

# **Fisiofarmacología en anestesiología en pacientes veterinarios vs pacientes humanos con la asociación de un inhibidor de eicosanoides con un inhibidor de serotonina, noradrenalina y agonista MU1**

## **(Revisión de Literatura con Reporte de experiencia de Casos)**

**Autor:** Rafael Argueta López. M.V.Z., M. en C. Cert. En Anest. Vet., Dipl. en Anest. Vet. Cert., Cert. Anestesia, Med. Del Dol. Y Dist. Hum., Dipl. En Cardiol. de Peq. Esp, Dipl. En Odontol. De Peq. Esp., Dipl. En Acup., Dipl. Cert. En Clín. Del Dol., Dipl. Y Cert. En Med., Anest. Y Cir. De Peq. Esp. Est. CMsc. Anesth. Pharmacol and Vet. Pain.

Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Práctica privada. Anestesiología Veterinaria y Clínica del Dolor. Académico, Instructor e Investigador Independiente.

**Coautor:** Rafael Argueta García. M.C. Esp. En Anest. Gral. y Ped. Se Jubilo del Departamento de Ciencias Biomédicas, con 36 años de trabajo en la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), Toluca, Estado de México. Fue Académico con exclusividad de tiempo completo definitivo. Se Jubilo de la Jefatura y Adscripción de el servicio de Anestesiología Pediátrica con 38 años de servicio en el Hospital para el Niño del DIFEM. Toluca, Estado de México.

**Correspondencia del autor:** Priv. De José Mariano Jiménez no. 106. Colonia Morelos. C.P. 50120. Toluca, Estado de México. [ravetmx13@hotmail.com](mailto:ravetmx13@hotmail.com), facebook: [facebook.com/rafael.argueta1](https://facebook.com/rafael.argueta1), Twitter: [twitter.com/ArguetaAnest](https://twitter.com/ArguetaAnest)

---

## **Resumen**

El presente, es un trabajo de revisión documental cuyo objetivo es integrar las bases fisiológicas de los mecanismos de dolor con la aplicación de estrategias de analgesia preventiva en humanos y pacientes veterinarios, en este caso la asociación farmacológica de Metamizol 25 a 50 mg + Tramadol 1 a 1.5 mg/kg; ya que existen aún comentarios erróneos en cuanto al uso de fármacos uni o polimodales para prevenir una respuesta deletérea nociceptiva. La analgesia preventiva implica evitar la sensibilización del sistema nervioso al proporcionar ciertos fármacos antes de que el individuo se enfrente a un estímulo nocivo. Los fármacos que se utilizan para el manejo del dolor actúan en diferentes fases de la nocicepción, es por ello que el entendimiento de su fisiología permitirá al anestesiólogo humano y anestesiólogo veterinario seleccionar, con base en un razonamiento lógico, la terapia analgésica adecuada para el paciente que será sometido a un estímulo doloroso. La fisiología del dolor en humanos y pacientes veterinarios son exactamente iguales y la terapia o estrategias lo son también, solo que cambian dos aspectos, uno las dosis y dos

en algunos casos los fármacos que son de uso médico veterinario y no para humanos, sin embargo en este son muy pocos los fármacos en anestesia que son exclusivos de pacientes veterinarios.

Palabras clave: DOLOR, NOCICEPCIÓN, ANALGESIA PREVENTIVA, ANALGÉSICOS, SENSIBILIZACIÓN CENTRAL, HIPERALGESIA, ALODINIA,.

## **Abstract**

This is a documental review paper, whose objective is to integrate the physiologic bases of pain mechanisms with the application of preemptive analgesia strategies in wild animal's in this case great cats. Preemptive analgesia implies to avoid sensitization of nervous system by providing certain drugs before the individual faces noxious stimulation. Drugs used in pain management acts at different phases of nociception; therefore, understanding it's physiology allows the veterinary physician to select, by a logical reasoning, the adequate analgesic therapy for the patient that will be subject of painful stimulation, the physiology of pain in humans and animals is the same.

Key words: pain, nociception, preemptive analgesia, analgesics, wind-up, central sensitization, hyperalgesia, allodynia,.

## **Introducción**

Aunque el conocimiento de las bases fisiológicas de los mecanismos del dolor no es determinante en la práctica clínica de pequeñas especies, su entendimiento hace más eficiente la aplicación de técnicas de analgesia preventiva, ya que permite al médico veterinario especialista, conocer las vías anatómicas, sustancias y mecanismos involucrados en el dolor, y de esta manera administrar los fármacos analgésicos y adyuvantes que se requieren para cada caso en particular.

Al basar la selección de la terapia analgésica en un razonamiento lógico, se mejora la utilización de los fármacos que se tienen disponibles, se disminuye el margen de error o fracaso y se le proporciona al paciente la posibilidad de una recuperación libre de dolor en el periodo postoperatorio.

## **Nocicepción**

La nocicepción es la percepción de un estímulo que puede ocasionar daño a los tejidos, y consiste en la **transducción**, **transmisión** y **modulación** de señales neurales generadas en respuesta a estímulos nocivos externos, que cuando se completa resulta en la **percepción** consciente del dolor. Argueta y cols, lo ha descrito como una vía o red de neuronas, donde la primera línea de éstas y se activan en la periferia y se proyecta a la médula espinal, la continuación en esta red asciende por vía medular, y por último asciende por los trastos medulares ascendentes y se dirige a los centros cerebrales.

En los mamíferos, existen varios tipos de receptores de sensaciones neurológicas presentes en órganos de sitios terminales. Estos incluyen

mecanorreceptores, termorreceptores, receptores electromagnéticos, quimiorreceptores y nociceptores o receptores de dolor. Estos últimos codifican la energía mecánica, química o térmica en impulsos eléctricos; a esto se le conoce como transducción. Los nociceptores están representados por fibras A delta (mielinizadas) y C (amielínicas), que responden a diferentes estímulos (térmicos, químicos, y mecánicos) e intensidades.<sup>1,2,3</sup>

El estímulo nocivo hace que las células dañadas y las fibras primarias aferentes liberen mediadores químicos (neurotransmisores inhibidores y excitadores), que actúan sinérgicamente, disminuyendo el umbral de respuesta para la activación de las fibras A delta y C. Los neurotransmisores excitadores incluyen sustancias tales como el ácido glutámico, el péptido ligado al gen de la calcitonina, óxido nítrico, colecistocinina, péptido intestinal vasoactivo y sustancia P; los neurotransmisores inhibidores que pueden participar son la serotonina, norepinefrina, encefalina, endorfinas y dinorfinas. Lo anterior produce una disminución en el umbral para producir dolor tanto en el área de la lesión (hiperalgesia primaria), como en el tejido circundante (hiperalgesia secundaria). En la zona de la lesión, la respuesta está aumentada para estímulos mecánicos y térmicos, mientras que alrededor, la sensibilidad es exclusivamente a estímulos mecánicos.<sup>4,5</sup>

En la segunda fase de la nocicepción, la transmisión, los nociceptores cutáneos producen impulsos que son transmitidos por los nervios periféricos, para llegar a las astas dorsales de la médula espinal a través de los nervios espinales. Si el estímulo nocivo se origina en las vísceras, estos se proyectan a la médula espinal acompañando a las fibras simpáticas y parasimpáticas respectivas.

En el asta dorsal de la médula espinal, se lleva a cabo la sinapsis con diferentes grupos de neuronas, donde se lleva a cabo la modulación inicial del dolor (tercera fase de la nocicepción).

Este proceso inicia una serie compleja de eventos que pueden suprimir (inhibición) o promover la integración y procesamiento de la señal nociva (facilitación). En esta fase son liberados los neuropéptidos que se encuentran almacenados en la raíz del ganglio dorsal, ya sea para facilitar (ácido glutámico, sustancia P, neurotensina, etc) o para inhibir (endorfinas, norepinefrina, serotonina, gaba, etc) la señalización nociva del sistema nervioso central.<sup>6</sup>

Posteriormente, el estímulo nociceptivo es transportado a centros supraespinales por medio de proyecciones neuronales que se extienden a través de varias vías ascendentes, siendo la vía espinotalámica la más importante. El destino principal de las fibras es el tálamo, el cual sirve como punto de transmisión de información sensorial en la ruta a la corteza cerebral.<sup>7,8,9</sup>

Aquí, los impulsos nociceptivos se “dividen” en dos grandes corrientes: una que se dirige hacia la corteza somatosensorial, en la que se harán conscientes los componentes sensoriales del dolor, mientras que la otra se dirigirá a la corteza asociativa, desde donde se establecen circuitos hacia los ganglios basales (que

modulan las respuestas motoras), hacia el sistema límbico (que es el responsable del componente afectivo-motivacional y la memoria), y finalmente, hacia el hipotálamo, que regula las respuestas neuroendócrinas y autónomas.

La llegada de los impulsos nociceptivos a la corteza somatosensorial los hace conscientes (percepción), otorgándoles un componente epicrítico (topografía, intensidad, cualidad o causa), en tanto que, el componente afectivo del dolor (ansiedad, sufrimiento, etc) se produce en zonas del sistema límbico como el cíngulo.<sup>8</sup>

### **Sensibilización central**

Durante el proceso de nocicepción se pueden llevar a cabo cambios que afectan la respuesta que se origina frente a un estímulo nocivo. Se habla de los fenómenos de sensibilización central y la sinergia de potenciales sinápticos acumulados.

La sensibilización de un nociceptor ocurre en circunstancias de activación repetida, (es decir, por la aplicación reiterada de un estímulo químico, mecánico o térmico), y se caracteriza por una disminución en su umbral y, en consecuencia, por un aumento en su respuesta a estímulos posteriores.

Durante la fase de transmisión, los potenciales sinápticos de acción generados por la activación de las fibras C, pueden tener una duración de hasta 20 segundos en el asta dorsal; la larga duración de los potenciales sinápticos significa que en presencia de estimulación nociceptiva repetida de baja intensidad, se origina una acumulación de despolarización que se incrementa con cada estímulo sucesivo, generando un incremento progresivo en el potencial de acción de descarga; esto es conocido como sumación.

La despolarización acumulada durante la sumación se produce un aumento sustancial de calcio intracelular a través de 3 vías principalmente: 1) desbloqueo de canales de receptores de iones n-metil-d-aspartato (NMDA); 2) activación de canales de calcio dependientes de voltaje; y 3) activación de receptores de neurocinina unidos a proteína G. El aumento de calcio intracelular activa enzimas como el óxido nítrico, la ciclooxigenasa, y la proteincinasa (PKC); esta última interactúa con receptores NMDA, removiendo parcialmente el bloqueo de los canales por  $Mg^{2+}$ , y permitiendo la unión de aminoácidos excitadores como el glutamato, generando una corriente interna. Este aumento de la sensibilidad del sistema nervioso al glutamato es la causa de que previos estímulos por debajo del umbral, puedan generar sensibilización central.

El proceso bioquímico puede desencadenar el inicio de la sensibilización central por los cambios producidos a partir del aumento de calcio intracelular, más no por el incremento de potenciales de descarga acumulados por estimulación repetida; la sensibilización central ocurre en presencia de calcio intracelular elevado, que puede originarse a partir de la sumación, o bien por la activación de neuropéptidos o aminoácidos excitadores, aún en ausencia de cambios directos en la corriente de flujo.

La sumación solo ocurre en respuesta a estimulación lenta y repetida que activa sincrónicamente fibras C, mientras que la sensibilización central puede producirse por activación asincrónica de vías aferentes de piel, articulaciones, músculos y vísceras, directamente por estimulación química o inflamación.<sup>10,11</sup>

## **Analgesia preventiva**

La analgesia preventiva es una estrategia de manejo del dolor, cuyo objetivo es evitar la sensibilización central en el individuo que será sometido a una estimulación dolorosa electiva o programada, como es el caso de las cirugías. Para realizarla se utiliza la combinación de varios grupos de fármacos como los opioides, antiinflamatorios no esteroideos, agonistas de receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos, anestésicos locales, benzodiazepinas, fenotiacinas y adyuvantes (Cuadro 1), que se aplican de manera local (bloqueos) o sistémica. Esta combinación de fármacos favorece la utilización de una menor cantidad de anestésicos durante el procedimiento quirúrgico, así como una menor duración de la terapia analgésica postoperatoria; por otra parte, la prevención de la sensibilización central disminuye la posibilidad de que el individuo desarrolle dolor crónico o persistente.<sup>8,12,13,14</sup>

Se recomienda realizar la analgesia preventiva en el periodo de preparación del paciente (antes de la inducción anestésica), durante el procedimiento (en la zona de incisión), y antes de retirar la intubación endotraqueal al finalizar el procedimiento.

Sin embargo, no todos los fármacos que se utilizan en el manejo del dolor tienen efecto en las 4 fases de la nocicepción, por lo que resulta de vital importancia conocer el mecanismo de acción de los distintos grupos de fármacos en el sistema nervioso, para poder ofrecer al paciente la terapia adecuada a su situación en particular:

- Los fármacos que actúan en la fase de **transducción**, inhiben la sensibilización periférica de los nociceptores evitando, por ejemplo, la hiperalgesia. En esta fase tienen efecto los anestésicos locales, los opiáceos, los antiinflamatorios no esteroideos y los corticosteroides.
- En la fase de **transmisión**, para inhibir la conducción de los estímulos por el sistema nervioso y evitar su llegada a la médula espinal, se utilizan anestésicos locales y agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos.
- En la fase de **modulación**, se emplean fármacos que actúan en las astas dorsales de la médula espinal, inhibiendo la sensibilización central. Para lograr este efecto se utilizan anestésicos locales, opiáceos, agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos, adyuvantes y antiinflamatorios no esteroideos.
- La inhibición de la **percepción** de los estímulos dolorosos, se consigue con anestésicos, opiáceos, agonistas  $\alpha$ -2 adrenérgicos, benzodiazepinas y fenotiacinas.<sup>12</sup>

## VALORACIÓN CLÍNICA DEL DOLOR EN PEQUEÑAS ESPECIES

El dolor es una experiencia subjetiva; no hay maquina que pueda medirlo. El único capaz de establecer la presencia y grado de dolor es el paciente. ( Duke, 2012 )

Debido a que los pacientes veterinarios no pueden describir su incomodidad posquirúrgica, la evaluación del dolor depende de la observación de su conducta. ( Slatter. 2007 )

Los animales son incapaces de poder describir el dolor al médico, por lo que el médico veterinario tiene que recurrir a la observación de ciertos signos clínicos para poder evaluarlo. Ciertamente hay diferencias en la percepción del dolor pero es “erróneo“, pensar que los animales son incapaces de experimentar dolor. (Argueta G., 2012, Argueta, 2015)

Existen muchas respuestas estereotípicas al dolor y en los animales, particularmente en los mamíferos. El reconocimiento de cambios en el comportamiento en un paciente quirúrgico, permite la identificación rápida de un animal que experimenta dolor.

Estar familiarizado con la conducta, y fisiología del animal normal es de importancia primaria para asegurar su bienestar. Es importante también tener en cuenta las variaciones en apariencia, conducta y fisiología dependiendo de la edad, sexo, hora del día y también puede haber diferencias estacionales en algunas especies.

Además de los patrones normales de cada animal ( postura, alimentación, dormición, micción, defecación, etc ), su interacción con compañeros de jaulas y el medio ambiente debe ser tomado en cuenta. La conducta normal de un animal incluye la respuesta normal a ser examinado y manejado. (Flecknell *et al*; 2010)

### SIGNOS CLÍNICOS INDICATIVOS DE DOLOR EN PACIENTES VETERINARIOS (PERRO Y GATO)

COMPORTAMIENTO	PERRO	GATO
Vocalización	Quejido, gemido, gruñido	Quejido, gemido, bufido
Expresión facial	Mirada fija, vidriosa, orejas bajas	Frente arrugada, ojos semicerrados
Postura	Arqueada o decúbito lateral	Decúbito ventral
Manejo de la herida	Protección de la herida,	Protección de la herida,

	lame o muerde la herida	lame o muerde la herida
Actitud	Agresivo o tímido	Se oculta, busca zonas confortables, puede ser agresivo
Actividad	Tembloroso, inquieto	Limita sus movimientos
Apetito	Disminuido	Disminuido
Hábitos urinarios	Aumento de micción, lo hace en casa	No lo hace en su zona
Higiene	Pérdida del lustre del pelo	No se acicala, aspecto desaliñado
Respuesta a la palpación	Protección, muerde, vocaliza	Protección, mordedura, arañazos, intentos de huida

Existen ciertas razas de perros, como el papillon, york shireterrier y FrenchPoodle que parecen más sensibles al dolor post-quirúrgico y crónico.

( Mckelveyet al 2006; Tendillo, et al; 2001)

### **VALORACIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES VETERINARIOS (PERROS Y GATOS)**

- Sin dolor (0): El paciente camina, salta, se sienta, come y bebe normalmente. Duerme confortablemente, sueña, la frecuencia cardiaca es normal y aumenta cuando el animal se excita. Los gatos se frotan en la jaula, ronronean, su apetito es normal y los cambios de comportamiento pueden estar producidos por ansiedad en los pacientes hospitalizados. Sin tratamiento.
- Probablemente sin dolor (1): Los pacientes tiene una apariencia normal. La frecuencia cardiaca es normal o está ligeramente aumentada por la excitación. Sin tratamiento.
- Dolor leve (2): El paciente se sienta o duerme pero no sueña, puede cojear ligeramente o resistirse a la palpación de la herida quirúrgica pero no demuestra otros signos de incomodidad. Puede haber un ligero aumento de las frecuencias cardiaca y respiratoria. Los perros continúan moviendo la cola y los gatos ronroneando. Se debe reevaluar a los pacientes cada hora. Se deben administrar analgésicos si la situación empeora.
- Dolor medio (3): Los pacientes pueden cojear y protección la zona de la herida quirúrgica; presentan una ligera depresión, pueden temblar, están agitados, parecen estar interesados en la comida y pueden comer algo. Puede ser la transición de la categoría 2. La frecuencia respiratoria

puede estar ligeramente aumentada, la frecuencia cardiaca puede estar también aumentada o normal dependiendo si se ha tratado, los perros pueden seguir moviendo la cola y los gatos ronroneando incluso si tiene dolor; sin embargo no se debe prestar atención a este hecho, los animales necesitan tratamiento.

- Dolor medio a moderado (4): Los animales se defienden a la palpación de la zona lesionada. Pueden estar con las extremidades estiradas, lamer o morder las áreas dolorosas, se sientan a tumban en posición anormal, no relajada. Mordisquean la comida, la frecuencia respiratoria esta aumentada y es superficial, la frecuencia cardiaca puede estar aumentada, las pupilas pueden estar dilatadas. Ocasionalmente los perros pueden gemir y los gatos maullar de una forma lastimera. Mantienen la cola baja, los gatos pueden permanecer tumbados, quietos durante largos periodos de tiempo.
- Dolor moderado (5): Similar a la categoría anterior pero empeorando. El animal está deprimido e inapetente, no quiere moverse, suele estar tumbado pero sin dormir, puede morder o intentar morder al médico veterinario o cuidador cuando se aproxima a la zona dolorosa. Se producen temblores, colocan la cabeza y las orejas hacia abajo, pueden vocalizar cuando se mueven. Las frecuencias cardiaca y respiratoria están aumentadas y las pupilas están dilatadas.
- Dolor moderado aumentado (6): Similar a la categoría anterior pero los pacientes vocalizan o gimen frecuentemente y están tumbados pero con el abdomen elevado.
- Dolor moderado a grave (7): Incluye los signos anteriores, los pacientes están deprimidos y no prestan atención al entorno, aunque responden a la voz, defecan y miccionan sin intentar moverse, se quejan constantemente aunque pueden no vocalizar. Puede producirse hipertensión.
- Dolor grave (8): Además de los signos anteriores la vocalización es la característica principal, aunque a veces no tienen fuerzas y están completamente quietos.
- Dolor grave a insoportable (9): A demás de los signos anteriores el paciente está hiperestésico y tiembla espontáneamente cuando se le toma alguna zona cercana a la lesión. Pueden producir la muerte.
- Dolor agónico (10): Los mismos síntomas de la categoría anterior pero el paciente emite gritos agudos o está comatoso. Los animales están hiperalgésicos e hiperestésicos. Este tipo de dolor anuncia muerte inminente. ( Tendillo *et al*; 2001 )

Perros y gatos, tienden a responder en forma diferente: un gato con dolor puede refugiarse y enroscarse en la parte posterior de la jaula, en tanto que el perro tiende a ladrar y llamar la atención acerca de su malestar. (Slatter, 2007)

También debemos determinar que intervenciones quirúrgicas serán dolorosas basándonos en la experiencia humana, y así, establecer el uso de analgésicos:

- La cirugía ocular es muy dolorosa, y el animal tratará de frotarse y rascarse los ojos si existe dolor-



- La cirugía auricular es extremadamente dolorosa, los animales gritan, se rascan y sacudirán la cabeza, con lo que incrementan su sensación dolorosa.

- Las intervenciones ortopédicas, especialmente las que afectan a los huesos largos, así como las amputaciones son muy dolorosas.

- La cirugía torácica debido al abordaje lateral que se utiliza habitualmente, parece menos dolorosa que en el hombre. Sin embargo, en algunos casos puede causar dolor intenso, por ejemplo, si se dejan drenajes torácicos o si el abordaje se realiza a través del esternón.

- La cirugía abdominal no es precisamente dolorosa, aunque el dolor es mayor si se interviene las vísceras más craneales.

- Las intervenciones perianales provocan cierto dolor que hacen que el animal se frote y presente tenesmo. A veces se presentan esfuerzos continuos que pueden originar prolapsos rectales.

- Toda la cirugía espinal y especialmente la cervical suele ser muy dolorosa; por eso a los animales sometidos a fenestración discal o laminectomía se les debe administrar analgésicos potentes durante la intervención.

(Argueta G., 2012, Argueta L., 2015)

A menos de que haya evidencia de lo contrario, y que de hecho ya ha sido comprobado desde hace algunos años, debemos estar seguros que los procedimientos quirúrgicos dolorosos para los humanos, también lo serán para los animales. (Argueta G., 2012, Argueta L., 2015).

## **VALORACIÓN DEL DOLOR EN HUMANOS**

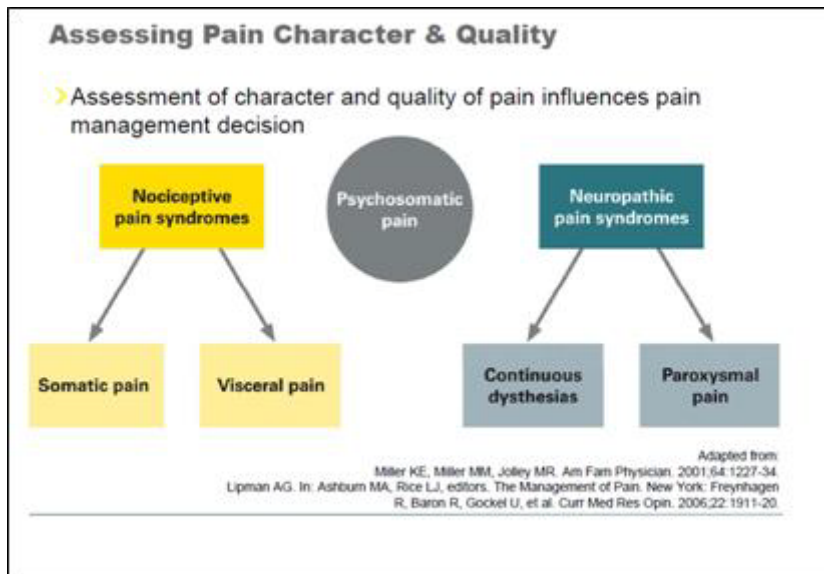
- La valoración del dolor debe ser individualizada.

- Debido al gran número de características intrínsecas y extrínsecas ligadas al dolor, su evaluación es a menudo difícil y obliga a recurrir a diversas técnicas que engloban aspectos verbales, conductuales y fisiológicos.

- La valoración del dolor es importante porque:

Una mala valoración del dolor implica una mala decisión terapéutica<sup>[1]</sup> y viceversa, una evaluación correcta del dolor se asocia con un buen tratamiento del mismo <sup>[2]</sup>

Es necesaria para valorar la eficacia de diferentes tratamientos <sup>[3][4]</sup>



- Algo que debemos de tener muy presente al hacer la valoración del dolor es:

La **SUBJETIVIDAD DEL DOLOR**, nadie mejor que el propio paciente sabe si le duele y cuánto le duele. La valoración por parte del paciente a cerca de su propio dolor se ve muy influenciada por la dimensión **psicosociológica**, que a su vez depende del **nivel sociológico** (Cultura y valores culturales, valores ético/religioso, contexto social) y **nivel individual** (personalidad, cualificación del dolor, tolerancia, aceptación, resonancias del paciente que dependen de su estado de ánimo, como inquietud, exasperación, resignación, utilización, desesperación, derivación. Existen además circunstancias especiales, como los cuadros de insensibilización al dolor.

Los **CAMBIOS EN LA INTENSIDAD** del dolor a lo largo del día. Estos cambios siguen un patrón circadiano <sup>[5]</sup>

La **EXISTENCIA DE UNA SINTOMATOLOGÍA ACOMPAÑANTE AL DOLOR** :

(1) Fisiológica: ejm: aumento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, sudoración o palidez.

(2) Conductual: ejm: llorar, gemir, tensar los músculos o hablar sobre el dolor que sienten.

- Dos son las premisas que deberán cumplir cualquier método cuyo objetivo sea medir el dolor:

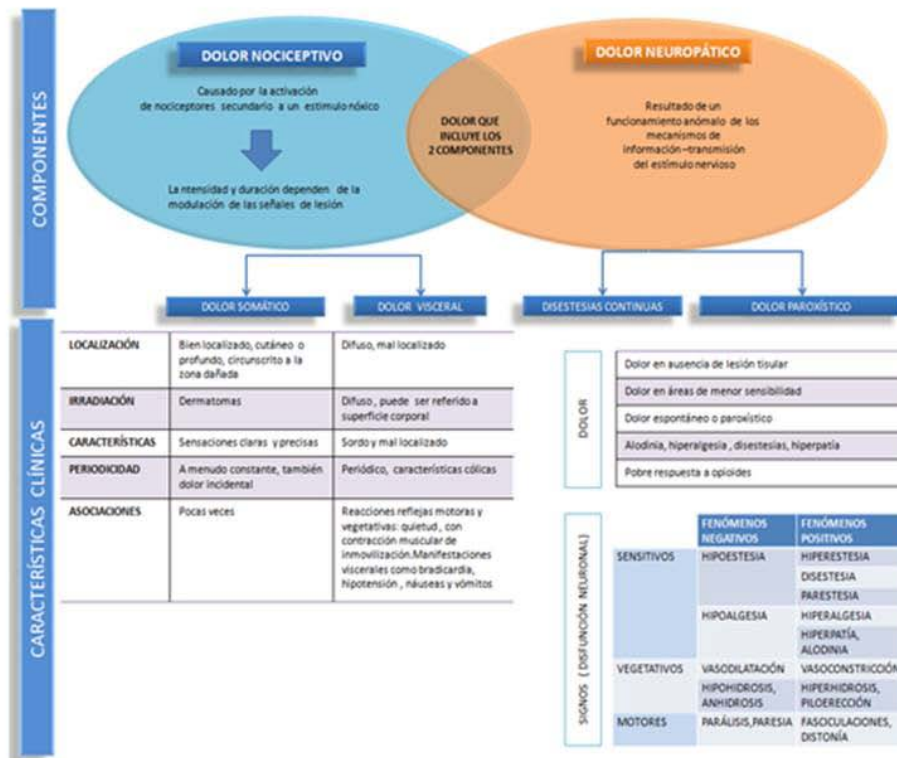
**FIABILIDAD** (error de medida que puede cometerse al utilizar un instrumento determinado)

**VALIDEZ** (capacidad de un instrumento de evaluación para conseguir el objetivo que pretende).

## COMPONENTES DE LA EVALUACIÓN DEL DOLOR

### Evaluación clínica

- Orientada hacia la obtención de respuestas sobre las características clínicas del dolor : inicio del dolor y tiempo de evolución, localización, perfil temporal, severidad, la calidad , factores que alivian o empeoran el dolor y tratamientos analgésicos recibidos.
- Dirigida a la búsqueda de la etiología del dolor experimentado intentando dar respuesta a si corresponde a un síndrome de dolor específico, su extensión y progresión de la enfermedad.
- Debe servir para poder identificar los principales componentes del dolor- especialmente el componente nociceptivo y/o neuropático del dolor estudiado- ( fig 2 ).



- Como recordatorio podemos utilizar el acrónimo **ALICIA**:

- Aparición
- Localización
- Irradiación
- Características
- Intensidad
- Alivio

-Las escalas utilizadas para la valoración del dolor se explican con más detalle en un apartado específico denominado **Escalas para la valoración del dolor**.

Examen físico:

General

- Hay que prestar atención a elementos como estado general, estado de la piel (cambios tróficos, edema, elementos inflamatorios, cambios de coloración,

cambios temperatura, cambios en la sudoración) , perfusión proximal y distal, búsqueda de efectos secundarios a las medicaciones sobre diferentes sistemas.

- Generalmente se valora la **sintomatología acompañante al dolor**, tanto fisiológica (aumento de la TA y FC , sudoración o palidez) como conductual (llorar , gemir , tensar los músculos o hablar sobre el dolor que sienten). No obstante, en contra de lo que generalmente se piensa , ninguno de los signos físicos mantiene una relación proporcional a la magnitud del dolor experimentado por el paciente. Lo cierto es que incluso cuando el dolor es intenso , hay períodos de adaptación fisiológica y conductual , lo que conlleva a períodos de signos mínimos de dolor o ausencia total de estos. Así:

**Fisiológicamente**, el cuerpo busca el equilibrio , ya que algunas respuestas fisiológicas no podrían mantenerse sin que al final se produjera un daño para la persona , por lo que estos parámetros pueden regresar a la normalidad durante períodos de tiempo.

**Conductualmente**, también se produce la adaptación, ya que el dolor es agotador y este agotamiento puede hacer que el paciente se quede dormido ; es muy frecuente entre los profesionales de la salud oír comentarios como “ no se pone el calmante porque está dormido “ , haciendo sinónimos el sueño y la ausencia del dolor . Como se sabe bien en el contexto anestésico , esta asunción es incorrecta.

### Neurológico

- El examen sensitivo ha de ser muy exhaustivo ya que debe de evaluarse la presencia de alodinia, hiperalgesia, hipoestesis, anestesia, etc . Para ello hay herramientas como los algómetros de presión , los filamentos de von Frey o los estimuladores con termostato.

- Últimamente ha resurgido un viejo método para la evaluación de la sensibilidad del paciente a distintas modalidades sensitivas como es la exploración sensorial cuantitativa computerizada( ESCC ) – quantitative sensory testing ( QST)- . Este último método es una línea prometedora en dolor neuropático.

### Osteomuscular

-Hay que examinar el sistema osteomuscular sobre el que repercuten múltiples patologías dolorosas .

Psicología del dolor:

La **evaluación psicológica** forma parte del examen global del paciente con dolor y así ha de explicarse al individuo antes de llevarse a cabo. El objetivo fundamental es conocer si existen factores conductuales y psicológicos asociados al cuadro doloroso, así como determinar la necesidad de tratamiento psicológico apropiado.

Exploraciones complementarias

- Son todas aquéllas que ayuden a comprender los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a un dolor.

- De entre ellas destacan el estudio de velocidad de conducción nerviosa, electromiografía, termografía, potenciales evocados cerebrales, RMN funcional, PET y la prueba térmica cuantitativa somatosensorial.

- Con el fin que la valoración del dolor sea lo más individualizada y correcta posible se han ido creando y validando una serie de escalas. Estas escalas se suelen sistematizar según sean:

ESCALAS SUBJETIVAS DEL DOLOR

ESCALAS OBJETIVAS DEL DOLOR

- Estas escalas se suelen aplicar durante la **anamnesis** del paciente con dolor

ATENDIENDO AL TIEMPO DE INSTAURACIÓN DEL DOLOR: AGUDO VS CRÓNICO

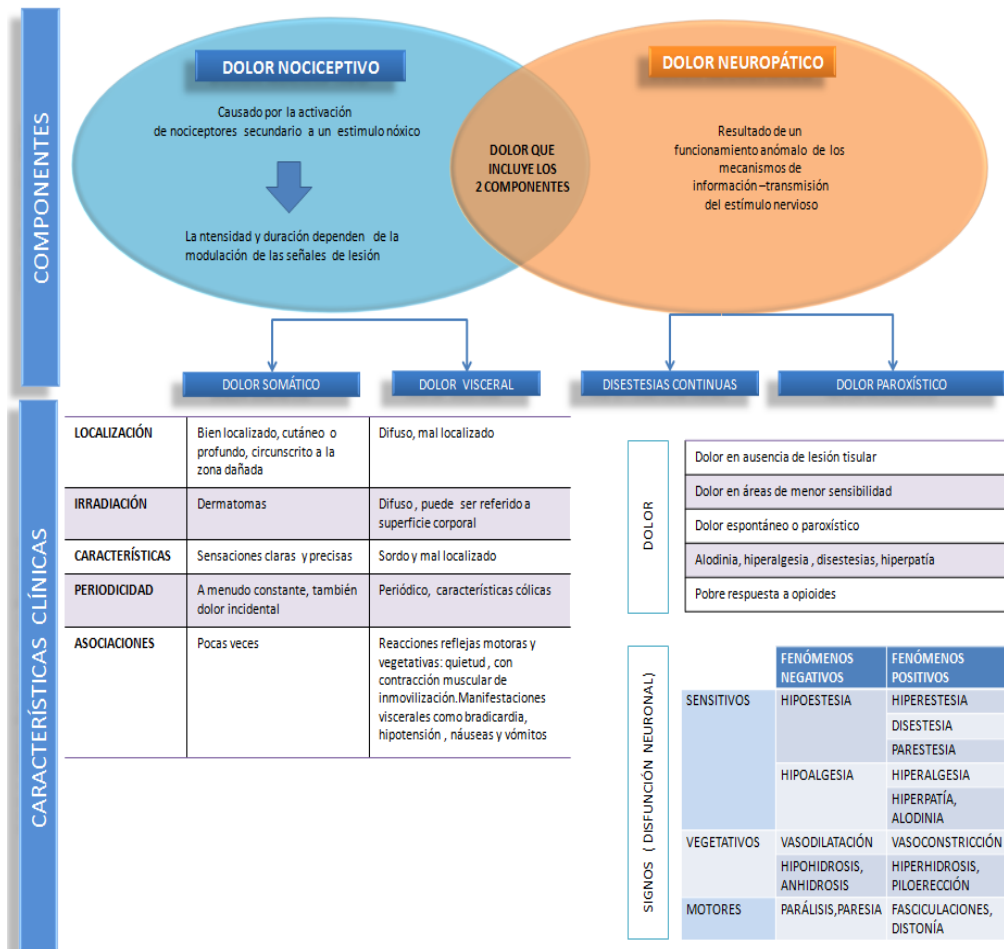
**La valoración del dolor** suele variar según consideremos si el dolor es agudo o crónico

VALORACIÓN DEL DOLOR AGUDO

VALORACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO

ATENDIENDO AL TIPO DE DOLOR SEGÚN MECANISMOS NEUROFISIOLÓGICOS: NOCICEPTIVO VS NEUROPÁTICO

- **La valoración del dolor** depende de la correcta identificación de los mecanismos fisiopatológicos que lo producen



## ASOCIACIÓN METAMIZOL/TRAMADOL Y MÉTODOS DE EMPLEO EN ANESTESIOLOGÍA HUMANA Y VETERINARIA.

El tramadol es un agonista débil de los receptores opioides  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , el cual posee una mayor afinidad por los receptores  $\mu$  y más baja para los  $\kappa$  y  $\delta$ . Es una mezcla racémica de dos enantiómeros con acciones dispares entre sí. El enantiómero (+), tiene una afinidad moderada por los receptores  $\mu$  (10 veces menor que la codeína, 60 veces que la metadona y 6000 veces menor que la morfina), mayor que la del enantiómero (-). Estas propiedades complementarias resultan en una interacción antinociceptiva sinérgica entre los dos enantiómeros. El resultado final es un opioide con una nula incidencia de depresión respiratoria en dosis de 400mg/día, a pesar de su potencia analgésica.<sup>15-17</sup>

Basado en que la vida media de eliminación del fármaco es de 6 horas aproximadamente, con independencia de la vía de administración y que su metabolito activo M1 posee una vida media de 7.9 horas con un rango de 5.4 a 9.6 horas y una potencia superior a la sustancia original con un factor de 2:4 y que las dosis máximas recomendadas en la literatura no exceden los 400 miligramos para 24 horas 24, 62, 63, 67; constituyeron los argumentos farmacológicos que se tuvo en cuenta en esta investigación para aplicar el tramadol en infusión por vía intravenosa a una dosis de 400 miligramos en 24 horas en pacientes sometidos a cirugía traumatológica. Se reporta que su potencia analgésica tomando como patrón la morfina es de 1:10 por vía parenteral.<sup>15-17</sup>

Los resultados en las investigaciones tanto en humanos como en pacientes veterinarios (perros, gatos y equinos en este caso) coinciden con los mostrados por Unlugenc y col<sup>7</sup>, Casali<sup>8</sup>, Bustos y col<sup>10</sup>, Yaddanapudi y col<sup>11</sup> y Hadi y col<sup>18</sup> que demostraron una potencia relativa igual para el alivio del dolor postoperatorio de acuerdo a su farmacocinética clínica y a su biodisponibilidad por vía intravenosa entre el tramadol y la morfina.

Los efectos colaterales son consecuencia del efecto farmacológico y en general son proporcionales a la dosis administrada y la velocidad de la misma. Los más frecuentes descritos como menores incluyen náuseas, vómitos, mareos o vértigos, somnolencia o sedación, prurito y retención urinaria, de los cuales los gastrointestinales son los más frecuentes; sin embargo con la medicación preanestésica adecuada son totalmente abolidos. Otros efectos mayores incluyen depresión del sistema nervioso central (especialmente depresión respiratoria), alteraciones psiquiátricas agudas, confusión, hipotensión ortostática, rigidez torácica, íleo paralítico y constipación. (Argueta, 2012)<sup>19</sup>

Las náuseas, los vómitos y los mareos inducidos por opioides ocurren por varios factores: aumento del tono en el antro gástrico por gastroparesia y contracción pilórica, la estimulación directa de la zona gatillo quimiorreceptora del área postrema ubicada en el piso del cuarto ventrículo donde se encuentran los receptores dopaminérgicos y la sensibilización del aparato vestibular.<sup>15-17</sup>

El tramadol puede ejercer su efecto emético por estimulación de los receptores 5-hidroxitriptaminérgicos.<sup>15-17,19</sup> Esta reacción adversa no es dosis dependiente y puede ser incapacitante para el paciente si no se premedica con antieméticos. (Argueta G., 2012, Argueta L., 2015)

El prurito parece ser un efecto mediado por el receptor  $\mu$  que se produce a nivel del asta dorsal de la médula espinal. La incidencia y severidad del prurito depende de la vía de administración; es más frecuente e intenso cuando se administra por vía peridural o intratecal, menor cuando se administra en bolos muy pequeños y repetidos y aún menor si se usa por vía intramuscular. En efecto, el prurito de naturaleza opioide, es aliviado por la administración de naloxona o nalmefeno, ambos antagonistas opioides. Los antihistamínicos H1 o el cambio de opioide pueden reducir el prurito.<sup>15-17</sup>



La retención urinaria es multifactorial, especialmente en el periodo postoperatorio, explicada principalmente por la acción anticolinérgica de los opioides, responsables también de la sequedad de boca (xerostomía) y visión borrosa. Puede presentarse hasta en 40 % de los pacientes que reciben opioides por vía intramuscular o intravenosa, o en más de 60 % por vía intratecal o peridural.<sup>15-17</sup>

De la Torre y cols<sup>5</sup> señalaron un elevado porcentaje de náuseas y vómitos con la utilización del tramadol. Unlugenc y cols<sup>7</sup> y Yaddanapudi y cols<sup>11</sup>, que realizaron estudios comparativos entre tramadol y morfina, también reportan la aparición de menos efectos en los grupos tratados con tramadol al igual que Ozalevli y cols<sup>20</sup> durante la tonsilectomía en niños, Argueta y cols encontraron los mismos resultados en perros y gatos en ovariohisterecómías electivas y de urgencia.

Al igual que en el estudio Siddik-Sayyid y cols<sup>21</sup> refieren que los efectos colaterales más frecuentemente encontrados con el tramadol fueron las náuseas y los vómitos o uno de ellos, que como ya mencionamos estos pueden ser controlados en la medicación preanestésica. (Argueta G., 2012, Argueta L., 2015)

Con relación a la sedación, todos los autores relacionados anteriormente<sup>5,7,11,12,21</sup> junto a Erolçay H y Yüceyar L<sup>22</sup>, la definen en sus análisis como un efecto sin significación estadística ni clínica en similitud a lo obtenido en esta investigación.

Se concluye que la descripción de la analgesia intravenosa continua con tramadol mostró estabilidad hemodinámica y respiratoria, la relación del opioide aplicado y el alivio del dolor agudo postoperatorio permitió un adecuado tratamiento del mismo a los pacientes intervenidos quirúrgicamente en cirugía electiva y de urgencia tanto en humanos como en perros y gatos con efectos colaterales menores por poseer menor afinidad por los receptores opioides que el compuesto original, la morfina.

## **SINERGIA FARMACOLÓGICA CON LA ASOCIACIÓN DE METAMIZOL**

La dosis en humanos y en pacientes veterinarios va desde 1 a 1.5 mg/kg de tramadol y 25 a 50 mg/kg de metamizol sódico como premedicación por vía intramuscular o endovenosa o bien el método descrito anteriormente con tramadol en infusión continua y el metamizol en bolo único intramuscular o endovenoso lento. (Argueta G., 2012, Argueta L., 2015)

Estudios realizados para verificar el sinergismo

Diversos estudios que se han hecho en los últimos 2 años mediante inyección intraperitoneal de ac. etacrínico (modificación del writhing test) se provoca dolor visceral al que los animales responden con contracciones estereotipadas. Se obtienen curvas dosis-respuesta para cada fármaco individualmente y para la mezcla de ambos a proporción 1:1, y se calculan las dosis que producen una inhibición de las contracciones del 20, 50 y 80% (DE2, DE50 y DE80). La

interacción resultante se evalúa mediante índices de interacción (I.I.) e isobogramas.

En otros estudios realizados en mujeres y perras sometidas a histerectomía y ovariectomía respectivamente, en donde el dolor posoperatorio fue controlado con dipirone o metamizol sola en dosis máximas de 8 g/día en mujeres y 10 mg. / Kg. / día en perras y el tramadol en dosis máximas de 500 mg/día en mujeres y de 1.0 mg/kg/8 a 12 hrs en perras. Mostraron la excelente eficacia analgésica precoz cuando se utilizaba en el preoperatorio para el tratamiento del dolor histerectomía y ovariectomía e incluso después de las mismas. La náusea y el vómito fueron más frecuentes en los grupos de tramadol sólo y sin premedicación con antieméticos en comparación con los grupos en donde se utilizó la asociación y donde se premedicó con ondasetron y metoclopramida, puntualizando que en la asociación metamizol/tramadol se reducen las dosis y se aumenta el intervalo entre las administraciones como en toda sinergia farmacológica. (Argueta G., 2012, Argueta L., 2015)

**Resultados.** Ambos fármacos y su combinación presentan un efecto analgésico (inhibición de las contracciones) dosis dependiente. El estudio de la interacción por el método isobográfico, revela la existencia de sinergismo en la combinación 1:1 a los niveles de efecto 50 y 80%. Para el modelo de dolor animal presentado, se observa sinergismo entre los componentes de la combinación, lo que conduce a un efecto analgésico más potente, que ya se utiliza en humanos y en pacientes veterinarios en anestesiología y oncología.

En otros estudios controlados para determinar los efectos aditivos y de sinergismo entre estos dos fármacos llegaron a la conclusión de que todos los tratamientos produjeron una analgesia equivalente comprobada por (EVA), así como una eficacia analgésica y efectos indeseables similares. El análisis de la interacción entre TRM y MTZ, aplicando métodos matemáticos (índices de interacción) y gráficos (isobogramas), demostró que cuando se combinan en una proporción 1:1 existe una acción sinérgica tanto para el efecto analgésico como para los efectos indeseables a partir de la 4ª hora del estudio, cuando no se premedica con los fármacos ya mencionados. El resto de combinaciones que se estudiaron para comparar esta asociación también fueron aditivas, pero en cuanto a control del dolor posoperatorio sobre todo de origen gastrointestinal, genitourinario, ortopédico/traumatológico y oncológico.

## DISCUSIÓN

La obtención de un efecto analgésico similar con todos los tratamientos en los diferentes momentos de evaluación, permitió comparar las dosis utilizadas con cada uno de los analgésicos de forma individual y en las diferentes combinaciones, pudiéndose determinar el tipo de interacción. El mecanismo/s que justifica el cambio en el tipo de interacción cuando se utilizan diferentes proporciones de TRM y MTZ es desconocido, sin embargo el por qué de su efectividad sinérgica en estas patologías posoperatorias son claras si recordamos el mecanismo de acción de cada uno de estos fármacos; así como

las indicaciones de los mismos, que ya son conocidos y los autores ya lo han publicado en otros artículos y no son el objetivo de este por lo que no lo mencionamos, pero sí destacar que la asociación además de efectiva, es segura y potente comparada con otras asociaciones, cuando se usa en relación 1:1, en dosis, intervalo entre estas y el tiempo o duración de tratamiento que no debe exceder los 5 días en humanos y 3 días en pacientes veterinarios no olvidando que debe ser administrado por el anestesiólogo diestro y con la experiencia necesaria en cuanto al manejo multimodal del dolor posoperatorio. (Argueta, 2012, Argueta L., 2015)

Y como hemos visto el conocimiento y entendimiento de la fisiopatología de la nocicepción permite sustentar la selección la terapia analgésica con un razonamiento lógico, en este caso la asociación de tramadol/metamizol, bajo el principio de que la utilización de distintos fármacos que pueden administrarse conjuntamente para aprovechar el efecto sinérgico que tiene, y con ello como hemos concluido, logrará un manejo más efectivo del dolor al inhibir la nocicepción en diferentes niveles en las vías de su procesamiento, teniendo como uno de los objetivos principales no permitir la sensibilización del sistema nervioso, a nivel modulación y percepción del dolor principalmente. La analgesia preventiva mejora la evolución del paciente expuesto a un estímulo doloroso y facilita el control del dolor en el periodo postoperatorio dando sin duda una recuperación tranquila y una externación temprana de nuestros pacientes humanos y veterinarios.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ruiz, SN.: Fisiología, Reconocimiento Clínico y Evaluación del Dolor en Perros: Estudio recapitulativo. Tesis de Licenciatura. FMVZ, UNAM. Febrero, 2002.
2. Besson, JM. and Chaouch, A.: Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiological Reviews.*, 67(1):67-154 (1987).
3. Lamont, LA., Tranquilli, WJ. and Grimm, KA.: Physiology of pain. *Vet. Clin. North Am. Small Animal Pract.*, 30(4):703-728 (2000).
4. Woolf, CJ.: Recent advances in the pathophysiology of acute pain. *Br. J. Anaesth.*, 63:139-146 (1989).
5. Ceraso, OL. y Aldrete Caillet, R.: Neuroanatomía de los mecanismos del dolor. En: Síndromes Dolorosos. Dolor: Mecanismos y Manejo. Editado por: Caillet, R., 1-27. *Manual Moderno*. México, D.F, 1995.
6. Raffe, M.: Recent advances in our understanding of pain: how should they affect management?. *Sem. Vet. Med. and Surgery. Small Animal.*, 12(2):75-79 (1997).
7. Basbaum, A.: Generalidades. 3. Mecanismos fundamentales: anatomía y fisiología de la nocicepción. En: Secretos del Tratamiento del Dolor. Editado por: Kanner, R., 1-5. *McGrawHill-Interamericana*, México, D.F, 1998.
8. González-Darder, JM., Yáñez, GAM. y Camba, RMA.: Anatomía y fisiología del dolor. Profilaxis del dolor. En: Medicina del Dolor. Editado por: Torres, LM., 53-66. *Masson*. Barcelona, 1997.
9. Wielink van, MG.: Dolor Central. En: Memorias del Cuarto Simposio Internacional de Dolor. Hospital ABC. México, D.F., 1999.

10. Willis, WD. and Mo Chung, J.: Central mechanisms of pain. *JAVMA.*, 191(10):1200-1202 (1987).
11. Woolf, CJ.: Wind-up and central sensitization are not equivalent. *Pain.*, 66:105-108 (1996).
12. Tranquilli, WJ., Grimm, KA., and Lamont, LA.: Tratamiento del Dolor en Pequeños Animales. Editado por Cann, CC., 2-33. *Teton New Media*, Barcelona, España. 2001.
13. Crane, SW.: Perioperative analgesia: a surgeon's perspective. *JAVMA.*, 191(10):1254-1257 (1987).
14. Pascoe, PJ.: Perioperative pain management. *Vet. Clin. North Am. Small Animal Pract.*, 30(4):917-932 (2000).
15. Sackman, JE.: Pain. Part II. Control of pain in animals. *Comp. Cont. Educ. Pract. Vet.*, 13(2):181-193 (1991).
16. Hansen, B.: Acute pain management. *Vet. Clin. North Am. Small Animal Pract.*, 30(4):899-916 (2000).
17. Fagella, AM.: Management of pain in the critically ill patient. *Sem. Vet. Med. and Surgery. Small Animal.*, 12(2):115-121 (1997).
18. Mathews, KA.: Non-steroidal anti-inflammatory analgesics: a review of current practice. *J Vet Emerg Crit Care.*, 12(2):89-97 (2002).
19. ↑ Von Roenn JH, Cleeland CS, Gonin R, et al. Physician attitudes and practice in cancer pain management. *Annals of Internal Medicine* 1993; 119: 121 - 126
20. ↑ Gould TH, Crosby DL, Harmer M, et al. Policy for controlling pain after surgery: effect of sequential changes in management. *British Medical Journal* 1992; 305: 1187 - 1193
21. ↑ Collins SL, Edwards J, Moore RA, et al. seeking a simple measure of analgesia for mega-trials: is a single global assessment good enough? *Pain* 2001; 91: 189 - 194
22. ↑ Jenkinson C, Carroll D, Egerton M, et al. Comparison of the sensitivity to change of long and short form pain measures. *Quality of Life Research* 1995; 4: 353-357
23. ↑ Labrecque G, Vanier MC. Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics. *Pharmacol Therapeut* 1995; 68: 129 - 147