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A. Interleukin-1beta-mediated induction of Cox-2 in the CSN contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*; 2001, 410: 471-475.