



**Universidad Nacional Autónoma de México**

---

**Facultad De Estudios Superiores Cuautitlán**

**Valoración intraoperatoria del efecto analgésico de la Ketamina en  
microdosis administrada vía epidural en perras sometidas a  
ooforosalingohisterectomía electiva**

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**Médica Veterinaria Zootecnista**

P R E S E N T A

**Alma Delia Vaca Morales**

**Asesor: M. en C. Ismael Hernández Ávalos**

**Coasesor: M. en M.V.Z. Agatha Elisa Miranda Cortés.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
SUPERIORES CUAUTITLÁN  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: LA. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA  
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

**Valoración intraoperatoria del efecto analgésico de la Ketamina en microdosis aplicada vía epidural en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva.**

Que presenta la pasante: ALMA DELIA VACA MORALES  
Con número de cuenta: 08804719-7 para obtener el Título de la carrera: Medicina Veterinaria y Zootecnia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**ATENTAMENTE**  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de agosto de 2019.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	M. en C. Javier Froylan Lazcano Reyes	
<b>VOCAL</b>	M.V.Z. Solón Alfonso Zabre Santamaria	
<b>SECRETARIO</b>	M.V.Z. Agatha Elisa Miranda Cortés	
<b>1er. SUPLENTE</b>	M.V.Z. Emilio López Rodríguez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M.V.Z. Maria Guadalupe Alemán Pérez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127)

## **AGRADECIMIENTOS**

Por darme la oportunidad de retomar este sueño, por darme la confianza y apoyo, sus conocimientos amistad. Gracias Dr. Francisco Morales A.

El inicio no fue fácil, el mantenerse fue un reto constante, pero en este camino encontré palabras de ánimo y apoyo de compañeros, quienes me extendieron la mano, me ayudaron a creer y a crecer profesional y personalmente, a hacer equipo y que me brindaron su amistad. Gracias Tony, Karen, Belén, Sharon, May, Lili, Yara, Armando.

A mis tutores por darme la oportunidad de aprender cada día en base a la investigación y la integración de conocimientos y poniéndolos en práctica, por su tiempo, paciencia, constancia, por alentarme a seguir aprendiendo cada día, por seguir ayudándome en mi práctica profesional impulsándome a ser mejor y por su amistad. Gracias M en C. Agatha Elisa Miranda Cortés y M en C. Ismael Hernández Ávalos.

A mis hijos por tener paciencia, escuchar, enseñarme y darme ánimos de seguir adelante, inspirarme, por apoyarme a cumplir este gran reto y nunca dudar que lo lograría. Gracias por ser el motor de mi vida y hoy caminar a mi lado. Gracias Eduardo y Rodrigo.

A mi compañero de vida, por ir siempre a mi lado, por ser incondicional y no perder la paciencia, tolerar mis locuras y momentos de frustración, tristeza y alegría e impulsarme con amor a hacer todo lo que me propongo. Gracias Jesús Aguilar.

Tu apoyo, en todos los sentidos, la tranquilidad y seguridad que me diste para poder hacerlo y tu amistad. Gracias Sandra A.

A mi ejemplo de vida, a la que admiro, me inspiró, me ayudó en muchos aspectos, la que siempre me escucho y me dio consejos. Gracias Dra. Rosa Vaca González.

A ti Papá aunque no recuerdes quien soy y hora estés ausente estando aquí a mi lado, por todo lo bueno que me pudiste dar. Gracias Raúl.

“ Los sueños no tienen fecha de caducidad, no tengas miedo y si lo tienes hazlo con miedo pero nunca dejes de intentarlo”

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
1.- Resumen	6
2.- Introducción	7
3.- Revisión de literatura	11
3.1 Fisiopatología del dolor	13
3.1.1. Transducción	15
3.1.2. Transmisión	24
3.1.3. Modulación	27
3.1.4. Proyección	29
3.1.5. Percepción	31
3.2 Analgesia epidural	33
3.3 Tipos de bloqueo epidural	38
3.4 Uso de antagonistas NMDA en analgesia veterinaria.	48
4.- Objetivos	55
5.- Hipótesis	55
6.- Justificación	56
7.- Materiales y métodos	57
7.1 Metodología	59
7.2 Diseño experimental	67
8- Resultados	69
9.- Discusión	74
10.- Conclusiones	82
11.- Literatura citada	83
12.- Anexos	93

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Página</b>
Figura 1. Fisiología del dolor.	14
Figura 2. El arco nociceptivo.	15
Figura 3. Sensibilidad central.	17
Figura 4. Sopa inflamatoria.	18
Figura 5. Daño hístico.	19
Figura 6. Asta dorsal: láminas de la materia gris medular, con sus respectivas entradas sensitivas y salidas motoras.	25
Figura 7. Esquema de teoría de las compuertas.	27
Figura 8. Representación de Neuronas: primero, segundo y tercer orden.	28
Figura 9. Regiones cerebrales.	33
Figura10.- Regiones de la columna vertebral (resonancia magnética).	35
Figura 11.- Anatomía espinal, espacio lumbosacro.	36
Figura 12.- Anatomía del canal medular.	37
Figura 13.- Cauda equina.	38
Figura 14.- Distribución de la anestesia y analgesia epidural.	39
Figura 15.- Anatomía espinal del espacio lumbosacro.	40
Figura 16.- Puntos anatómicos para la técnica de anestesia epidural.	40
Figura 17.- Identificación del punto de inyección para la aplicación de la anestesia epidural.	41
Figura 18.- Colocación de aguja y catéter epidural.	41
Figura 19.- Técnica de pérdida de resistencia.	42
Figura 20.- Colocación de un catéter epidural.	43
Figura 21. Técnica guiada por ultrasonido para localizar el espacio epidural.	44
Figura 22. Técnica guiada para localizar el espacio epidural por neurolocalización.	44
Figura 23. Ketamina. antagonistas NMDA, receptores excitadores e inhibidores.	50
Figura 24. Principales estructuras y procesos involucrados en la sensibilización central y los principales fármacos que modulan esta condición.	51

Figura 25. Tricotomía y colocación de catéter.	59
Figura 26. Clorhidrato de Xilacina.	60
Figura 27. Tramadol.	60
Figura 28. Tiletamina con Zolacepam.	61
Figura 29. Clorhidrato de Ketamina.	61
Figura 30. Ubicación del espacio lumbosacro para la administración epidural.	62
Figura 31. Aguja touhy.	62
Figura 32. Introducción de la aguja de Touhy en el espacio epidural.	63
Figura 33. Aguja ligeramente inclinada a 60 °C.	63
Figura 34. Administración de la ketamina adaptando una jeringa a la aguja touhy.	65
Figura 35. Monitor multiparámetros UBEX, modelo VS2000V.	66

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Página</b>
Tabla 1. Sistemas de clasificación de fibras nociceptivas.	13
Tabla 2 Principales canales iónicos en la transducción.	16
Tabla 3. Principales sustancias algógenas.	20
Tabla 4. Diferentes tipos de bloqueo epidural.	39
Tabla 5. Anestésicos locales.	45
Tabla 6. Analgesia regional.	46
Tabla 7. Comparación de parámetros fisiológicos normales con valores obtenidos en el presente estudio.	70
Tabla 8. Promedio y desviación estándar cada 5 minutos de los resultados obtenidos.	71
Tabla 9. Coeficientes de correlación de los parámetros cardiovasculares de los pacientes en estudio.	73

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

	<b>Página</b>
Gráfico 1. FC de los pacientes en estudio.	72
Gráfico 2. Temperatura esofágica de los pacientes en estudio.	72

## 1 RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue valorar el efecto analgésico intraoperatorio de la ketamina en microdosis administrada vía epidural en perras sujetas a ooforosalingohisterectomía electiva. Se estudiaron 18 perras adultas clínicamente sanas (ASA I). La inducción anestésica fue realizada con clorhidrato de Xilazina a dosis de 0.5 mg/kg vía intravenosa (IV) y clorhidrato de tramadol a 2 mg/kg IV. El mantenimiento de la anestesia se hizo con Tiletamina/Zolacepam en dosis de 1–2 mg/kg IV. Una vez que los pacientes se encontraron en plano anestésico-quirúrgico se administró clorhidrato de ketamina en dosis de 3 mg/kg vía epidural en el espacio lumbosacro. Durante el procedimiento quirúrgico se realizó la monitorización de la frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura esofágica, presión arterial no invasiva (PNI) y saturación de oxígeno arterial (SpO<sub>2</sub>). Las constantes fueron evaluadas de forma preanestésica y durante el transquirúrgico cada 5 minutos hasta el final de la cirugía. Los valores obtenidos durante el transoperatorio fueron: FC 125 ± 11 latidos por minuto; FR 29 ± 5 respiraciones por minuto; PAM 106 ± 10 mmHg; SpO<sub>2</sub> 87 ± 8 %. La FC y la temperatura fueron las variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa ( $P \Rightarrow 0.03$  y  $P < 0.001$  respectivamente), la FC a los 5 minutos de iniciada la cirugía y la temperatura a los 25 y 30 minutos de la evaluación. El coeficiente de correlación entre ellas fue: FC-FR (0.093); FC-PAM (0.181); FC-SpO<sub>2</sub> (0.048); FR-PAM (0.042); FR-SpO<sub>2</sub> (0.076); PAM-SpO<sub>2</sub> (0.014). Se concluye que la administración epidural de ketamina en dosis subanestésicas demostró ser eficaz para el control del dolor agudo perioperatorio en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva, de acuerdo con la monitorización de las constantes fisiológicas, ya que el comportamiento de estas variables no evidenció reactividad hemodinámica asociada a dolor en los sujetos de estudio.

## 2 INTRODUCCIÓN

En Anestesiología como en otras ramas de las ciencias biológicas es necesario diferenciar los conceptos de dolor y nocicepción. En primera instancia, el concepto más aceptado de dolor es el que proporciona la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) que lo define como una sensación y experiencia emocional desagradable que se encuentra relacionada con un daño hístico real o potencial, que se describe en términos de tales daños. Por el contrario, la nocicepción es el proceso fisiológico o sensorial que engloba los mecanismos de transducción, transmisión, modulación, proyección y percepción (Camps y Amat, 2013). Algunos autores la describen como la actividad inconsciente inducida por un estímulo dañino aplicado a los receptores sensitivos y que no necesariamente se traduce en dolor (Sánchez y Martínez, 1997; Bradley, 2013).

El dolor se puede clasificar de diversas formas, ya sea por su intensidad, localización u origen donde se reconoce principalmente como agudo, crónico y neuropático. El primero de ellos es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos y se manifiesta mediante estimulación química, mecánica o térmica. Este tipo de dolor cumple una función de alarma o de protección biológica y sus manifestaciones clínicas que por lo general responden bien al uso de analgésicos (Tello, 2007; Zaragoza y Poveda, 2013).

El dolor es un fenómeno dinámico, en el cual se activan los mecanismos fisiopatológicos que pueden cambiar sus características y sus consecuencias. Sobre esta base, el dolor puede ser clasificado como fisiológico (protector, adaptativo), inflamatorio (agudo - protector, adaptativo o persistente - maladaptativo) y neuropático (maladaptativo, crónico, dolor patológico) (Catanzaro, 2014).

Este tipo de dolor puede ser superficial (piel y mucosas), profundo (mucosas, huesos, articulaciones, ligamentos y vísceras) dependiendo de los nociceptores activados. Así, el dolor superficial y profundo son transmitidos por medios somáticos (fibras A delta y C), que se acompañan de la activación de las vías simpáticas, parasimpáticas e incluso del nervio frénico (Morgan, 1993; González, 2010).

Por otra parte, el dolor crónico puede persistir aún después de haber suprimido el estímulo nociceptivo, considerándose entonces como una enfermedad adicional debido a la sensibilización periférica o central. Este tipo de dolor no posee una función protectora y su respuesta al tratamiento es difícil por lo que las terapias deben ser integrales (Morgan, 1993). Finalmente, el dolor neuropático es el resultado de diversos tipos de difusión del SNC o periférico, definido frecuentemente por presentarse en ausencia de daño tisular agudo concurrente o progresivo, pudiendo variar su intensidad desde leve y benigno, hasta el extremadamente severo e incapacitante (Mejía, 2007).

Los estímulos en el dolor no sólo pueden ser externos sino que también son inducidos o mediados por sustancias propias del organismo (mediadores de la inflamación) que pueden desencadenar estímulos químicos del dolor, donde sobresalen la serotonina, hormona estimulante de la corteza adrenal (ACTH), histamina, bradicinina, prostaglandinas, prostaciclina, interleucinas, leucotrienos, citoquinas y noradrenalina, entre otros, que conforman un complejo inflamatorio denominado por algunos autores como “sopa inflamatoria”, que se produce cuando existe una lesión tisular. Los nociceptores se encuentran sobre todo en la piel (90%), aunque también en otros tejidos (peritoneo, pleura, periostio, cápsula articular, músculos, tendones, vasos sanguíneos o algunas vísceras). Estos son terminales nerviosas libres que pueden reaccionar a estímulos mecánicos (presión o tracción) y térmicos (calor o frío) (Camps y Amat, 2013).

Así entonces, la nocicepción comprende las siguientes etapas: transducción, transmisión, modulación, proyección y percepción nerviosa central, de las señales periféricas que se producen por estimulación de un nociceptor, ya sea por un mecanorreceptor o termorreceptor (Henke y Erhardt, 2004). Actualmente en medicina humana se hace mención del proceso de integración como parte del arco nociceptivo, donde todos los eventos electroquímicos, resultan en la experiencia final de la percepción del dolor en el área cortical del cerebro (Catanzaro, 2014).

De esta manera, el organismo dispone de diferentes tipos de fibras nerviosas que intervienen en la conducción de dolor; donde la nomenclatura convencional se basa en estudios neurofisiológicos en los cuales se ha clasificado a los nociceptores en dos categorías: fibras “A” y “C”, mismas que se encuentran asociadas a estructuras nerviosas aferentes y a estímulos sensitivos. Típicamente las fibras “A” son mielinizadas por lo que se involucran en la respuesta o sensación primaria del dolor, es decir, son de transmisión veloz y se ocupan del dolor inmediato o rápido y perfectamente localizable; sobre todo para desencadenar los reflejos de huida. Por el contrario, las fibras “C” son amielínicas o polimodales y se encargan de la transmisión del dolor continuo o también llamado crónico, ya que éstas conducen lentamente los estímulos induciendo un dolor secundario sordo, punzante o ardoroso, que no es fácil de localizar y que incluso se mantiene después de ceder el estímulo (Henke y Erhardt, 2004).

En la valoración del dolor es importante considerar que éste fenómeno puede generar respuestas fisiológicas, tales como los efectos pulmonares, cardiovasculares, gastrointestinales, urinarios, neuroendocrinos y metabólicos, entre los cuales se destaca la estimulación del eje simpático – adrenal, teniendo como resultado taquicardias, aumento en el trabajo cardiaco y en el consumo de oxígeno por el miocardio, además de náusea, vómito e hipomotilidad intestinal. Particularmente en el perro, los signos de dolor se exteriorizan por cambios de

comportamiento (posturas, mímicas y diversas formas de vocalización como gemidos o aullidos), así como de modificaciones neurovegetativas. Las diferentes posibilidades de expresión facial y gestos también permiten una gran variedad de expresiones corporales manifestando dolor (Camps y Amat, 2013).

Un ejemplo de prevención o tratamiento del dolor prequirúrgico es la administración epidural de diversas sustancias analgésicas, entre las que se incluye a la ketamina (anestésico disociativo) en dosis subterapéuticas, ya que sólo a esta prescripción terapéutica ayuda a prevenir la sensibilización de las vías del dolor del cordón espinal inhibiendo a los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) (Mckelvey y Hollingshead, 2003; Otero, 2012). El objetivo del presente estudio fue evaluar de forma intraoperatoria el efecto analgésico del clorhidrato de ketamina en microdosis administrada por vía epidural en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva.

### 3 REVISIÓN DE LITERATURA

La anestesia general es un proceso que utiliza fármacos para reducir la actividad del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) de forma reversible, logrando idealmente un estado de inconsciencia, relajación muscular, analgesia y depresión de las respuestas autónomas (Tranquilli *et al.*, 2007). Debido a que ningún anestésico cumple con todas las características mencionadas, nace la anestesia balanceada o equilibrada, que consiste en el uso de dos o más tipos de medicamentos que junto a la aplicación de distintas modalidades de analgesia, busca reducir las dosis requeridas para potenciar los efectos deseados y disminuir los efectos adversos (Thurmon *et al.*, 2003).

Adicionalmente con la analgesia se pretende disminuir o eliminar la sensación de dolor, ya sea a nivel general, regional o local. No obstante, en todos los casos se busca bloquear los nociceptores sensitivos que transmiten las señales de dolor (Tranquilli *et al.*, 2007); por lo que, al utilizarla antes de una cirugía, se logra un control del dolor más eficaz, pues los fármacos actúan antes de que el paciente perciba el estímulo nocivo (Thurmon *et al.*, 2003). Este tipo de acciones se denominan analgesia preventiva, donde el objetivo principal es mantener ese tratamiento mientras duran los estímulos nocivos de alta intensidad y que el post-operatorio transcurra con un control más adecuado del dolor (De Paz, 2017).

El dolor quirúrgico es agudo, previsible, de duración limitada y carente de función biológica. Su control y tratamiento efectivo permite evitar sufrimiento innecesario además de disminuir la incidencia de complicaciones, favoreciendo con ello el bienestar del paciente y por consiguiente reducir la estancia media hospitalaria durante el post-operatorio (De Paz, 2017). De esta manera, la analgesia intraoperatoria efectiva debería de reducir el dolor en el periodo post-operatorio inmediato, previniendo la sensibilización central y minimizando o previniendo el dolor en el periodo de recuperación (Hellyer y Fails, 2006).

Debido a estos hechos, el dolor se considera como el sexto signo vital en la evaluación de pacientes de urgencia ya que es un elemento sostenedor que incrementa la morbi-mortalidad en los pacientes quirúrgicos y/o traumatizados. Sin embargo, el dolor no tratado causa sufrimiento innecesario, predispone al paciente a complicaciones médicas y aumenta significativamente el tiempo de hospitalización y los costos del procedimiento (Otero, 2012). Uno de los objetivos primordiales de la analgesia es evitar el sufrimiento, facilitar el manejo de pacientes con dolor, y en especial, estabilizar la situación general, normalizando las funciones circulatorias, respiratorias, diuréticas, gastrointestinales (apetito) y endocrinas, así como prevenir el shock neurogénico (Camps y Amat, 2013).

El dolor debe ser controlado por diferentes tratamientos farmacológicos o físicos actuando a diferentes niveles de donde se origina el mismo, esto es durante la transducción, transmisión, modulación, proyección o percepción (Henke y Erhardt, 2004; Camps y Amat, 2013). Es decir, resulta conveniente iniciar un tratamiento analgésico preventivo en lugar de esperar a que se produzca la manifestación del dolor; teniendo en cuenta que un régimen de tratamiento no funciona igual en todas las situaciones y que el dolor se regula de varias formas. Por estas razones, la mejor técnica para proporcionar una analgesia adecuada es el tratamiento multimodal (Mckelvey y Hollingshead, 2003; Romero y Reyes, 2014).

### 3.1 Fisiopatología del dolor

El fenómeno doloroso es un mecanismo de protección que implica cambios fisiológicos y de comportamiento, cuya función es reducir o evitar el daño tisular (Cantazaro, 2014) y facilitar la recuperación del animal a través de la estimulación o inhibición de nociceptores (Sánchez y Martínez, 1997; Bradley, 2013; Cabezas, 2015). Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres que corresponden con fibras sensoriales aferentes primarias distribuidas por todo el organismo (Aldama *et al.*, 2010), que cuando son estimuladas activan los mecanismos de potenciales de acción para transportar el estímulo en dirección central por una clase específica de fibras. Estos receptores son responsivos a estímulos químicos, mecánicos y térmicos (Tello, 2007; Zaragoza y Poveda, 2013; Elanco, 2014).

Las fibras aferentes primarias de diferentes tamaños y grados de mielinización se asocian con distintos grados de dolor (Tabla1) (Hellyer y Fails, 2006). Existen varios tipos de fibras en el sistema nervioso diferenciadas en virtud de su diámetro, su vaina de mielina, sus características funcionales o en sus conexiones (Romera *et al.*, 2000; Otero, 2012).

Sistema electrofisiológico	Sistema histológico	Diámetro (micrones)	Velocidad de conducción (m/seg)	Función
Grupo A- $\alpha$	Grupo I a Grupo I b	12 a 21	40 a 120	Propiocepción y cinestesia
Grupo A- $\beta$	Grupo II	6 a 11	25 a 39	Tacto, presión propiocepción
Grupo A- $\delta$	Grupo III	1 a 5	4-24	Nocicepción, tacto, Fibras autónomas preganglionares
Grupo-C	Grupo IV	0,25 a 0,9	2,5	Nocicepción, temperatura, tacto, fibras simpáticas postganglionares

Tabla 1. Sistemas de clasificación de fibras nociceptivas (tomado de Otero, 2012).

De esta manera, los nociceptores pueden dividirse en diferentes grupos; **mecánicos** que responden a la presión intensa, **térmicos** activados por temperaturas cutáneas superiores a 42-45°C o por frío intenso con rangos de 8-25°C, los sensibles a estímulos **químicos** que reconocen a diversas sustancias como los mediadores de la inflamación o irritantes externos y finalmente los **polimodales**, que responden a combinaciones de estímulos (Ganong, 2016).

## Fisiología del Dolor

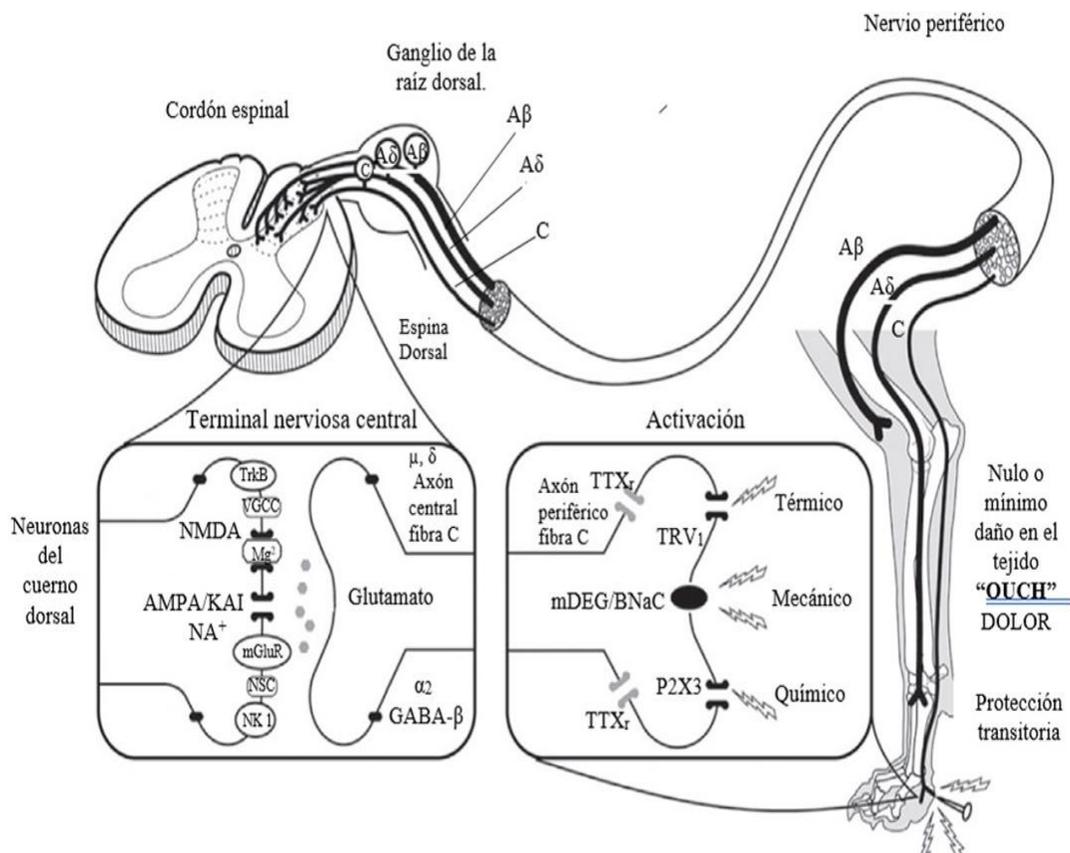


Figura 1. Fisiología de Dolor nociceptivo, activación. (dolor fisiológico): los estímulos que no dañan los tejidos activan el dolor periférico. receptores (nociceptores; R), que producen señales eléctricas que son transmitidas por Ad y C aferentes. Nociceptivo, terminal nerviosa central. (dolor fisiológico): los estímulos que no dañan los tejidos activan el dolor periférico reTRPV1 = receptor producen señales eléctricas. TRPV1 = receptor vaniloide (calor). P2X3 = receptor de purina (químico), sensible al ATP mDEG / BNaC = Degenerina / canal de sodio epitelial (mecánico) (Modificado de Wiese y Yaksh, 2015).

El proceso neurofisiológico de la nocicepción se produce en 5 diferentes fases que se muestran en la figura 2.

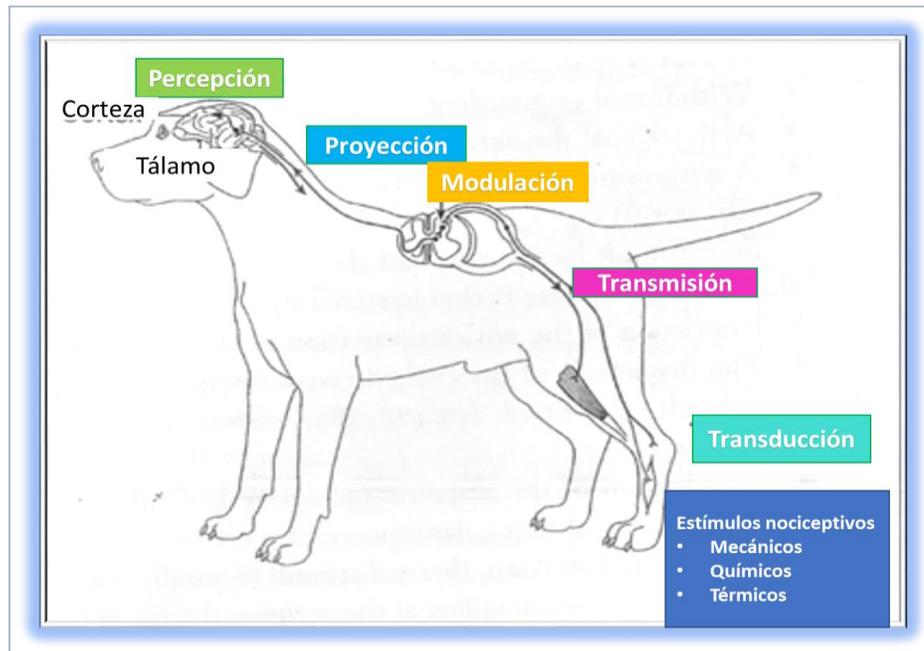


Figura 2. El arco nociceptivo (Modificado de Wiese AJ & Yaksh TL. 2015).

### 3.1.1. TRANSDUCCIÓN

Este es el primer paso de la nocicepción siendo su objetivo principal transformar el estímulo doloroso en una señal eléctrica (potencial de acción). Este proceso tiene lugar en los nociceptores, que son las terminaciones axonales de neuronas localizadas en el cuerno dorsal de la médula espinal (Drucker, 2005; Camps y Amat, 2013; Cabezas, 2015). Donde como ya se mencionó algunos pueden ser polimodales (que responden a más de un estímulo) o silentes (éstos últimos no responden a ningún estímulo en condiciones normales, pero si lo pueden hacer cuando se produce inflamación) (Stephen *et al.*, 2015).

El dolor es la respuesta de la activación de los nociceptores periféricos por la liberación de neurotransmisores permitiendo el “axón reflejo” que provoca cambios periféricos que se reconocen como dolor: hinchazón, tersura,

enrojecimiento e inflamación (Julius y Basbaum, 2001). Los nociceptores son denominados neuronas de primer orden (Camps y Amat, 2013).

Los estímulos dolorosos causan la apertura de canales iónicos de los nociceptores produciendo el impulso nervioso, siendo estos principalmente Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> y Ca (Tabla 2).

Canales iónicos relacionados con la excitabilidad neuronal.	
Na <sup>+</sup>	Su activación aumenta la excitabilidad con un aumento de la permeabilidad.
K <sup>+</sup>	Incrementa la excitabilidad con la disminución de la permeabilidad y viceversa.
Ca <sup>2+</sup>	Con su activación aumenta la liberación de neurotransmisor, actuando como segundo mensajero.
Cl <sup>-</sup>	Su acción es variable según el potencial del equilibrio del ión.

Tabla 2. Principales canales iónicos en la transducción (tomado de Cabezas, 2015).

Las principales fibras nerviosas que participan en la nocicepción son:

- **Fibras nerviosas Aδ:** son mielínicas y poseen la capacidad de conducir los impulsos a altas velocidades. Estas fibras liberan glutamato que interviene en el dolor rápido o agudo. En estas estructuras se consideran los mecano y termorreceptores que responden a estímulos muy intensos (pinchazo, corte, pellizco, contusión) (Henke y Erhardt, 2004; Bradley, 2013). Producen una señal aguda, bien localizada y transitoria, por lo que tendrán una reacción directa con las respuestas reflejas (Ferrandiz, 2017).
- **Fibras nerviosas C:** estas son amielínicas, por lo que conducen los impulsos nerviosos a bajas velocidades, donde sobresale la acción de la combinación de glutamato y sustancia P. Estas fibras se involucran con dolor lento o crónico y es responsivo a receptores polimodales (Dugdale, 2010; Stephen *et al.*, 2015), quienes intensifican la señal producida por las fibras Aδ provocando una estimulación difusa y prolongada, por lo que la sensación de dolor perdura incluso cuando el estímulo nocivo ha parado (Camps y Amat, 2013; Ferrandiz, 2017).

- **Fibras nerviosas A $\beta$** : llamados también como mecanorreceptores, los cuales transmiten el impulso rápidamente siendo su umbral de estimulación muy bajo es decir que serán activados por estímulos que por su baja intensidad no activarán a ninguno de los 2 receptores antes mencionados (tacto, presión, vibración y el movimiento articular) teniendo un papel importante dentro de la modulación del impulso doloroso (Dugdale, 2010; Ganong, 2016; Ferrandiz, 2017).

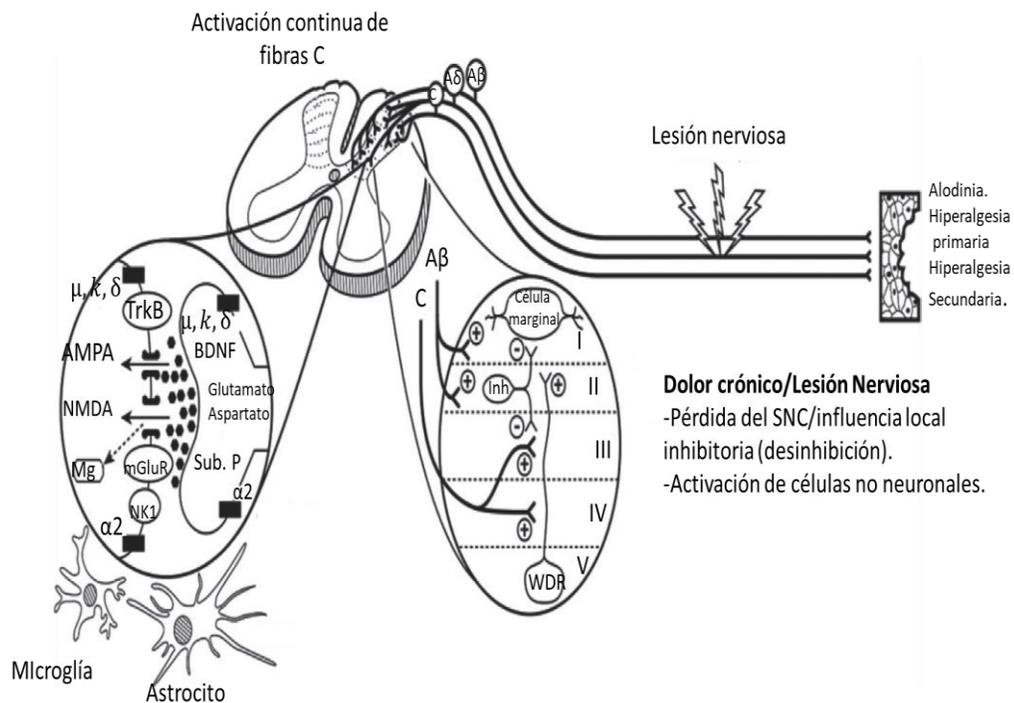


Figura 3. Sensibilización central. Los estímulos persistentes fuertes (de alta intensidad) activan las fibras C, lo que provoca la liberación de una variedad de transmisores, incluido el glutamato sustancia P (sP), y otros factores como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en las terminales nerviosas centrales; esto resulta en la activación de AMPA, NMDA, Neuroquinina 1 y tirosina receptores de la quinasa B (Trk B), respectivamente, que producen sensaciones de dolor agudo, persistente, y crónico. La activación de estos receptores aumenta la actividad de moléculas de señalización que alteran la expresión génica y cambian la capacidad de respuesta (sensibilización) de la médula espinal a la entrada posterior (Modificado de Wiese y Yaksh, 2015).

Los procesos inflamatorios que acompañan al traumatismo del tejido no sólo incluyen a las células inflamatorias, sino que de manera conjunta existe la liberación de neuropéptidos a partir de las terminales nerviosas nociceptivas excitadas en la zona lesionada, provocando que estas células liberen mediadores inflamatorios químicos (“sopa inflamatoria”) (Julius y Basbaum, 2001), que se comportan como sustancias algésicas provocando su sensibilización y activación (Ludo 2002, Camps y Amat, 2013; Cabezas, 2015).

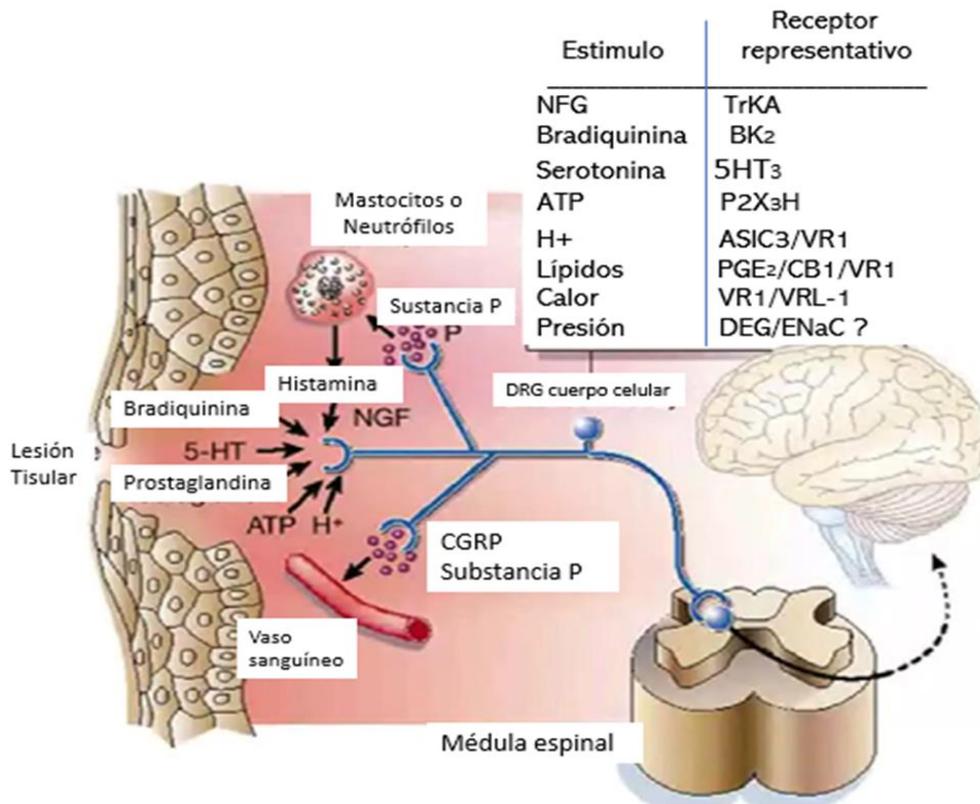


Figura 4. "Sopa inflamatoria". Incluye péptidos (bradiquinina), lípidos (prostaglandinas), neurotransmisores (serotonina (5-HT) y ATP) y neurotrofinas (NGF). Cada uno de estos factores sensibiliza (baja el umbral) o excita terminales del nociceptor mediante la interacción con los receptores de la superficie celular expresados por estas neuronas. La activación del nociceptor no solo transmite mensajes aferentes a la médula espinal y asta dorsal (y de allí al cerebro), pero también inicia el proceso de inflamación neurogénica. Esta es una función eferente de la nocicepción mediante el cual la liberación de neurotransmisores, en particular la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), desde el terminal periférico induce vasodilatación y extravasación de plasma (filtración de proteínas y fluidos de vénulas postcapilares), así como la activación de muchas células no neuronales, incluidas mastocitos y neutrófilos. Estas células a su vez contribuyen con elementos adicionales a la sopa inflamatoria (modificado de Julius y Basbaum, 2001).

La inflamación que resulta luego de la injuria tisular genera importantes cambios en el ambiente de las terminales nociceptivas periféricas. Las células dañadas liberan ATP, K<sup>+</sup> y citoquinas; lo que disminuye el pH local además de que desencadenan señalizaciones intracelulares que finalmente disminuyen el umbral de activación de nociceptores (Frávega *et al.*, 2014). Las sustancias algógenas son descritas en la tabla 3.

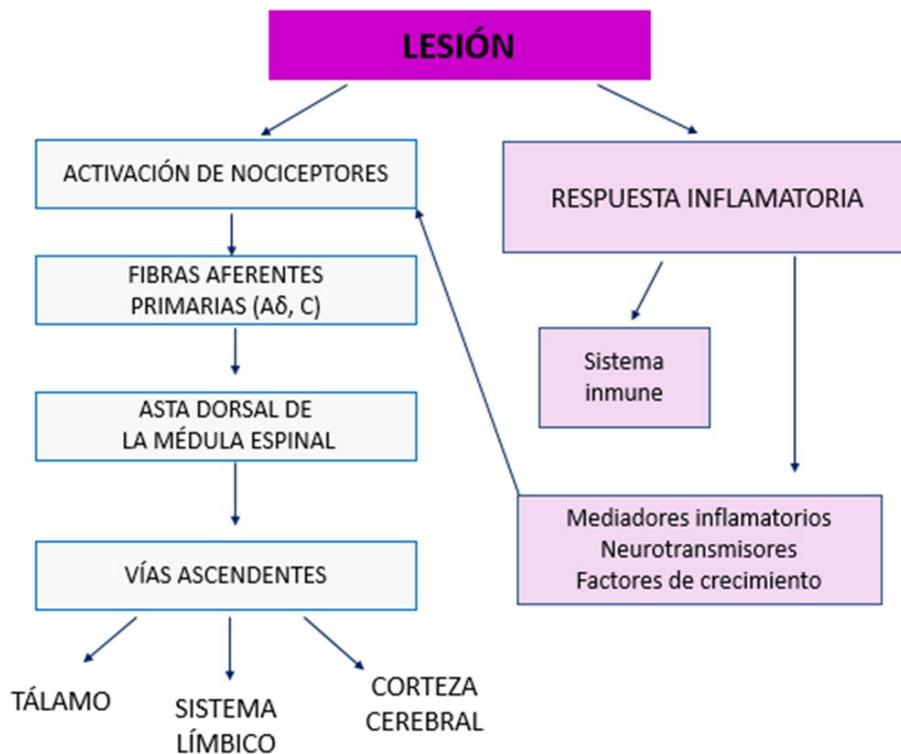
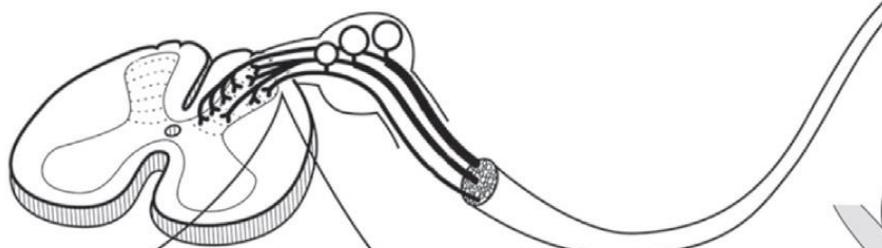


Figura 5. El daño hístico provoca la entrada continua de impulsos aferentes que pueden modificar la nocicepción. La lesión del tejido periférico genera una "sopa" compleja de mediadores inflamatorios y otros químicos, capaces de alterar las propiedades transductoras de los nociceptores, que podrán ser activados por estímulos de baja intensidad (modificado de Hernández, 2012).



Sustancias algógenas	Función
Iones H <sup>+</sup> y K <sup>+</sup>	Se liberan ante un daño celular y por presencia de células inflamatorias. Originan una respuesta rápida y mantenida.
ATP	Se libera ante un daño tisular y genera pérdida de la integridad en la membrana celular.
Histamina	Interviene en los procesos inflamatorios, origina principalmente inflamación y edema. Actúa sobre receptores H1 y H4. Efecto sensibilizador.
Serotonina	Activa las fibras nociceptivas. A nivel central actúa en la modulación de la respuesta inhibitoria. Efecto sensibilizador a través de los receptores 5-HT
Noradrenalina	Ante daño tisular, las terminaciones sensoriales son capaces de expresar nuevos receptores $\alpha$ -adrenérgicos, originando una activación de las mismas. Efecto central, produciendo una inhibición de la señal algica.
Óxido Nítrico	Radical libre con papel fundamental en el organismo como mensajero, soluble en medios líquidos y acuosos lo que permite su rápida difusión. En la nocicepción tiene un papel modulador en la liberación de neurotransmisores, tanto a nivel periférico como central.
Bradicinina (kalicreína)	La fuente principal es el plasma. Activa los nociceptores por canales calcio-dependientes, activando la fosfolipasa A <sub>2</sub> y la síntesis de prostaglandinas. Actúa principalmente sobre receptores tipo B. Efecto sensibilizador.
Prostaglandinas y eicosanoides	Se liberan tras el daño celular. No ejercen acción directa sobre la activación del receptor, pero tienen un papel fundamental en su sensibilización. Actúa principalmente por acción sobre receptores EP2 e IP.
Sustancia P (SP)	Neuropéptido que se localiza principalmente en las terminaciones libres de aferencias primarias. Tras su liberación se produce efectos algogénicos, de vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, así como un aumento en la liberación de mediadores de la inflamación. Concentrada en las láminas I y II del asa dorsal. Hay una relación con los receptores NMDA al modular la transmisión sináptica. Efecto sensibilizador.
Encefalinas	Opioide endógeno que inhibe neuronas nociceptivas de la médula espinal y el tálamo impidiendo la respuesta a estímulos dolorosos. Así también excitan neuronas de la sustancia gris periventricular y del núcleo del rafe magno, regiones en que la estimulación neural produce analgesia. Estas se encuentran en terminales adyacentes a las que contienen SP donde evita su liberación por parte de las terminales de fibras C.

Dinorfinas	Opioide endógeno que se encuentra en el hipotálamo, sustancia gris periventricular (SGP), la formación reticular del mesencéfalo y el asta dorsal de la médula espinal.
Beta endorfinas	Opioide endógeno concentrado en la región basal del hipotálamo con axones que se extienden hasta el sistema límbico, la SGP y el <i>locus coeruleus</i> . Es 10 veces más efectiva contra estímulos somáticos térmicos y químicos viscerales.
Otros neuropéptidos y factores de crecimiento	Se suelen encontrar en las terminaciones aferentes. Ejemplo: Somatostatina, sustancia K. En general el efecto de estas sustancias es sensibilizador.
CGRP (Péptido relacionado con el Gen de la Calcitonina)	Sintetizado en los cuerpos neuronales de los ganglios espinales, liberado ante estímulos en las capas I, II y V de la médula. Parece potenciar los efectos del glutamato. Y limitados efectos sobre la sustancia P. Efecto sensibilizador.
Glutamato	Principal neurotransmisor excitatorio, produce despolarización de la neurona uniéndose a dos receptores, NMDA (N-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y provoca el desplazamiento el ión Mg del receptor AMPA provocando que en un segundo estímulo podrá unirse con los dos receptores; incrementa la despolarización y por ende la intensidad del estímulo doloroso. Tiene 2 receptores ionotrópicos (iGluR) y metabotrópicos (mGluR).
Aspartato	Neurotransmisor excitatorio, participa en la formación del ácido glutámico o glutamato, estimula los receptores NMDA.
Acetilcolina	Neurotransmisor que participa en la transmisión de información entre neuronas pre y post ganglionares. Pueden tener efectos excitatorios o inhibitorios. Sus receptores son muscarínicos (M1, M2, M3, M4, y M5) y nicotínicos (N1 o Nm <sub>1</sub> y N2 o Nm <sub>2</sub> ).
Dopamina	Catecolamina que se encuentra en mayor cantidad en el sistema nervioso que actúa como mediador endógeno neuroquímico, localizado principalmente en la sustancia <i>nigra</i> , ganglios basales, núcleo auditivo, tubérculo olfatorio y otras regiones de la corteza cerebral. Sus receptores son 5 acoplados a la proteína G, D1 excitatorios (con subtipos D1 y D5) y D2 (con subtipos D2, D3 y D4) inhibitorios.
Glicina	Aminoácido no esencial derivado de la serina y neurotransmisor inhibitorio que se halla principalmente en el tronco encefálico, la médula espinal y la retina. Sus receptores, lo mismo que los de GABA, se expresan tanto en

	<p>células nerviosas como en células de la glía. También actúa como co-agonista en los receptores NMDA para glutamato produciendo efectos excitatorios.</p>
GABA	<p>Principal neurotransmisor inhibitorio, disminuye la excitabilidad de ciertas neuronas que intervienen en la transmisión del dolor. Es sintetizado en las terminales presinápticas a partir del L-glutamato, por la acción de la enzima L-glutamato descarboxilasa y es liberado por un mecanismo dependiente de Ca<sup>+</sup>, después es recaptado por las neuronas e incorporado a células gliales en donde es catabolizado por la enzima GABA-transaminasa. Sus receptores son 2; GABA<sub>A</sub> que produce efectos inhibitorios rápidos y GABA<sub>B</sub> con efectos inhibitorios lentos.</p>
Neurocininas	<p>1-NK1 y 2-NK2 Participan en la fosforilación de la proteincinasa y la desensibilización de receptores involucrados en el dolor tardío.</p>
Factor de necrosis Tumoral (TNF $\alpha$ )	<p>Citocina proinflamatoria que estimulan la fase aguda de la reacción inflamatoria producida principalmente por monocitos, macrófagos linfocitos -T, también presente en las neuronas y células de la glía, desempeñando funciones importantes tanto en la hiperalgesia inflamatoria como en la neuropática. Posteriormente al procedimiento quirúrgico, al trauma o durante las infecciones, el FNT<math>\alpha</math> es uno de los mediadores más precoces y potentes de la respuesta inflamatoria, puede provocar cambios metabólicos y hemodinámicos importantes, y la activación distalmente otras citocinas. Potente inductor de metabolismo muscular y caquexia por estimular la lipólisis e inhibir la Lipoproteína lipasa. Activar la coagulación, estimular la expresión o la liberación de moléculas de adhesión, PGE<sub>2</sub>, factor activador de plaquetas, glucocorticoides y eicosanoides, e influir en la apoptosis celular.</p>
Interleucinas (IL-1)	<p>Son citocinas que estimulan los nociceptores de forma indirecta, al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas. Producida por macrófagos y monocitos fibroblastos y células endoteliales activadas durante la lesión celular, la infección, la invasión y la inflamación Recientemente se descubrió que, el IL-1<math>\beta</math> se expresa en neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal. La IL-1<math>\beta</math> produce una inflamacion sistémica por medio de la activación de la ciclooxigenasa-2, con la formación de PGE<sub>2</sub> en el hipotálamo anterior causando fiebre. También produce la sustancia-P (SP), óxido nítrico (activando la enzima óxido nítrico sintetasa) y moléculas de adherencia endotelial. Posee una importante función en el desarrollo y en el mantenimiento del dolor postoperatorio.</p>

Interleucina (IL-6)	Glucoproteína segregada por macrófagos, monocitos, eosinófilos, hepatocitos y de la glía, siendo FNT $\alpha$ e IL-1 potentes inductores. Causa fiebre y activa el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal La IL-6 es una citocina proinflamatoria que genera la madurez y la activación de los neutrófilos, la madurez de los macrófagos y la diferenciación/mantenimiento de los linfocitos -T citotóxicos y de las células killer. Además, activa los astrocitos y la microglía, regulando la expresión de los neuropéptidos posteriores a la lesión neuronal, y contribuyendo para su regeneración. Ejerce propiedades antiinflamatorias durante la lesión, por liberar receptores solubles de FNT y IL-1.
Prostaciclina	La prostaciclina se produce en las células del endotelio por la acción de la enzima prostaciclina sintasa sobre la prostaglandina H <sub>2</sub> . La prostaciclina se une al receptor IP (receptor acoplado a la proteína G) y actúa en eventos inflamatorios y vasculares. La PGI <sub>2</sub> , junto con la PGE <sub>2</sub> , está implicada en la inflamación. Aumenta la hinchazón de tejidos y el flujo sanguíneo (con enrojecimiento asociado), y refuerza el dolor (algo que también causan otras sustancias inflamatorias como la bradiquinina o la histamina) en las terminaciones nerviosas nociceptivas.
Neuropéptido Y	Son cadenas cortas de aminoácido que se sintetizan en el sistema nervioso. Estas sustancias actúan como neurotransmisores, neuromoduladores y neurohormonas. Están en acciones tales como: ingesta de agua y alimentos, termorregulación, analgesia, nocicepción, ansiedad, control neuroendocrino, regulación gastrointestinal,

Tabla 3. Principales sustancias algógenas (modificado de Moreno y Micó; 2009, De Paz, 2011; De Oliveira, *et al.*, 2011; Cabezas, 2015; modificado de Wiese y Yaksh, 2015).

### 3.1.2. TRANSMISIÓN

Se refiere a la propagación del impulso nervioso (impulso eléctrico), generado en los nociceptores hasta el sistema nervioso central (SNC) a lo largo de los axones de las fibras nerviosas aferentes hasta el asta dorsal del cordón espinal (Aldama *et al.*, 2010; Camps y Amat, 2013; Stephen *et al.*, 2015), concretamente con las distintas capas o láminas en las que se divide la sustancia gris (dorsal) de la médula denominadas láminas de Rexed (Morales, 2016).

La sustancia gris está dividida en 10 capas con características fisiológicas e histológicas diferentes, que a su vez están divididas en el asta dorsal que incluye desde la placa I a la VI, la lámina VII se considera la zona intermedia y el asta ventral que incluye a las placas VIII y IX (Aldama *et al.*, 2010).

Estas láminas se extienden a todo lo largo del cordón espinal y se funden cranealmente en la médula oblonga, sin embargo, la placa X está localizada rodeando el canal central de la médula espinal, es decir, en la zona pericanalar (Otero, 2012; Wiese y Yaksh, 2015; Morales, 2016).

Las diferentes láminas se integran de la siguiente forma:

- Lámina I: formada por neuronas marginales, éstas son grandes y con propiedades nociceptivas específicas. Su árbol dendrítico está casi confinado a esta lámina, tienen proyecciones hacia el tálamo y a otros segmentos medulares como la materia gris periacueductal, núcleo del tracto solitario y formación reticular. Recibe estímulos de fibras A $\delta$  y C.
- Lámina II: conocida como sustancia gelatinosa, contiene neuronas excitatorias “con tallo” a nivel de la lámina II que se comunican con la lámina III y IV por medio de su árbol dendrítico, también existen interneuronas inhibitorias “en isla” que proyectan sus arborizaciones dendríticas y sus axones a lo largo del eje rostrocaudal de la sustancia gelatinosa. Utiliza como neurotransmisores al GABA y encefalinas. Recibe

estímulos de fibras A $\delta$  y C. Es el mayor agrupamiento de interneuronas del sistema somatosensorial

- Lámina V: junto con las neuronas de la lámina I forman por completo el haz espinotalámico y las estructuras nerviosas que la forman son de amplio rango dinámico (Wide Dinamic Range-WDR) que reciben impulsos de nociceptores cutáneos y viscerales de tipo mecánico, térmico y químico de alto y bajo umbral.

Lámina X: conjunto de uniones neuronales que comunican a la médula espinal con el tronco cefálico (Romera *et al.*, 2000; Otero, 2012; Wiese y Yaksh, 2015).

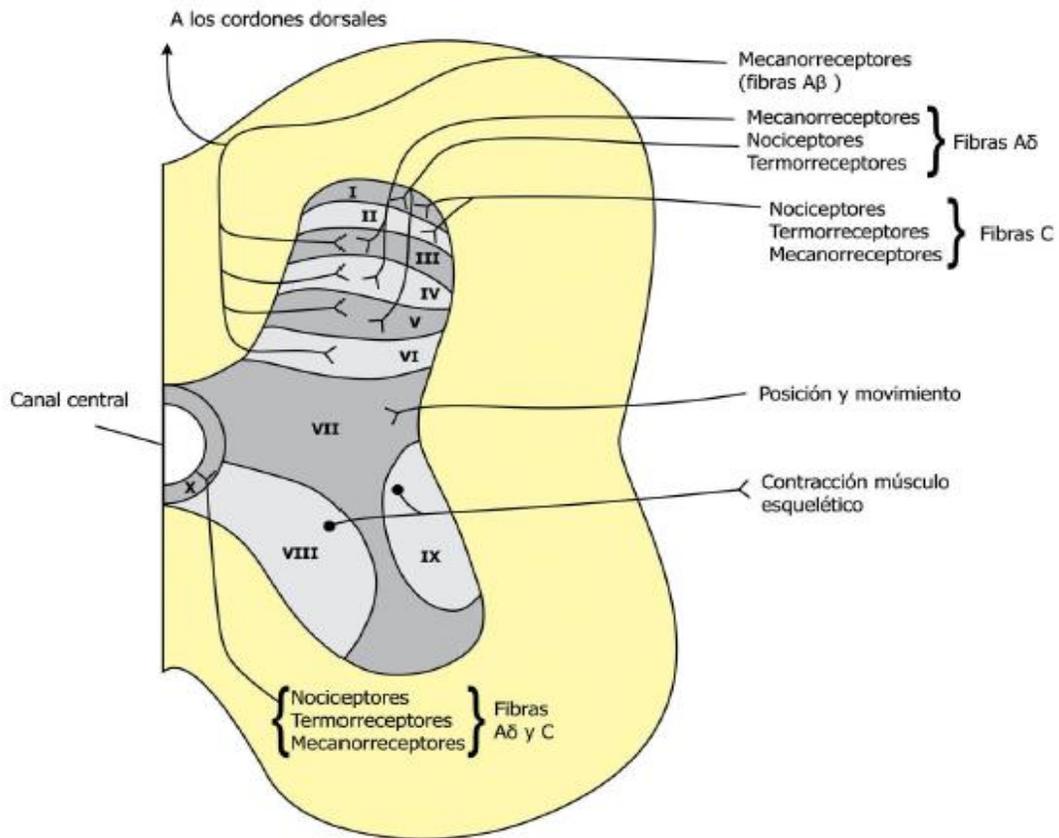


Figura 6. Asta dorsal: láminas de la materia gris medular, con sus respectivas entradas sensitivas y salidas motoras. Se observan las relaciones que tienen las diferentes fibras sensitivas y motoras con dichas láminas. Nótese que las vías nociceptivas están relacionadas con las láminas I, II, V y X (Tomado de Morales, 2016).

A las estructuras nerviosas que recorren este trayecto se les conoce como **neuronas de primer orden** y son las primeras neuronas sensoriales (Ferrandiz, 2017):

- **Interneuronas excitatorias o inhibitorias** que se involucran en el proceso de modulación del dolor que se lleva a cabo en la médula espinal.
- **Neuronas responsables de la respuesta refleja** o reflejo de retirada.
- **Neuronas responsables de la respuesta simpática refleja** que son responsables de cambios vasculares por daño tisular (vasoconstricción y liberación de noradrenalina en la zona) (Camps y Amat, 2013).

Las neuronas de primer orden establecen sinapsis con neuronas de segundo orden que están localizadas también en la materia gris del asta dorsal de la médula espinal (Ferrandiz, 2017). El estímulo eléctrico se propaga por la neurona hasta llegar a la zona presináptica donde origina la degranulación de las vesículas que contienen neurotransmisores, los cuales se comportan como canales iónicos de Na<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup> principalmente, permitiendo el paso de estos mismos del exterior al interior de la célula al ser activados (Morales, 2016).

Las sustancias proinflamatorias (glutamato, sustancia P, GRPC, serotonina y neurocinina A) actúan uniéndose a receptores específicos. Es importante recordar la condición para que se lleve a cabo la transmisión del impulso nociceptivo hasta la médula espinal, donde debe de existir un equilibrio entre los agentes sensibilizadores o excitadores (sustancias inflamatorias, algógenas) y la presencia de sustancias inhibitorias (GABA, opioides, sustancias antiinflamatorias) (Wiese y Yaksh, 2015, Morales, 2016).

### 3.1.3. MODULACIÓN

Es el equilibrio entre los sistemas excitatorios e inhibitorios localizados en la médula espinal a través de las neuronas de primer orden con las de segundo orden en su ruta ascendente ingresando por el asta dorsal, por lo que no sólo es un punto de conexión como parte del procesamiento de la señal dolorosa, también la señal nociceptiva sufre una modulación inhibitoria en su camino hacia centros superiores (Otero, 2012; Camps y Amat, 2013; Wiese y Yaksh, 2015).

En este proceso actúan varias estructuras, entre las que sobresalen la corteza cerebral, tálamo, sustancia gelatinosa periacueductal (SGP), puente del encéfalo y las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (Gonzales, 2014).

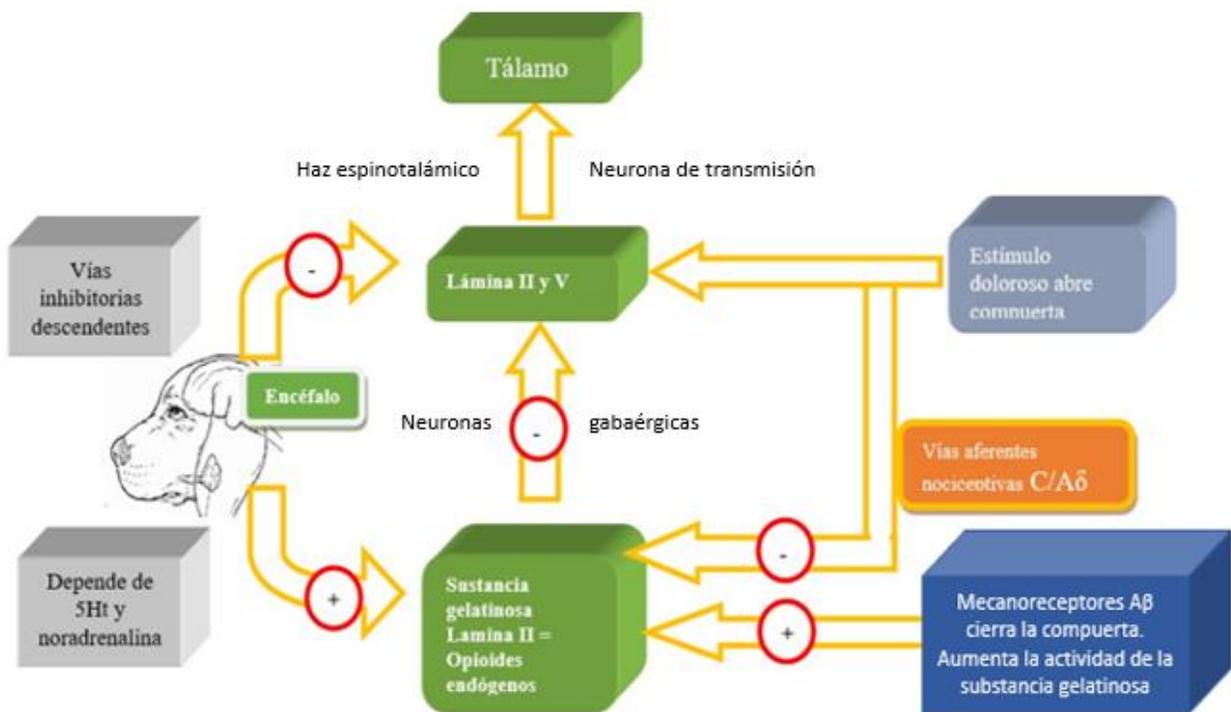


Figura 7. Esquema de teoría de las compuertas (modificado de Hernández, 2018). La modulación de la señal dolorosa en la médula espinal por mensajes descendentes del encéfalo y la inhibición local, mediante la activación de interneuronas se conoce como la **teoría de las compuertas** propuesta por Melzack y Wall en 1965. El sistema de modulación endógena del dolor esta conformada por neuronas intermedias dentro de la capa superficial de la médula espinal y tractos neuronales descendentes mismos que pueden inhibir la señal del dolor (Helleyer, 2002; Otero, 2012).

En este proceso existen elementos importantes como neuronas de segundo orden, quienes reciben información de los nociceptores A $\delta$  y C, así como de mecanorreceptores A $\beta$ . Estas neuronas participan en el procesamiento de la información de neuronas inhibitorias y excitatorias. Las neuronas de segundo orden también se localizan en la sustancia gris del asta dorsal de la médula espinal éstas al recibir el estímulo inician la señal, la cual será aumentada por la interneurona excitatoria pero al mismo tiempo será ajustada por la señal inhibitoria descendente; la señal que llegue al cerebro será el resultado de este proceso (Camps y Amat, 2013; Cabezas, 2015).

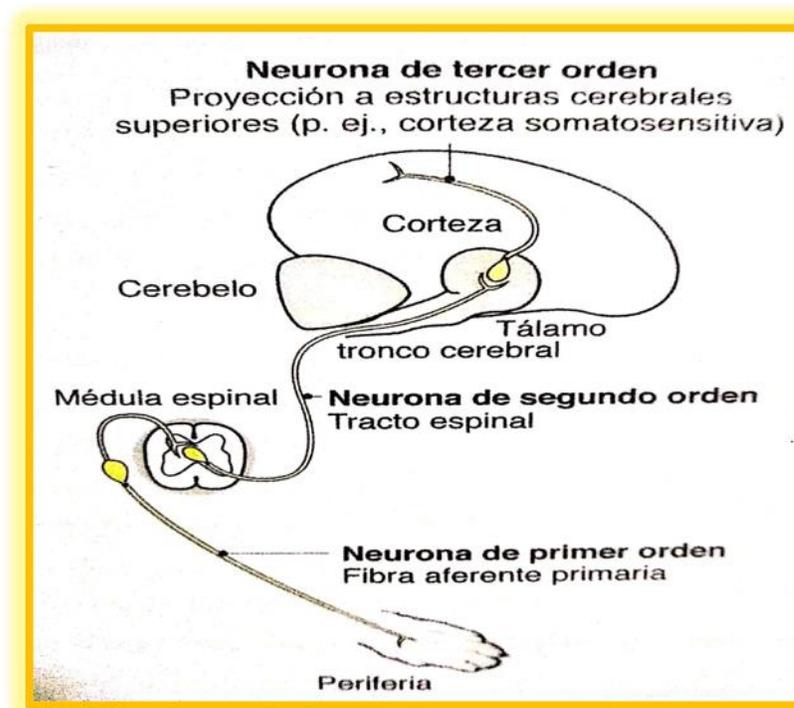


Figura 8. Representación de Neuronas: primero, segundo y tercer orden (William *et al.*, 2001).

### 3.1.4. PROYECCIÓN

Después de la integración en el asta dorsal, la proyección del estímulo nervioso se viaja por vías ascendentes hacia los centros superiores cerebrales. Las neuronas de proyección son aquellas que transmiten la información procedente de los nociceptores hacia el encéfalo (Camps y Amat, 2013), mediante los siguientes mecanismos:

- **Neuronas de segundo orden nociceptivo-específicas** que únicamente reciben información de fibras A $\delta$  y C situadas en áreas somáticas, siendo los estímulos térmicos y nociceptivos las que las activan. Entre sus funciones está la de localizar topográficamente el dolor en el cuerpo. (Camps y Amat, 2013; Fox, 2014).
- **Neuronas de segundo orden de amplio rango dinámico (ARD o WDR)** quienes se encargan de recibir información de fibras A $\delta$  y C, así como de A $\beta$  localizadas principalmente en la lámina V. La intensidad de descarga de estas neuronas está directamente relacionada con la magnitud del estímulo, de hecho, la información que recibe es de diferentes zonas del cuerpo y se origina tanto en regiones somáticas como viscerales (Drucker, 2005; De Paz, 2011; Camps y Amat, 2013).
- **Neuronas complejas** que reciben información somática y visceral. Estas neuronas proporcionan una respuesta ordenada al dolor, procesándolo, integrándolo y enviando información al encéfalo, organizándose en 6 tractos o vías nociceptivas que permiten la conexión entre la médula espinal y los centros nerviosos superiores como el tálamo, formación reticular, mesencéfalo y corteza cerebral (Drucker, 2005; Otero, 2012; Fox, 2014).

Estos tractos son:

- Tracto espinotalámico.
- Tracto espinorreticular.
- Tracto espinohipotalámico.
- Tracto trigeminotalámico.
- Tracto espinomesencefálico.
- Tracto espinoparabraquial.

De este listado, los tres principales que intervienen en el fenómeno de proyección son:

- **Tracto espinotalámico:** especializado en la localización consciente del dolor, la caracterización del estímulo doloroso y la respuesta emocional o afectiva. Ascende hasta el tálamo, siendo la vía principal para la información relacionada con el dolor y la temperatura. El origen de sus células se sitúa en las láminas I y V. Este tracto se divide en dos proyecciones denominadas sistemas neoespinotalámico y paleoespinotalámico (Ruiz,2002; Drucker 2005; Camps y Amat, 2013).
- **Tracto espinorreticular:** parte de las neuronas que lo conforman alcanzan el tálamo y el sistema reticular activador (SRA). Interviene en la respuesta emocional al dolor como ansiedad y sufrimiento, responsable también del efecto inhibitor que tiene el dolor sobre el sueño, además de que regula el grado de activación del SNC por lo que está relacionado con los ciclos de sueño y vigilia. El dolor activa el SRA por lo que explica la interferencia del dolor durante el sueño y por qué la profundidad anestésica puede disminuir por consecuencia de un estímulo doloroso con una mala cobertura intraoperatoria. Este es un tracto descendente del sistema modulador endógeno (Ruiz, 2002; Drucker, 2005; Otero, 2012).
- **Tracto espinohipotalámico:** involucrado principalmente a la respuesta hormonal asociada al dolor (respuesta al estrés). Este lleva información de

importancia emocional desde piel, labios, órganos sexuales, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos intracraneales, lengua y córnea, directamente al hipotálamo (Ruiz, 2002; Camps y Amat, 2013).

### 3.1.5. PERCEPCIÓN

Es el reconocimiento y procesamiento de la información sensorial que tiene un componente emocional y afectivo, que ocurre en múltiples áreas específicas del cerebro que se comunican a través de interneuronas para producir una respuesta integrada que llega a las zonas medulares y supramedulares (Cabezas, 2015; Wiese y Yaksh, 2015).

Estas estructuras encefálicas son:

- **Médula oblonga, puente y mesencéfalo:** contribuye al conectar el sistema reticular activador (SRA) y la sustancia gris periacueductal (SGP) (Camps y Amat, 2013).
- **Formación reticular:** tiene un componente afectivo y motivacional del dolor, al producir los efectos voluntarios a un estímulo doloroso. Esta estructura recibe información de múltiples áreas encefálicas, por lo que tiene un papel importante en la integración de la experiencia dolorosa debido a que un estímulo nociceptivo produce un efecto importante en la actividad neuronal reticular. Sus fibras se proyectan hacia el tálamo y al sistema límbico. También contribuye al incremento de la excitación o alerta general y el aumento de la vigilia que acompaña a una sensación dolorosa. Su función consiste en la activación generalizada de toda la corteza cerebral provocando un estado de alerta, manteniendo al animal despierto y consciente de su entorno. Por el contrario, la disminución de su actividad induce al sueño o letargo (hibernación en algunas especies) (Dugdale, 2010; Otero, 2012).

- **Sustancia gris periacueductal (SGP):** participa en la modulación descendente del dolor, además de la respuesta de lucha o huida, estrés inducido y analgesia. Las neuronas que se proyectan desde esta zona controlan muchas de las respuestas antinociceptivas y autónomas que siguen a la estimulación nociva.
- **Hipotálamo:** integra la información neuroendócrina con la finalidad de organizar la respuesta somática y visceral por la presencia de dolor.
- **Tálamo:** regula los aspectos sensoriales discriminatorios de dolor al igual que aspectos afectivos o emocionales. Sus neuronas reciben principalmente impulsos nociceptivos a partir del sistema espinotalámico (De Paz, 2011; Campoy, 2013).
- **Sistema límbico:** se encarga de regular los componentes emocional y motivacional relacionados al dolor. Está formado por la circunvolución cingulada (involucrada en el comportamiento y emoción), amígdala (miedo condicionado y ansiedad), hipocampo (memoria), hipotálamo (actividad autónoma simpática), *locus coeruleus* (excitación, vigilancia y comportamiento) y porciones de la materia gris periacueductal (De Paz, 2011; Wiese y Yaksh, 2015).
- **Corteza cerebral:** es la parte consciente del dolor donde se desarrollan los procesos de aprendizaje con las experiencias dolorosas al relacionarlo con las experiencias vividas, por lo que tiene un aspecto importante en la anticipación del dolor. Ajusta la respuesta emocional negativa (sensación desagradable) y regula las respuestas conductuales complejas (Otero, 2012; Camps y Amat, 2013).

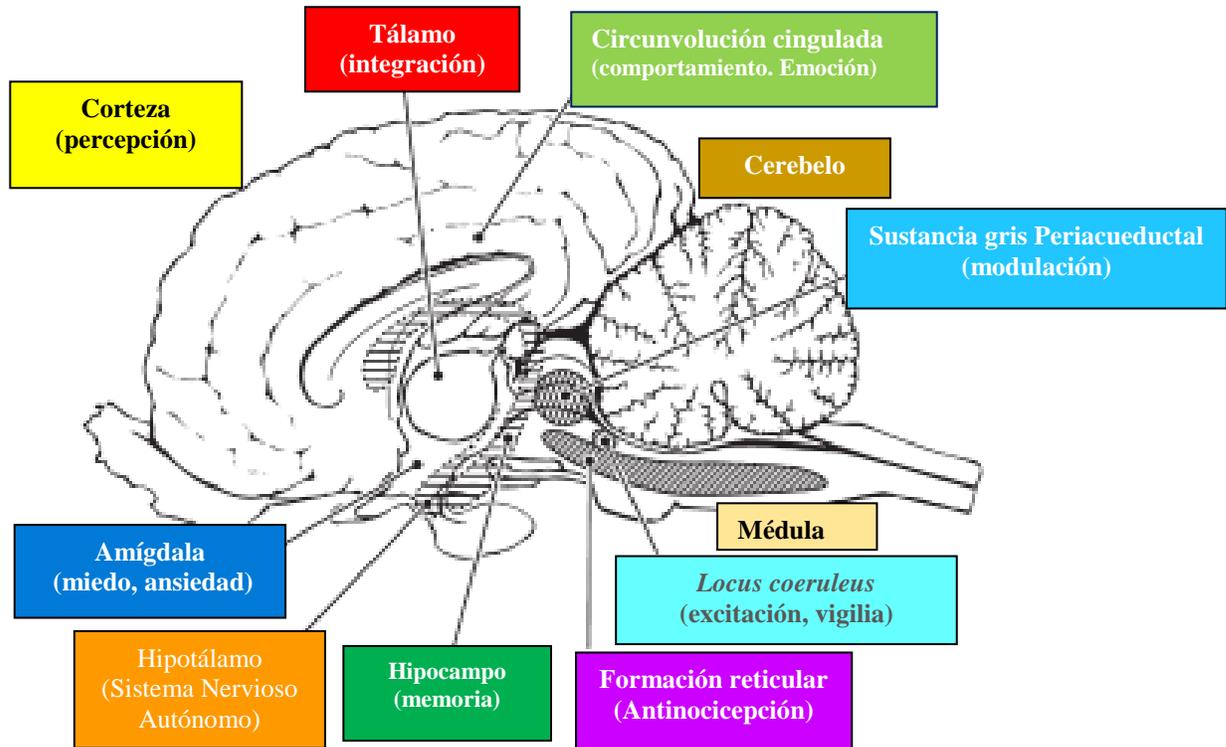


Figura 9. Regiones cerebrales asociadas con diferentes funciones y respuestas. El tálamo sirve como un centro de integración y transmisión para la percepción del dolor y respuestas posteriores (modificado de Wiese y Yaksh, 2015).

### 3.2. Anestesia Epidural

A principios del siglo XX se publicaron los primeros estudios del uso de la anestesia epidural en el hombre. Por el contrario, en medicina veterinaria fue unos 20 años más tarde cuando se empezó a aplicar esta técnica en el año 1927, donde actualmente se sugiere para procedimientos que requieren anestesia locorregional con el fin de mitigar el dolor, brindar seguridad al paciente y favorecer la pronta recuperación (Jones, 2001). La ketamina se ha utilizado como anestésico general y recientemente como analgésico epidural (Gutiérrez, *et al.*, 2015).

La **anestesia epidural** se refiere al bloqueo sensorial, motor y autonómico producido por la administración epidural de anestésicos locales (Lidocaína, Bupivacaína), mientras que la **analgesia epidural** se refiere a la administración epidural de analgésicos, como los opioides (morfina), ciclohexaminas (ketamina) y agonistas alfa dos adrenérgicos (xilazina, dexmedetomidina) (Mckelvey y Hollingshead, 2003; Pizarro *et al.*, 2006; González, 2010; Stephen *et al.*, 2015).

Las técnicas de analgesia multimodales controlan el dolor intra y postoperatorio, además de prevenir la sensibilización de las vías nociceptivas y del dolor crónico (Engerb, 2013). En todos estos casos, los fármacos se pueden administrar como inyecciones únicas, múltiples con agujas o con la implantación de catéter para infusión continua por tiempo más prolongado (infusión continua) (Ludo, 2002; Dugdale, 2010).

La técnica epidural es utilizada para realizar bloqueos motores y sensitivos con una respuesta analgésica pura (Otero y Portela, 2017). La implementación correcta y segura de la técnica requiere de experiencia y conocimiento de las estructuras anatómicas que conforman el canal espinal (Otero, 2006).

La administración epidural de fármacos es un método de administración de fármacos en estrecha proximidad a su sitio de acción, ya sea en los receptores de la médula espinal o en los nervios a medida que salen de la médula espinal, donde la unión a receptores específicos se maximiza, produciendo una analgesia más profunda y permitiendo una menor dosis total de fármaco que se utiliza en comparación con su administración sistémica, esta reducción de dosis puede incluso eliminar los efectos adversos o la toxicidad que podrían resultar de la administración sistémica de los mismos medicamentos. La anestesia epidural ha sido recomendada como una alternativa a la anestesia general para procedimientos quirúrgicos caudal al diafragma en perros que se considera que son candidatos de alto riesgo para anestesia general (Torske y Dyson, 2000).

La columna vertebral del canino está constituida por 7 vértebras cervicales, 13 torácicas, 7 lumbares, 3 sacras y 15-20 caudales.

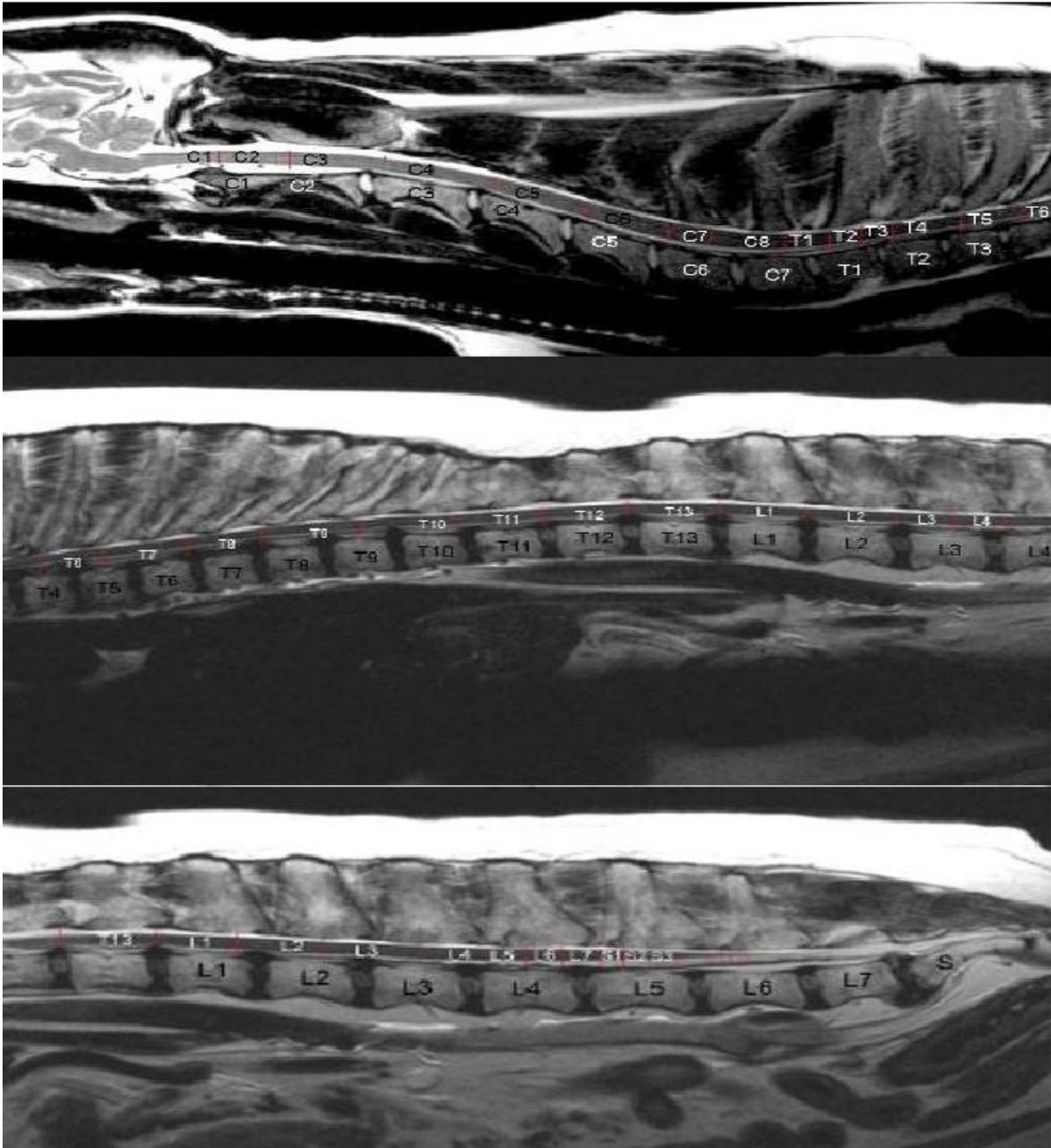


Figura 10. Imágenes de resonancia magnética de la columna vertebral normal de un perro, vistas laterales, craneal situado a la izquierda. De arriba abajo: Región cérvico-torácica, región toracolumbar, región lumbosacra. Se han señalado en el interior de la médula espinal los segmentos medulares. Comparar con los segmentos vertebrales (señalados sobre los cuerpos vertebrales: C1 hasta L7 y S(sacro)). Observar los discos intervertebrales situados entre los cuerpos vertebrales, así como la disposición de las apófisis espinosas. El líquido cerebroespinal se aprecia como una línea blanca en el canal medular, que delimita el contorno de la médula espinal. Observar también el cono medular (Tomado de Rojo y González, 2012).

El canal vertebral se encuentra formado por los forámenes vertebrales, iniciando desde el foramen magno hasta sexta vértebra caudal. Sobre el piso del canal se encuentra el ligamento longitudinal dorsal y la duramadre en íntimo contacto. El techo del canal lo forman láminas intervertebrales y el ligamento amarillo está separado de la duramadre por una ligera capa de tejido graso. Los lados del canal se conforman por pedículos y forámenes intervertebrales de los nervios espinales (Otero, 2006; Fox, 2014).

El canal vertebral consta del espacio epidural y las estructuras intratecales. Estas son; la médula espinal, las meninges y el líquido cefalorraquídeo. El espacio epidural es más voluminoso a nivel lumbosacro donde la médula espinal se adelgaza y ausenta (Otero y Portela, 2017).

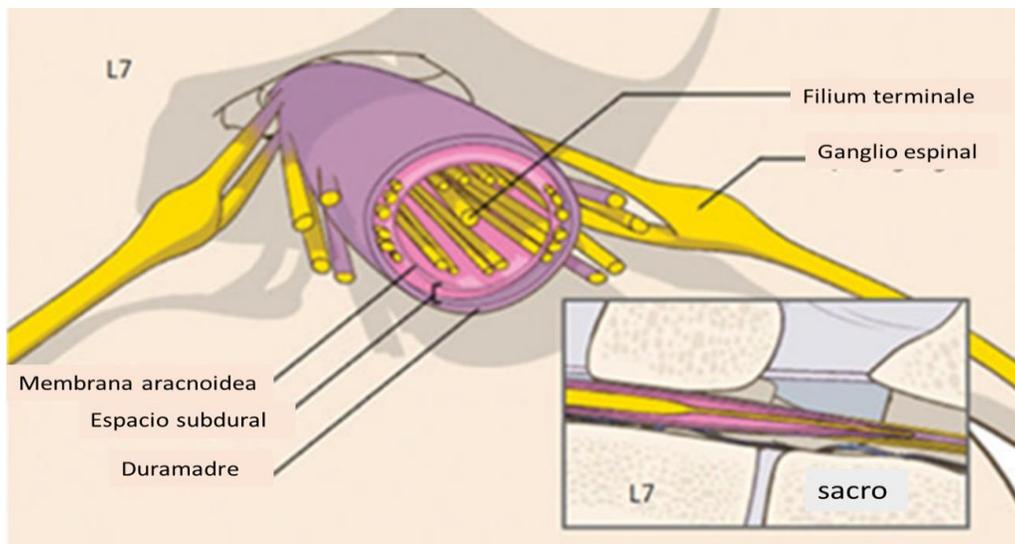


Figura 11. Anatomía espinal del espacio lumbosacro (modificado de Kurt, *et al.*, 2015).

Las meninges como la duramadre recubren el canal medular en forma de un cilindro con extensiones que acompañan a los nervios espinales que salen por cada uno de los forámenes intervertebrales que se extienden aproximadamente 2 centímetros después del término de la médula espinal dando origen al saco dural. La aracnoides esta adherida a la duramadre y el espacio subaracnoideo contiene

al líquido cefalorraquídeo que es atravesado por tejido adiposo, conectivo y un entramado trabecular que separa a la membrana aracnoides de la piamadre. Esta última se encuentra altamente vascularizada y adherida a la médula espinal. (Rojo y González, 2012)

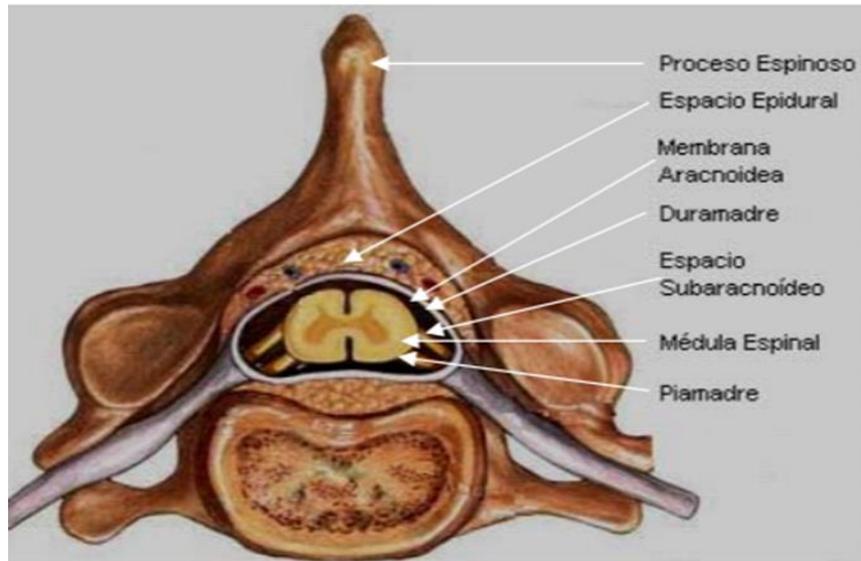


Figura 12. Anatomía del canal medular. (Tomado de Castro, 2005).

La médula espinal la forman 36 segmentos; 8 cervicales, 13 torácicos, 7 lumbares, 3 sacros y 5 caudales. De cada segmento salen las raíces dorsales y ventrales de forma bilateral, cada raíz sale por separado hasta llegar al foramen intervertebral donde se unen y forman el nervio espinal. Los segmentos sacros y caudales tienen una forma cónica, llamada cono medular, siendo esta la parte final de la médula espinal. El cono medular se encuentra rodeado de nervios espinales sacros y de la cola, estos son más largos por el recorrido que tienen que hacer para salir por sus correspondientes orificios intervertebrales y por su aspecto se le denomina cola de caballo o cauda equina, ubicada en la unión entre la 6-7 vértebras lumbares y el saco dural. De forma caudal al cono medular se encuentra la última porción medular formado un tejido fibroso al fusionarse las meninges, el *filium terminale* o el filamento terminal (Paddleforf, 2001; Valverde, 2008; González, 2010).

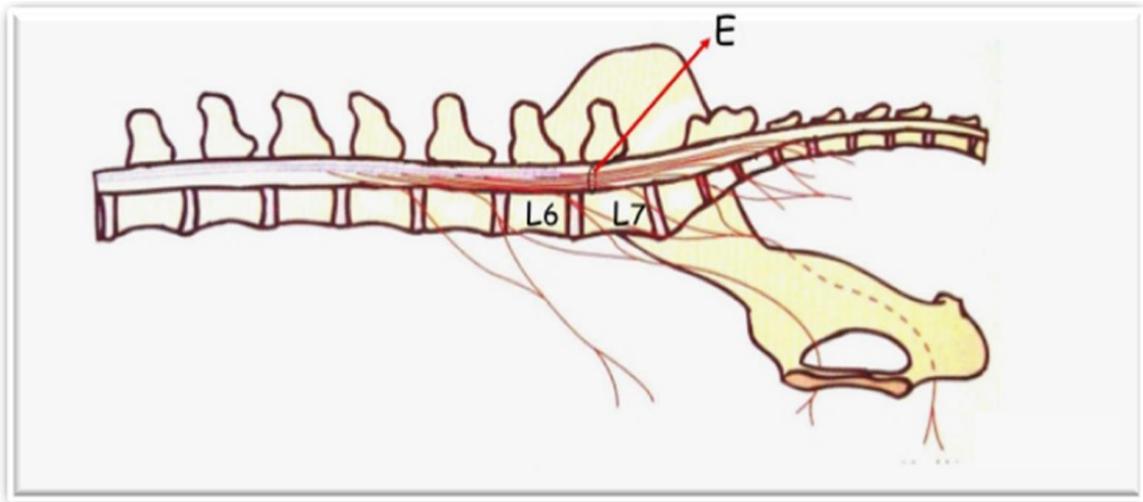


Figura 13. Cauda equina. Conjunto de raíces de los nervios sacro y coccígeo que se origina del cono medular y se extiende caudalmente formando un penacho (Tomado de Aige, 2008).

### 3.3 Tipos de bloqueo epidural

El abordaje del espacio epidural puede ser realizado en diferentes niveles, principalmente en 3 sitios de punción: sacrococcígeo, lumbosacro y toracolumbar. En cualquiera de los tres sitios se pueden aplicar dosis únicas y para infusiones seriadas o continuas al insertar un catéter (Otero y Portela, 2017).

Una condición imprescindible para realizar una técnica adecuada es mantener al paciente quieto, tranquilo y en la posición correcta por lo cual se recomienda el uso de sedantes o de una anestesia ligera. El tipo de bloqueo más usado es el lumbosacro y se puede acceder a los sitios de punción con el paciente en decúbito esternal o lateral (Otero, 2006; Fox, 2014).

Algunos procedimientos o patologías requieren de una analgesia epidural continua a largo plazo mediante la colocación de un catéter epidural en la unión lumbosacra utilizando una aguja de Tuohy para introducir el catéter en el espacio epidural (Stephen *et al.*, 2015).

TIPO DE BLOQUEO EPIDURAL	ESPACIO INTERVERTEBRAL DE PUNCION	PROCEDIMIENTO A NIVEL DE
SACROCOCCÍGEO	S3-Cd1	Periné, abdomen medio caudal, miembros posteriores
LUMBOSACRO	L7-S1	Periné, abdomen medio y caudal, miembros posteriores
	L6-L7	Sólo cuando no es posible.
TORACOLUMBAR	L1-L2	Abdomen y Tórax

Tabla 4. Diferentes tipos de bloqueo epidural (tomado de Otero 2017).

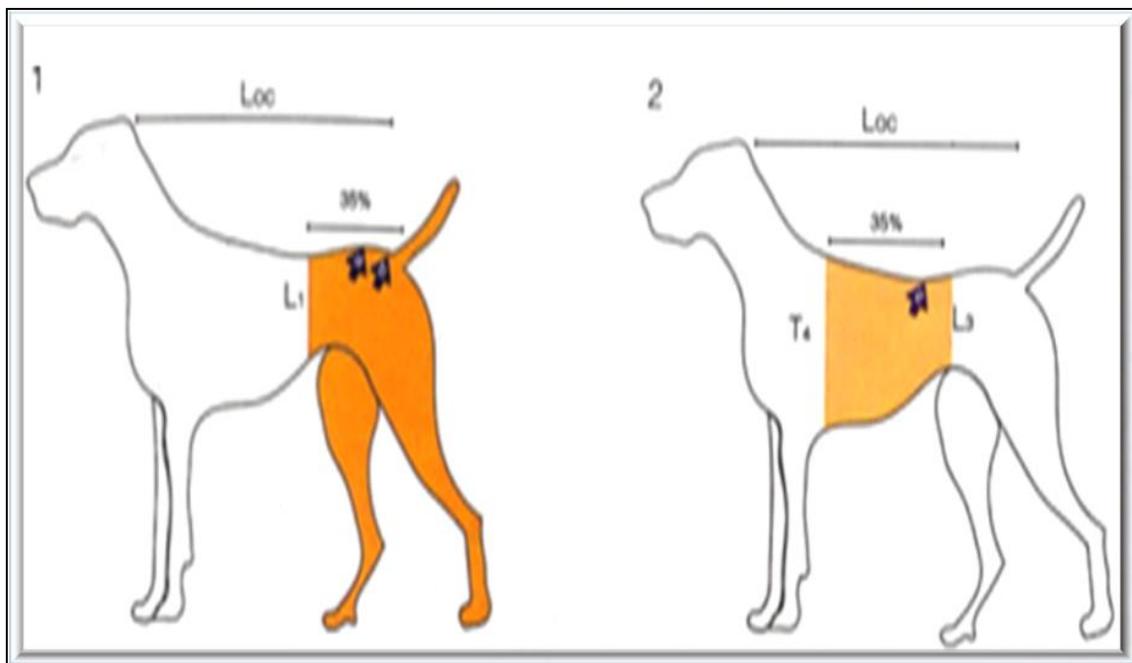


Figura 14. Distribución de la anestesia y analgesia epidural. Administrando 0.05 ml/cm de anestésico local. 1) Abordajes lumbosacro y sacrococcígeo. 2) Abordaje toracolumbar. Las flechas indican los sitios de inyección a nivel de L7-S1 (a), S3-Cd1 (b) y L1-L2 (c) (modificado de Otero y Portella, 2017)

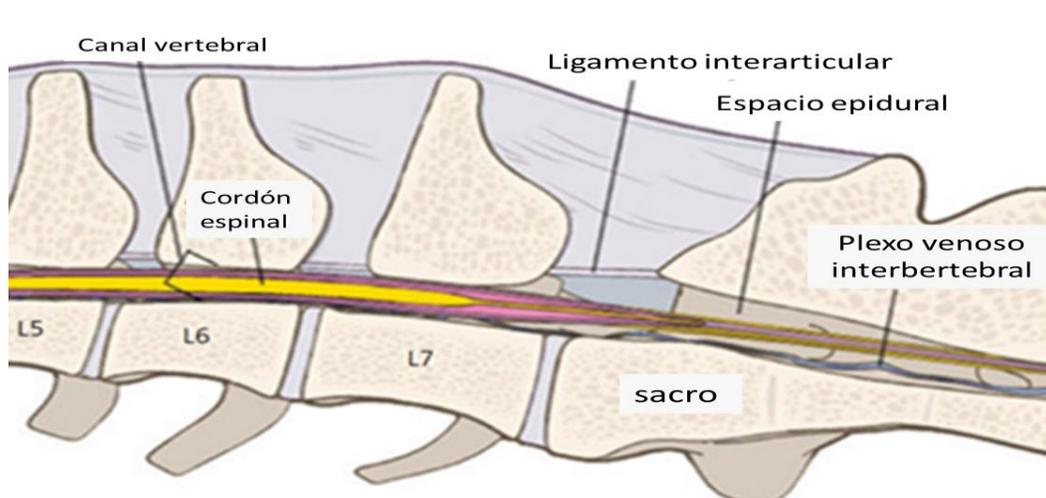


Figura 15. Anatomía espinal del espacio lumbosacro (modificado de Kurt *et al.*, 2015).

En el presente estudio se realizó la punción lumbosacra, por lo que es importante tener conocimiento de las estructuras anatómicas.

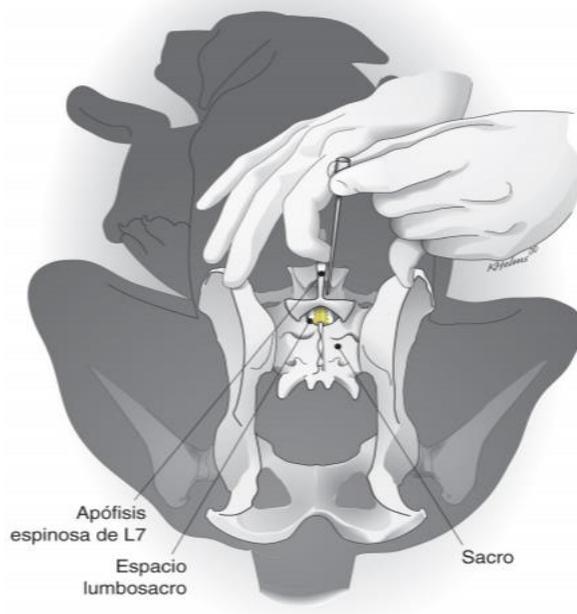


Figura 16. Puntos anatómicos para la técnica de anestesia epidural. Las crestas ilíacas, la apófisis transversa de la última vértebra lumbar y la primera sacra donde se localiza el espacio lumbosacro (William *et al.*, 2001).

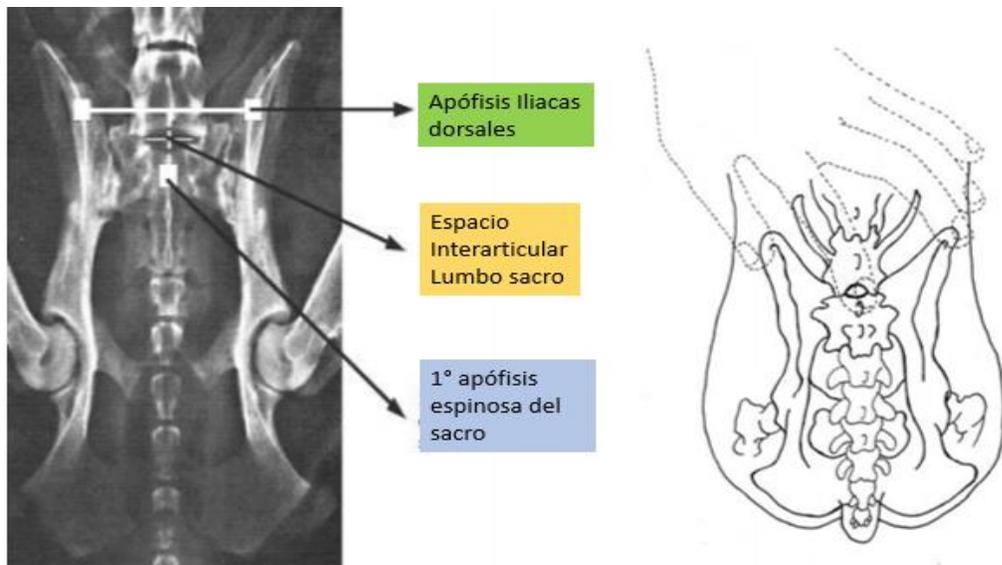


Figura 17. Identificación del punto de inyección para la aplicación de la anestesia epidural. Se localizan los extremos craneodorsales de las crestas iliacas con los dedos pulgar (cresta derecha) y medio (cresta izquierda) palpando con el índice la apófisis espinosa de la última vértebra lumbar (L7) situada en la línea que une ambas crestas. Al avanzar caudalmente el dedo índice se palpa una depresión situada sobre el espacio lumbosacro y más caudalmente aún se localiza otra prominencia dura que coincide con la cresta sacra (Modificado de Cabras, 2005).

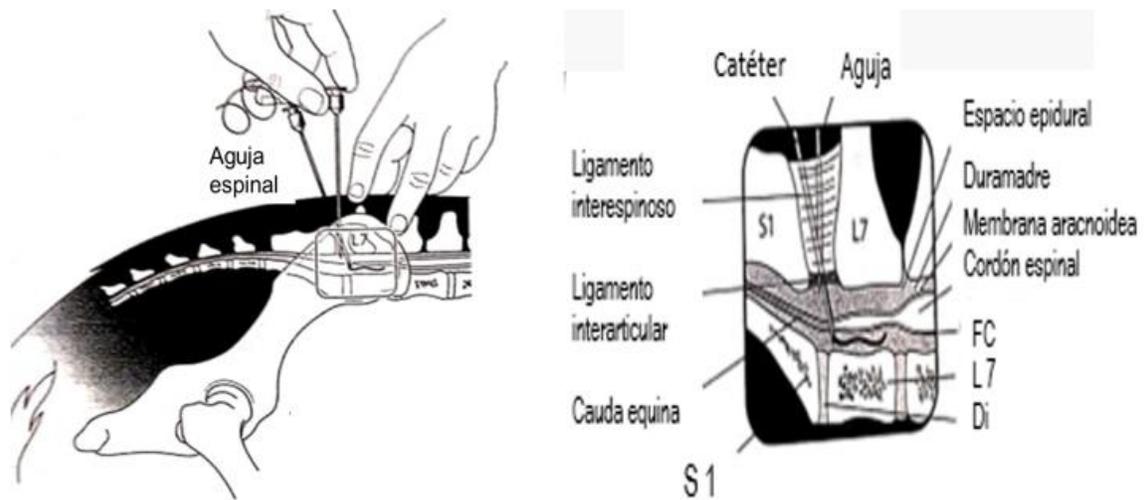


Figura 18. Colocación de aguja y catéter epidural. Espacio lumbosacro. FC: fluido cerebroespinal, Di: Disco intervertebral. (modificado de Fox, 2014).

Existen diferentes agujas y catéteres disponibles en veterinaria, las más utilizadas son las agujas espinales que cuentan con varias longitudes (1.5, 2.5, 3.5 pulgadas y 3.8, 6.3, 8.9 cm) y calibres (20-22) (23,26)

Para verificar el uso correcto de la técnica en el espacio epidural se cuenta con varias técnicas:

- **La pérdida de resistencia:** se suele realizar con una jeringa estéril de 5 ml, inyectando aire para comprobar que no hay resistencia. Cuando la aguja penetra el espacio epidural la resistencia a la inyección se desvanece. Es un método muy útil ya que se dilata un poco el espacio para la mejor inyección del anestésico posteriormente (Valverde, 2008; Martínez-Taboada y Redondo, 2017).



Figura 19. Técnica de pérdida de resistencia (Otero y Portela, 2017).

- **La gota en suspensión o técnica de la gota pendiente:** después de atravesar la piel y el ligamento amarillo (se escucha un chasquido). En ese momento se coloca una gota de suero salino o del anestésico a emplear en el cono de la aguja y se observa cómo se succiona por efecto de la presión negativa al entrar en el espacio epidural. Cuando la aguja está colocada correctamente, se sujeta la aguja con una mano mientras que con la otra se inyecta el anestésico

muy lentamente comprobando en todo momento la falta de resistencia. En el caso de que salga sangre a la retirada del fiador, se saca la aguja y se repite otra vez toda la técnica con el fin de evitar la inyección de líquido en torrente sanguíneo. (Jones, 2001; Martínez-Taboada y Redondo, 2017; Otero y Portela, 2017).

La colocación de un catéter epidural es otra técnica para el manejo continuo (infusión continua) del dolor agudo perioperatorio o crónico, en esta se inserta un fijador para direccionar correctamente el catéter y se introduce hacia craneal de 1 a 2 espacios vertebrales. Este se debe fijar con sutura (Pizarro *et al.*, 2006; Dyson, 2008).

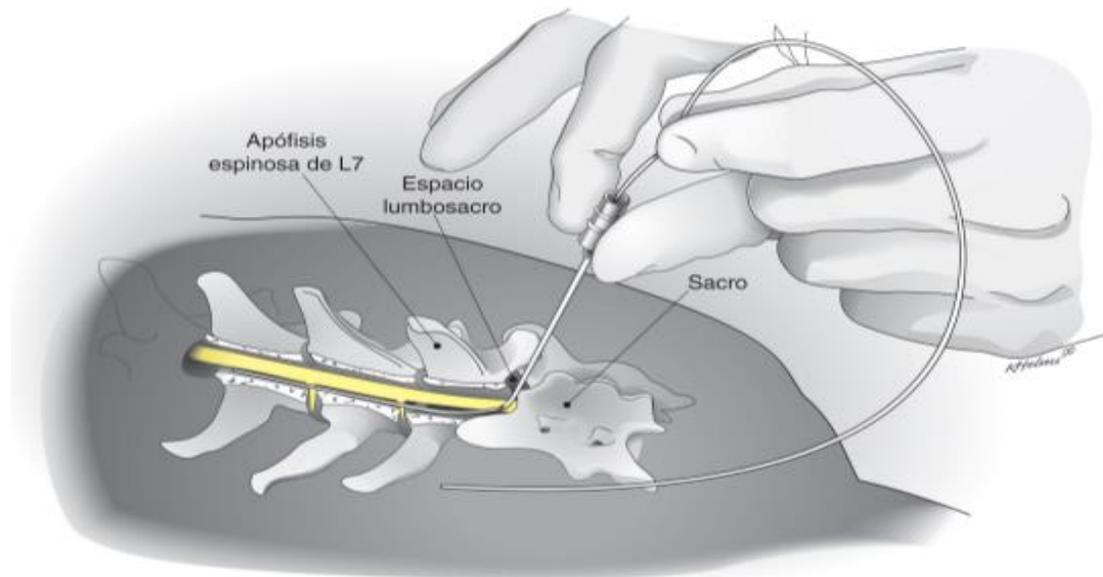


Figura 20. Colocación de un catéter epidural (tomado de William *et al*, 2001).

Otras dos técnicas que minimizan el riesgo son la ecografía y la neurolocalización eléctrica (Otero y Portela, 2017; García-Pereira, 2018).

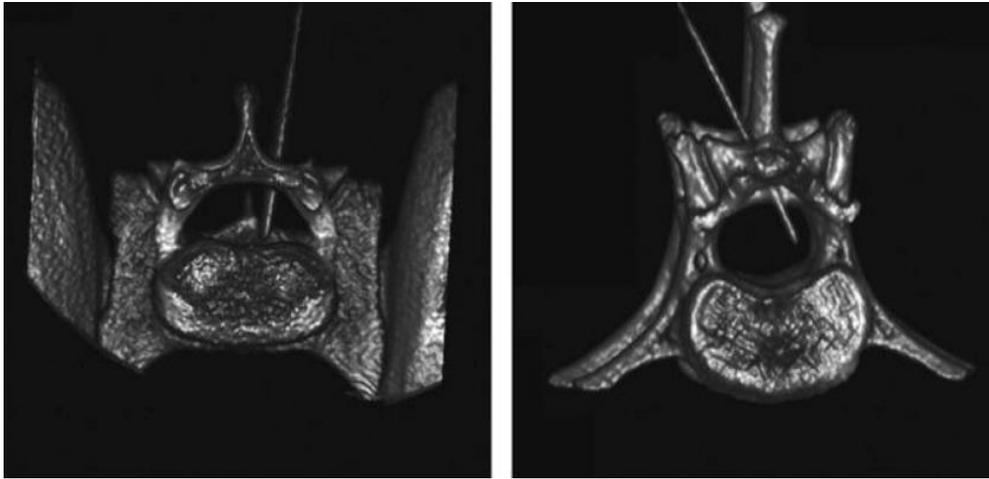


Figura 21. Técnica guiada por ultrasonido para localizar el espacio epidural (tomado de Viscasillas *et. al.*, 2016).



Figura 22. Técnica guiada para determinar el espacio epidural por neurolocalización (Tomado de Otero y Portela, 2017). Este procedimiento está basado en la capacidad de despolarizar un nervio espinal mediante un estímulo eléctrico dependiendo de la punta de la aguja, la cercanía a la estructura nerviosa y a la intensidad en miliamperes (mA). El umbral mínimo de estimulación eléctrica (MET) es de  $> 1$  y  $< 2$  mA. en el espacio epidural y la respuesta motora será la contracción de miembros pélvicos y cola.

ANESTÉSICO	DOSIS	EXTENSION DE BLOQUEO	LATENCIA (MINUTOS)	DURACIÓN (HORAS)
Lidocaína 2%	0.22ml/kg	Bloqueo hasta L1	5-15	1-1.5 s/epinefrina 1.5-2 c/epinefrina
Lidocaína 2%	0.31 ml/kg	Bloqueo hasta T12	5-15	1-1.5 s/epinefrina 1.5-2 c/epinefrina
Lidocaína 2%	1 ml/4.5kg	Bloqueo hasta L1	5-15	1-1.5 s/epinefrina 1.5-2 c/epinefrina
Lidocaína 2%	1ml/3.5kg	Bloqueo hasta T9	5-15	1-1.5 s/epinefrina 1.5-2 c/epinefrina
Lidocaína 2%	0.5-0.8ml/cm LOC	Bloqueo hasta L1	5-15	1-1.5 s/epinefrina 1.5-2 c/epinefrina
Lidocaína 2%	1ml/cm LOC	Bloqueo hasta T9	5-15	1-1.5 s/epinefrina 1.5-2 c/epinefrina
Lidocaína 2%	3-5 mg/kg	Bloqueo hasta L1	5-15	1-1.5 s/epinefrina 1.5-2 c/epinefrina
Bupivacaina 0.5%	1-2.5 mg/kg	Bloqueo hasta L1	10-20	4-6 s/epinefrina 4-6 c/epinefrina
Bupivacaina 0.5%	0.22 mg/kg	Bloqueo hasta L1	10-20	4-6 s/epinefrina 4-6 c/epinefrina
Bupivacaina 0.5%	0.31 mg/kg	Bloqueo hasta T 12	10-20	4-6 s/epinefrina 4-6 c/epinefrina
Bupivacaina 0.5%	1ml / 4.5kg	Bloqueo hasta L1	10-20	4-6 s/epinefrina 4-6 c/epinefrina
Bupivacaina 0.5%	1ml / 3.5kg	Bloqueo hasta T 9	10-20	4-6 s/epinefrina 4-6 c/epinefrina
Bupivacaina 0.25%	0.1 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 10-9	10-20	4-5 s/epinefrina
Bupivacaina 0.25%	1.5 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 5-2	10-20	4-5 s/epinefrina
Bupivacaina 0.1%	1.5 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 5-2	10-15	2-5 s/epinefrina
Ropivacaína 0.5%	0,8 ml/cm LOC	Bloqueo hasta L 1	10-20	2-4 s/epinefrina
Ropivacaína 0.5%	1.2 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 9-5	10-20	2-4 s/epinefrina
Ropivacaína 0.2%	1 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 10-9	10-20	1-1.5 s/epinefrina
Ropivacaína 0.2%	1.5 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 5-2	10-20	1-1.5 s/epinefrina
Ropivacaína 0.1%	1.5 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 5-2	10-15	2-4 s/epinefrina
Ropivacaína 0.05%	1.5 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 5-2	10-15	1-2 s/epinefrina
Mepivacaína 2%	3-4.5 mg/kg	Bloqueo hasta L 1	5-10	1.5-2 s/epinefrina
Levobupivacaína 0.5%	0.8 ml/cm LOC	Bloqueo hasta L 1	10-20	4-6 s/epinefrina
Levobupivacaína 0.5%	1.2 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 9-5	10-20	4-6 s/epinefrina
Levobupivacaína 0.25%	1 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 10-9	10-20	4-5 s/epinefrina
Levobupivacaína 0.25%	1.5 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 5-2	10-20	4-5 s/epinefrina
Levobupivacaína 0.1%	1.5 ml/cm LOC	Bloqueo hasta T 5-2	10-15	2-4 s/epinefrina
Bupivacaina 0.25%	0.2 mg/kg/hr	Infusión continua	-----	-----
Ropivacaína 0.2%	0.2 mg/kg/hr	Infusión continua	-----	-----

Tabla 5. Anestésicos locales (tomado de Otero, 2012).

ANALGÉSICO*	DOSIS	VOLUMEN APLICADO (ml/kg)	LATENCIA (MINUTOS)	DURACIÓN (minutos)
Morfina	0,1 mg/kg	0,13 -0,26	30 – 60	10 - 24
Meperidina	0,5 - 1,5 mg/kg	0,2 – 0,26	10 – 30	5 – 20
Oximorfona	0,05 -1 mg/kg	0,26	20 – 40	7 – 10
Hidromorfona	0,05 – 1mg/kg	0,26	-----	-----
Metadona	0,7 – 1mg/kg	0,26	5 – 10	4 – 9
Fentanilo	1,5 µg - kg	0,26	15 – 20	3 – 5
Sufentanilo	0,7 – 1 µg/kg	0,26	10 – 15	1 – 4
Butorfanol	0,25 mg/kg	0,26	10 – 20	3 – 4
Buprenorfina	5 – 15 µg/kg	0,26	60	16 – 24
Xilacina	0,02 -0,25 mg/kg	0,26	20 – 30	2 – 5
Medetomidina	10 – 15 µg/kg	0,26	20 – 30	1 – 8
Dexmedetomidina	1 – 2 µg/kg	0,26	20 – 30	1 – 8
Morfina+Xilacina	0,1 mg/kg 0,02 mg/kg	0,26	30 – 60 20 – 30	10 - 20
Morfina+ Medetomidina	0,1 mg/kg 1 – 5 µg/kg	0,26	30 – 60 20 – 30	10 - 20
Morfina+ Bupivacaína 0,5%	0,1 mg/kg 1 mg/kg	Diluir en el anestésico local	10 - 15	16 – 24
Morfina infusión	0,3 mg/kg/24hrs	3 ml/hr	-----	-----
Infusión: Morfina+ bupivacaína 0,5%	0,3 mg/kg/24hrs 0,75 mg/kg/24hrs	Diluir en el anestésico local	-----	-----
Ketamina	2 mg/kg	1ml/4,5kg (ClNa)	5 - 10	35 - 45

\*\* Las drogas se diluyen en solución fisiológica estéril, bajo estrictas condiciones de asepsia.

Tabla 6. Analgesia regional (Otero, 2012).

El bloqueo epidural puede proporcionar analgesia preventiva mediante la inhibición de la información nociceptiva (transmisión) evitando la sensibilización central y la modulación de las señales aferentes hacia el asta dorsal. Lo cual reduce el dolor y las necesidades de anestésicos inhalatorios hasta un 40%, mientras que también favorece la optimización de otros fármacos analgésicos durante el período perioperatorio y posoperatorio. Entre otras ventajas se ha

citado que la analgesia epidural también suprime los marcadores de la respuesta al estrés como lo representan las disminuciones en las concentraciones séricas de cortisol y norepinefrina hasta 48 horas posteriores a su administración (Jones 2001).

Algunos procedimientos en los que se sugiere este tipo de analgesia son: cirugía perineal o de miembros pelvianos (fracturas, traumatismos), procedimientos abdominales (cesáreas, ooforosalingohisterectomía, enterotomía, cistotomía, esplenectomía) y cirugías o procedimientos torácicos (toracocentesis). (Lamont, 2008a; Skarda y Tranquilli, 2013; Stephen *et al.*, 2015).

Las contraindicaciones para realizar esta técnica son: coagulopatías, trombocitopenia, septicemia, fracturas pélvicas/sacras (al no poder palpar el espacio) e infecciones cutáneas en el punto de inyección (William *et a.*, 2001; Otero 2006). Entre las complicaciones más comúnmente observadas tras la administración inadecuada de la técnica epidural están la hipoventilación producto de la parálisis de la musculatura intercostal, hipotensión, síndrome de Horner, hiperglicemia derivada del bloqueo simpático, sin embargo, en general la proyección del fármaco administrado hasta el dermatoma comprendido entre T5 y T2 no altera la función cardiovascular ni respiratoria, ni el flujo sanguíneo hepático o renal (Herzberg, 2012).

Otras complicaciones que se observan particularmente con el uso de morfina, es la ausencia o disminución del crecimiento de pelo en la zona depilada para la inyección, aunque también se ha reportado el cambio de color en la zona de aplicación. Del mismo modo, también se ha reportado la pérdida de la función motora de las extremidades posteriores por un tiempo de hasta 24 horas, donde siempre será importante monitorizar la función vesical (Plumb,2016).

### 3.4. Uso de antagonistas NMDA en analgesia veterinaria

Los antagonistas de los receptores NMDA que se han utilizado en protocolos analgésicos en veterinaria son la Ketamina, Dextrometorfano y Amantadina, de los cuales la primera es la más empleada, es un anestésico disociativo, no barbitúrico y no narcótico, que posee efectos amnésicos, sedantes, anestésicos y analgésicos, que en la última década ha cobrado una mayor importancia (Cruz *et al.*, 2009). Su uso principal es para la inducción y mantenimiento de la anestesia (López y Sánchez, 2007). Sin embargo, la forma de utilizarla es diversa, pero se acepta que sus acciones farmacológicas dependen en gran medida de la dosis utilizada, es decir, que en dosis anestésicas el paciente presenta un peculiar estado de inconsciencia en el que hay una disociación funcional de dos áreas cerebrales: el tálamo y los sistemas de proyección neocortical, por lo que al bloquearse la información sensorial procedente del cuerpo y del entorno queda anulada, provocando un cambio en la conciencia. Así, cuando se produce la anestesia se cierran los ojos durante 30-60 segundos, pero luego quedan completamente abiertos y presentan movimientos rápidos de *nistagmus* (Valverde, 2008; Kurt *et al.*, 2015; Salazar, 2018). Esta ciclohexamina administrada en dosis sub-anestésicas tiene un efecto analgésico local. Este fármaco se ha usado incluso en la anestesia regional intravenosa y en el tratamiento del dolor crónico, aunque también existe evidencia de que por vía epidural proporciona analgesia perioperatoria (Cruz *et al.*, 2009; Peciña, 2013).

La ketamina es un derivado de la fenciclidina cuyo nombre químico es 2-(o-clorofenol) -2- (metilamino) -ciclohexanona clorhidrato. Posee un peso molecular de 238 dalton y un pKa de 7,5. Es un compuesto soluble en agua que posee también una gran liposolubilidad (10 veces la del tiopental), por lo que atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica (Arcusa, 2005).

Existen dos isómeros ópticos de la ketamina debido a un carbono asimétrico. La mayoría de las formulaciones contienen la mezcla racémica, pero

es una formulación de S-ketamina purificada. El isómero positivo (S) produce una analgesia más intensa, aunque se metaboliza más rápidamente, y tiene una menor incidencia de emergencia que el isómero (R) negativo. La Ketamina racémica está disponible como una solución acuosa al 10%, tiene un pH de 3.5-5.5 y es conservado por el cloruro de bencetonio (Arcusa, 2005; Valverde, 2008; Kurt *et al.*, 2015).

Se absorbe con facilidad por las vías IM, IV, intranasal, rectal, oral, transmucosal y epidural (López y Sánchez, 2007; Salazar, 2018). Posee una distribución amplia en todo el organismo debido a que es un compuesto hidrosoluble, incluso atraviesa la barrera placentaria, aunque no está asociada a abortos. Se une a proteínas plasmáticas en un 50%, el nivel máximo se presenta a los 10 minutos de haberse administrado (Hernández, 2012; Ruiz y Hernández, 2016).

La ketamina tiene diversos mecanismos de acción, entre los que se incluyen las interacciones con canales de calcio, unión débil a receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$ , bloqueo de canales de sodio a altas dosis, efectos anticolinérgicos por la inhibición de receptores nicotínicos y muscarínicos. Sin embargo, la actividad analgésica se atribuye al antagonismo competitivo del receptor N-metil D-aspartato (NMDA) en la médula espinal. Al igual que el óxido nítrico, el ciclopropano y el xenón, los anestésicos disociativos no ejercen efectos importantes sobre los receptores GABA<sub>A</sub>. Mientras que casi todos los anestésicos intravenosos actúan incrementando la neurotransmisión inhibitoria, la ketamina actúa inhibiendo la neurotransmisión excitatoria en las sinapsis glutamérgicas (Cruz *et al.*, 2009, González, 2014).

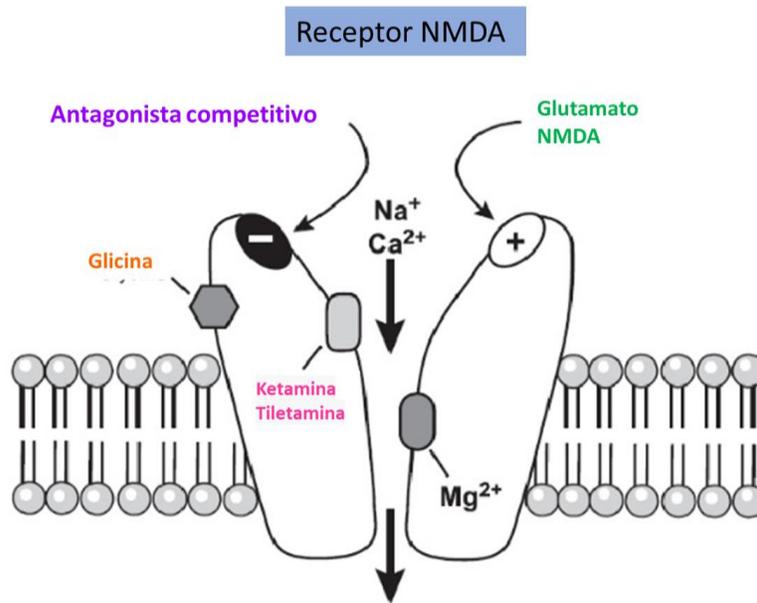


Figura 23. Ketamina. antagonistas NMDA, receptores excitadores e inhibidores (Morán, et al.,2013).

Los receptores NMDA activados amplifican la actividad sensitiva de las neuronas del asta dorsal de la médula espinal, contribuyendo a la sensibilización del SNC. La ketamina antagoniza estos receptores, suprimiendo las respuestas nociceptivas al bloquear este receptor en la médula espinal e inhibe las acciones excitadoras de este receptor dependiente de glutamato, por lo cual, a diferencia de los inductores anestésicos inyectables es capaz de producir analgesia y retardar los fenómenos de hiperalgesia en el asta dorsal de la médula espinal, reduciendo con ello la sensibilización y la nocicepción. Esta característica ha permitido con éxito el uso epidural del clorhidrato de ketamina (Rojo y González, 2012; Morales, 2016).

Estos receptores dependientes de la actividad del glutamato están implicados en la sensibilización central, por lo que la utilización de Ketamina en dosis sub-anestésicas proporciona analgesia perioperatoria (Gurney, 2012) Estudios demuestran que una infusión intravenosa a dosis sub-anestésicas de ketamina, durante y después de la cirugía, reduce los mecanismos de hiperalgesia

mecánica alrededor de la herida quirúrgica, indicando que el bloqueo de los receptores NMDA previenen la sensibilización central causada por los estímulos nociceptivos intra y postquirúrgicos, concluyendo que la administración de ketamina inhibe la hipersensibilización central (Lamont, 2008a), contribuyendo a lo que se denomina analgesia preventiva, reduciendo con ello la percepción nociceptiva del estímulo doloroso que sigue a la lesión (Cruz, *et al.*, 2009; Quandt, 2013).

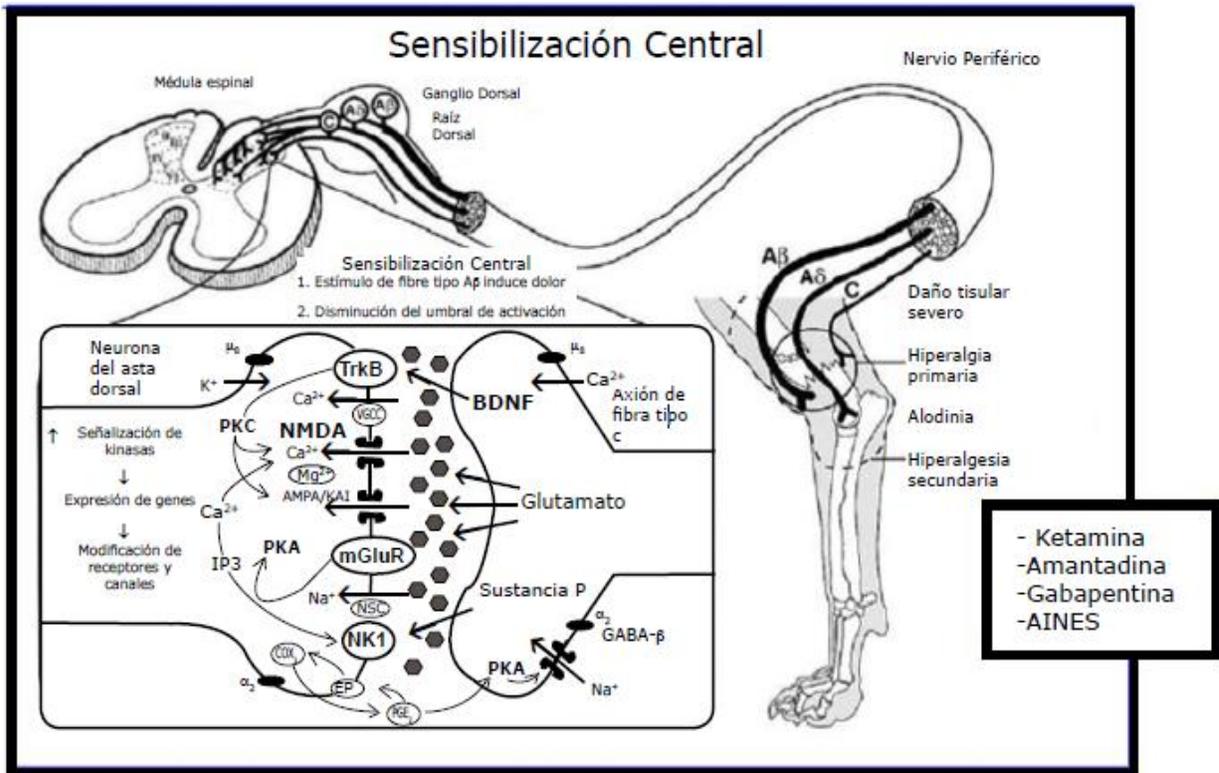


Figura 24. Principales estructuras y procesos involucrados en la sensibilización central, y las principales fármacos que modulan esta condición. Estímulos intensos o sostenidos causan una suma temporal de potenciales de membrana en el asta dorsal provocando windup y sensibilización central. La liberación 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. Ca<sup>2+</sup>=Calcio, Na<sup>+</sup>= Sodio, K<sup>+</sup>=Potasio, COX<sup>2</sup>= Ciclooxygenasa 2, PKA= Proteína quinasa A, PKC= Proteína quinasa C, IP<sub>3</sub>= señal intracelular (Tomado de Frávega, *et al.*,2014).

También se ha documentado que la Ketamina actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina y serotonina, requiriendo vías descendentes inhibitorias intactas para producir analgesia. Además, tiene efectos anestésicos locales e interviene en la síntesis y liberación de óxido nítrico (Hernández, 2012; Salazar, 2018).

Cuando se combinan con agonistas  $\alpha_2$ , hipnoanalgésicos y anestesia local (lidocaína), es útil en cirugías poco traumáticas y de corta duración. Aunque el principal uso de la ketamina está señalado para la inducción y mantenimiento de la anestesia, también se puede usar como analgésico perioperatorio a dosis subanestésicas de 0.2-0.6 mg/kg en infusión continua en combinación de morfina o fentanilo y lidocaína. Los efectos colaterales de salivación, rigidez muscular y estimulación nerviosa son la principal razón por la cual, cuando se usa como anestésico, se combina con tranquilizantes como el diazepam (Morales, 2016).

Estudios previos han demostrado que la ketamina tiene propiedades neuroprotectoras, donde también se ha observado que a dosis bajas durante el perioperatorio coadyuva a que se reduzca el consumo de opioides, además de que se logra un mejor control del dolor posquirúrgico y crónico, después de procedimientos quirúrgicos específicos. En estos casos cuando se utiliza en dosis subanestésicas, la ketamina disminuye la hiperalgesia mecánica y térmica, así como la alodinia (Neira y Ortega, 2004; Valverde, 2008; Peltoniemi *et al*, 2016).

El uso de ketamina epidural ha dado lugar a grados variables de analgesia o anestesia y efectos sobre la función motora (Valverde, 2008). Sus efectos y la seguridad que brinda justifican su uso en dosis sub-anestésicas como parte de un enfoque multimodal para prevención de dolor transoperatorio (Epstein, 2014). La ketamina indicada por vía epidural a dosis de 2-5 mg/kg produce una buena analgesia sin inducir efectos colaterales indeseables, a diferencia de los

observados con los opioides, como son la depresión respiratoria y la retención urinaria (Valverde, 2008).

Las propiedades analgésicas de la ketamina y su papel como coadyuvante en analgesia locorreional ha sido demostrada (Cruz *et al.*, 2009). Al respecto, se mostraron efectos antinociceptivos de ketamina racémica y describieron una potencia analgésica suficiente para el tratamiento del dolor por inflamación, aunque también observaron en sus estudios que, al combinar la ketamina con un anestésico local como la lidocaína, el efecto analgésico era más prolongado después de la administración epidural que después de la administración IV o IM (González, 2014).

Aithal *et al* (2001), aplicaron 3,5 mg/kg de ketamina por vía epidural a 6 perras sometidas a operación cesárea. Reportaron buena analgesia e inmovilidad durante el procedimiento. (Rédua, 2002), aplicaron en caballos ketamina por vía epidural en dosis de 0,5, 1 y 2 mg/ kg, disuelta en suero fisiológico. Con la primera dosis se observó 10 minutos de analgesia perineal, mientras que las otras dos tuvieron un período de analgesia de 75 minutos. El efecto máximo se inició a los 30 minutos. En todas las dosis se observó sedación y su intensidad varió con la dosis. Los efectos cardiopulmonares fueron mínimos.

Los antagonistas del N-metil-D-aspartato (NMDA) como la Ketamina, pueden ser beneficiosos y tienen acciones analgésicas a través de vías inhibitorias centrales proporcionando analgesia perioperatoria. Estudios en humanos demostraron que el uso de ketamina preoperatoria e intraoperatoria de la disminuye hiperalgesia de la herida hasta 7 días después de la operación. Reduce la cantidad de opioides durante el postoperatorio temprano, En gatos proporcionaron mejor analgesia en el postoperatorio después de una ovariectomía que anestesia con acepromacina-tiopental-halotano (Pascoe, 2000).

Recientemente se ha informado de que una dosis de 0,4 mg / kg de ketamina administrada por vía epidural es un analgésico eficaz en el perro por un período de hasta 90 minutos (Jones, 2001).

El método de gota pendiente es más confiable si los animales se colocan en inclinación esternal (Garcia-Pereira, 2018; Martínez-Taboada y Redondo, 2017) utilizaron la neuroestimulación para la identificación el espacio epidural lumbosacro en perros donde concluye que el localizador fue útil para predecir la colocación correcta de la aguja epidural

#### **4 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar de forma intraoperatoria el efecto analgésico del clorhidrato de ketamina en microdosis administrada por vía epidural en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva.

#### **OBJETIVOS PARTICULARES**

Realizar el monitoreo intraoperatorio de las constantes fisiológicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, presión arterial no invasiva y saturación de oxígeno de los pacientes sujetos a ooforosalingohisterectomía electiva pre-medicadas con clorhidrato de ketamina vía epidural.

Valorar el dolor intraoperatorio mediante la correlación de la presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva pre-medicadas con clorhidrato de ketamina epidural.

#### **5 HIPÓTESIS**

La administración de clorhidrato de Ketamina a 3 mg/kg vía epidural proporciona analgesia intraoperatoria en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva.

## 6 JUSTIFICACIÓN

Los conceptos en el control y manejo del dolor han ido evolucionando con el transcurrir del tiempo y la práctica de la medicina veterinaria, por lo que el tratamiento y la prevención del mismo, actualmente son dos elementos esenciales de la anestesiología y cirugía veterinaria, donde afortunadamente el uso de analgésicos para reducir el dolor en animales enfermos o que han sido sometidos a una cirugía es cada vez más frecuente. En el pasado, el control del dolor estaba reservado a aquellos animales que se sometían a una cirugía ortopédica extensiva o torácica y en escasas ocasiones se proporcionaba en situaciones médicas dolorosas, por lo que las connotaciones en el control del mismo siempre eran postoperatorias. Actualmente esta actitud ha cambiado y en medicina veterinaria es muy conocido que los pacientes se benefician considerablemente de la analgesia, desde el periodo inicial del traumatismo pasando por el periodo operatorio y postoperatorio de una cirugía (Zaragoza y Poveda, 2013; Camps y Amat, 2013).

Así en diversas investigaciones se discute sobre el dolor no tratado, ya que éste causa sufrimiento innecesario, predispone al paciente a complicaciones médicas, aumentando con ello significativamente los problemas de cicatrización, el tiempo de hospitalización y los costos de recuperación (Otero, 2012). Por lo que, en el presente trabajo se pretende realizar un ensayo clínico controlado donde se evalúe de forma intraoperatoria el efecto analgésico del clorhidrato de ketamina administrada vía epidural en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva, lo cual se pretende sea una técnica complementaria práctica que puedan usar los médicos veterinarios en su práctica profesional, además de establecer un cumplimiento de los principios de bienestar animal, en el que se establece que toda cirugía debe incluir en su protocolo un analgésico que tenga acción directa sobre los nociceptores involucrados en el arco nociceptivo.

## 7 MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio fue un ensayo clínico controlado y prospectivo, mismo que fue desarrollado en la clínica veterinaria Can & Cat ubicada en la calle 5 # 368, colonia Profesor Cristóbal Higuera, municipio de Atizapán de Zaragoza, Estado de México, con pacientes propios de la clínica, bajo la guía y supervisión del tutor principal.

Los materiales utilizados son clasificados a continuación.

### **Material Físico.**

Estetoscopio.

Termómetro esofágico.

Catéter estéril calibre 23G x  $\frac{3}{4}$ .

Torundas impregnadas con alcohol.

Tela adhesiva.

Máquina Rasuradora Andis® 2 velocidades.

Navaja Andis® Número 40.

Solución salina fisiológica 0.9% (SSF).

Equipo de venoclisis estéril con microgotero.

Cánula orotraqueal con globo de neumotaponamiento calibre 5.0-8.0 según requiera el paciente.

Aguja Tuohy estéril (Spinocan Braun ®, Alemania) de calibre 22G X 3½ pulgadas.

Monitor multiparámetros UBEX® modelo VS2000V (China).

Jeringas estériles de 1ml con aguja 27G x 13mm.

Jeringas estériles de 3ml con aguja 23G x 25mm.

Campos quirúrgicos estériles desechables.

Guantes estériles desechables del número 6 y 7.

Instrumental de cirugía general estéril

## **Material Químico.**

Alcohol.

Yodopovidona solución al 2%.

Clorhidrato de xilacina (2%) a dosis de 0.5mg/kg/IV (Ruiz y Hernández, 2016).

Clorhidrato de Tramadol (2%) a 2 mg/kg/IV (Sumano y Ocampo, 2006).

Tiletamina/Zolacepam (10%) en dosis de 1-2 mg/kg/IV (Otero y Portela, 2017).

Clorhidrato de ketamina en microdosis de 3mg/kg/epidural (Plumb, 2016).

## **Material Biológico.**

Se utilizaron 18 perras de diferentes razas, admitidas para la realización de ooforosalingohisterectomía electiva con previo consentimiento informado del propietario. Los animales incluidos en este estudio tuvieron un peso de promedio de  $9.27 \pm 1.6$  Kg, y una edad de promedio de  $5.23 \pm 3.33$  años, sin medicación previa al procedimiento y clínicamente sanos.

## 7.1 METODOLOGÍA

Previo al procedimiento los pacientes fueron determinados clínicamente sanos, a partir de un examen físico general y exámenes de laboratorio como hemograma (HG), examen general de orina (EGO) y química sanguínea (QS) de 12 elementos. Durante la evaluación preanestésica todos los animales fueron clasificados por la Sociedad de Anestesiólogos Americanos (ASA) como pacientes de cirugía electiva con un riesgo anestésico bajo, caracterizados como ASA-1.

Los datos obtenidos en el examen clínico e intraoperatorio fueron registrados en una hoja de identificación del paciente (anexo 1). La preparación quirúrgica del paciente se hizo mediante la tricotomía en forma de anillo de la zona del antebrazo (desde el codo hasta el inicio de los carpos), posteriormente se realizó la antisepsia de la zona con una torunda impregnada con alcohol. Toda vez que se realizó esto, se colocó un catéter estéril calibre 22G X  $\frac{3}{4}$  en la vena cefálica, por el cual se administró SSF a una velocidad de infusión de 10 ml/Kg/hora durante todo el procedimiento quirúrgico (Jeff, 2013).

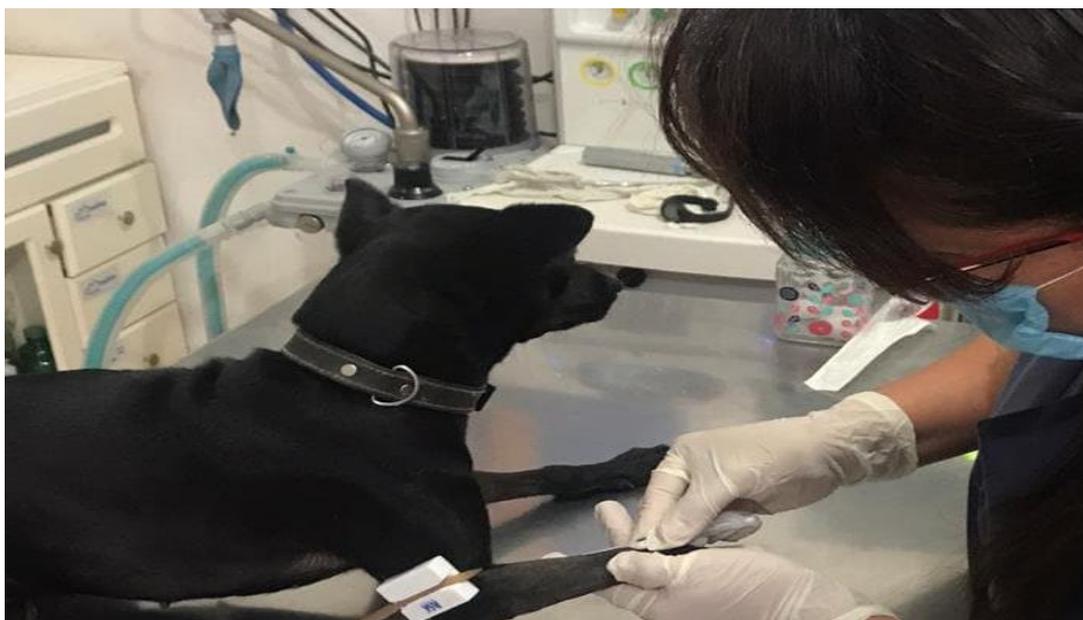


Figura 25. Tricotomía y colocación del catéter epidural.

La medicación preanestésica fue realizada con clorhidrato de Xilazina a dosis de 0.5 mg/kg vía intravenosa (IV) (Ruiz y Hernández, 2016) y clorhidrato de tramadol a 2 mg/kg IV (Sumano y Ocampo, 2006).



Figura 26. Clorhidrato de Xilacina (<http://www.pisaagropecuaria.com.mx/producto/anesket/2017/>).



Figura 27. Tramadol (<http://tienda.fynsa.com.mx> 2019).

Acto seguido se continuó con la tricotomía de la región lumbosacra específicamente entre la última vértebra lumbar y la primera sacra en un área de 25 cm<sup>2</sup>. Además, se realizó el rasurado de la región abdominal desde el xifoides

hasta las ingles con una amplitud de 12 a 15 cm. Después en estas dos zonas se realizó la asepsia quirúrgica de ambas zonas con yodopovidona (Otero, 2012).

La inducción del plano anestésico se realizó con Tiletamina/Zolacepam en dosis de 1–2 mg/kg IV (Ruiz y Hernández, 2016; Otero y Portela, 2017), mientras que el mantenimiento de la misma se realizó con el mismo anestésico.



Figura 28. Tiletamia con Zolacepam (Zoetis, 2019).

Una vez que se observe el efecto anestésico se administró por vía epidural clorhidrato de ketamina en microdosis de 3 mg/kg, bajo la siguiente metodología (Plumb, 2016).



Figura 29. Clorhidrato de Ketamina (Pisa Agropecuaria 2017).

Se colocó al paciente en posición decúbito esternal, extendiendo los miembros posteriores hacia craneal. Como referencia anatómica, mediante los dedos medio y pulgar se palparon las apófisis iliacas de ambos lados mientras que

con el dedo índice se localizó la apófisis dorsal de la última vértebra lumbar (L7) y aproximadamente a 1 cm caudal a este sitio, previa antisepsia se introdujo la aguja Tuohy estéril de calibre 18 - 20G con una longitud de 50 – 75 mm (figura 30), ligeramente inclinada a la línea del canal medular (esto es a 60° del eje). (William, 2001; Otero,2012).



Figura 30. Ubicación del espacio lumbosacro para la administración epidural.



Figura 31. Aguja touhy.

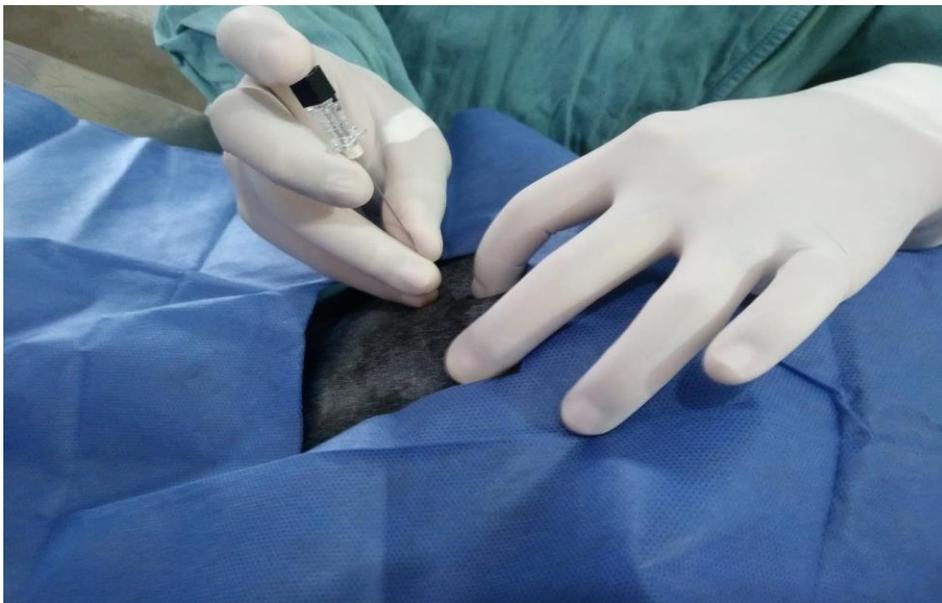


Figura 32. Introducción de la aguja touhy en el espacio epidural.

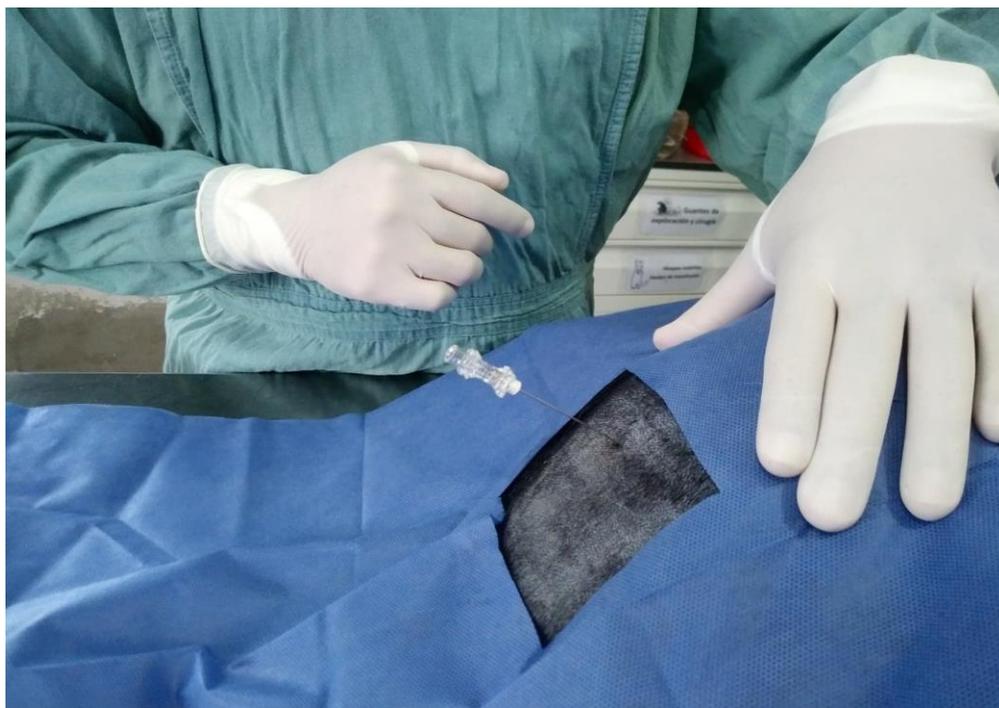


Figura 33. Aguja touhy inclinada a 60°.

Teniendo cuidado de que el bisel se dirija cranealmente, avanzando de forma suave y perpendicular al eje hasta atravesar el ligamento amarillo. Una vez que se colocó la aguja, esta se adaptó a una jeringa para que lentamente se administrara el fármaco; a partir de ello, se dejaron transcurrir cinco minutos comprobando que, al pasar este tiempo, el componente sensorial estuviera disminuido. Esta evaluación se realizó haciendo compresión interdigital en el miembro pelviano (Jones, 2001).



Figura 34. Administración de la ketamina adaptando una jeringa a la aguja touhy.

Confirmando la falta de sensibilidad en los miembros pelvianos se procedió a colocar al paciente sobre la mesa quirúrgica en posición decúbito dorsal; dejando las extremidades fijas en la mesa y uno libre a disposición del anestesiólogo; acto seguido se hizo la colocación de los electrodos del monitor multiparámetros.



Figura 35. Monitor multiparámetros UBEX® modelo VS2000V.

La ooforosalingohisterectomía fue realizada por la técnica descrita por Fossum (2008). Las constantes fisiológicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura esofágica, presión arterial no invasiva por oscilometría y saturación de oxígeno fueron evaluadas de forma pre-anestésica y durante el trans-quirúrgico cada 5 minutos hasta el final de la cirugía.

## 7.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) utilizando un diseño completamente el azar para muestras repetitivas, donde previamente se definieron las variables dependientes e independientes del estudio. Al respecto, como efecto de tratamiento consideraron la frecuencia cardiaca, presión arterial media, frecuencia respiratoria, temperatura y saturación de oxígeno. Posteriormente se realizó una comparación múltiple de medias con el método de Tukey ( $p < 0.05$ ) (Steel y Torrie, 1985).

El modelo lineal utilizado fue el siguiente:

$$\hat{Y}_{ij} = \mu + T_i + E_j$$

Donde:

$\hat{Y}_{ij}$  = corresponde a la j-ésima observación de la variable de respuesta (presión arterial media, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura y saturación de oxígeno) del i-ésimo tratamiento.

$\mu$  = media general

$T_i$  = efecto del tratamiento epidural

$E_j$  = error aleatorio

Los resultados obtenidos en las variables de presión arterial sistólica (PAS) y presión arterial diastólica (PAD) fueron utilizados para que por medio de un

logaritmo matemático fuera calculada la presión arterial media (Morán, 2015).  
Fue:

$$\mathbf{PAM: \frac{PAS - PAD}{3} + PAD}$$

Para realizar la correlación de la FC, FR, PAM y SpO2 se usó un modelo estadístico por el coeficiente de Pearson de acuerdo al método propuesto por Steel y Torrie (1985). El análisis estadístico fue realizado en el programa Statistical analysis for social science SPSS versión 13.0 (2005).

## 8 RESULTADOS

En este estudio fueron incluidas 18 pacientes bajo el criterio ASA 1, mismas a las que se les realizó una ooforosalingohisterectomía electiva. Los resultados obtenidos en este estudio se presentan en gráficos y tablas. El análisis comparativo de los datos obtenidos, en la tabla 7. En esta se refieren los valores basales de las constantes estudiadas, temperatura ( $T^{\circ}$ ), frecuencia respiratoria (FR), frecuencia cardiaca (FC), presión arterial media (PAM) y saturación de oxígeno ( $SpO_2$ ).

Se puede observar que los valores basales de la FC que se obtuvieron de los pacientes se encuentran por arriba de las constantes revisadas en la literatura citada. Este efecto se puede atribuir al manejo previo a la cirugía, ya que la FR, PAM y  $T^{\circ}$  se encuentran dentro de los parámetros fisiológicos propios de la especie utilizada en el presente experimento. Sin embargo, es de hacer notar que la  $SpO_2$  basal se midió entre 84-94%, lo que permite inferir que algunos pacientes se mantuvieron dentro de los rangos normales fisiológicos.

Por otro lado, en la misma tabla se pueden apreciar los promedios de las mismas variables estudiadas durante el transoperatorio. Por lo que respecta a la temperatura esofágica, ésta muestra una disminución que se clasifica como una hipotermia leve de  $36.8 \pm 1.2^{\circ}C$ . no obstante, esta temperatura está en los rangos normales para un paciente anestesiado.

El promedio de la FR observada durante el transoperatorio fue de  $29 \pm 5$  con los pacientes en ventilación espontánea, lo que se interpreta como una hiperpnea. Del mismo modo, la FC también estuvo por encima de los valores establecidos para un paciente anestesiado. En este caso el promedio fue de  $125 \pm 11$  latidos por minuto.

Parámetros	Valor fisiológico en pacientes despiertos	Valor basal de los pacientes en estudio	Valores normales para un paciente anestesiado	Valores promedio Intraoperatorios de los pacientes en estudio
Temperatura corporal °C (T°)	37.5 – 39.2	38.2 ± 0.3	36.0 – 37.8	36.8 ± 1.2
Frecuencia respiratoria (respiraciones por minuto) (FR)	10 – 30	28 ± 5	8 – 20	29 ± 5
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto) (FC)	80 – 120	130 ± 11	60 – 120	125 ± 11
Presión arterial media (mmHg) (PAM)	80 – 120	109 ± 10	60 – 110	106 ± 10
Saturación de oxígeno (%) (SpO2)	90 – 95	89 ± 5	>95 con inhalatorios 85 – 90 con anestésicos inyectables	87 ± 8

Tabla 7. Comparación de parámetros fisiológicos normales con valores obtenidos en el presente estudio. (modificado de Torrente y Bosch, 2012)

Por el contrario, la SpO2 evaluada fue de 87 ± 8 %. Este valor se encuentra con una disminución leve a partir de los reportes realizados en pacientes anestesiados con agentes inyectables y que ventilan de forma espontánea. Este parámetro podría indicar una hipoxia leve, sin embargo, no llega a una desaturación de O2, la cual se considera a partir de 84% o menos.

El único parámetro que no se indica con cambios desde los valores basales e intraoperatorios con respecto a los valores normales fisiológicos y de pacientes anestesiados fue la PAM. Esta se reporta en el presente estudio con 106 ± 10 mmHg.

En la tabla 8 se presentan los datos obtenidos en la evaluación intraoperatoria que no mostraron diferencia estadísticamente significativa ( $P>0.05$ ) ni con los valores basales, ni con los distintos tiempos de medición.

PARÁMETROS						
TIEMPO	FR (respiraciones por minuto)		PAM (mmHg)		SpO2 (%)	
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S
5 minutos	26	5	106	10	86	5
10 minutos	30	5	107	10	86	7
15 minutos	31	6	106	10	87	9
20 minutos	30	5	114	10	86	7
25 minutos	29	6	105	11	86	12
30 minutos	29	6	102	10	89	9

Tabla 8. Promedio y desviación estándar cada 5 minutos de los resultados obtenidos.

En el gráfico 1 se muestra el comportamiento intraoperatorio de la FC en los distintos tiempos de medición y durante el tiempo que duró la cirugía. En esta variable se observó diferencia estadísticamente significativa ( $P<0.05$ ) a los 20 y 25 minutos de evaluación intraoperatoria, mostrando valores de  $121 \pm 11$  y  $117 \pm 11$  respectivamente, en comparación con el valor basal ( $130 \pm 11$ ) y a los 5 minutos del inicio de la cirugía donde ya se tenía el efecto analgésico de la ketamina ( $140 \pm 12$ ), momento en el que se obtuvieron las mediciones más altas. Esto sugiere que existe una estimulación simpática temprana producto de la administración epidural de la ketamina, ya que al transcurrir de la cirugía la frecuencia cardiaca fue disminuyendo, aunque siempre se mantuvo en valores estables.

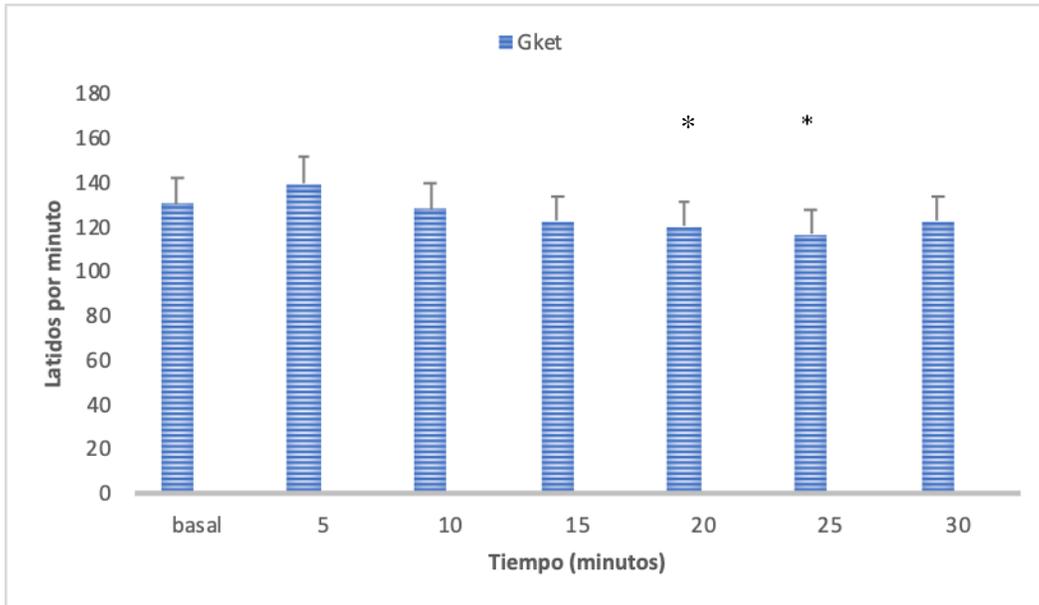


Gráfico 1. Frecuencia cardiaca (FC) de los pacientes en estudio. \* Diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) con respecto a los distintos tiempos de medición.

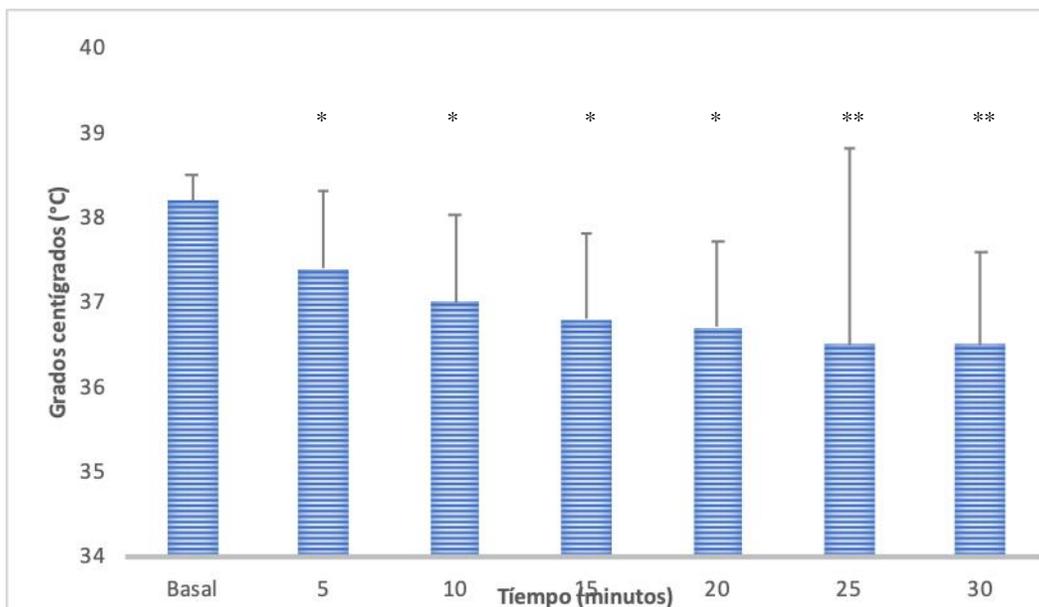


Gráfico 2. Temperatura esofágica de los pacientes en estudio. \* Diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) con respecto a los distintos tiempos de medición. \*\* Diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) con respecto al parámetro basal.

En el gráfico 2 se muestra el comportamiento de la temperatura esofágica donde se puede apreciar que hubo una disminución paulatina de la temperatura a través del tiempo que duró la cirugía, a partir del parámetro basal que fue de  $38.2 \pm 0.3$  °C.

Los valores más bajos se situaron a los 25 y 30 minutos siendo éstos de  $36.5 \pm 2.3$  y  $36.5 \pm 1.1$  °C respectivamente, los cuales mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) con respecto a los diferentes tiempos de medición y que se identifican como una hipotermia leve propia de un paciente anestesiado.

La correlación de Pearson calculada para las variables FC, FR, PAM y SpO2 se muestran en la tabla 9. En ella se puede observar que la correlación existente entre FC-FR, FC-PAM, FC-SpO2, FR-PAM, FR-SpO2 y PAM-SpO2 son de valores positivos, sin embargo, esta relación entre variables de estudio es considerada como leve. De estas observaciones se puede inferir que los semovientes no experimentaron dolor.

	<i>FC</i>	<i>FR</i>	<i>PAM</i>	<i>SpO2</i>
FC	-			
FR	0.09338313	-		
PAM	0.18109706	0.04237839	-	
SpO2	0.04849961	0.07687208	0.01460157	-

Tabla 9. Coeficientes de correlación de los parámetros cardiovasculares de los pacientes en estudio.

## 9 DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue evaluar de forma intraoperatoria el efecto analgésico del clorhidrato de ketamina en microdosis administrada por vía epidural en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva. Por ello, es importante resaltar que no solo durante los procedimientos quirúrgicos electivos se requiere de analgesia preventiva, sino que este concepto puede ser aplicado a todos los procesos nociceptivos dolorosos, en los que se busca evitar la sensibilización central y sus manifestaciones adversas secundarias (Gutiérrez, 2017).

El dolor postoperatorio es el signo más frecuente tras un procedimiento quirúrgico y juega un papel importante en el pronóstico, la evolución y el resultado final de la cirugía. Sin un tratamiento adecuado para el dolor, los pacientes pueden sufrir numerosos efectos no deseados, lo que conlleva a reflexionar que sin un tratamiento efectivo para tratar el dolor, los pacientes pueden tener pérdida de apetito, auto-traumatismos en el sitio de intervención quirúrgica y modificaciones en su comportamiento, tales como la agresividad e incluso se podría tener un incremento en el tiempo de recuperación lo que a su vez en conjunto modifica de manera desfavorable el tiempo de convalecencia (Gutiérrez, 2017)

La acción analgésica de los agentes disociativos como la ketamina sobre los receptores NMDA ha sido demostrada con el uso de dosis subanestésicas donde la analgesia profunda ha sido observada especialmente en situaciones de dolor somático (Annetta *et al.*, 2005). Este bloqueo del neurotransmisor excitatorio Glutamato sobre los receptores NMDA ayuda a prevenir o minimizar la sensibilización central o wind up (Aida *et al.*, 2000), tal y como fue demostrado en el presente trabajo de investigación, donde los pacientes estudiados no tuvieron modificación de la PAM.

(Aida *et al.*, 2000) sugieren que la administración preventiva o prequirúrgica de ketamina antes de la estimulación dolorosa (así como fue realizado en el presente estudio), controla la sensibilización central cuando esta es incluida en diversos protocolos analgésicos, situación que también ha sido demostrada por (Gutiérrez *et al.*, (2015). En este sentido, una lesión tisular periférica puede sensibilizar las neuronas del asta dorsal y, como consecuencia de ello, se puede ocasionar el procesamiento alterado de aferencias inocuas asociadas a estímulos dolorosos, produciendo alodinia (dolor causado por estímulos que normalmente no producen dolor) o hiperalgesia (respuesta incrementada a un estímulo normalmente doloroso). De aquí su eficacia en la analgesia preventiva o analgesia por anticipación, como prevención o factor reductor de una sensibilización central (Arcusa, 2005), como en el caso del uso de antagonistas NMDA en analgesia intraoperatoria en el presente estudio.

Los efectos analgésicos de la ketamina han sido evaluados sobre los receptores opioides  $\mu$  y  $\delta$ , mismos que en opinión de algunos autores no son revertidos por la naloxona (Prommer, 2012), sin embargo, autores como (Ruiz *et al.*, 2007 y Cárdenaz, 2010) mencionan un efecto antagonista no competitivo.

La ketamina se considera un adyuvante analgésico, ya que produce una reducción significativa de la cantidad de opioides que un paciente necesita para el manejo del dolor. Además, de que su acción antagonista de receptores NMDA puede contrarrestar la hiperalgesia inducida por opioides (Gutiérrez, 2017). El mecanismo por el que la ketamina produce analgesia es diferente si ésta se administra por vía intravenosa o subaracnoidea, ya que tiene efectos distintos sobre la conducción en la médula espinal. La ketamina subaracnoidea podría suprimir directamente la conducción axonal al igual que los anestésicos locales y mientras que la ketamina intravenosa suprimiría la transmisión sináptica de forma similar a los otros anestésicos intravenosos o volátiles (Arcusa, 2005). Este mismo autor observó que la administración de dosis bajas de ketamina (4 mg) proporcionaba una analgesia postoperatoria satisfactoria durante unas cuatro

horas sin ocasionar efectos secundarios. En el presente estudio se observó que a una dosis de 3 mg/kg vía epidural existe analgesia perioperatoria en perras a las cuales les fue realizada ooforosalingohisterectomía electiva.

En medicina veterinaria y particularmente en anestesiología, estudios clínicos o investigaciones en el que el efecto analgésico de la ketamina ha sido estudiado como agente único en cirugía son escasos, sin embargo esta ciclohexamina ha sido propuesta en varios protocolos como coadyuvante en la analgesia perioperatoria, ya sea en infusiones continuas intraoperatorias con fentanil-lidocaína, lidocaína-dexmedetomidina (Gutiérrez *et al.*, 2015), tramadol-lidocaína, lidocaína-morfina (Fajardo *et al.*, 2012), todos con el objetivo de controlar el dolor agudo perioperatorio en hembras sujetas a ooforosalingohisterectomía.

La ketamina epidural a una dosis de 2 mg/kg ha sido propuesta también en el tratamiento de la sinovitis químicamente inducida donde produce niveles significativos de analgesia (Hamilton, 2005). La tendencia actual en anestesiología veterinaria va hacia la utilización de distintos fármacos administrados por vía epidural, que actúen en distintas vías para modular la sensación dolorosa, donde recientemente los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA y específicamente la ketamina están cobrando importancia (De Rossi *et al.*, 2011; Gutiérrez *et al.*, 2015) e incluso cuando la ketamina se administra sola o en combinación con lidocaína por la vía epidural, donde los efectos fueron de corta duración, promediando 30 y 40 minutos para lidocaína y ketamina por separado, respectivamente. Sin embargo, cuando ambas drogas se combinaron, el efecto analgésico se prolongó a 90 minutos (García-Pereira, 2018).

Las técnicas epidurales intra y postoperatorias proporciona analgesia y anestesia en medicina veterinaria la administración de ketamina epidural antes de la lesión tisular y durante puede proporcionar analgesia de corta duración en perros (Hamilton *et al.*, 2005). La administración de ketamina por vía lumbo-sacra

administración en un estudio donde utilizaron ketamina en 6 perras por vía epidural a dosis de 3-5 mg/kg para procedimiento de cesárea reportaron buena analgesia e inmovilidad durante el procedimiento, una extensa experiencia clínica y de investigación con la ketamina, los estudios muestran que bajas dosis de ketamina son más eficaces después de la administración epidural que después de la administración IV o IM, minimizando así los efectos secundarios a dosis dependiente. (Morán *et al.*, 2013).

Recientemente los antagonistas no competitivos de los receptores NMDA, específicamente la ketamina se ha observado que suprimen las respuestas nociceptivas, lo que ha permitido con éxito el uso epidural de esta sustancia a una dosis de 0.6, 1, 2 y 2.5 mg/kg reportándose tiempos de analgesia quirúrgica de sólo 5 a 10 minutos al utilizarse como agente único. No obstante, al evaluar el efecto sistémico y analgésico del clorhidrato de ketamina a 2.5 y 5 mg/kg administradas en el espacio epidural lumbosacro en perros, se incrementó el tiempo de recuperación no así la analgesia a diferencia de la frecuencia cardíaca y presión arterial (Gutiérrez 2017), lo que coincide con el presente estudio.

Duque (2004) menciona que la ketamina epidural no indujo alteraciones en la frecuencia respiratoria y en la frecuencia cardíaca, lo que en su caso coadyuva a reducir la hiperalgesia postincisional durante más tiempo que la ketamina S (+), cinco minutos después de la inyección epidural, a los 15, 30, 45, 60, 75 y 90 minutos y luego a los 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas.

Por otro lado, procedimientos de cesárea reportan buena analgesia al utilizar ketamina en dosis bajas por administración epidural en el espacio lumbosacro, lo que minimiza los efectos secundarios que si se administrara vía IV o IM (Morán *et al.*, 2013). Lo que coincide con los efectos cardiorrespiratorios reportados en este estudio, donde el sistema cardiovascular fisiológicamente manifiesta activación simpático-adrenérgica y motora con el uso de las ciclohexaminas activando neuronas somato-motoras y preganglionares simpáticas. (Buffalari *et al.*, 2007; Pérez y Castañeda, 2012).

Las alteraciones del sistema cardiovascular que produce la Ketamina son causadas por la actividad simpática y su consecuente liberación de catecolaminas, quienes a su vez generan vasoconstricción periférica e hipertensión, taquicardia, aumento de la contractibilidad miocárdica y gasto cardíaco, causando un incremento de la demanda y consumo de oxígeno por el miocardio (Muir y Wolf, 2001; Odette y Smith, 2013). Estos cambios permiten explicar los efectos observados en el presente estudio, ya que en primera instancia la FC tuvo un incremento a los 5 minutos de iniciada la cirugía (140 latidos por minuto) y que posteriormente fue disminuyendo hasta ubicarse en 117 latidos por minuto a los 25 minutos de la cirugía, sin que este cambio fuera asociado a dolor intraoperatorio ya que la PAM siempre se mantuvo dentro de los rangos establecidos para un paciente anestesiado.

Esto también coincide con otros estudios donde la ketamina ha generado un incremento de la FC (Niesters *et al.*, 2014; Bressan *et al.*, 2017; Franco *et al.*, 2018). Específicamente los efectos cardiovasculares se atribuyen a la estimulación del sistema nervioso simpático a través de un mecanismo central que resulta en un incremento de las concentraciones plasmáticas de epinefrina y norepinefrina, así como un aumento del gasto cardíaco e inhibición del nervio vago (Niesters *et al.*, 2014)

Un incremento en el tono simpático del 20% en los valores basales medidos tanto de FC, FR y PAM usualmente están asociados con un dolor leve o moderado, mientras que incrementos del 50% se interpretan como dolor severo, donde el paciente requiere una terapia de analgesia de rescate (Odette y Smith, 2013). En el presente estudio, ningún paciente requirió analgesia de rescate intraoperatoria. De esta manera, con los resultados obtenidos se puede inferir que la ketamina provee analgesia intraoperatoria.

La FR de los pacientes estudiados fue de  $29 \pm 5$  respiraciones por minuto durante el intraoperatorio con los pacientes en ventilación espontánea, lo que se interpreta como una hiperpnea, que en cuyo caso también se puede explicar por los cambios cardiovasculares que ejerce la ketamina al estimular el sistema nervioso simpático.

La estimulación simpático-adrenérgica dada por la ketamina, también permite explicar que por un aumento de la contractibilidad miocárdica y gasto cardiaco, con el consecuente incremento de la demanda y consumo de oxígeno por el miocardio, se hayan observado niveles bajos de SpO<sub>2</sub> de  $87 \pm 8$  % bajo ventilación espontánea. De hecho, como ya se había mencionado, este valor se encuentra con una disminución leve a partir de los reportes realizados en pacientes anestesiados con agentes inyectables y que ventilan de forma espontánea. Este parámetro podría indicar una hipoxia leve, sin embargo no llega a una desaturación de O<sub>2</sub>, la cual se considera a partir de 84% o menos (Otero, 2012).

Los resultados de este estudio proveen evidencia de que la hipotermia puede ocurrir en perros después de la administración epidural de ketamina, ya que la temperatura esofágica tuvo una disminución paulatina a partir del parámetro basal durante el tiempo que duró la cirugía. Al respecto, los valores más bajos se situaron a los 25 y 30 minutos siendo éstos de  $36.5 \pm 2.3$  y  $36.5 \pm 1.1$  °C respectivamente, los cuales mostraron una diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.05$ ) con respecto a los diferentes tiempos de medición y que se identifican como una hipotermia leve propia de un paciente anestesiado.

Amarpall *et al.*, (2003) y Mwangi *et al.*, (2014) mencionan que una disminución leve de la temperatura puede ocurrir con la administración de ketamina y alfa dos agonistas, tal y como sucedió en el presente estudio. De hecho, las implicaciones y consecuencias de la hipotermia son el decremento de

la tasa metabólica, relajación muscular excesiva y depresión del SNC. Estos cambios no fueron observados en ningún paciente de la presente investigación.

La regulación de la temperatura central es mediada por una serie de mecanismos autónomos y endocrinos una de las principales áreas que regulan la temperatura es el área preóptica hipotalámica, la cual recibe e integra vías neuronales ascendentes desde la periferia. Fisiológicamente, la temperatura central fluctúa alrededor de 37°C y rara vez por debajo de 36.5°C. Durante el perioperatorio se ve alterado el equilibrio entre la producción y pérdida de calor, siendo mayor la pérdida en cirugías con tiempo superior a una hora. En condiciones normales la temperatura varía  $\pm 2$  °C. La temperatura corporal de un paciente bajo anestesia puede disminuir de 2–6°C. Este fenómeno se pudo observar en el presente estudio, donde la disminución de la temperatura corporal se puede atribuir a la depresión del centro termorregulador por parte de los anestésicos y a la pérdida por convección (apertura de la cavidad y fluidoterapia) y conducción (contacto físico con la mesa de cirugía) (Uriostegi, 2017).

Por tanto, a partir de la revisión realizada y de los resultados obtenidos se puede inferir que el tratamiento inadecuado del dolor en los animales no sólo es un problema ético, sino que también disminuye la calidad de vida del paciente y la sobrevivencia de éste. Así, el dolor afecta numerosos aspectos de la salud física, desde la capacidad de regeneración de las heridas hasta la respuesta inmune, e incluso causando la muerte del animal (Rollin 2002).

La anestesia equilibrada o multimodal intraoperatoria, en la que la administración de fármacos analgésicos como la ketamina permite disminuir la cantidad de anestésico inhalatorio al mismo tiempo que se mantiene un adecuado plano de anestesia quirúrgica, disminuye la severidad de depresión cardiovascular en perros anestesiados. Sin embargo, a pesar de la reducción de la dosis de anestésico inhalatorio, a nivel general no se han detectado mejoras en los parámetros cardiovasculares. Solo se han observado unas

presiones arteriales mayores en los animales sometidos a cirugía del sistema reproductor femenino, lo cual puede explicarse por el hecho de que en estos pacientes la reducción de la CAM fue mayor, posiblemente por tratarse del subgrupo quirúrgico donde el estímulo doloroso es menor. (Chitro, 2016).

## 10 CONCLUSIONES

La administración epidural de ketamina en dosis subanestésicas demostró ser eficaz para el control del dolor agudo perioperatorio en perras sometidas a ooforosalingohisterectomía electiva.

La frecuencia cardíaca y la temperatura fueron las variables que mostraron diferencia estadísticamente significativa ( $P=>0.03$  y  $P<0.001$  respectivamente) sin que esto se asociara a reactividad hemodinámica transoperatoria.

Por tanto, de acuerdo con la monitorización de las constantes fisiológicas: frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura esofágica en grados centígrados ( $T\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), presión arterial media (PAM) y saturación de oxígeno arterial ( $\text{SpO}_2$ ), los pacientes en estudio tuvieron estabilidad cardiorrespiratoria durante el transoperatorio, ya que el comportamiento de estas variables no evidenció reactividad hemodinámica asociada a dolor.

## 11 LITERATURA CITADA.

- 1.-Aida S, Yamakura T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by Intravenous low-doses Ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology* 92 (6) 1624-1630. 2000.
- 2.-Aithal HP, Kinjavdekar P, Singh GR. Epidural anesthesia with ketamina in dogs with poor surgical risk. *Indian Veterinary Journal*, 23:1. 2001.
- 3.-Aige GV, Anatomía del sistema nervioso en el perro y gato. Universidad Autónoma de Barcelona. (Vo.199) 2008.
- 4.-Aldama AS, Alquicira NJC, Antuna BS, Anzaldúa ASR, Arreola RJL, Bazurto GR, Caballero CSC. Fisiología Veterinaria e Introducción a la Fisiología de los Procesos Productivos. Primera Edición. UNAM. México D. F., 2010.
- 5.-Anestesiología Mexicana en Internet, Clasificación del estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA) disponible en ([www.anestesia.commx/asa.html](http://www.anestesia.commx/asa.html)). Consultado 27 enero del 2019.
- 6.- Annetta MG, Iemma D, Garisto C, Tafini C, & Proietti R. Ketamine: new indications for an old drug. *Current Drug Targets*. 6(7): 789-794. 2005.
- 7.-Arcusa MMJ. Estudio de toxicidad aguda de S (+)-ketamina y RS-ketamina administrada por vía subaracnoidea en conejos. comparación con lidocaína. Universidad de Valencia. España. 2005.
- 8.-Amarpal I, Aithal H.P, Kinjavdekar P, & Singh G.R. Interaction between epidurally administered ketamine and pethidine in dogs. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 50(5). 254-8. 2003.
- 8.-Bradley KG. Fisiología Veterinaria. Cunningham JA, Editorial, Elsevier. 5ª edición. España. Editorial Intermédica. 2013.
- 9.-Bressan TF, Monteiro ER, Coelho K, Monteiro BS, Campagnol D. Minimum alveolar concentration of isoflurane in dogs administered a single intramuscular injection of racemic or S (+)-ketamine after premedication with acepromazine-morphine. *Ciencia Rural*. 47(1). 2017.

- 10.-Bufalari A, Adami C, Angeli G & Short CE. Pain assessment in animals. *Veterinary Research Communications*. 31(1): 55-58. 2007.
- 11.-Cabezas MA. Manejo Práctico del Dolor en Pequeños Animales. Multimédica Ediciones Veterinarias. España, 2015.
- 12.-Cabras Patricia. Cerdíel R. Analgesia Epidural. 2007  
<https://webs.ucm.es/info/secivema/docs%20anestesia%20pdf/GUIAS-ANESTESIA-PDF/44-proced-epiduralpeganim.pdf> consulta 2 de abril 2019.
- 13.-Campoy L, Read M. Small Animal Regional Anesthesia and Analgesia. Wiley-BlackWell, USA 2013.
- 14.-Camps MT y Amat GM. Cambios de comportamiento asociados al dolor en animales de compañía. 1ª edición. Editorial SERVET. España. 2013.
- 15.-Cárdenas TO. Fármacos y técnicas alternativas para la anestesia y analgesia espinal dirigida a la cirugía del tercio posterior en equinos. Tesis Doctoral. Universidad de León. España 2010.
- 15.-Castro C. J. E. Analgesia epidural en equinos: Comparación entre el efecto analgésico de tramadol, morfina y lidocaína. Valdivia, Chile. 2005.
- 16.-Catanzaro A, Di Salvo A, and Rocca G. Neuropharmacology of Animal Pain: A Mechanism-Based Therapeutic Approach. *Journal of Veterinary Science*. 2014. <http://dx.doi.org/10.4172/2325-9590.1000128>
- 17.-Carroll GL. Cirugía de pequeños animales. Capítulo 13. 3ª Ed. Editorial S. A. Elsevier. España 2008.
- 18.-Chitro N, Barderas J, Cediel BR, Gómez de Segura IA, Canfrán S. Valoración clínica intraoperatoria de la infusión continua de fentanilo-lidocaína-ketamina (FLK) en perros: estudio retrospectivo (2006-2013). *AVEPA. Clin. Vet. Peq. Anim*, 36 (4): 275 – 283. 2016.  
[www.clinvetpeqanim.com/index.php?pag=articulo&art=50](http://www.clinvetpeqanim.com/index.php?pag=articulo&art=50)
- 19.-De Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomao R. Citocinas y Dolor. [Revista Brasileña de Anestesiología. 61:2. Elsevier. 2011.
- 20.-De Paz MC. Manejo del dolor relacionado al acto quirúrgico. *Revista Vanguardia veterinaria*. Marzo-abril. No. 80. 2017.

- 21.-De Paz CMA. Sedación, analgesia y anestesia en el perro y el gato en estado crítico. Editorial Alfil. Estado de México. 2011.
- 22.- De Rossi R, Frazilio FO, Jardim PH, Martins AR, Schmidt R, Negrini-Neto JM. Evaluation of thoracic epidural analgesia induced by lidocaine, ketamine, or both administered via a lumbosacral approach in dogs. *Am J Vet Res.* 72(12): 1580-1585. 2011
- 23.-Drucker C René. Fisiología Médica. Manual Moderno. México. Primera Edición. 2005.
- 24.-Dugdale Alex. *Veterinary Anaesthesia.* Wiley-Blackwell Publishing. Garsington. Road Oxford. Primera Edición.2010.
- 25.-Duque MJC., Valadão, CA., Farias, A., De Almeida, RM, & Oleskovicz, N. Pre-emptive epidural ketamine or S (+) -ketamine in post-incisional pain in dogs: a comparative study. *Veterinary Surgery*, 33(4), 361-367.2004.
- 26.-Dyson. DH. Perioperative pain management in veterinary patients, Canadá. Elsevier. 1309–1327. 2008.
- 27.-Elanco, Actualizaciones de anestesia y analgesia, AVEPA 2014. [https://avepa.org/pdf/proceedings/ANESTESIA\\_PROCEEDINGS2014.pdf](https://avepa.org/pdf/proceedings/ANESTESIA_PROCEEDINGS2014.pdf)
- 28.-Engerb Del VNA. Tratamiento farmacológico de rutina de dolor agudo en caninos, revisión bibliográfica. Universidad austral de Chile. 2013.
- 29.-Epstein ME. Adjunctive, Pain-Modifying, Analgesic Drugs. USA. Elsevier. 1527-3369. 2014.
- 30.-Fajardo MA, Lesmes MA, Cardona LA. Evaluation of postoperative analgesic effect of intraoperative infusions of tramadol and tramadol/lidocaine/ketamine compared with morphine/lidocaine/ketamine in female dogs undergoing ovariohysterectomy. *Arch Med Vet* (44): 145-153. 2012.
- 31.-Ferrandiz MM. Fisiopatología del dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. 2017.
- 32.-Fox S, Pain Management in Small Animal Medicine. CRC Press, Boca Ratón. New York. 2014.

- 33.-Franco LG. Wilges CHM. Junior DP. Cerejo SA. Nishimura LT., & Bittar IP. Effects Ketamine constant rate infusions on cardiac biomarkers and cardiac function in dog. *Vet Anaesth Analg.* 45(3). 250-259. 2018.
- 34.-Frávega R, Mallea P, Nuñez JC. Review: Pharmacodynamic bases and multimodal analgesic approach in canine trauma. *Hospitales veterinarios de Santiago, Chile*, 2014.
- 35.-Ganong WF. *Fisiología Médica*. Editorial Mc Graw Hill. 25 edición. Estados Unidos 2016.
- 36.-Garcia-Pereira F. Epidural anesthesia and analgesia in small animal practice: An update. University of Florida, Elsevier. 2018.
- 37.-González G.R. Manejo integral de la analgesia en el perro y el gato (Revisión Bibliográfica). Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México. 2010.
- 38.-González P. S. Ketamina epidural, realidad o controversia. *Revista Cubana de Anestesia y Reanimación*. Cuba. 2014.
- 39.-Gurney M. A. Pharmacological options for intra- operative and early postoperative analgesia: an update. *Journal of Small Animal Practice* 53, 377–386. 2012.
- 40-Gutiérrez B. A. Evaluación de la eficacia del dexketoprofeno en el control del dolor intra y postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica. Facultad Veterinaria de la Universidad de Córdoba. Edita: UCOPress España. 2017.
- 41.-Gutiérrez BE, Navarrete JA, Bolio GM, Sauri AC y Ortega PA. Efecto analgésico y sistémico de dos dosis de clorhidrato de Ketamina administradas en el espacio epidural en perros. Universidad Autónoma de Yucatán. México. 2015
- 42.-Hamillton S. M. Johnston S. A. Broadstone R. V. Evaluation of analgesia provided by the administration of epidural ketamine in dogs with a chemically induced sinovitis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, Vol. 32. Pág. 30-39. 2005.
- 43.-Helleyer, P. Objective categoric methods for assessing and analgesia. *Handbook of veterinary pain in management*. Ed. Mosby Inc. Philadelphia, USA. 2002

- 44.-Hellyer y Fails, Tratado de cirugía en pequeños animales. 3ª. Edición. Capítulo 177. Editorial Intermédica. Argentina. 2855-2868. 2006.
- 45.-Henke J., y Erhardt W. Control del Dolor en Pequeños Animales y Mascotas. Editorial Masson. España. 2004.
- 46.-Hernández ATE. Preemptive analgesia versus analgesia preventiva. Revista Cubana de anestesiología y reanimación vol.11 no.1 Ciudad de la Habana enero-abril. 2012.<[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-67182012000100006&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182012000100006&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 1726-6718.
- 47.-Herzberg VD. Anestesia y Analgesia en pacientes sometidos a intervenciones ortopédicas. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción. 2012. [www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121212C/121206C](http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n121212C/121206C)
- 48.-Jeff CK. Small Animal Anesthesia and pain Manegement. Mason publishing Ltd 2013.
- 49.-Jones RS. Analgesia epidural en perros y gatos. Universidad de Liverpool, Departamento de anestesia. Reino Unido 2001.
- 50.-Julius D. Basbaum A. L. Molecular mechanisms of Nociception, Nature 413, 413, 2001.
- 51.-Kurt A. G. *et al*, Veterinary Anesthesia and Analgesia. Willey Blackwell, Iowa, 2015.
- 52.-Lamont L. A. Multimodal pain managementin veterinary medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies. Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Canada,1173-1186. 2008a.
- 53.-Lamont Leigh. Adjunctive Analgesic Therapy in Veterinary Medicine. Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Canada,1187-1203. 2008b.
- 54.-López MJM y Sánchez BC. Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 14, N. ° 1. España. Enero-Febrero 2007.
- 55.-Milagros Lisset León R. M. L; Borges A. A; José Omar De Armas G. J. O; Miranda A. L; Varens, C. J. A; Cuesta de Sol, J. A. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas Celulares. Universidad de Ciencias Médicas, Cienfuegos, Cuba, 2016.

- 56.-Ludo J. Manejo del Dolor en Medicina Veterinaria. Editorial Intermédica. Argentina, 2002.
- 57.-Martinez-Taboada F, Redondo JI. Comparison of the hanging-drop technique and running-drip method for identifying the epidural space in dogs. Valencia España. 2017.
- 58.-Mckelvey H y Hollingshead K. Manual de Anestesia y Analgesia Veterinaria. Tercera Edición. Editorial. Multimédica Ediciones Veterinarias. Argentina. 2003.
- 59.-Mejía PE. Bases Científicas de la Analgesia Proporcionada por la Acupuntura: Estudio Recapitulativo. Tesis de Licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México. 2007.
- 60.-Morales VCA. Bases para el manejo del dolor en perros y gatos. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. 2016.
- 61.-Morán MR, Gutiérrez BE, Acevedo ACM, Victoria MJM y Ibancovich JA. Estado actual de la ketamina en anestesiología veterinaria. Revista vanguardia veterinaria. 2013. <https://www.veterinariargentina.com/revista/2013/10/estado-actual-de-la-ketamina-en-anestesiologia-veterinaria/>
- 62.-Moreno BMR. y Micó JA. TNF y citocinas y dolor: más allá de la inflamación tisular. Universidad de Cádiz, España. Elsevier. 2009
- 63.-Morgan RV. Clínica en Pequeños Animales. Tercera Edición. Editorial Harcourt Brace. España. 1993.
- 64.-Muir WW. Woolf CJ. Mechanism of pain and their therapeutic implications. J Am Vet Med Assoc. 219(10): 1346-1356. 2001.
- 65.-Mwangi WE, Mogoia EM, Nguhiu-Mwangi J, Mulei CM. Effects of epidural Ketamine, Xylazine and their combination on body temperature in acepromazine-sedated dogs. Int J Adv Res. Volume 2, Issue 4, 336-340. 2014.
- 66.-Neira F. y Ortega JL. NMDA glutamatergic receptor antagonists for the management of chronic pain. Rev. Soc. Esp. 11:210-222. Dolor 2004.
- 67.-Odette O. & Smith LJ. A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone: bupivacaine+morphine+dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dog. Vet Anaesth Analg. (40): 527-536. 2013.

- 68.-Niesters MMC & Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol.* **77** (2): 357–367. 2014.
- 69.-Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomao R. Citocinas y Dolor. *Rev Bras Anesthesiol.* 61:2. Elsevier. 2011.
- 70.-Otero P. Dolor Evaluación y Tratamiento en Pequeños Animales. Editorial Intermédica. Argentina. 2006.
- 71.-Otero P. Protocolos Anestésicos y Manejo del Dolor en Pequeños Animales. Reporte de Casos. Editorial. Intermédica. Argentina. 2012.
- 72.-Otero P. y Portela D. Manual de Anestesia Regional en Animales de Compañía. Editorial Intermédica. Argentina. 2017.
- 73.-Paddleforf R. Manual de Anestesia en Pequeños Animales. Editorial Intermédica, Buenos Aires, Argentina, 2001.
- 74.-Pascoe PJ. Perioperative pain management. *Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice.* Volumen 30. Núm. 4. 2000
- 75.-Peciña RS. Eficacia de la terapia analgésica en perros intervenidos quirúrgicamente en el HCVC. Universidad complutense de Madrid. *Reduca.* Madrid. 211-216. 2013.  
<http://www.revistareduca.es/index.php/reduca/article/view/1514>
- 76.-Peltoniemi, MA, Hagelberg, NM, Olkkola, KT, & Saari, TI. Ketamine: A Review of Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Anesthesia and Pain Therapy. *Clinical pharmacokinetics,* 55(9), 1059-1077. 2016.
- 77.-Perez T. Castañeda J. Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos *Rev. Cub. Anesthesiol y Reanim.* 11(1): 19-26. 2012.
- 78.-Pizarro N, Et Al. Evaluación de la analgesia intraoperatoria en cirugía traumatológica en fémur mediante la administración por vía epidural de lidocaína vs lidocaína-bupivacaína en caninos, Universidad Nacional del Nordeste. Argentina.2006.
- 79.-Plumb C. D. Manual de farmacología veterinaria. Intermédica. Octava edición. 2016.

- 80.-Pozzi A, Muir, WW, & Traverso, F. (Prevention of central sensitization and pain by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol.28 No.1 (2006).
- 81.- Prommer EE. Ketamine for pain, an update of uses in palliative care. *J Palliat Med* 15 (4): 474-483. 2012.
- 82.-Quandt J. Analgesia, anesthesia, and chemical restraint in the emergent small animal patient. Elsevier.USA 0195-5616. 2013.
- 83.-Redondo G. J. I. Hipotermia Perioperatoria. Dpto. Medicina y Cirugía Animal Facultad de Veterinaria Universidad CEU Cardenal Herrera.  
[www.traumatologiveterinarialepanto.com](http://www.traumatologiveterinarialepanto.com) › congreso\_sur › Hipotermia
- 84.- Rédua MA, Valadão CA, Duque, JC, & Balestrero, LT. The pre-emptive effect of epidural ketamine on wound sensitivity in horses tested by using von Frey filaments. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 29(4), 200-206. (2002).
- 85.-Rojo C.S.S, y Gonzáles MME. "Anatomía Veterinaria. 6. Médula espinal: morfología, estructura y relaciones anatómicas." *REDUCA* 4.1. Madrid. 2012.
- 86.-Romera E, Perena MJ, Perena MF y Rodrigo MD. Neurofisiología del dolor. Revisión Sociedad Española del Dolor. 7: Supl. II, 11-17. 2000.
- 87.-Romero NC, y Reyes CL. Procaína, la terapia a través del pasado (su aplicación en caninos domésticos). *Revista AMMVEPE*. Marzo-Abril. Volumen 25, No. 2. 2014.
- 88.-Ruiz CJG., y Hernández AI. *Farmacología para Médicos Veterinarios Zootecnistas*. 2ª edición. Editorial 19 UNAM. México. 2016.
- 89.-Ruiz SN. *Fisiología, reconocimiento clínico y evaluación del dolor en perros: estudio recapitulativo*. UNAM, FMVZ, 2002.
- 90.-Sánchez VMA, Martínez ML. *Traumatología y Ortopedia de pequeños animales*. Editorial McGraw-Hill Interamericana. España. 1997.
- 91.-Salazar LK. *Ketamina y su indicación en el dolor agudo postoperatorio*. Barcelona. 2018.
- 92.-Skarda RT y Tranquilli JW. *Manual de Anestesia y Analgesia en pequeñas especies*. Capítulo 10. Manual Moderno, México, 2013.

- 93.-Slatter D. Tratado de cirugía en pequeños animales. 3ª. Edición. Editorial Intermédica. Argentina. 2006.
- 94.-Steel R, Torrie J, Bioestadística: Principios y procedimientos. 2ª. Edición. Mc Graw Hill Colombia. 1985.
- 95.-Stephen JB. Lipscomb. V. y Hutchinson. T. Principios Quirúrgicos en Pequeños Animales. Editorial Lexus. España. 2015.
- 96.-Tello HL. Trauma en Pequeños Animales. Editorial Intermédica. Argentina. 2007.
- 97.-Sumano LHS., y Ocampo CL. Farmacología veterinaria. 3ª. Edición. Mc Graw Hill. 2006.
- 98.-Thurmon JC. Staff VV, Benson GJ y Tranquilli WJ Fundamentos de anestesia y analgesia en pequeños animales. Elsevier. España. 2003.
- 99.-Tranquilli, WJ., Thurmon, JC., y Grimm, K. A. Lumb and Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia. 4 edición. 2007.
- 100.-Torrente C. Bosch L. Medicina de urgencias en pequeños animales. Tomo I, SERVET. 2012.
- 101.-Torske K. E. and Dyson D. H. Epidural analgesia and anesthesia. Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice. Elsevier. Volumen 3, Inssue 4, 859-874, July 2000.
- 102.-Uriostegui S. M E., Nava. L. J. A., Mendoza E. V. M. Alteraciones de la temperatura y su tratamiento en el perioperatorio, Revista Mexicana de Anestesiología. Volumen 40, No. 1, enero-marzo 2017.
- 103.-Valverde A. Epidural Analgesia and Anesthesia in Dogs and Cats. University of Guelph, Ontario, Canadá. 2008
- 104.-Viscasillas J. Gregori, T, Castiñeiras, D. Redondo J. I and Seymour C. Description and evaluation of four ultrasound-guided approaches to aid spinal canal puncture in dogs. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2016, 43. 444-452.  
<https://argos.portalveterinaria.com/noticia/12742/actualidad/un-estudio-ofrece-nuevas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-la-anestesia-epidural-en-perros.html>. 2015. Consultado 14-mayo-2019.

105.-Wiese AJ & Yaksh TL. Chapter 2, Nociception and Pain Mechanisms. HandBook of Veterinary Pain Management. Editorial Elsevier Inc. 3a Edición. USA. 2015.

106.-William J. Kurt A. Leigh A. Tratamiento del dolor en pequeños animales. Editorial Multimédica Barcelona, España. 2001.

107.-Zaragoza M., y Poveda CJ. Manual Práctico de Traumatología y Ortopedia Volumen I. Editorial Intermédica. Argentina. 2013.

## 12 ANEXOS

ANEXO 1: Hoja de identificación de los animales del estudio.

Caso N°: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Antecedentes generales.

Nombre:	Edad	Raza	Peso	Color

Antecedentes pre-quirúrgicos.

Comportamiento: \_\_\_\_\_

Mucosas: \_\_\_\_\_

Rangos basales.

T°	FC	FR	PAM	SpO <sub>2</sub>

Fármacos administrados:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Cirugía, hora de inicio: \_\_\_\_\_

Cirugía, hora de término: \_\_\_\_\_

Hora de extubación: \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

ANEXO 2:

Tiempo (minutos)	T° C	FC	FR	PAM	SpO <sub>2</sub>
0					
5					
10					
15					
20					
25					
30					

ANEXO 3: Responsiva y consentimiento de cirugía.

**Calle 5 No. 368 Colonia Profesor Cristóbal Higuera, Atlixpán de Zaragoza, Edo. de México, C.P. 52940.**

**Horarios:**  
Lunes a sábado de 11:00 am a 7:00 pm

**Teléfonos: 50772101**

**Emergencias:**  
0445539401962  
0445528654595



**Consultorio Médico Veterinario**  
**Can & Cat**



## Consentimiento y autorización de cirugía

Atlixpán de Zaragoza, Estado de México a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

Al firmar esta forma yo (nombre) \_\_\_\_\_ certifico que soy el dueño legal o persona autorizada por el propietario del paciente, descrito en la siguiente reseña:

Identificación:	Especie:
Raza:	Sexo:
Edad y peso:	Color:

Así por este conducto, doy consentimiento al Consultorio Médico Veterinario Can & Cat para que mi mascota sea intervenida bajo el siguiente procedimiento quirúrgico: \_\_\_\_\_, mismo que será realizado con el protocolo anestésico que me ha sido propuesto.

Así mismo, se me ha informado que de acuerdo a la clasificación ASA (Sociedad Americana de Anestesiólogos) para estimar el riesgo anestésico, la salud de mi mascota se encuentra clasificada como:

Clasificación (Marque con una X)	Descripción
<input type="checkbox"/> I	Pacientes sanos sometidos a cirugía electiva.
<input type="checkbox"/> II	Pacientes que presentan enfermedad pre—existente de ligera a moderada, no involucrando cavidad torácica, abdominal y/o pélvica.
<input type="checkbox"/> III	Pacientes que presentan enfermedades sistémicas, en las cuales se encuentran involucradas las cavidades torácica, abdominal y/o pélvica.
<input type="checkbox"/> IV	Pacientes con enfermedades pre—existentes y alteraciones sistémicas severas, que se deben de corregir antes de la anestesia.
<input type="checkbox"/> V	Pacientes moribundos que pueden fallecer en menos de 24 horas, ya sea que se practique o no la cirugía.
<input type="checkbox"/> U	Paciente que debe ingresar a cirugía de urgencia, ya que su condición de salud así lo requiere.

El costo de la intervención quirúrgica será de \$ \_\_\_\_\_ MN mismo que me ha sido informado y he aceptado en los términos ya señalados. Los honorarios citados cubrirán lo referente a cirugía, anestésicos, medicamentos y retiro de sutura. El monto total (100%) del costo de la cirugía deberá ser cubierto antes de que se realice el procedimiento. Del mismo modo, acepto que los cuidados post operatorios son mi responsabilidad (propietario), ya que el paciente estará bajo mi cuidado en mi domicilio.



**DEDICADOS AL CUIDADO Y BIENESTAR DE SU MASCOTA**

Calle 5 No. 368 Colonia  
Profesor Cristóbal Higuera,  
Atzacán de Zaragoza, Edo.  
de México, C.P. 52940.

**Horarios:**  
Lunes a sábado de 11:00  
am a 7:00 pm

**Teléfono:** 50772101

**Emergencias:**  
0-445539-601952  
0-44552665-4895



Consultorio Médico Veterinario

**Can & Cat**



## Consentimiento y autorización de cirugía

Atzacán de Zaragoza, Estado de México a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

Por otra parte, he leído y aceptado la información indicada en el anverso de este consentimiento, el cual se encuentra basado en el numeral 10.1.1 de la NOM-168-SSA1-1996 (cabe destacar que este precepto legal aplica a medicina humana pero que es tomado como base y se encuentra referida en la elaboración del presente consentimiento).

También he realizado las preguntas oportunas y he sido informado de manera clara, correcta y amablemente de las ventajas y/o riesgos que representa el procedimiento anestésico—quirúrgico, por lo cual libero de toda responsabilidad civil y/o legal al personal médico que labora en el Consultorio Médico Veterinario Can & Cat.

Del mismo modo, acepto las modificaciones de los métodos que se pueden producir en el transcurso de dichos procedimientos y que se justifique por una mejora de la calidad de los mismos y en beneficio de la salud del paciente, aunque ello pueda suponer un incremento en el costo del procedimiento.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del propietario  
y/o representante

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo presencial



**DEDICADOS AL  
CUIDADO Y  
BIENESTAR DE  
SU MASCOTA**

**Atentamente**

MC. Ismael Hernández Ávalos  
Ced. Profesional 1900116

M en MVZ Agatha Elisa Miranda Cortés  
Ced. Profesional 5190904