

MANEJO DEL DOLOR EN EL PACIENTE CON TRAUMA

*Dr. en C. Eduardo Gutiérrez Blanco, **Dr. Carlos M. Acevedo Arcique, *Dr. Armando Aguilar Caballero,
*Dr. Antonio Ortega Pacheco



Fotografía: pixabay.com

* Departamento de Salud Animal y Medicina Preventiva. ** Hospital Veterinario para perros y gatos. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma de Yucatán.
E-mail: gublan@uady.mx

Introducción

El dolor se define actualmente como una *percepción* sensorial y emocional no placentera, con un *presente* o potencial daño nervioso o tisular, que se mide en función de la magnitud de ese *probable perjuicio*. Los pacientes con trauma tienen una combinación de efectos sumados de daño tisular, respuesta neuroendocrina, hemorragia e inflamación. Todos estos tienen la capacidad de activar las vías del dolor el cual tiene un papel primordial en la alteración de la homeostasis en el paciente con trauma. Así, el manejo del dolor resulta *indispensable* para disminuir sus efectos deletéreos en el organismo, los cuales pueden incrementar la tasa de morbi-mortalidad en el paciente traumatizado.

LA FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR

Receptores y estímulos Nociceptivos

La nocicepción es la recepción de señales que resultan de la activación de los nociceptores, los cuales son receptores que detectan el daño tisular (estímulo nociceptivo o nocioso). Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres, ampliamente distribuidas en la piel y tejidos profundos.

Actualmente se conoce la presencia de un nuevo tipo llamado nociceptor silencioso, el cual mantiene un umbral alto de activación. Sin embargo, bajo la liberación de mediadores de la inflamación este umbral disminuye, conduciéndose entonces el estímulo doloroso. La presencia de estos receptores silenciosos es uno de los mecanismos por los cuales la inflamación produce hiperalgesia.

Vías aferentes sensitivas a la médula espinal

Una vez que las fibras nociceptivas aferentes se activan, el ingreso sensorial a la médula espinal depende del paso de la información nociceptiva a través de la activación de las fibras sensoriales A y C principalmente.

La activación de las fibras A- δ (mielinizadas) se asocia con el dolor agudo, filoso, tipo pinchazo y son de alta conducción (5 a 30 m/seg). Las fibras de lenta conducción (0.5 – 2 m/seg), son las fibras C no mielinizadas y se asocian al dolor lento tipo quemada. Ambos tipos de fibras nociceptivas *inervan* la piel (dolor superficial) y las estructuras somáticas o viscerales profundas (dolor profundo). Estas fibras, llevan la información nociceptiva a la médula espinal (M.E.) a través de la raíz dorsal, ganglio dorsal y de éste, directamente a las astas dorsales de la M.E.

Para el caso de los estímulos *sensitivos* viscerales, estos viajan a través de las fibras simpáticas aferentes, las cuales llegan a las astas ventrales de la M.E. Estas vías están menos especializadas en la conducción de impulsos dolorosos, y esa es la causa principal por la que la percepción del dolor visceral es poco específico y muy difuso.

La *sensibilización* periférica.

Como se ha mencionado con anterioridad, la presencia y activación de los receptores silenciosos por condiciones cambiantes en el área cercana a las terminaciones nerviosas libres, es un ejemplo de cómo puede cambiar la sensibilidad de los receptores a los estímulos, sobre todo *al bajar* su umbral de excitación.

De manera similar, muchos mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y leucotrienos (*conocidos como sensibilizadores de nociceptores*) entre otros, pueden bajar el umbral de los receptores nociceptivos. Otros mediadores como la bradikina, serotonina, iones de K⁺ y ATP, liberados directamente por las células dañadas actúan como *activadores de los nociceptores*.

Las terminaciones nerviosas libres también pueden liberar sustancia P, de esta forma *contribuyen* a la vasodilatación y degranulación de las células cebadas.

Todos los eventos anteriores son importantes en la generación de la hiperalgesia y de la *alodinia*.

Modulación en el asta dorsal de la médula espinal (la sensibilización central)

La parte sensitiva de la médula espinal corresponde a las astas dorsales, aunque en la actualidad, lo que realmente sucede ahí es tema de debate. Ahí se establecen las sinapsis correspondientes entre la fibra sensitiva y los núcleos grises que conforman la parte sensitiva de la M.E. De estos núcleos grises, las *láminas I y II* (*sustancia gelatinosa*) son los encargados del relevo de la información sensitiva. La sinapsis con la lámina I, es la encargada de recibir los estímulos dolorosos de alta intensidad transmitidos por las fibras A- δ . Por su parte, la lámina II o sustancia gelatinosa hace sinapsis con las fibras sensitivas tipo C.

Se ha establecido que existe una población importante de neuronas de segundo orden que están especializadas en la nocicepción; asimismo, un pequeño grupo recibe impulsos de aferentes primario, conduciendo estímulos nociceptivos y no-nociceptivos como los táctiles. Este último pequeño grupo es conocido como neuronas de rango dinámico amplio o neuronas RDA. Estas neuronas responden a una tasa de *resolución* lenta a aquellos estímulos táctiles, pero responden a una tasa muy alta (gran frecuencia) cuando existe una estimulación nociceptiva. Estas neuronas, asimismo, reciben información tanto de estructuras somáticas como viscerales, característica conocida como subyacente del fenómeno de dolor referido.



Fotografía: www.animalia.es

La facilitación del dolor o "wind up". Las neuronas RDA son las más importantes en la expresión de la facilitación o amplificación del dolor. El *"wind up"* ocurre cuando principalmente las fibras C, conducen una descarga de alta frecuencia de potenciales de acción en las terminales aferentes primarias; ello estimula la liberación de cantidades incrementadas de glutamato, la cual también se asocia con la liberación de la sustancia *P* y del factor neurotrópico cerebral. La exposición constante del *glutamato* en la hendidura sináptica activa a los receptores NMDA o N-Metil-D-Aspartato en la membrana postsináptica, los cuales generalmente se encuentran inactivos, (excepto bajo condiciones de una persistente despolarización de membrana). Estos receptores de glutamato se asocian con el influjo de iones Ca^{++} sobre la membrana postsináptica, conduciendo a una serie de cascadas intracelulares que terminan incrementando la sensibilidad de la membrana a las subsecuentes estimulaciones.

Los estímulos intensos térmicos y mecánicos incrementan sustancialmente la liberación de glutamato y *de la sustancia P*, estos estimulan a su vez a los receptores metabotrópicos de glutamato (*RmGlu*) y *facilitan e incrementan* el influjo de calcio intracelular. Estos estímulos son los responsables de la remoción del magnesio que bloquea a los receptores NMDA, lo que conlleva a la generación de una más grande y duradera respuesta despolarizante postsináptica (> de 10 seg.); así, el dolor permanece por tiempo prolongado, aún después de que el estímulo doloroso desapareció.

La vías aferentes nociceptivas

Se ha reconocido al haz *espinocervicotalámico* como aquel capaz de conducir la información relativa al dolor superficial y táctil en animales carnívoros. Este haz hace sinapsis con el *núcleo lateral cervical* a nivel de C1 y C2 en la M.E., para posteriormente dirigirse al tálamo, atravesando todo el tallo encefálico. Algunas fibras colaterales terminarán en la formación reticular y las que se proyectan directamente al tálamo, acabarán en la corteza cerebral somato-sensorial. La vía *espinocervicotalámica* se encarga preferentemente de llevar la estimulación de tacto y dolor superficial o somático de una manera *discriminadora*, esto es, la localización del estímulo nociceptivo puede ser fácilmente determinada con exactitud.

Por su parte, los estímulos *viscerales y de dolor profundo* son conducidos por el haz *espinorreticular*. Muchas proyecciones ascendentes de este haz terminan en la formación reticular y muy pocas en el tálamo. Aquellas que terminan en la formación reticular, pueden ser las causantes de las respuestas autonómicas asociadas al dolor.

El sistema trigeminal

En el caso de la cabeza, la información sensitiva es llevada principalmente por el nervio trigémino. Las fibras aferentes entran al puente y de ahí viajan caudales a la superficie lateral del bulbo. Una columna nuclear se extiende medial al tracto espinal, a través de todo lo largo. En su parte rostral en el puente, este grupo de cuerpos celulares compone el *núcleo sensorial pontino*, mas caudalmente la columna es denominada el *núcleo espinal de V*. Ambos núcleos contienen el soma de las neuronas de segundo orden en este sistema. El núcleo sensorial pontino es el encargado de recibir la estimulación táctil y propioceptiva; mientras que la parte rostral del núcleo espinal de V, proyecta sus fibras al cerebelo. Sin embargo, la mayoría de las fibras que llegan al núcleo espinal de V, se encargan de la nocicepción; muchas de estas terminan en la formación reticular, afectando las respuestas autónomas.



La percepción consciente del dolor

El tálamo es considerado el principal ganglio sensitivo del sistema nervioso central. Se le considera como la puerta de entrada a la conciencia, al proyectar sus fibras directamente a la corteza cerebral somato-sensorial. De esta forma, aquellos estímulos conducidos por el haz espinocervicotalámico se harán conscientes

de una manera más precisa al llevar estímulos cuyo origen es determinado con precisión. Por otra parte, la estimulación de dolor profundo y visceral, conducida por el haz *espinorreticular* llega a la corteza cerebral sensorial mediante proyecciones difusas de la formación reticular. La estimulación de estas vías aferentes activan al sistema límbico, generándose respuestas emocionales y conductuales asociadas al dolor.

Es precisamente la característica difusa en el ingreso sensorial que acompaña a los estímulos de dolor profundo y viscerales, la que evita que haya una somatotopía específica. Así, el ingreso consciente de este tipo de estímulos es pobremente *definido* en su localización; de esta forma el animal siente dolor y excitación, pero no puede localizar con exactitud la fuente del mismo.

Para el caso de la cabeza, aquellas fibras que llevan los impulsos sensitivos hacia la conciencia cruzan la línea media del bulbo difusamente y se unen contralateralmente al haz espinotalámico, adyacente al lemnisco medial. Este haz se proyecta al tálamo y de ahí a la corteza cerebral somato-sensorial.

La corteza cerebral somato-sensorial, límbica, la amígdala, el cuerpo cerúleo y el hipotálamo -principalmente-, desarrollan respuestas conductuales, conscientes y autonómicas como resultado del estímulo doloroso.

El dolor *lastima*, y esto es porque todas las vías nociceptivas hacen conexiones con el sistema límbico, el cual le asigna un valor emocional al dolor.

EL RECONOCIMIENTO DEL DOLOR (SUFRIMIENTO NEURO-ENDOCRINO)

El reconocimiento del dolor transquirúrgico necesita de la *vigilancia y monitorización del paciente*. Los signos más evidentes de inicio son:

- Incremento de la presión arterial.
- Incremento de la frecuencia cardíaca.
- Incremento de la frecuencia respiratoria.
- Incremento del tono muscular - movimiento.

Presión arterial. La presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) "normal" en el perro y gato está entre los rangos de 100-130, 60-90, 80-100 mm/Hg respectivamente. Considerando estos valores, se puede pensar que una elevación, por ejemplo en la PAS,

de 100 a 130 mm/Hg durante el estímulo quirúrgico, puede considerarse normal, pues se encuentra en los rangos "normales". Sin embargo, el incremento del valor de 100 a 130 equivale a una elevación del 30 %, y que coincidió con el estímulo quirúrgico. *Elevaciones bruscas por arriba del 20%* pueden considerarse ya como estímulo doloroso. *El incremento en la presión arterial es el signo de dolor que se observa de manera inicial.*

Es interesante comentar que la presión arterial puede elevarse no sólo por dolor; otros factores son la hipercapnia, planos anestésicos ligeros aún sin estímulo doloroso, el uso de anestésicos disociativos como la ketamina y agonistas alfa 2 adrenérgicos como la dexmedetomidina. *Sin embargo, en estos casos la elevación NO coincide con el estímulo quirúrgico. La presión arterial puede ser baja en el paciente en shock, aunque persista el estímulo doloroso.*



Frecuencia cardíaca. De igual forma que con la presión arterial, elevaciones bruscas superiores al 20 % de la frecuencia cardíaca y que coincidan con el estímulo quirúrgico, podrán considerarse como signo de dolor. Entre otras causas de incremento de la frecuencia cardíaca se encuentran la hipovolemia, hipotensión, anestésicos como la ketamina, hipoxemia e hipercapnia entre otros. La hipotensión en el paciente crítico puede desencadenar taquicardias importantes y también enmascarar el efecto del dolor sobre la frecuencia cardíaca.

Frecuencia respiratoria. El incremento de la frecuencia respiratoria es un signo que por sí sólo no es concluyente, pues muchos factores asociados a la anestesia pueden enmascarar la respuesta respiratoria. Los sedativos agonistas alfa-2 adrenérgicos, los opioides y la misma anestesia por inhalación deprimen la respiración; *no obstante*, bajo niveles de anestesia ligeros *o cuando se*

utilizan anestésicos fijos como la ketamina, tiletamina-zolazepam, pentobarbital, la frecuencia respiratoria se incrementa como resultado del estímulo quirúrgico cuando la analgesia es insuficiente.

La frecuencia respiratoria, asimismo, puede incrementarse en casos de hipoxia e hipercapnia y en la acidosis, principalmente, pero también ante el estímulo doloroso en el paciente traumatizado.

Tono muscular. El movimiento y la vocalización son signos tardíos, *muy tardíos* de un plano anestésico insuficiente. Cuando es evidente el aumento del tono muscular, ya se han elevado con anterioridad la presión arterial y/o la frecuencia cardíaca. *El paciente ya ha respondido neurovegetativamente al dolor, pero ha sido incapaz de manifestarlo somáticamente.* El incremento del tono muscular siempre se correlaciona con niveles ligeros de anestesia general; aunque la insuficiente premedicación con agonistas alfa-2 adrenérgicos y/o benzodiacepinas en la anestesia con ketamina, también puede provocarla.



OPCIONES

Anti-inflamatorios no esteroideos

Se ha demostrado que el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE's) después del trauma, *no disminuye el efecto de los mediadores del dolor que ya han sido liberados* (Prostaglandinas) si bien previenen la liberación de otros más. Por otra parte, su uso es controvertido dado que bloquean también a la PG-E1 renal, la cual actúa como vasodilatadora en casos de hipotensión y disminución del flujo sanguíneo hacia el riñón. La hipotensión (PAS <80 mm/Hg, PAD <40 mm/Hg, PAM < 60 mm/Hg), puede producir isquemia renal si se han administrado AINE's previamente. *El estómago también ve reducido su aporte*

sanguíneo en casos de hipotensión, por lo que el uso de AINES poco selectivos para la COX-2 puede exacerbar aún más la posibilidad de generación de gastritis y úlceras gástricas. Firocoxib (Coxib's), meloxicam y carprofeno, respectivamente, son los AINES con menor potencial de daño en perros.

La Neuroleptoanalgesia

Esta resulta de la combinación de un tranquilizante-sedante con un opioide. *Los opioides agonistas puros de los receptores μ son los mejores analgésicos transquirúrgicos y también los indicados para el manejo del dolor en el paciente crítico con trauma*. Previenen la liberación de la sustancia P en la médula espinal, lo que previene la sensibilización en la médula espinal. *En el caso de los gatos*, se ha demostrado que la buprenorfina genera analgesia de similar calidad a la morfina y es importante administrarla al menos 30 minutos antes del estímulo nociceptivo.



Fotografía: pixabay.com

Opioides transquirúrgicos

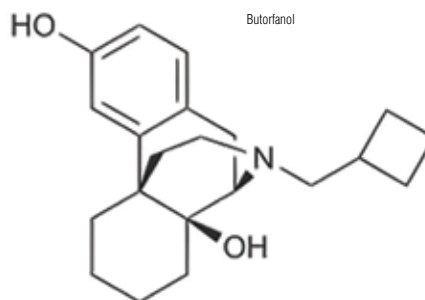
El dolor agudo transquirúrgico *sólo puede ser tratado con opioides*, a menos que se realicen bloqueos con anestésicos locales. Los opioides a utilizar de preferencia deben tener un inicio de acción corto y un rápido aclaramiento, de forma tal que no se acumulen.

El *fentanilo* a dosis de 5 $\mu\text{g/kg}$ IV produce una profunda analgesia en *dos a cinco* minutos después de su administración y de 20 a 30 minutos de duración. Infusiones de 8 a 12 $\mu\text{g/kg/hr}$ mantienen la analgesia por el tiempo necesario. *En gatos se recomienda reducir la*

dosis a una tercera parte. El fentanilo es 100 veces más potente que la morfina.

El *remifentanilo* a dosis de carga de 2 $\mu\text{g/kg}$ IV e infusión de 0.1 $\mu\text{g/kg/min}$, produce una analgesia de buena calidad, tiene aproximadamente el 25 % de la potencia del fentanilo, es de acción ultracorta y no produce analgesia residual, a diferencia del fentanilo; esto es, al cesar la infusión, la analgesia desaparece.

Los opioides agonistas-antagonistas como el *butorfanol* y la *nalbufina* tienen muy débiles acciones analgésicas y *NO* son opción para el manejo del dolor agudo transquirúrgico.



Es importante recalcar que estos fármacos no están exentos de efectos secundarios y hay que prevenirse de ellos. Entre estos se encuentran la bradicardia, la cual responde a atropina, depresión respiratoria, atonía vesical e incremento del peristaltismo, entre otros.

Dentro de las ventajas en el uso de estos analgésicos está el hecho de que permiten controlar el dolor agudo, tienen rápido aclaramiento (remifentanilo), hay posibilidad de antagonizar sus efectos en caso de excesiva depresión con fármacos como la Naloxona y el Nalmefene, o de hacer un antagonismo parcial al utilizar Butorfanol o Nalbufina.

Entre las desventajas de este grupo de fármacos se enlistan sus efectos secundarios ya mencionados, además de que pertenecen al grupo I de medicamentos controlados, de manera tal que se necesita autorización de la *SS (Secretaría de Salud)* para poder prescribirlos.

Opioides en gatos. Se ha descrito la “manía” de los gatos al recibir opioides, esto se traduce en excitabilidad y euforia, sobre todo cuando se utilizan a las dosis indicadas en los perros. *La buprenorfina ha demostrado similar y/o mejor analgesia que los agonistas μ puros en el gato*. El periodo de latencia es de 20 a 40 minutos para

la máxima analgesia, pudiendo administrarse incluso por la vía mucosa oral, si bien la absorción no es mejor que las rutas tradicionales. La dosis recomendada es de 20 µg/kg vía IM, IV, transmucosa-oral o epidural.

Los Agonistas alfa-2 adrenérgicos

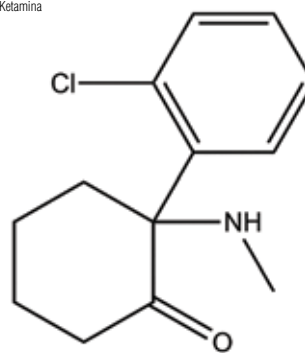
De este grupo de sedantes, el que mejor propiedades analgésicas tiene es la dexmedetomidina. Dosis de carga de 3 µg/kg y 3 µg/kg/hr en infusión constante en perros, reducen significativamente la concentración alveolar mínima (CAM) de isoflurano en un 40-50 %. Las dosis de carga producen *hipertensión y bradicardia* refleja que NO debe tratarse con atropina. Una ventaja interesante de este fármaco es que puede antagonizarse con atipamezole. La analgesia producida por la dexmedetomidina es de buena calidad, pero no es comparable con la generada por los opioides, por lo que deberá de complementarse. Los agonistas alfa 2 adrenérgicos *están contraindicados en el paciente con trauma que no está hemodinámicamente estable*.

Otras opciones por infusión constante

La Lidocaína. Esta ha sido efectiva para deducir la CAM de los anestésicos inhalados a dosis de 50 y 100 µg/kg/min. A esta última dosis se reduce la CAM en un 20-30 %, pero se relaciona con náuseas y vómitos eventuales en la recuperación, por lo que deberá discontinuarse al menos media hora antes de finalizar la cirugía. La lidocaína tiene muchas ventajas: efecto analgésico, disminuye el consumo de anestésicos inhalados, efecto anti-inflamatorio y promotor de la motilidad intestinal, entre otros. *En el paciente con trauma de tórax y miocarditis traumática, ayuda al control de los complejos ventriculares prematuros y su posible conversión a taquicardia ventricular.* La dosis de carga es de 2 mg/kg lento (dos minutos). Las dosis se recomiendan exclusivamente en perros. Se desaconseja su uso en gatos, ya que en ellos se presentan más efectos secundarios.

La Ketamina. La ketamina ha sido efectiva para reducir la CAM de anestésicos inhalatorios a dosis de 40 µg/kg/min. Previenen el "wind up" o sumación-amplificación de la señal dolorosa en el sistema nervioso central, al actuar como antagonista de los receptores NMDA. La dosis de carga es de 1 a 2 mg/kg IV lento, favoreciendo la inotropía positiva en el corazón, si bien a estas dosis no se modifica la presión arterial.

Ketamina



Combo FLK. Es una combinación por infusión constante de Fentanilo-Lidocaína-Ketamina. Esta potente combinación puede reducir la CAM en un 70 %, genera analgesia multimodal, pues cada componente ejerce efecto analgésico por distintos mecanismos. Puede prepararse en una solución de 500 ml, a la cual se le agregan 1.2 ml de ketamina al 10 % más 7.5 ml (mililitros) de lidocaína al 2 % y 10 ml de fentanilo (50 µg/mL). Se administra a razón de 10 ml/kg/hr en perros.

Técnicas de analgesia local y regional

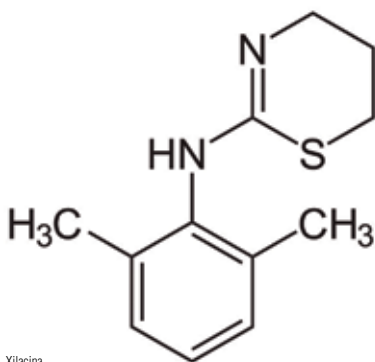
Se escapa del objetivo de este trabajo analizar y describir las técnicas de analgesia local y loco-regional, *empero*, se harán algunas puntualizaciones importantes. *De primera instancia, el paciente crítico con trauma siempre se beneficiará de los bloqueos nerviosos locales y/o regionales, pues con una dosis baja de anestésicos locales puede producirse insensibilización de un área corporal específica, donde podría estar el origen del estímulo doloroso.* En la medida de lo posible deberán utilizarse estas técnicas, pues además de disminuir o bloquear la percepción dolorosa, también bajarán los requerimientos de los anestésicos generales a emplear. Si bien el efecto de los anestésicos locales -como la lidocaína- es corto (45-60 minutos), puede administrarse por infusión continua a través de bombas elastoméricas o bombas de infusión programables. Otros anestésicos locales como la bupivacaína, con mayor tiempo de duración analgésica (hasta seis horas) pueden utilizarse también.

Es indispensable comentar que los anestésicos locales bloquean las fibras motoras y también las fibras simpáticas, por lo que al utilizarse por vía epidural pueden exacerbar los estados hipotensivos en el paciente crítico con trauma.

La analgesia epidural

Opioides epidurales. Los receptores opioides se encuentran en la médula espinal: Mu, Kappa, Delta, y la analgesia se relaciona principalmente con los dos primeros receptores. Al estimularse bloquean la liberación de neurotransmisores nociceptivos (Sustancia P) a partir de las fibras A-delta y C. La morfina administrada vía epidural (0.1 mg/kg) al ser más hidrófila que liposoluble, difunde cranealmente al diluirse en el líquido cefalorraquídeo produciendo incluso analgesia torácica con duración de 18 a 24 horas. Si estuviese contraindicada la morfina por sus efectos secundarios, es posible utilizar otros opioides hidrosolubles como la buprenorfina (agonista parcial μ) menos potente, el fentanilo (con duración máxima de 4 horas) y el tramadol (no considerado totalmente como opioide, pero con un agonismo μ 100 veces inferior a la morfina).

Agonistas Alfa-2 adrenérgicos epidurales. La estimulación de los receptores alfa 2 en la médula espinal produce anestesia-analgésia (xilazina) o sólo analgesia (dexmedetomidina). Si bien son administrados por la vía epidural, se observa una absorción sistémica importante, similar a la absorción intramuscular. *De esta forma se observarán efectos sistémicos dosis-dependientes, como los clásicos cardiovasculares (bradicardia, hipertensión) y la sedación.* Se puede observar bloqueo motor con la xilazina epidural, la cual es dosis-dependiente.



Xilazina

La xilazina a dosis de 0.25 a 0.5 mg/kg vía epidural produce hasta **ocho** horas de analgesia post-quirúrgica, por debajo de la cicatriz umbilical. Por su parte, la dexmedetomidina a 2.5 μ g/kg produce analgesia hasta por **seis** horas, con menores efectos cardiovasculares.

Si bien las dosis a administrar por vía epidural son menores que las indicadas por la vía intramuscular,

siempre habrá absorción sistémica y deberán anteponerse las ventajas a las desventajas de su uso en el paciente crítico con trauma.

Conclusiones

- El dolor transquirúrgico no es diagnosticado rutinariamente en **medicina veterinaria**,
- Es necesaria la monitorización del paciente,
- Los pacientes se benefician de la terapia multimodal analgésica por infusión constante y/o por bloqueos locales y loco-regionales para complementar la anestesia inyectada o inhalatoria.

Referencias

- Covey-Crump G., Murison P. (2008). Fentanyl or midazolam for co-induction of anesthesia with propofol in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 35, 463-472.
- Gaynor JS, Muir WW (2009). *Handbook of Veterinary Pain Management*. 2nd edition. Mosby Elsevier. China.
- Gutiérrez-Blanco E.; Navarrete-Jiménez, A.; Valverde, A.; Sauri-Arceo, C.; Ortega-Pacheco, A. (2006). Analgesic and Systemic effects of two epidural doses of ketamine with or without epinephrine in dogs. *Proceedings: 9th World Congress of Veterinary Anaesthesia*. Santos Brazil.
- Gutiérrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibanovichi-Camarillo JA, Sauri-Arceo CH, Bolio-González ME, Acevedo-Arcique CM, Marín-Cano G, Steagall PV (2013). Evaluation of the isoflurane-sparing effects of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine during ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg* 40, 599-609
- Gutiérrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibanovichi-Camarillo JA, Sauri-Arceo CH, Bolio-González ME, Acevedo-Arcique C.; Marín-Cano G, Steagall P. (2014). Postoperative analgesics effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine-dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. May;42(3):309-18. Doi: 10.1111/vaa.12215.
- Gutiérrez-Blanco E, Sumano- López H, Ocampo-Comberos L, Gutiérrez-Olvera L (2015). Neuroleptoanalgesia. En: *Farmacología Veterinaria 4ª edición*. Sumano LH, Ocampo CL, Gutiérrez OL editores. Editorial Aranda. México.
- Grimm KA, Lamont LA, Tranquili WJ, Greene SA, Robertson SA (2015). *Veterinary Anesthesia and Analgesia*. The fifth edition of Lumb and Jones. 5th edition. Willey-Blackwell. India.
- Hellyer, P.W.; Gaynor, J.S. (1998). Acute post-surgical pain in dogs and cats. *Compendium on continuing education*. 20. (2): 140-153.
- Hellyer, P.W.; Robertson S.A.; Fails A.D. (2007). Pain and Its Management. In *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Thurmon, J.C.; Tranquili, W.J.; Benson, G.J. Editors. 4 ta ed. Blackwell Publishing. Cap 3: 31-57.
- Ivani G., Vercenillo C., Tonetti F. (2003). Ketamine: a new look to an old drug. *Minerva Anesthesiology*. 69(5):468-71.

- Ko J (2013). Small Animal Anaesthesia and Pain Management. Manson Publishing. Hong Kong.
- Lin G., Robben J.H., Murrel J.C., Aspegren J., McKusick B.C., Hellebrekers L.J. (2008). Dexmedetomidine constant rate infusion for 24 hours during and after propofol or isoflurane anaesthesia in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 35, 141-153.
- McDougall L.M., Hethey J.A., Livingston A., Clark C., Shmon C., Duke-Novakowsky T. (2009). Antinociceptive, cardiopulmonary, and sedative effects of five intravenous infusion rates of lidocaine in conscious dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 36, 512-522.
- Mata J., Cornett P.M., Mlyares R.L., Abe K., Sahlbzada N., Ahern G.P. (2008). General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. *PNAS*. 105 (25): 8784-89.
- Matsubara L.M., Oliva V.N.L.S., Gabas D., Oliveira G.C.V., Cassetari M.L. (2009). Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 36, 407-413.
- Muir W.W 3rd, Wiese A.J., March P.A. (2003). Effects of morphine, ketamine and morphine-lidocaine-ketamine drug combination on minimum alveolar concentration in dogs anesthetized with isoflurane. *American Journal of Veterinary Research*. 64(9):1155-60.
- Murrel J., Hellebrekers L. (2005). Medetomidine and dexmedetomidine: a review of cardiovascular effects and antinociceptive properties in the dog. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 32, 117-127.
- Pascoe P. (2000). Opioid analgesics. *Veterinary Clinic of North America Small Animal Practice*. 30, 757-782.
- Pascoe P.J., Raekallio M., Kuusela E., McKusick B., Granholm M. (2006). Changes in the MAC of isoflurane and some cardiopulmonary measurements during three continuous infusion rates of dexmedetomidine in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 33, 97-103.
- Pozzi A., Muir III W., Traverso F. (2006). Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 228(1): 53-60.
- Pypendop B.H., Solano A., Boscan P., Ilkiw J.E. (2007). Characteristics of the relationship between plasma ketamine concentration and its effect on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 34, 209-212.
- Sano T., Nishimura R., Kanazawa H., Igarashi E., Nagata Y., Mochizuki N., Sasaki N. (2006). Pharmacokinetics of fentanyl after single intravenous injection and constant rate infusion in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 33, 266-273.
- Uilenreef J.J., Murrel J.C., McKusick B., Hellebrekers L.J. (2008). Dexmedetomidine continuous rate infusion during isoflurane anaesthesia in canine surgical patients. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 35, 1-12.
- Valtolina, C., Robben J.H., Uilenreef J., Murrel J.C., Aspegren J., McKusick J., Hellebrekers L. (2009). Clinical evaluation of the efficacy and safety of a constant rate infusion of dexmedetomidine for postoperative pain management in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 36, 369-383.
- Valverde, A., Doherty T., Hernandez J., Davies W. (2004). Effect of lidocaine on the minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia & Analgesia*. 31, 264-271.
- Wagner A.E., Walton J.A., Hellyer P.W., Gaynor J.S., Mama K.R. (2002). Use of low doses of ketamine administered by constant rate infusion as an adjunct for postoperative analgesia in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 221(1):72-5.
- Wilson J., Doherty T.J., Egger C.M., Fidler A., Cox S., Rihrbach B. (2008). Effects of intravenous lidocaine, ketamine, and the combination on the minimum alveolar concentration of sevoflurane in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*. 35, 289-296.



Fotografía: pixabay.com