



Facultad de Ciencias Veterinarias

-UNCPBA-

**Manejo del Dolor Crónico en Canino con Lesión
compatible con Osteosarcoma Apendicular.**

Maggini, Alexis; Nejamkin, Pablo

Mayo, 2017

Tandil

Manejo del Dolor crónico en Canino con Lesión compatible con Osteosarcoma Apendicular.

Tesina de la Orientación Sanidad Animal presentada como parte de los requisitos para optar al grado de Veterinario del estudiante: Maggini Vanelli, Alexis Darián.

Director: **Médico Veterinario UNICEN. Docente Hospitales Escuela. Facultad de Ciencias Veterinarias UNICEN, Nejamkin Pablo.**

Evaluadora: **Profesora Adjunta Área de Endocrinología, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNICEN, Bianchi Carolina.**

Resumen

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial. Su intervención es necesaria por razones fisiopatológicas como también éticas. Es considerado como el quinto signo vital y puede ser definido por el tiempo de duración como agudo o crónico. Su valoración es relevante para iniciar un tratamiento. La analgesia preventiva al estímulo doloroso permite un mejor control y beneficios evidentes. El dolor crónico refiere principalmente en la clínica, al dolor de origen osteoarticular y oncológico. Dentro de los tumores más dolorosos se encuentran los de tejido óseo, y el osteosarcoma representa el 85 % de los tumores óseos primarios en el perro. La importancia diferencial en el manejo del dolor crónico radica en el mejoramiento de la calidad de vida. El abordaje analgésico es una práctica postergada que atiende a la necesidad de tomar conciencia y manejar el dolor en forma multidisciplinaria y multimodal. El efecto sinérgico de los distintos fármacos permite un manejo integrador global. La Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó en 1986 el modelo de escalera analgésica, y en 2002 se propone sustituirlo por el de ascensor analgésico. La clasificación básica del manejo del dolor constituye analgésicos no opioides, como los AINE's; opioides débiles; y opioides fuertes, con acompañamiento base de coadyuvantes analgésicos. En los últimos años se lograron innovaciones farmacológicas y se descubrieron nuevas utilidades, que permiten diversas y eficaces opciones al veterinario para mejorar el manejo del dolor.

Palabras clave

Dolor Crónico - Calidad de Vida - Analgesia Multimodal - Manejo integral.

Índice

Introducción	1
Descripción del caso clínico.....	22
Discusión.....	27
Conclusión.....	27
Referencias bibliográficas.....	28

Introducción

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial (International Association for the Study of Pain, 1979). Actualmente es considerado como un signo vital y su indicio es suficiente para la atención médica, aunque históricamente ha sido una práctica postergada (Otero, P, s.f.). El compromiso ético veterinario incluye reconocer, evaluar, prevenir y aliviar el dolor de los animales de compañía más allá de su incapacidad verbal de comunicación, atendiendo a la necesidad de tomar conciencia de los beneficios indiscutibles del manejo del dolor (Aigé y Cruz, 2001; Cabezas, 2006; Hermo, 2007; International Association for the Study of Pain, 1979; Otero, s.f.). Las razones por las que el veterinario debe controlar el dolor de sus pacientes, no son sólo humanitarias y éticas, sino también se basan en limitar las graves consecuencias fisiopatológicas derivadas de un estímulo doloroso. El dolor no controlado provoca estrés, prolonga el tiempo de recuperación y hospitalización, dificulta el proceso cicatricial, produce automutilaciones, es causa de hipoxia/hipercapnia, incrementa el catabolismo celular, produce sensibilización neuronal y, en definitiva, aumenta la morbimortalidad de los pacientes (Aigé y Cruz, 2001; Cabezas, 2006).

El dolor puede clasificarse como fisiológico, si refiere al mecanismo protector del cuerpo para evitar lesiones tisulares; o patológico, si surge de lesión tisular e inflamación o daño nervioso. El dolor patológico puede ser dividido posteriormente en dolor nociceptivo (por lesión al tejido periférico), neuropático (por daño a los nervios periféricos o la médula espinal), visceral (por estimulación de los receptores del dolor en las vísceras abdominales o torácicas) o somático (por lesión a los otros tejidos, que no son vísceras, como huesos, articulaciones, músculos y piel). También puede ser definido en cuestión del tiempo como agudo,

si surge de un estímulo súbito, o crónico, si persiste por un tiempo mayor al que normalmente es asociado a la lesión tisular (Thompson, 2004).

En la clínica el dolor crónico suele presentarse principalmente en pacientes con afecciones osteoarticulares y cáncer (Brynkie, 2010). La osteoartrosis es la forma más común de dolor crónico identificada en caninos, e involucra aproximadamente al 20% de la población canina en cualquier etapa de su vida, mientras que las estimaciones conservadoras sugieren que 1 de cada 4 perros desarrollará cáncer en su vida (Marczuk, 2014; Oncoveterinaria, Clínica Veterinaria del Sur, Bs. As., s.f.).

El dolor oncológico por definición puede ser de tipo agudo, crónico o intermitente, y puede estar directamente causado por la enfermedad como también por los procedimientos diagnósticos o por el propio tratamiento, tales como biopsias, extirpación quirúrgica de tumores, luego de la radioterapia e incluso, en algunas oportunidades, también durante la quimioterapia (Hermo, 2007; Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.). El estado de salud del animal en general, así como la preocupación y angustia del propietario, juegan un papel importante en las decisiones de la calidad de vida que el clínico debe tomar en relación con los pacientes oncológicos. Es relevante incluir una adecuada clasificación y valoración del dolor oncológico, los problemas de calidad de vida que este dolor conlleva y terapias para el control del dolor, incluyendo tratamientos farmacológicos como no farmacológicos, así como técnicas de intervención (Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.). Cabe aclarar que la cuantificación del grado de dolor en estos pacientes suele ser muy difícil e incluso altamente variable. De hecho, no existen tablas para la valoración del dolor crónico, ya que son muy difíciles de elaborar (Brynkie, 2010). Es importante recordar que es difícil establecer criterios objetivos y realmente fiables para la valoración del dolor, ya que influyen las valoraciones subjetivas, y la existencia de variaciones individuales en

cuanto a la percepción y expresión del mismo(Cabezas, 2006).De todos modos, las escalas de dolor más simples, descriptivas, asocian una puntuación a un estado general asociado al dolor (figura 1). La importancia diferencial en el manejo del dolor crónico radica en el mejoramiento de la calidad de vida, por ello debe ser identificado cuanto antes,para garantizar un adecuado control del sufrimiento, estrés y ansiedad (Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.).

- Sin dolor;
- Dolor *leve* con manifestaciones poco evidentes (mediante palpación);
- Dolor *moderado* con alteraciones igualmente moderadas pero claras del comportamiento y la fisiología;
- Dolor *intenso* con alteraciones muy evidentes del comportamiento y la fisiología;
- Dolor *insoportable* con manifestaciones violentas y continuas.

Figura 1. Estado general del paciente asociado al dolor (Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.).

El manejo del dolor crónico debe hacerse en forma multidisciplinaria y multimodal(figura 2), es decir que frente al problema el clínico debe actuar en equipo junto al oncólogo, cirujano, anestesiólogo, radiólogo y fisioterapeuta; y además deberá recurrirse a diversas alternativas terapéuticas para lograr un sinergismo superador, utilizando protocolos que actúen en los distintos puntos del proceso nociceptivo(figura 2) (Brynkie, 2010; Cabezas, 2006;Hermo, 2007;Nejamkin, P., Fases de la nocicepción. Modo de acción de la analgesia

multimodal, 2016; Redondo García, 2014; Thompson, 2004; Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.). La estrategia multimodal dependerá del tipo específico de dolor y la tolerancia individual al mismo, el estado general del paciente y antecedentes terapéuticos, como también de las condiciones en las que se implementará el tratamiento, la infraestructura, el entrenamiento médico, las disposiciones farmacológicas y los costos (Hermo, 2007; Otero, s.f.). El beneficio intrínseco del sinergismo farmacológico es acompañado de una característica potenciación que permite reducir la dosis de los diferentes protagonistas de la interacción farmacodinámica, disminuyendo la posibilidad de ocasionar los efectos adversos que acompañan a las altas dosis (Otero, s.f.).

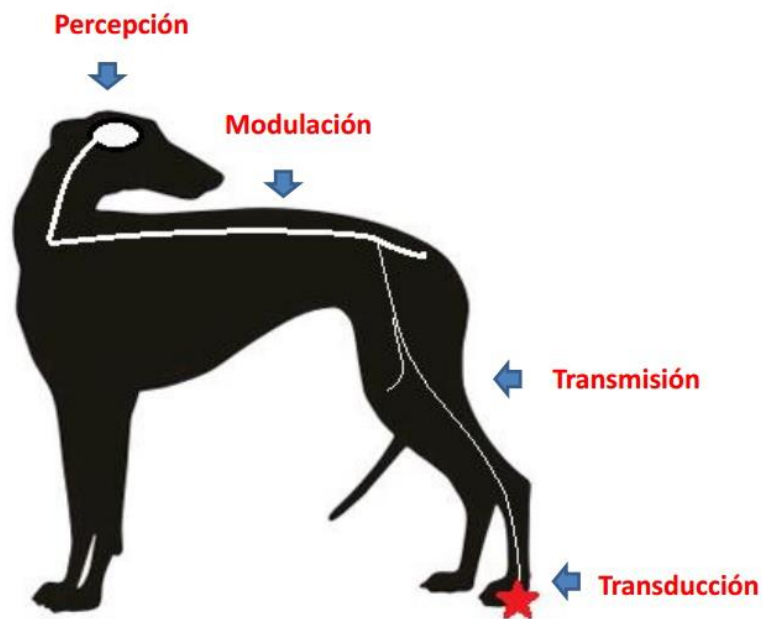


Figura 2. Fases de la nocicepción. Modo de acción de la analgesia multimodal (Nejamkin, P., Fases de la nocicepción. Modo de acción de la analgesia multimodal, 2016).

La analgesia preventiva es otra estrategia clave que pretende iniciar el tratamiento analgésico antes de desencadenar la respuesta nociceptiva, con beneficios evidentes (Cabezas, 2006; Redondo García, 2014; Thompson, 2004). Prever la aparición del dolor oncológico una vez diagnosticada la enfermedad y tomar las medidas adecuadas en un tratamiento anticipado juega un rol crucial en este tipo de estrategias y se garantiza el máximo confort para el paciente (Hermo, 2007). Además, las necesidades de analgésicos son menores, y por controlado se controla mejor el dolor cuando aún no se ha desencadenado los procesos que se le asocian (Cabezas, 2006).

El dolor oncológico puede variar en intensidad dependiendo el tipo de tumor y los tejidos involucrados, dentro de los más dolorosos se encuentran aquellos alojados en los tejidos óseos (Hermo, 2007). Los caninos tienen 8 veces más incidencia de cáncer de hueso que los humanos (Oncoveterinaria, Clínica Veterinaria del Sur, Bs. As., s.f.). En 2004 la OMS presentó la clasificación de los tumores en partes blandas y tumores óseos por separado. En este último grupo se ubican los tumores osteogénicos como los osteosarcomas (Martínez Tello, 2005). El osteosarcoma canino apendicular (OSA) o sarcoma osteogénico canino se define como una neoplasia ósea de carácter maligno que se caracteriza por un comportamiento agresivo, de rápido crecimiento y gran potencial metastásico, La metástasis es de curso temprano y la expectativa de vida reducida (Méndez, 2009). Representa el 85% de los tumores óseos primarios en el perro, y es aún más frecuente en el esqueleto apendicular donde su incidencia llega al 98% de los casos. La forma de presentación más frecuente de los OSA es una lesión en la metafisis de un hueso largo ("lejos del codo, cerca de la rodilla") (figura 3) (Couto *et al.*, s.f.; Veterinaria on-line, 2010), que no cruza con la articulación, con marcada osteólisis, focos de osteoproliferación, afección de la corteza e inflamación de los tejidos blandos (Borrego Massó, 2016; Couto *et al.*, s.f.). Los signos clínicos están caracterizados por deformidad, claudicación y dolor, asociado a edema y

congestión local. Puede presentar atrofia muscular y fracturas espontáneas. En pacientes con OSA, el dolor está causado por la activación desregulada de osteoclastos por parte de las células tumorales, instaurando la reabsorción ósea y osteólisis maligna, lo que puede desencadenar en hipercalcemia, dolor óseo y fracturas patológicas, que en la gran mayoría de los pacientes es un factor limitante y la causa de eutanasia. La segunda causa de dolor se debe a la activación de nociceptores debida a la producción de prostaglandinas y citocinas en la zona de la lesión (Gutiérrez Manrique, s.f.; Santoscoy Mejía, s.f.).

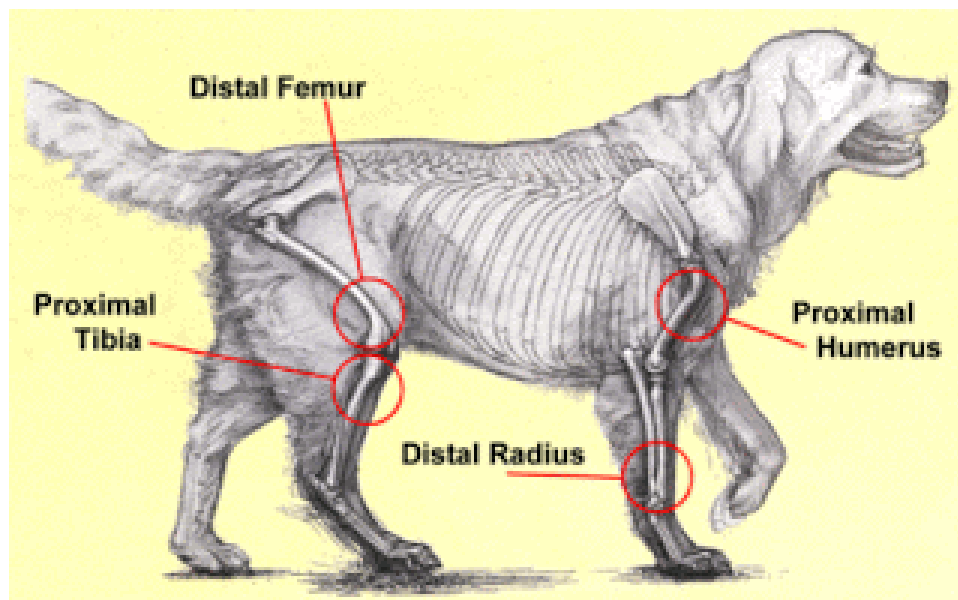


Figura 3. Localización más frecuente del OSA “Lejos del Codo, Cerca de la Rodilla” (Veterinaria on-line, 2010).

Para el diagnóstico de OSA es necesario realizar primariamente una anamnesis, con la historia clínica del paciente, para luego acceder al examen físico completo. La sintomatología y radiografías pueden emitir un diagnóstico presuntivo. También podemos contar con técnicas sencillas como la citología y exámenes serológicos, sin embargo el diagnóstico no podrá ser definitivo sin tener en cuenta otras patologías, y sobre todo el resultado histopatológico de una biopsia bien realizada. El diagnóstico diferencial debe considerar otros tumores, osteomielitis, micosis sistémicas, quistes óseos, miositis osificante y otras osteopatías metabólicas (Borrego Massó, 2016; Couto *et al.*, s.f.; Méndez, 2009; Ramirez *et al.*, 2011).

El manejo apropiado del dolor en un paciente con cáncer óseo usualmente está determinado por la relación propietario-mascota, siendo los factores relacionados al propietario, muy importantes en la determinación del tratamiento a implementar. El clínico debe brindar todas las opciones de tratamiento señalando los beneficios y riesgos de una quimioterapia, un procedimiento quirúrgico y de la importancia del tiempo para tomar una decisión y actuar (Ramirez *et al.*, 2011).

La amputación como tratamiento único es una medida paliativa y no prolonga la vida del animal: La supervivencia media de perros con OSA apendicular tratados sólo con amputación es de 4 - 6 meses (Couto *et al.*, s.f.; Grimm *et al.*, 2013; Méndez, 2009; Ramirez *et al.*, 2011). La amputación con quimioterapia adyuvante de un único agente o una combinación de agentes quimioterápicos es el tratamiento de elección para perros con OSA, ya que proporciona los mejores tiempos de supervivencia: aproximadamente 1 año (Couto *et al.*, s.f.; Grimm *et al.*, 2013). Al ser la cirugía un tratamiento radical y limitante en la funcionalidad de los pacientes, que normalmente son caninos de razas grandes, deportivas, y muy activas, debe establecerse el riesgo-beneficio para no deteriorar su calidad de vida (Méndez, 2009; Ramirez *et al.*, 2011). Además otros factores externos como obesidad, afecciones neuromusculares intercurrentes u ortopédicas, como la

displasia de cadera, pueden representar una medida de contraindicación (Méndez, 2009). En algunos casos, un abordaje quirúrgico conservador del miembro afectado puede ser evaluado, logrando suprimir el dolor sin necesidad de eliminar una extremidad, pero con posibles complicaciones graves como osteomielitis o recidivas del tumor, y con un tiempo de sobrevida comparable a los que se tratan con amputación más quimioterapia (Couto *et al.*, s.f.; Ramirez *et al.*, 2011). Así mismo, las infecciones del aloinjerto conducen a un dolor crónico, uso pobre del miembro, pérdida de tejido blando, múltiples cirugías y en algunos casos amputación (Couto *et al.*, s.f.; Méndez, 2009).

Son muchos los propietarios que desean obviar la cirugía. En estos casos el manejo paliativo multidisciplinario y multifocal se sostiene en cuatro pilares: quimioterapia antineoplásica, radioterapia, administración de bifosfonatos y terapia analgésica (Gutiérrez Manrique, s.f.; Santoscoy Mejía, s.f.).

La quimioterapia antineoplásica puede modificar el comportamiento biológico del tumor, siendo vital para frenar la progresión de la enfermedad microscópica y la formación de metástasis pulmonar, aunque la prevalencia de metástasis en hueso resulta mayor (Borrego Massó, 2016; Couto *et al.*, s.f.). La quimioterapia neoadyuvante es la aplicación de un quimioterápico antes del procedimiento quirúrgico (Méndez, 2009). Se han descrito muchos protocolos con diferentes fármacos que destruyen preferentemente las células tumorales, como agentes únicos o en combinación, y que permiten alcanzar tiempos de supervivencia similares. Los fármacos quimioterapéuticos más utilizados son cisplatino, carboplatino y doxorubicina, como monoterapia o en combinación (Borrego Massó, 2016). A pesar de la utilización frecuente de quimioterapia, los resultados son pocos satisfactorios, y con la mayoría de los protocolos se logra una supervivencia promedio de 9-12 meses (Borrego Massó, 2016; Couto *et al.*, s.f.; Méndez, 2009; Ramirez *et al.*, 2011).

Si bien el OSA es un tumor relativamente radioresistente, la radioterapia se suele utilizar para el control del dolor (Ramirez *et al.*, 2011). Se basa en el empleo de radiaciones ionizantes dirigidas hacia el tumor maligno, y tiene como objetivos reducir la inflamación local, minimizar el dolor, disminuir la progresión de las lesiones metastásicas y mejorar la calidad de vida de los pacientes con neoplasias óseas primarias o metastásicas (Ramirez *et al.*, 2011; Oncoveterinaria, Clínica Veterinaria del Sur, Bs. As., s.f.). Sin embargo los tiempos de supervivencia en los perros que reciben terapia radiante paliativa son similares a los registrados en casos sometidos a amputación sola, oscilando entre los 4 y 10 meses (Borrego Massó, 2016; Ramirez *et al.*, 2011). Además algunos autores postulan que la mayoría de los pacientes son eventualmente eutanasiados dentro de los 3-4 meses del diagnóstico inicial a causa de osteomielitis, desarrollo metastásico o fracturas patológicas producidas por ejemplo, como consecuencia de la reanudación de la actividad por ausencia del dolor oncológico pos radioterapia (Borrego Massó, 2016; Couto *et al.*, s.f.; Ramirez *et al.*, 2011). Conjuntamente a la radioresistencia, la respuesta lenta y la curabilidad baja o nula, otro punto negativo es el costo de traslado hacia un centro de radioterapia veterinaria (Borrego Massó, 2016; Ramirez *et al.*, 2011).

La administración de bifosfonatos está indicada en pacientes con OSA. Como se ha mencionado, en los perros con OSA, una de las causas de dolor es la osteólisis maligna causada por la desmesurada actividad osteoclástica. Por lo tanto, las terapias que inhiben esta actividad patológica podrían ser efectivas en el aumento de la densidad ósea y la consecuente disminución significativa del dolor, como también en el control de la hipercalcemia. Los bifosfonatos se unen al hueso expuesto y reducen la velocidad y magnitud de la reabsorción ósea por unión a los cristales de hidroxapatita, como también induciendo la apoptosis osteoclástica (Borrego Massó, 2016; Méndez, 2009). Los fármacos de esta familia presentan diferentes potencias. El más utilizado y económicamente más accesible

en la clínica diaria es el pamidronato, que ha demostrado ser seguro en caninos a una dosis de 1-2 mg/kg IV, administrada 1 vez al mes y que hasta en el 50% de los casos en los que se emplea consigue un buen control del dolor, que suele durar unos 2-3 meses (Borrego Massó, 2016; Couto *et al.*, s.f.). Para el tratamiento del OSA, el alendronato a dosis 10 mg/ paciente, también podría resultar de utilidad (Couto *et al.*, s.f.; Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.).

En cuanto a la terapia analgésica, la OMS publica en 1986 la Escalera Analgésica para orientar sobre el control del dolor oncológico según sea su intensidad leve, moderada o grave, pudiendo adaptarse este modelo a animales con cáncer (Hermo, 2007; OMS, s.f.; Torres *et al.*, 2002; Vidal, 2016). Merced al desarrollo de la farmacología, el modelo de escalera analgésica ha sufrido múltiples reformas. En el 2002 se propone sustituir por el de Ascensor Analgésico (figura 4), en el que se simula al paciente dentro de un ascensor, cuyo suelo o piso inferior son los coadyuvantes analgésicos, y que dispone ahora de 4 pisos para ubicarse según el grado de dolor sea leve, moderado, intenso o insoportable. Este modelo propone el adecuado e inmediato control del dolor, según la intensidad y etiología, válido para el dolor agudo como crónico, oncológico y no oncológico, sin tener que pasar obligadamente por cada escalón. Por ejemplo, en el tratamiento de dolor crónico, la escalera analgésica propone iniciar con analgésicos no opioides (AINE's, paracetamol), mientras que en el modelo de ascensor analgésico, dependiendo del grado de dolor, se puede iniciar con tramadol más AINE's, o incluso si el dolor es severo, directamente con morfina (Torres *et al.*, 2002; Vidal, 2016).

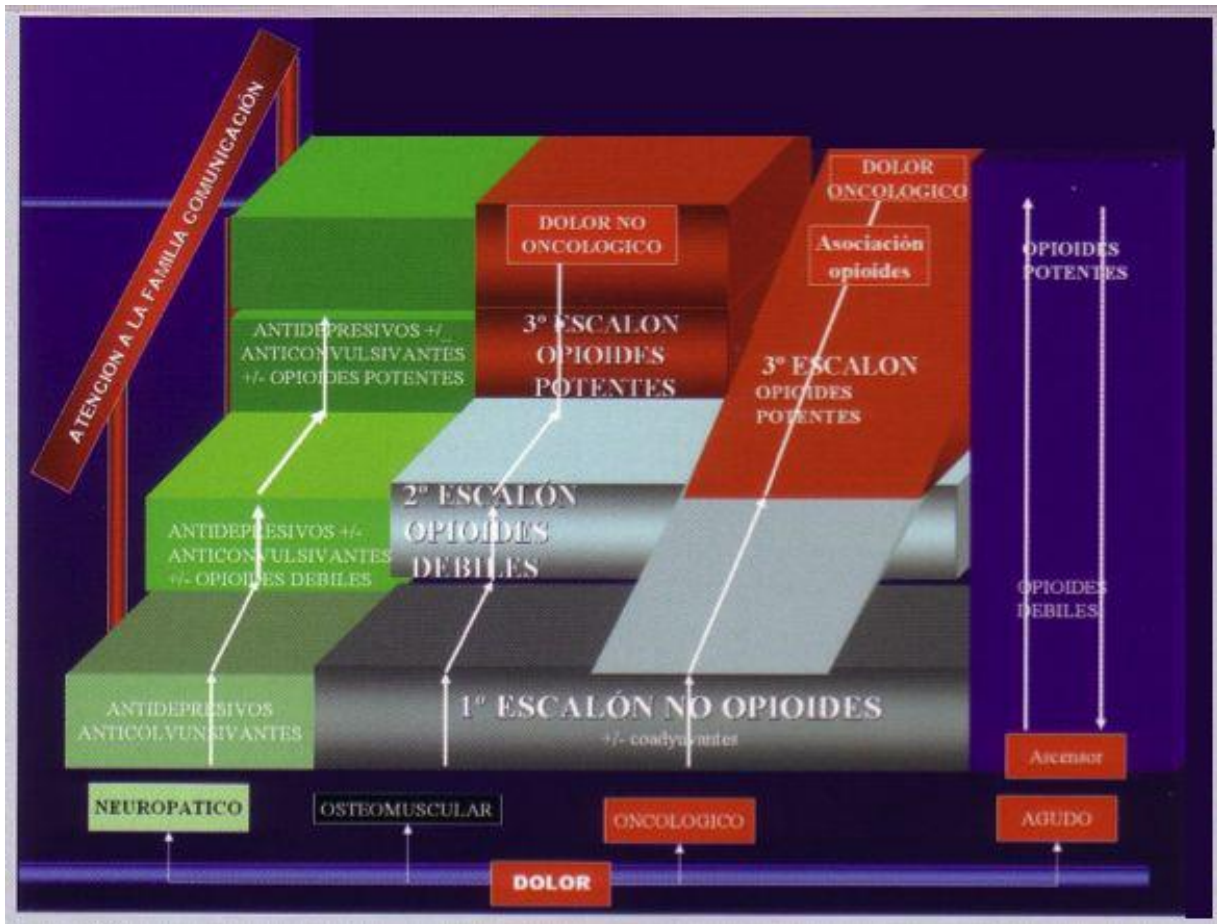


Figura 4. Modificaciones globales de la Escalera Analgésica(Vidal, 2016).

Con ambos modelos el dolor leve puede ser tratado inicialmente con analgésicos no opioides(Hermo, 2007; Otero, s.f.).En los estadios iniciales de la enfermedad, la administración de un AINE puede ser suficiente para controlar el dolor, y se mantienen como apoyo fundamental de la terapia para el paciente con dolor crónico (figura 5) (Borrego Massó, 2016; Couto *et al.*, s.f.;Thompson, 2004).Su modo de acción principal es bloquear la producción de prostaglandinas por medio de unión e inhibición de la ciclooxigenasa (COX), con efecto principalmente en la reducción de la inflamación y en la sensibilización del nociceptor periférico. También hay alguna evidencia de acción analgésica central aunque su mecanismo aún no se conoce (Thompson, 2004).Se prefieren aquellos AINE's más selectivos o específicos para COX-2 por su menor tasa de efectos secundarios frente a los

AINE's tradicionales, su eficacia comprobada, su excelente tolerabilidad gastrointestinal y que no disminuyen la agregación plaquetaria, siendo atractivos en el perioperatorio; y ubicándose por todo ello como una opción innovadora para el tratamiento del dolor agudo y crónico (Borrego Massó, 2016; Muriel *et al.*, s.f.). Se sabe que el 80% de los pacientes con OSA expresan la enzima COX-2 y aunque el papel que desempeña en la carcinogénesis de esta neoplasia no está totalmente dilucidado, su inhibición podría convertirse en un objetivo terapéutico adicional (Grimm *et al.*, 2013). Se reportó que la sobre-expresión de COX-2 está correlacionada con el tiempo de supervivencia disminuida en OSA apendicular (Méndez, 2009). Por otro lado, la COX-2 está presente en el riñón y desempeña un importante papel en la prevención de la falla renal durante la deshidratación o la hipotensión. Por esta razón los COX-2 selectivos deben ser utilizados con suma precaución en pacientes con afecciones renales previas y en individuos que reporten intensos dolores agudos como por ejemplo los traumatizados (Otero, s.f.).

Droga, dosis, vía, intervalo posológico.
Meloxicam - 0,1 - 0,2 mg/kg - IV, SC, PO - 24 horas.
Etodolac - 10 - 15 mg/kg - PO - 24 horas.
Carprofeno - 2 - 4 mg/kg PO 12 a 24 horas.
Firocoxib - 5 mg/kg – PO - 24 horas.

Figura 5. Principales antiinflamatorios no esteroides en caninos para el manejo del dolor crónico (Arcas, 2015; Grimm *et al.*, 2013; Otero, s.f.; Thompson, 2004).

El meloxicam es entre 3 y 7 veces más selectivo para la COX-2. Por esta selectividad restringida algunos autores han denominado a este AINE como inhibidor preferencial de la COX-2. Esto se ve reflejado en una menor presentación de efectos adversos en tratamientos prolongados (Muriel *et al.*, s.f.; Otero, s.f.).

El etodolac, al igual que el Meloxicam, inhibe predominantemente a la COX-2 (Otero, s.f.).

El carprofeno es un potente analgésico y antiinflamatorio con escasa actividad diferencial sobre las isoenzimas COX (Otero, s.f.).

El firocoxib es un inhibidor selectivo COX-2 innovador que se encuentra disponible en presentación oral (Arcas, 2015).

El paracetamol (acetoaminofen) es un inhibidor COX-3 (podría ser una modificación del COX-1 que se encuentra sobre todo en SNC) con efectos mínimos COX-1 y COX-2 (Grimm *et al.*, 2013; Laredo, *et al.*, 2014). Es predominantemente antipirético, con acción antiinflamatoria débil (Malgor y Valcesia, s.f.). Posee acciones analgésicas, y está indicado para dolor agudo y crónico en perros, pudiendo administrarse en combinación con opioides como el tramadol, produciendo un efecto sinérgico o ahorrador de opioide al flexibilizar su dosificación (Grimm *et al.*, 2013, Malgor y Valcesia, s.f.). La dosis en caninos es de 15 mg/kg, vía PO, cada 6 a 8 horas (Otero, s.f.).

Si el dolor es moderado, el segundo paso sería la administración de medicamentos opioides más débiles (figura 6) (Hermo, 2007). Producen una analgesia fiable y efectiva asociada con un cierto grado de sedación. Su acción se centra en el asta dorsal de la médula, modificando el proceso de modulación (Laredo *et al.*, 2014).

Agonistas/antagonistas como el butorfanol no se consideran útiles en el tratamiento del dolor crónico, por su agonismo a receptores opioides κ (aquellos que producen una respuesta analgésica leve) y antagonismo μ (aquellos receptores opioides que producen una respuesta analgésica más profunda), aunque la sedación es intensa, la analgesia resulta pobre y el control del dolor es menor a lo deseado en un problema crónico (Laredo *et al.*, 2014; Thompson, 2004). Agonistas parciales del receptor μ , como la buprenorfina como prototipo, es relativamente cara pero muy segura, produce pocos efectos colaterales y un efecto sedante mínimo (Thompson, 2004). La analgesia es más leve que la producida por agonistas puros, pero su unión resulta muy fuerte, por lo que la posterior administración de aquellos agonistas puros podría no ser del todo efectiva (Laredo *et al.*, 2014; Redondo García, 2014). En cambio su mecanismo de inhibición competitiva la hace útil para revertir los efectos de aquellos agonistas puros si se observan consecuencias adversas (Redondo García, 2014; Thompson, 2004). El tramadol es una de las drogas accesibles al veterinario para tratar el dolor crónico (Couto *et al.*, s.f.; Thompson, D., 2004;). Es un análogo sintético de la codeína, con una menor afinidad de esta a los receptores opioides. Posee un mecanismo dual de acción farmacológica: por un lado es un agonista débil de receptores μ , y por otro inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina, acción sinérgica que mejora la analgesia. A continuación por el primer mecanismo inhibe el estímulo nociceptivo y por el segundo aumenta los mecanismos endógenos espinales inhibitorios, impidiendo la transmisión del dolor a través de la médula y produciendo un efecto ansiolítico leve (Instituto Químico Biológico, s.f.; Marczuk, 2014; Thompson, 2004). Como para los demás opioides su combinación con AINE`s produce un efecto analgésico de mayor eficacia (Instituto Químico Biológico, s.f.; Otero, s.f.; Thompson, 2004). Existe un efecto meseta en la analgesia de los agonistas parciales, haciéndolos menos útiles en el dolor severo (Thompson, 2004).

Si eso no es capaz de lograr el alivio del dolor, y/o el dolor se vuelve intenso, se llega a la tercera etapa. En esta etapa, estaría indicada la administración de opioides más fuertes para controlar el dolor (figura 6). Dentro de este grupo se encuentran los opioides puros del receptor μ , como la morfina- de mayor uso -, la metadona, la petidina, y el fentanilo, más eficaz (Herms, 2007; Laredo *et al.*, 2014; Otero, s.f.). Producen una analgesia muy fiable y de actividad lineal (a más dosis, más analgesia). Todos presentan la misma calidad analgésica, dependiendo de la dosis utilizada. Sus diferencias principales son farmacocinéticas (Laredo *et al.*, 2014). Si bien proveen muy buena analgesia, también tienen el potencial de producir más efectos adversos, limitando su uso a una corta duración (analgesia de rescate), aun cuando ciertos desórdenes, especialmente en el dolor cancerígeno, pueden requerir su uso continuo. Con el uso crónico, frecuentemente se desarrolla tolerancia por lo que se necesitan dosis progresivamente más altas para conseguir el mismo efecto analgésico (Thompson, 2004).

En 2013 se introdujo en el mercado una nueva presentación de fentanilo de absorción transdérmica, Recuvyra TM 50 mg/ml, una solución transparente que se administra sobre la piel. Presenta una gran ventaja y es que tras su administración se absorbe rápidamente, comenzando una analgesia de gran calidad, con una acción estimada de un mínimo de 4 días (Agencia Europea de Medicamentos, s.f.; Laredo *et al.*, 2014). Hasta el momento este fármaco es aprobado para su uso pos-operatorio, controlando el dolor en el pre, intra y posoperatorio (Laredo *et al.*, 2014). Se ha utilizado con eficaz analgesia para la amputación de miembro torácico en paciente con OSA, dentro de un protocolo preventivo y multimodal (Martínez Fernández y Martínez Taboada, 2013). Recuvyra elimina los riesgos de los parches tales como la pérdida de analgesia debido a la caída del parche, la ingestión accidental del parche por el animal o un niño y el abuso del fármaco por parte del propietario (Laredo *et al.*, 2014). Por otro lado tiene un estrecho margen de seguridad, lo que hace importante medir la dosis de forma exacta para evitar

una sobredosificación, así como también la evaluación individual de cada paciente teniendo en cuenta las precauciones de uso y sus contraindicaciones (Agencia Europea de Medicamentos, s.f.; Laredoet *al.*, 2014).

Droga, dosis, vía y duración	
Butorfanol	- 0,2 - 0,6 mg/kg - IM, SC, IV, PO - 2 a 4 horas.
Buprenorfina	- 5 - 20 µg/kg - IM, SC, IV - 6 a 12 horas.
Tramadol	- 1 - 2 mg/kg - IM, IV, PO - 6 a 8 horas.
Codeína	- 1 - 2 mg/kg - PO - 6 a 8 horas.
Morfina	- 0,1 - 1 mg/kg - SC, IM, PO, (IV) - 4 a 6 horas.
Metadona	- 0,1 - 0,25 mg/kg - IM, SC, IV - 4 a 6 horas.
Meperidina (Petidina)	- 3,5 - 10 mg/kg - IM - 2,5 a 3,5 horas.
Fentanilo	- 2 - 10 µg/kg - IV - 20 a 30 minutos.

Figura 6. Opioides en Caninos (Otero, s.f.).

Para situaciones en las que el dolor es insoportable y difícil de controlar, pueden ser aplicadas técnicas adicionales, tales como la administración intratecal de opiáceos (en la médula espinal), neuroestimulación, neuroablación periférica (bloqueo de los nervios), y neuroablación central. Los bloqueos nerviosos, se refieren al procedimiento en donde los anestésicos locales son inyectados en o cerca de los nervios para controlar el dolor en esa región(Hermo, 2007). Estos bloquean los canales de sodio, incluyendo los de las fibras nociceptivas (A-delta, C), fibras simpáticas B, fibras motoras A-beta y A-alfa. Así se consigue analgesia,

vasodilatación, déficit propioceptivos y bloqueo motor. En veterinaria, el grupo de las aminas son las drogas más utilizadas (procaína, lidocaína, mepivacaína, bupivacaína, ropivacaína, etidocaína)(Martinez, 2013). Combinados con opiáceos se mejora la eficacia y duración de la analgesia. También se pueden combinar con ketamina y reducir las dosis de los distintos fármacos, o agonistas alfa-2 que incrementan la eficacia y el bloqueo(Cabezas, 2006;Martinez, 2013).

En medicina veterinaria también contamos con coadyuvantes analgésicos como parte de la terapia antiálgica (OMS, s.f.;Torres *et al.*, 2002; Vidal, 2016). Se definen como fármacos que tienen como indicaciones principales otras distintas al dolor, pero que ejercen acciones analgésicas en determinados trastornos dolorosos. Incluye un grupo muy diverso de fármacos que se distinguen de los analgésicos más comunes, como los opioides y AINE's, y anestésicos locales, y que se coadministran con ellos (Grimm *et al.*, 2013). Entre los coadyuvantes más utilizados se incluyen antagonistas de receptores NMDA como la ketamina, anticonvulsivantes como los gabapentinoides, antidepresivos como la amitriptilina, agentes antivirales y anticancerosos, y suplementos nutricionales. En los casos de dolor crónico se administran para tratar el dolor incoercible de los analgésicos tradicionales, reducir las dosis de analgésicos tradicionales a fin de disminuir los efectos adversos y para tratar de modo concurrente un signo distinto del dolor (Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.)

Antagonistas de receptores N-metil D-aspartato (NMDA) (uno de los receptores excitatorios donde actúa el glutamato) son utilizados como drogas adjuntas en combinación con otros analgésicos para mejorar el control del dolor (Cabezas, 2006;Redondo García, 2014; Thompson, 2004). La activación aumentada del receptor NMDA juega un papel en los estados inflamatorio y neuropático y da lugar a la activación y amplificación de la zona de dolor, situación importante del

proceso de sensibilización central (aumento en la excitabilidad de las neuronas de la médula), que puede resultar en hiperalgesia (respuesta excesiva al estímulo doloroso) y en alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo normalmente no doloroso) (International Association for the Study of Pain, 1994; NavarreteZuazo, 2014; Thompson, 2004). Estos estados también inician los cambios a nivel de las neuronas de segundo orden, lo cual puede ser un puente crucial en la patogénesis del dolor crónico (NavarreteZuazo, 2014; Redondo García, J., 2014).

Dentro del grupo de fármacos antagonistas NMDA, la ketamina vuelve a tener vigencia en la práctica analgésica diaria, pero esta vez como parte de un protocolo de analgesia polimodal. La ventaja que ofrece este fármaco es producir una analgesia somática moderada a dosis subanestésicas (0,25-1 mg/kg), con escasos efectos cardiovasculares y sobre todo sin efectos disfóricos (Cabezas, 2006). La naturaleza de las estructuras donde se genera el dolor parece marcar una diferencia en la capacidad de la ketamina para aliviar el dolor, donde el isómero S (+) origina los efectos moduladores (NavarreteZuazo, 2014; Redondo García, 2014). La administración oral de ketamina (5 mg/kg) en perros se facilita en forma de gotero preparando una solución con agua (Nejamkin, P., Preparación de ketamina oral para perros con dolor crónico, 2016). Mientras que el uso de ketamina intravenosa a microdosis ha sido la principal aplicación de este concepto, también se disponen de otras medicinas orales efectivas que logran resultados similares: la amantadina es el antagonista oral del receptor NMDA más comúnmente utilizado (Thompson, 2004). Los pacientes con tolerancia a opioides reaccionan casi siempre de modo favorable a la amantidina, pudiendo disminuir el efecto wind-up y la sensibilización al dolor (Borrego Massó, 2016; Grimm *et al.*, 2013). La dosis en caninos es de 3mg/kg cada 24 horas (Ramirez *et al.*, 2011). Si es necesario se puede administrar en forma continua, aunque normalmente puede administrarse diariamente durante 1-2 semanas y luego discontinuar hasta que el dolor empeore nuevamente (Thompson, 2004).

Otros fármacos disponibles son los agonistas α -2 presinápticos, como medetomidina (3-6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hs}$) y dexmedetomidina (1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hs}$) (Cabezas, 2006;Laredo *et al.*, 2014; Otero, s.f.;Redondo García, 2014). Presentan propiedades analgésicas similares a los opiáceos pero de corta duración (Laredo *et al.*, 2014). También producen sedación y relajación muscular. Los efectos sedantes y analgésicos derivan de su acción agonista α 2 adrenérgica. A nivel presináptico producen una retroalimentación negativa sobre la liberación de noradrenalina, neurotransmisor mediador de dolor (Laredo *et al.*, 2014; Redondo García, 2014). No se recomienda su uso como analgésicos únicos, ya que las dosis necesarias son muy altas, con lo que las alteraciones cardiovasculares son muy marcadas (Redondo García, 2014).

Los gabapentinoides (pregabalina y gabapentina) deberían considerarse herramientas de primera elección, tanto como fármacos únicos o como componentes de una estrategia multimodal, para el tratamiento de todo dolor neuropático, incluyendo el dolor oncológico (Laredo *et al.*, 2014; Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.;Zysman, 2015). No son utilizados dentro de una estrategia terapéutica antiálgica fundamentalmente por desconocimiento. Son drogas sintéticas análogas estructurales del GABA que interactúan selectivamente sobre la subunidad auxiliar del canal de calcio activado por voltaje, alfa – 2 – delta, que se encuentran en abundancia en algunas zonas de la neocorteza e hipocampo. De esta forma no bloquean los receptores GABA pero modulan el influjo de calcio dependiente del voltaje, reducen la liberación de glutamato y noradrenalina (más notorio en gabapentina) y disminuyen la liberación de sustancia P y calcitonina (más importante en pregabalina); modificando electroquímicamente las vías de conducción y los centros superiores de integración del dolor, modulando los fenómenos de sensibilización, actividad ectópica y plasticidad sináptica, y disminuyendo la hiperalgia y alodinia asociada (Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.;Zysman, 2015). Dentro de

una estrategia multimodal, se evidencia el potencial analgésico, con cobertura de signos propios y otras molestias discapacitantes no álgidas. Presentan la ventaja de poder combinarse con casi todos los grupos analgésicos sin antagonismos ni toxicidad manifiesta, administrando cada una de las drogas en una dosis menor que cuando se administraban por separado; entonces: evitan alcanzar el límite tóxico de otros analgésicos (por ejemplo, AINE's), disminuyen el riesgo de efecto techo de fármacos anexos y la tolerancia farmacológica (por ejemplo, analgésicos opioides), reducen el riesgo frente a pacientes complejos (por ejemplo, aquellos que concursan con alguna insuficiencia orgánica) (Zysman,2015). La dosis de gabapentina indicada en caninos es de 2 a 10 mg/kg, por vía PO cada 8-12 horas (Grimm *et al.*, 2013).

Los antidepresivos tricíclicos han sido utilizados en animales como adición a otros analgésicos (especialmente opioides) para dolor crónico. Actúan inhibiendo la recaptación de serotonina y norepinefrina, aunque también pueden tener otros efectos analgésicos (incluyendo posibles acciones en los receptores opioides y en la transmisión en el nervio). En esta clase la amitriptilina es la droga más comúnmente utilizada (Thompson, 2004).

Otras estrategias terapéuticas deben considerarse para un correcto manejo integral del dolor crónico en pacientes con OSA: farmacológicas, como el uso de glucocorticoides, nutracéuticos (glucosamina sulfato, hidrocóloruro de glucosamina, condroitin sulfato), ácidos grasos omegas 3, ansiolíticos, magnesio, modificadores inmunonutricionales y bioflavonoides, inyectables de vitamina A y D (Hermo, 2007; Marczuk, 2014; Thompson, 2004; Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento, s.f.). Terapias no farmacológicas incluyen acupuntura, fisioterapia (electroanalgesia-TENS), laserterapia, magnetoterapia de pulso y crioterapia (Brynkie, 2010; Grimm *et al.*, 2013; Hermo, 2007; Méndez, 2009; Ontiveros *et al.*, 2009; Thompson, 2004).

Como puede observarse, se cuenta con múltiples drogas y tratamientos para el dolor crónico. Las opciones e indicaciones deben ser claras con el propietario. El paciente y el propietario deberían ser consultados frecuentemente para comprobar la respuesta a la terapia y evitar efectos adversos. Con paciencia, determinación y el deseo de tratar nuevas técnicas se podrá mejorar dramáticamente la vida de muchos pacientes con dolor crónico (Brynkier, 2010; Thompson, 2004).

Descripción del caso clínico

-Datos demográficos: el siguiente caso clínico fue atendido el día 8 de junio de 2016 en una clínica veterinaria ubicada en la ciudad de Bahía Blanca, provincia de Buenos Aires.

-Motivo de consulta: ingresa al consultorio una perra raza Labrador, manto negro, de 12 años de edad y 35 kg, desparasitada con vacunas al día. Presenta una deformación en la zona escápulo-humeral del miembro anterior derecho (MAD), claudicación y vocalizaciones de dolor.

-Antecedentes relevantes: el propietario vive en una localidad vecina. Allí el paciente fue atendido por dos colegas distintos, quienes arrojaron dos diagnósticos presuntivos, uno de artritis y otro de traumatismo. De aquellas atenciones se obtuvo una placa de codo, que no reveló ninguna alteración patológica. Por los diagnósticos arrojados por los colegas, la paciente recibió tratamiento con antibióticos por posible infección articular. El propietario no recuerda historial de traumatismo, reconoce que fue apreciando manifestaciones de dolor y claudicación en su mascota, a medida que crecía la masa repentinamente a la altura del hombro.

Luego de 2 meses de los indicios de dolor, el cuadro fue aumentando en intensidad, la claudicación también se hizo más evidente y el propietario planteó la falta de bienestar de su mascota. Al momento de recibir la consulta, la paciente estaba medicada con una subdosificación de 57 mg de firocoxib (Previcox[®], Laboratorio Merial), a razón de 2 comprimidos cada 24 hs, debido a una receta realizada por el colega, menor a la indicada por el laboratorio de origen.

-Evaluación inicial: en la semiología general se observó actitud de dolor intenso con manifestación de vocalizaciones, claudicación de miembro anterior derecho grado +++/++++ (apoya solo para equilibrarse) con movilidad limitada. Se evidencia obesidad (peso aproximado 35 kg). Se examinan ganglios linfáticos, mucosas, llenado capilar y auscultación torácica, encontrando parámetros normales.

-Cuadro clínico: la semiología particular se realiza sobre el miembro afectado (MAD). La inspección revela la presencia de una masa en la zona escápulo-humeral, de un tamaño aproximado de 15 cm x 10 cm, inflamación de tejidos blandos y edematización del miembro. Ante la palpación se revela signo de Godet positivo en el miembro. La masa presenta consistencia dura, tumefacción y calor. La paciente responde con respuesta de retirada del miembro (posible respuesta al dolor).

-Detalles de procedimientos: Debido a la manifestación de intenso dolor se procedió a la analgesia inmediata en la recepción con dexametasona 0.5 mg/kg (Dexametasona® 4 mg, Laboratorios Lamar) y tramadol 4 mg/kg vía IM (Tramadol®, Laboratorio John Martin), ante la sospecha de osteosarcoma, debido a la correlación concreta del cuadro clínico (masa tumoral, zona afectada, grado de dolor) con las características de la paciente (edad, tamaño, obesidad) y a fin de producir un bienestar analgésico que permita relajar a la paciente en la camilla. Una vez controlado el dolor se procedió a realizar una radiografía del miembro afectado mediante el cual se emitió un diagnóstico presuntivo de osteosarcoma. Se comunicó al propietario, informando de la fuerte sospecha y las características de la enfermedad. Se ofrecieron radiografías torácicas en busca de metástasis, y la realización de una biopsia para confirmar. El propietario, al evaluar el diagnóstico precoz de un mal pronóstico, los costos y el tiempo necesario para el resultado de la biopsia, elije no confirmar el diagnóstico. Se informa de las

posibilidades del tratamiento del diagnóstico presuntivo, con los beneficios y costos de las diversas opciones. Se le informó desde la amputación, quimioterapia y radioterapia, hasta la terapia farmacológica multimodal y el mejoramiento de la calidad de vida. El propietario en estado de shock, decidió postergar la decisión de intervenir quirúrgicamente y realizar quimioterapia, descartando la radioterapia y enfocando momentáneamente al mejoramiento de la calidad de vida mediante analgesia farmacológica. Ante la actitud del propietario se decidió derivar a su veterinario de cabecera con un diagnóstico presuntivo de OSA, junto con la placa radiográfica, y con medicación inicial, recomendando la confirmación del diagnóstico e instauración de una terapia analgésica multimodal.

-Estudios complementarios: se realiza una radiografía del miembro afectado, incidencia medio lateral (figura 7). Los hallazgos radiográficos permiten detectar lesión ósea agresiva con aumento de radio-densidad cortical en la metafisis de la región proximal del húmero, que no cruza con el espacio articular, exhibiéndose un patrón de osteólisis y osteoproliferación perióstica (aspecto de sol o explosión), apreciando elevación de la membrana perióstica y desarrollo de triángulo de Codman (estructura que une la superficie sana con la proliferativa y confunde el nuevo hueso subperióstico con hueso de apariencia normal) en conjunto con el aumento en la densidad de los tejidos blandos.

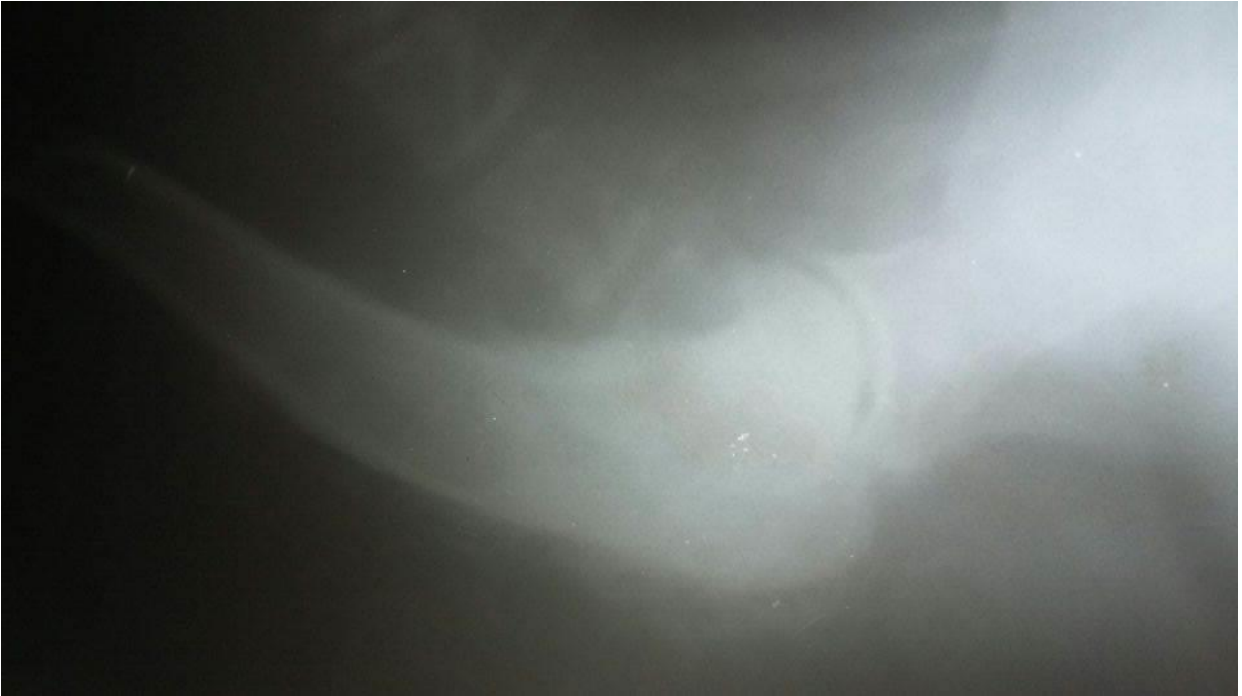


Figura 7. Rx de articulación escápulo-humeral.

-Objetivos terapéuticos: manejo del dolor crónico mediante instauración de analgesia multimodal. Mejoramiento de la calidad de vida.

-Plan de tratamiento: se derivó con firocoxib(Previcox® Merial) comprimidos de 227 mg. (5 mg/kg), administración 1 comprimido/día y tramadol comprimidos de 75 mg (3 mg/kg), 1 comprimido/día (tramadol® John Martin). Esta estrategia se indicó como un tratamiento inicial, y se recomendó la instauración de un tratamiento multimodal de analgesia para dolor crónico.

-Pronóstico (presuntivo): respecto a la sobrevida: malo. Respecto a la calidad de vida, reservado.

-Evaluaciones de seguimiento, evolución y resultados terapéuticos: se desconoce por no tener más información respecto al caso clínico.

Discusión

La analgesia es una función del veterinario que enfrenta el desafío cotidiano de la sanidad en la clínica. El conocimiento actualizado y la experiencia permiten emitir un tratamiento adecuado para los pacientes. Pero en última instancia la elección de tomar el servicio médico sugerido está en manos de los propietarios, quienes tienen un rol protagonista en el control de sus mascotas. Por lo tanto tener a disposición diversas opciones, posibilita estar preparado para ofrecer alternativas que se puedan ajustar al bienestar del paciente y a la elección de los propietarios. Evitar el dolor es una necesidad orgánica del paciente y un deber ético del veterinario. El caso clínico propuesto se enmarca en un ejemplo de apertura de opciones ofrecidas a un propietario que se responsabiliza de su conservadora elección, a lo que en el marco de las opciones se instaura una analgesia farmacológica inmediata al paciente, y se indica la continuación de un tratamiento multimodal. Desgraciadamente el pronóstico más favorable para caninos con OSA apendicular es de aproximadamente 1 año, cuando se realiza la amputación del miembro afectado con quimioterapia adyuvante. Por lo tanto, las medidas destinadas al mejoramiento de la calidad de vida son esenciales cuando la cirugía no es una opción.

Conclusión

El manejo del dolor crónico debe centrarse siempre en el bienestar animal y el mejoramiento de la calidad de vida. Para ello se cuenta con múltiples herramientas para un manejo multimodal, y se avanza constantemente en descubrimientos e innovaciones terapéuticas que abren un abanico de posibilidades para el accionar antiálgico. Esta evolución viene acompañada de las exigencias de los propietarios como protagonistas en la elección de las opciones terapéuticas. El caso clínico presentado sirvió como disparador para conocer las nuevas tendencias en el manejo del dolor crónico, y su importancia al momento de instaurar un adecuado tratamiento analgésico en forma estratégica.

Referencias bibliográficas

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Rexuvyra 50 mg/ml solución transdérmica para perros. Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto. Disponible en el URL: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/002239/WC500116194.pdf(13/12/16).
2. Aigé, V., Cruz, I. (2001). El Dolor en los Pequeños Animales. Bases neuroanatómicas, reconocimiento y tratamiento. Revista Consulta de Difusión Veterinaria N° 78, Marzo 2001, págs. 63 – 70. Disponible en el URL: http://cirugiaveterinaria.unizar.es/Inicio/Trabajos/Temas_anestesia/ELDOLO R.PDF(13/12/16).
3. Arcas, J. (2015). Un Antiinflamatorio para perros muy efectivo. Termina con el Dolor en Perros con Previcox 227. Veterinario Online. Disponible en el URL: <https://www.youtube.com/watch?v=Ki6wWdRp7dl>(13/12/16).
4. Borrego Massó, J. (2016). Diagnóstico y Manejo Terapéutico del Osteosarcoma Apendicular Canino. Disponible en el URL: <http://www.seleccionesveterinarias.com/es/articulos/emergentologia-veterinaria/diagno769stico-y-manejo-terape769utico-del-osteosarcoma-aperpendicular-canino>(13/12/16).
5. Brynkier, J. (2010). Manejo del Dolor Crónico. X Congreso Nacional de AVEACA (Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina). Congreso del Bicentenario

- Bs. As., 8, 9 y 10 de Septiembre de 2010. Disponible en el URL: [http://www.aveaca.org.ar/manejo-del-dolor-cronico-javier-a-brynkier-veterinario/\(13/12/16\)](http://www.aveaca.org.ar/manejo-del-dolor-cronico-javier-a-brynkier-veterinario/(13/12/16)).
6. Cabezas, S. (2006). ¿Proporcionamos una adecuada analgesia a nuestros pacientes? Revista Profesión Veterinaria. ISSN 2253-7244, Vol. 16, N°. 64, 2006, págs. 10-13. Ilustre Colegio Oficial de Veterinarios de Madrid. Disponible en el URL: <http://www.colvema.org/PDF/ANALGESIA.pdf> (13/12/16).
 7. Couto, C. *et al.* Cáncer de Hueso en Greyhounds. Universidad Estatal de Ohio. Columbus, OH 43210. Colegio de Medicina Veterinaria. Departamento de Ciencias Clínicas Veterinarias. Disponible en el URL: <https://vet.osu.edu/greyhound-es/c%C3%A1ncer-de-hueso> (13/12/13)
 8. Grimm, K. *et al.* (2013). Manual de Anestesia y Analgesia de Pequeñas Especies. Disponible en el URL: https://books.google.com.ar/books?id=a3n-CAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false(13/12/16).
 9. Gutiérrez Manrique, S.; Santoscoy Mejía, C. Estudio Retrospectivo De Osteosarcoma en Caninos, dentro Del Hospital Veterinario De Especialidades - UNAM, Del 2001 AL 2006. Universidad Nacional Autónoma de México. Disponible en el URL: http://veterinariosenweb.com/campus/cdvl/memorias/material/91_OSTEOSARCOMA_HOSPITAL.pdf(13/12/16).

10. Instituto Químico Biológico. España. Vademecum. Tramadol. Disponible en el URL: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/t050.htm>(13/12/16).
11. International Association for the Study of Pain (IASP) (1979). Taxonomía. Disponible en el URL: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#Pain> (13/12/16).
12. Laredo, F. *et al.* (2014). Actualización en Anestesia y Analgesia. Formación Continuada. AVEPA 2014. Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales. Disponible en el URL: http://avepa.org/pdf/proceedings/ANESTESIA_PROCEEDINGS2014.pdf(13/12/16).
13. Malgor, L., Valcesia, M. Analgésicos, Antipiréticos y Antiinflamatorios No Esteroides (AINE's). Farmacología Médica. Disponible en el URL: http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7_aines.pdf(13/12/16).
14. Marczuk, M. (2014). Dolor Crónico: Una Nueva Enfermedad. Educación Veterinaria On Line VetPraxis. Disponible en en el URL: <http://www.vetpraxis.net/2014/10/06/dolor-cronico-una-nueva-enfermedad/>(13/12/16).
15. Martinez, J. (2013). Bloqueos Regionales en Anestesia. Terapéutica del Dolor en Perros y Gatos. Disponible en el URL:

http://www.doloranimal.org/images/fdocum/cap-tulo-5_bloqueos-regionales-en-anestesia.pdf(13/12/16).

16. Martínez Fernández, M., Martínez Taboada, F. (2013). Recuvyra es un Analgésico Opioide de Fácil Aplicación, Seguro y Eficaz. Argos Portal Veterinario. Disponible en el URL: <http://argos.portalveterinaria.com/noticia/9774/actualidad/recuvyra-es-un-analgésico-opioide-de-fácil-aplicación-seguro-y-eficaz.html>(13/12/16).
17. Martínez Tello, J. (2005). Clasificación de la O.M.S. de los Tumores Óseos, 2002. Disponible en el URL: http://www.seapcongresos.com/2005/Conferencias_Seminarios/Tumores_hueso_partes_blandas_Clasificaci%C3%B3n/CLASIFICACION_OMS_TUMORES_OSEOS.PDF(13/12/16).
18. Méndez, S. (2009). Osteosarcoma en Caninos, su Presentación Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Disponible en el URL: http://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/cybertesis/738/1/Mendez_vs.pdf(13/12/16).
19. Muriel, C. *et al.* Farmacología de los Analgésicos No Opiáceos (AINE's). Máster del Dolor. Universidad de Salamanca. Cátedra Extraordinaria del Dolor. Fundación Grünenthal. España. Disponible en el URL: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%206.pdf> (13/12/16).

20. Navarrete Zuazo, V. (2014). La Alternativa de la Ketamina. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 37. Suplemento 1. Abril-Junio 2014 pp S243-S250. Disponible en en el URL: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2014/cmas141bn.pdf>(13/12/16).
21. Nejamkin, P. (2016). Manejo del Dolor Crónico. Fases de la nocicepción. Modo de Acción de la Analgesia Multimodal. Extraído del material docente en Jornada de Capacitación para Veterinarios de la Universidad de Cuenca, Ecuador.
22. Nejamkin, P. (2016). Manejo del Dolor Crónico. Preparación de Ketamina Oral para Perros con Dolor Crónico. Extraído del material docente en Jornada de Capacitación para Veterinarios de la Universidad de Cuenca, Ecuador.
23. OMS. Escala de Dolor de Cáncer de la OMS para Adultos. Disponible en el URL: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/#>(13/12/16).
24. Oncoveterinaria. Clínica Veterinaria del Sur, Bs. As. Datos Epidemiológicos. Disponible en el URL: <http://www.oncoveterinaria.com.ar/oncologia/datos-epidemiologicos/>(13/12/16).
25. Oncoveterinaria.Clínica Veterinaria del Sur, Bs. As. La Radioterapia como Herramienta en el Tratamiento Oncológico Veterinario. Disponible en el URL:

<http://www.oncoveterinaria.com.ar/oncologia/tratamientos/radioterapia.php>(13/12/16).

26. Ontiveros, L. *et al.* (2009). Tratamiento Fisioterápico del Dolor en Osteosarcoma Canino. Revista Veterinaria Argentina. Vol. XXVI. Número 256. Disponible en el URL: <http://www.veterinariargentina.com/revista/2009/08/tratamiento-fisioterapico-del-dolor-en-osteosarcoma-canino/>(13/12/16).
27. Otero, P. Manejo del Dolor Agudo y Crónico en Pequeños Animales. Disponible en el URL: http://veterinariosenweb.com/campus/cdvl/memorias/material/43_dolor.pdf(13/12/16).
28. Ramirez, G. *et al.* (2011). Osteosarcoma Desde el Punto de Vista Quirúrgico. Disponible en el URL: <http://www.norvet.com.mx/wp-content/uploads/2011/09/OSTEOSARCOMA-DR-GABRIEL-RAMIREZ-FLORESosteosarcoma-GRF.pdf>(13/12/16).
29. Redondo García, J. (2014). Tratamiento del Dolor. Analgesia. AVEPA Asociación de Veterinarios Españoles Especialistas en Pequeños Animales. Disponible en el URL: http://www.avepa.org/pdf/Vocalias/IbizaJunio2014_Tratamiento_Dolor.pdf (13/12/16).

30. Thompson, D. (2004). El Dolor Crónico. Veterinary Anesthesia & Analgesia Support Group. Disponible en el URL: http://www.vasg.org/el_dolor_cronico.htm(13/12/16).
31. Thompson, D. (2004). El Proceso del Dolor. Veterinary Anesthesia & Analgesia Support Group. Disponible en el URL: http://www.vasg.org/el_proceso_del_dolor.htm(13/12/16).
32. Torres L. et al. (2002). De la Escalera al Ascensor. Editorial Revista de la Sociedad española del Dolor 9: 289-290, 2002. Disponible en el URL: http://revista.sedolor.es/pdf/2002_05_04.pdf(13/12/16).
33. Treatment options for cats and dogs with cancer (2007). Pet Cancer Center, USA. Disponible en el URL: http://www.petcancercenter.org/Cancer_Treatments_Main_Page.html(13/12/16). Traducido al español por Hermo, G. Disponible en el URL: <http://www.oncoveterinaria.com.ar/oncologia/tratamientos/manejo-del-dolor-en-mascotas-con-cancer.php> (13/12/16).
34. Veterinaria on-line (2010). Osteosarcoma Canino, Tumor maligno de hueso. Disponible en el URL: <http://www.veterinaria-online.net/2010/07/osteosarcoma-canino-tumor-maligno-de-hueso/>(13/12/16).
35. Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento. Dolor Oncológico en Animales. Disponible en el URL:

<http://www.doloranimal.org/dolor-animal/cursos-todos/dolor-oncologico/7.html>(13/12/16).

36. Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento. Tratamiento del Dolor Oncológico en Animales. Disponible en el URL: <http://www.doloranimal.org/tratamiento-dolor/cursos-todos/tratamiento-cronico-oncologico/38.html>(13/12/16).

37. Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento. Métodos y Escalas de Valoración del Dolor en Animales. Disponible en el URL: <http://www.doloranimal.org/valoracion-dolor/cursos-todos/valoracion-metodos-escalas/11.html>(13/12/16).

38. Universidad Complutense de Madrid. Cátedra del Dolor Animal y su Tratamiento. Tratamiento del Dolor con Otros Fármacos en Animales. Disponible en en el URL: <http://www.doloranimal.org/tratamiento-dolor/cursos-todos/tratamiento-farmacos-otros/31.html?pag=2>(13/12/16).

39. Vidal, A. (2016). Escalera Analgésica de la OMS. Diagnostrum, Simple Mobile Health. Disponible en el URL: <http://blog.diagnostrum.com/2016/03/14/escalera-analgésica-de-la-oms/>(13/12/16).

40. Zysman, M. (2015). Gabapentinoides frente al Dolor Lumbar y/o Cervical Crónico Canino. XV Congreso Nacional de AVEACA(Asociación de Veterinarios Especializados en Animales de Compañía de Argentina) P:

102. Bs. As. 24 y 25 de Setiembre de 2015. Disponible en en el URL:
<http://www.aveaca.org.ar/gabapentinoides-frente-al-dolor-lumbar-yo-cervical-cronico-canino-marcelo-zysman/>(13/12/16).