



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE MÉXICO**

**PROGRAMA MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS
NATURALES**

**EVALUACIÓN ANALGÉSICA PERIOPERATORIA DEL
ACETAMINOFÉN EN PERRAS
SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA ELECTIVA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS
NATURALES**

PRESENTA:

ISMAEL HERNÁNDEZ AVALOS

El Cerrillo, Piedras Blancas, Toluca, Estado de México. Junio, 2021



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE MÉXICO**

**PROGRAMA MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS
NATURALES**

**EVALUACIÓN ANALGÉSICA PERIOPERATORIA DEL
ACETAMINOFÉN EN PERRAS
SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA ELECTIVA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS AGROPECUARIAS Y RECURSOS
NATURALES**

PRESENTA:

ISMAEL HERNÁNDEZ AVALOS

COMITÉ DE TUTORES

Dr en C. José Antonio Ibancovich Camarillo. Tutor Académico

Dr en C. Pedro Sánchez Aparicio. Tutor Adjunto

Dr en C. Sergio Recillas Morales. Tutor Adjunto

El Cerrillo, Piedras Blancas, Toluca, Estado de México. Junio, 2021

Agradecimientos



Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca 748873/632026 otorgada para la realización de estudios de Doctorado en el programa de Doctorado en Ciencias Agropecuarias y Recursos Naturales en la Universidad Autónoma del Estado de México.

Índice

	Página
<i>Resumen</i>	1
<i>Abstract</i>	3
1. Introducción	5
2. Revisión de Literatura	8
2.1 Dolor	8
2.2 Manejo farmacológico del dolor	10
2.2.1 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	13
2.2.1.1 Ciclooxigenasa-1 (COX-1)	15
2.2.1.2 Ciclooxigenasa-2 (COX-2)	15
2.2.1.3 Ciclooxigenasa-3 (COX-3)	17
2.2.1.4 Efectos cardiovasculares de las ciclooxigenasas	18
2.2.1.5 Efectos renales de las ciclooxigenasas	18
2.2.1.6 Efectos gastrointestinales y sobre la respuesta inmune de las ciclooxigenasas	19
2.3 Acetaminofén	21
2.3.1 Farmacodinamia del acetaminofén	23
2.3.2 Farmacocinética del acetaminofén	25
2.3.3 Toxicosis y mecanismos de lesión del acetaminofén	27
2.4 Monitorización del dolor e importancia de su reconocimiento clínico mediante observación conductual estructurada	29
2.4.1 Monitorización de la nocicepción intraoperatoria y la respuesta neuroendócrina asociada a dolor	32
2.4.2 Monitorización y medición de biomarcadores objetivos de reacciones autonómicas asociadas a dolor	34
2.4.3 Índice de la actividad del tono parasimpático (PTA)	38
2.4.3.1 Interpretación y aplicación clínica del índice PTA	44
3. Justificación	49
4. Hipótesis	51
5. Objetivos	52

6.	Materiales y métodos	53
6.1	Sujetos de estudio	57
6.2	Diseño experimental	57
6.2.1	Metodología y procedimientos simultáneos en ambos experimentos	58
6.2.2	Anestesia y procedimiento quirúrgico	60
6.2.3	Monitorización anestésica	64
6.3	Experimentos	67
6.3.1	Experimento 1	67
6.3.1.1	Evaluación del dolor postoperatorio utilizando las escalas DIVAS y UMPS	67
6.3.1.2	Datos de laboratorio	67
6.3.2	Experimento 2	69
6.3.2.1	Evaluación de la analgesia utilizando el índice PTA	69
6.4	Analgesia de rescate	73
6.5	Análisis estadístico	73
7.	Resultados	74
7.1	Artículo científico número 1	76
7.2	Artículo científico número 2	91
7.3	Resultados del índice PTA durante el intraoperatorio	98
8.	Discusión	99
8.1	Experimento 1	99
8.2	Experimento 2	105
9.	Conclusiones	113
10.	Literatura citada	114
	Anexo 1. Formato de monitorización transoperatoria	142
	Anexo 2. Formato de evaluación clínica del dolor mediante la escala DIVAS	143
	Anexo 3. Formato de evaluación clínica del dolor mediante la escala UMPS	144
	Anexo 4. Aprobación del Comité de Ética para Animales en Experimentación (COBYBA) de la FMVZ de la UAEMex	145
	Anexo 5. Consentimiento y autorización para el procedimiento anestésico-quirúrgico	146
	Anexo 6. Datos de laboratorio de los pacientes en estudio referentes al conteo de células sanguíneas y urianálisis	148

Índice de Figuras

	Página
Figura 1. Esquema del proceso neurofisiológico de la nocicepción: transducción, transmisión, modulación, proyección y percepción.	10
Figura 2. Intervención farmacológica del dolor en el perro.	12
Figura 3. Metabolitos de las COX y su ubicación en diferentes sistemas y órganos.	14
Figura 4. Las tres isoformas de la COX y su papel fisiopatológico.	17
Figura 5. Metabolitos del ácido araquidónico y su participación en la inflamación.	20
Figura 6. Participación comparativa de la COX-1 y COX-2 en diferentes procesos del organismo.	21
Figura 7. Utilización del acetaminofén en la escala analgésica de la OMS.	22
Figura 8. Biotransformación hepática del acetaminofén y su mecanismo de toxicidad.	26
Figura 9. Derivación y posicionamiento de electrodos del monitor PTA.	40
Figura 10. Arritmia sinusal respiratoria en inspiración y espiración.	40
Figura 11. Pantalla inferior del monitor PTA.	42
Figura 12. Algoritmos para normalizar las series RR.	42
Figura 13. Intervalos RR filtrados y normalizados (RRhf) en la subpantalla dividida en 4 áreas (A1, A2, A3 y A4).	43
Figura 14. Medición de trazos y filtros normalizados (RRhf) en equilibrio nocicepción – antinocicepción.	43
Figura 15. Gráficos y valores del monitor PTA.	44
Figura 16. Interpretación clínica de los valores del índice PTA en perros, gatos y caballos.	45
Figura 17. Área de quirófanos de la FMVZ de la UAEMéx.	53
Figura 18. Diagrama de flujo de los procedimientos realizados de forma simultánea en ambos experimentos.	59
Figura 19. Cateterización aséptica de la vena cefálica.	60
Figura 20. Paciente en decúbito dorsal en respiración espontánea, posterior a todos los eventos de preparación prequirúrgica y de instrumentación anestésica.	61
Figura 21. Mantenimiento de la anestesia quirúrgica.	62

Figura 22. Cateterización aséptica de la arteria dorsal metatarsiana.	63
Figura 23. Abordaje quirúrgico.	64
Figura 24. Monitorización intraoperatoria de los parámetros fisiológicos.	64
Figura 25. Control y mantenimiento de la temperatura corporal.	65
Figura 26. Monitorización de la función neuromuscular a través de la medición del ratio T4:T1 previo a la extubación del paciente.	66
Figura 27. Diagrama de flujo de las actividades y procedimientos realizados en los experimentos 1 y 2 para la valoración de la eficacia analgésica y seguridad clínica del acetaminofén en perras sujetas a ovariectomía, en comparación con el uso de carprofeno y meloxicam.	68
Figura 28. Monitorización intraoperatoria del índice PTA.	70
Figura 29. Monitorización del índice PTA durante el postoperatorio.	71
Figura 30. Lectura e interpretación del monitor PTA.	72
Figura 31. Valores del índice PTA durante el intraoperatorio de perras sujetas a ovariectomía.	98

Índice de Cuadros

	Página
Cuadro 1. Acciones fisiológicas de la isoenzima COX-2 en diversos tejidos u órganos.	16
Cuadro 2. Mecanismos de lesión inducida por el acetaminofén.	28
Cuadro 3. Frecuencia de ondas detectadas por el monitor PTA.	41
Cuadro 4. Materiales utilizados en la validación de la analgesia post-operatoria del acetaminofén a través de la utilización de las escalas DIVAS y UMPS (experimento 1), y durante la monitorización analgésica perioperatoria del acetaminofén a través de la medición del índice PTA (experimento 2) en perras sometidas a ovariectomía electiva.	54

La administración de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el control del dolor post-quirúrgico en perros es una práctica común, debido a sus efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos. En el presente trabajo se realizaron dos estudios. En el *experimento 1*, el objetivo fue evaluar la analgesia post-operatoria del acetaminofén (paracetamol) a través de la utilización de las escalas de reconocimiento clínico del dolor DIVAS (Escala Dinámica e Interactiva Analógica Visual) y UMPS (Escala de la Universidad de Melbourne), en perras sometidas a ovariectomía electiva. Además de valorar la seguridad y eficacia clínica del uso del acetaminofén en perros mediante pruebas de funcionamiento hepático y renal en el post-operatorio inmediato. Para ello, se utilizaron 30 perras de diferentes razas que fueron asignadas aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento: acetaminofén [G_{ACET} ; $n=10$, 15 mg kg⁻¹ intravenoso (IV)], carprofeno (G_{CARP} ; $n=10$, 4 mg kg⁻¹ IV) y meloxicam (G_{MELOX} ; $n=10$, 0.2 mg kg⁻¹ IV). Todos los tratamientos se administraron 30 minutos antes de la cirugía y posterior a esta durante 48 horas. En este período el acetaminofén se administró por vía oral cada 8 horas (15 mg kg⁻¹); el carprofeno (4 mg kg⁻¹) y el meloxicam (0.1 mg kg⁻¹) se administraron por vía IV cada 24 horas. Durante el postoperatorio, los sistemas de puntuación del dolor DIVAS y UMPS fueron medidos a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36 y 48 horas post-cirugía. Para evaluar la seguridad clínica de los tratamientos, se recolectaron muestras de sangre de la vena yugular para realizar la medición de enzimas ALT, AST, ALP, y los metabolitos bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, bilirrubina total, creatinina, urea, albúmina y glucosa. Esto fue realizado en T_0 (pre-anestesia; T_{BASAL}), 48 y 96 horas después de la cirugía (T_{48} , T_{96}). Los resultados indican que en la evaluación clínica del dolor de todos los grupos de estudio, hubo una reducción gradual en la percepción del mismo durante el postoperatorio en ambos sistemas de puntuación; no obstante, también fue observado que ninguna escala difirió significativamente entre los tres grupos de tratamiento ($P>0.05$) en cada momento de evaluación durante las 48 horas post-cirugía. En cuanto a los parámetros bioquímico séricos, sólo la ALT aumentó significativamente en T_{96} en el G_{ACET} y G_{CARP} con respecto a los valores basales ($P<0.01$). El resto de los analitos séricos evaluados se mantuvo en rangos normales. En el *experimento 2* bajo el mismo diseño experimental de tratamientos administrados, el objetivo fue evaluar el efecto analgésico perioperatorio del acetaminofén

administrado pre y post-quirúrgicamente en perras sometidas a ovariectomía electiva a través de la medición del índice de la actividad del tono parasimpático (PTA). Este parámetro hemodinámico fue medido 60 minutos antes de la cirugía (T_{BASAL}) y durante el transquirúrgico en la aplicación de estímulos nociceptivos: colocación de las pinzas de campo backhouse (T_{PINZ}), incisión de piel y abordaje quirúrgico primario (T_{INC}), ligadura y extracción de pedículo ovárico izquierdo (T_{OVI}) y derecho (T_{OVD}), ligadura y transfixión del cuello uterino (T_{LIGUT}), sección quirúrgica del cuello uterino (T_{CUT}), reconstrucción de peritoneo y planos anatómicos musculares (T_{MUSC}) y sutura de piel (T_{SUT}). Durante el postoperatorio, el índice PTA fue valorado a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36 y 48 horas, en los mismos tiempos en que fueron evaluadas las escalas de reconocimiento de dolor DIVAS y UMPS. Los resultados obtenidos en la medición del índice PTA basal para G_{ACET} fue 65 ± 8 , para G_{CARP} 65 ± 7 y para G_{MELOX} 62 ± 5 . Durante los diferentes tiempos transquirúrgicos, los valores promedio de índice PTA indican que G_{ACET} (76 ± 14) y G_{MELOX} (72 ± 18) muestran tendencia a manifestar mayores niveles en comparación con G_{CARP} (62 ± 13) desde el inicio del procedimiento quirúrgico sin que esto pudiera comprobarse estadísticamente, ya que no hubo diferencias significativas entre grupos de tratamiento ni entre los tiempos quirúrgicos evaluados ($P > 0.05$). En el postoperatorio, el índice PTA fue de 65 ± 9 en el G_{ACET} , 63 ± 8 en el G_{CARP} y 65 ± 8 en el G_{MELOX} . Los resultados tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas con los valores basales o entre los tratamientos ($P > 0.05$). El índice PTA postoperatorio mostró una sensibilidad del 40%, especificidad del 98.46% y valor predictivo negativo del 99.07% con respecto a la escala validada de UMPS. En conclusión, el acetaminofén puede considerarse una herramienta para el tratamiento efectivo del dolor perioperatorio agudo en perras, ya que mostró la misma eficacia clínica que el meloxicam y el carprofeno para la analgesia postquirúrgica en perras sometidas a ovariectomía electiva. Además, la evidencia del uso de este medicamento no condujo a reacciones adversas o cambios en los parámetros evaluados, lo que indica su seguridad clínica. Finalmente, destacar que el índice PTA representa una medición objetiva del confort y analgesia postoperatoria, por lo que es una herramienta que podría ayudar a predecir las respuestas hemodinámicas asociadas con el dolor.

The administration of non-steroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs) for the control of post-surgical pain in dogs is a common practice, due to their analgesic, anti-inflammatory and antipyretic. Two studies were carried out in the present work. In *experiment 1*, the aim was to evaluate the post-operative analgesia of acetaminophen (paracetamol) through the use of the clinical pain recognition scales; DIVAS (Dynamic Interactive and Visual Analogical Scale) and the UMPS (University of Melbourne Scale), in bitches undergoing elective ovariohysterectomy. In addition, to assessing the safety and clinical efficacy of the use of acetaminophen in dogs through liver and kidney function tests in the immediate post-operative period. For this, 30 bitches of different breeds were used and they were randomly assigned to one of the three treatment groups: acetaminophen [G_{ACET} ; $n=10$, 15 mg kg⁻¹ intravenous (IV)], carprofen (G_{CARP} ; $n=10$, 4 mg kg⁻¹ IV) and meloxicam (G_{MELOX} ; $n=10$, 0.2 mg kg⁻¹ IV). All treatments were administered 30 minutes before surgery and after for 48 hours post-surgery. During this period, acetaminophen was administered orally every 8 hours (15 mg kg⁻¹), while carprofen (4 mg kg⁻¹) and meloxicam (0.1 mg kg⁻¹) were administered IV every 24 hours. During the postoperative period, the DIVAS and UMPS pain scoring systems were measured at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, and 48 hours post-surgery. To evaluate the clinical safety of the treatments, blood samples were collected from the jugular vein to measure the enzymes ALT, AST, ALP, and the serum analytes direct bilirubin, indirect bilirubin, total bilirubin, creatinine, urea, albumin and glucose. This was performed in T_0 (pre-anesthesia; T_{BASAL}), 48 and 96 hours after surgery (T_{48} , T_{96}). The results indicate that in the clinical evaluation of pain in all study groups, there was a gradual reduction in pain perception during the postoperative period in both scoring systems; however, it was also observed that no scale differed significantly between the three treatment groups ($P>0.05$) at each evaluation moment during the 48 hours after surgery. Regarding serum biochemical parameters, only ALT increased significantly in T_{96} in G_{ACET} and G_{CARP} with respect to baseline values ($P<0.01$). The rest of the serum analytes evaluated were kept in normal ranges. In *experiment 2* under the same experimental design of administered treatments, the aim was to evaluate the perioperative analgesic effect of acetaminophen administered pre and post-surgical in bitches undergoing elective ovariohysterectomy through measurement of the parasympathetic tone activity (PTA) index. This hemodynamic parameter was measured 60 minutes before surgery (T_{BASAL}) and during the postoperative period in the

application of nociceptive stimuli: placement of the backhouse field forceps (T_{PINZ}), skin incision and primary surgical approach (T_{INC}), ligation and extraction of left ovarian pedicle (T_{OVI}) and right (T_{OVD}), cervical ligation and transfixion (T_{LIGUT}), surgical section of the cervix (T_{CUT}), reconstruction of peritoneum and anatomical muscle planes (T_{MUSC}) and skin suture (T_{SUT}). During the postoperative period, the PTA index was assessed at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36 and 48 hours, at the same times that the pain recognition scales DIVAS and UMPS. The results obtained in the measurement of the baseline PTA index for G_{ACET} was 65 ± 8 , for G_{CARP} 65 ± 7 and for G_{MELOX} 62 ± 5 . During the different trans-surgical times, the average values of the PTA index indicate that G_{ACET} (76 ± 14) and G_{MELOX} (72 ± 18) show the tendency to show higher levels in compared to G_{CARP} (62 ± 13) from the start of the surgical procedure without this being statistically verified, since there were no significant differences between treatment groups or between the evaluated surgical times ($P > 0.05$). In the postoperative period, the PTA index was 65 ± 9 in the G_{ACET} , 63 ± 8 in the G_{CARP} and 65 ± 8 in the G_{MELOX} . The results also did not show statistically significant differences with baseline values or between treatments ($P > 0.05$). The postoperative PTA index showed a sensitivity of 40%, specificity of 98.46% and negative predictive value of 99.07% with respect to the validated UMPS. In conclusion, acetaminophen can be considered a tool for the effective treatment of acute perioperative pain in dogs, since it showed the same clinical efficacy as meloxicam and carprofen for postoperative analgesia in bitches undergoing elective ovariohysterectomy. Furthermore, evidence of the use of this drug did not lead to adverse reactions or changes in the parameters evaluated, indicating its clinical safety. Finally, it should be noted that the PTA index represents an objective measurement of postoperative comfort and analgesia, making it a tool that could help predict the hemodynamic responses associated with pain.

1. Introducción

El manejo efectivo del dolor en pacientes veterinarios durante el perioperatorio sigue siendo un desafío a pesar del reconocimiento de su importancia para favorecer el bienestar de los animales, donde la dificultad para diagnosticar y evaluar con precisión el dolor, así como la falta de familiaridad con los analgésicos y las técnicas disponibles, probablemente contribuyan a la subgestión del dolor. Ante esta problemática, los planes analgésicos deben ser preventivos, multimodales y flexibles, ya que se ha demostrado que la administración de analgésicos antes de la cirugía, contribuye a mejorar los puntajes de dolor y a reducir la cantidad de analgesia necesaria después de una cirugía (Bosmans *et al.*, 2009; Berry, 2015).

La administración de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el control del dolor posquirúrgico en perros y gatos es una práctica común debido a los efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos que poseen estos fármacos (Kukanich *et al.*, 2012; Monteiro y Steagall, 2019). Los AINES representan un grupo de fármacos con una gran diversidad estructural pero que convergen en un mecanismo de acción similar, en el que se inhibe la ciclooxigenasa (COX). Esta enzima se encuentra presente en la mayoría de los tejidos, donde se han identificado dos formas: COX-1 y COX-2 (Simmons *et al.*, 2004). Inicialmente, la COX-1 se reconoció como una isoforma constitutiva, mientras que la COX-2 se identificó como una isoforma inducible (Sumano *et al.*, 2015). Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que ambas isoformas son constitutivas e inducibles (Wooten *et al.*, 2008; Lascelles *et al.*, 2009).

Los AINES no selectivos tienen una mayor cantidad de efectos secundarios, incluida la insuficiencia renal en presencia de hipotensión, que puede restringir su uso en pacientes anestesiados con esta condición (Kukanich *et al.*, 2012). Esta visión ha cambiado con el desarrollo de AINES más selectivos que parecen ser más seguros en pacientes con enfermedad renal (Kay-Mugford *et al.*, 2000), como lo respaldan varios estudios veterinarios que sugieren el uso perioperatorio de carprofeno y meloxicam como AINES preferenciales COX-2 (Crandell *et al.*, 2004; Laredo *et al.*, 2004; Lascelles *et al.*, 2007).

Una tercera isoforma denominada COX-3, se ha identificado principalmente en la corteza cerebral del perro aunque también ha sido reportada en cantidades mínimas en tejidos periféricos. La evidencia científica indica que esta enzima es inhibida por el acetaminofén (paracetamol) tanto central como periféricamente dependiendo de la concentración de peróxidos circulantes (Chandrasekharan *et al.*, 2002; Bebenista y Nowak, 2014); sin embargo, su actividad y efectos fisiológicos en perros, ratas y humanos han sido fuente de cierto debate y especulación (Kis *et al.*, 2005; Lucas *et al.*, 2005).

El acetaminofén ejerce efectos analgésicos y antipiréticos, pero a diferencia de los AINES su actividad antiinflamatoria aún se encuentra en discusión, por lo que, su clasificación aún es controvertida (Jahr y Lee, 2010). Los efectos principales pueden explicarse por los diferentes mecanismos de acción involucrados, donde sobresale la inhibición de la isoenzima COX-3 (Chandrasekharan *et al.*, 2002), la activación indirecta de los receptores cannabinoides CB1 (Högestätt *et al.*, 2005; Bertolini *et al.*, 2006), la inhibición de la vía descendente serotoninérgica (Alloui *et al.*, 2002), la interacción con los sistemas opioidérgicos (Smith, 2009) y con las vías de óxido nítrico (Bujalska, 2004). Entre otras acciones, el acetaminofén también posee efectos antiarrítmicos en el miocardio de los perros, ya que reduce la actividad de la mieloperoxidasa, que a su vez disminuye significativamente la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los macrófagos. Los efectos cardioprotectores de este fármaco incluyen la reducción del tamaño del infarto y por ende de la mortalidad dentro de las 48 horas posteriores a este evento obstructivo, acciones que implican un mecanismo mediado por la catalasa/superóxido dismutasa en un modelo canino (Spiler *et al.*, 2005; Merrill *et al.*, 2007).

Con respecto a los efectos antiinflamatorios, éstos se han explorado en un ensayo cruzado controlado con placebo en perros que se sometieron a cirugía del tercer metacarpo de la extremidad torácica, donde una dosis diaria de 1,5 g de acetaminofén (500 mg cada 8 horas) moduló la reacción de inflamación aguda postoperatoria en estos animales sin dar lugar a ningún signo clínico de efectos adversos, lo cual reveló que este fármaco puede prevenir algunas secuelas quirúrgicas postoperatorias o postraumáticas en perros (Mburu *et al.*, 1988). Lo anterior demuestra que, el mecanismo de acción del acetaminofén se encuentra todavía bajo estudio.

El acetaminofén puede usarse cuando otros AINES están contraindicados o pueden provocar efectos secundarios intolerables (Bebenista y Nowak, 2014). Por esta razón, se ha sugerido su inclusión en todos los niveles de la escala terapéutica del dolor de la Organización Mundial de la Salud (Bertolini *et al.*, 2006), mientras que la Sociedad Americana de Anestesiólogos lo recomienda para el uso de primera línea en regímenes analgésicos multimodales en el tratamiento del dolor postoperatorio (ASA-TFAPM, 2004). Inclusive se han estudiado las interacciones entre el acetaminofén y otros AINES, lo que ha validado el uso clínico de combinaciones de estos fármacos en el tratamiento de condiciones de dolor agudo moderado a severo (Miranda *et al.*, 2006). No obstante, en animales la eficacia analgésica ha sido completamente anecdótica, ya sea porque la administración es muy cuestionada o por los efectos tóxicos conocidos en gatos (Aronson y Drobatz, 1996; Allen, 2003; McConkey *et al.*, 2009), así como por el número creciente de reportes de casos sobre la intoxicación debido a una ingesta accidental o a una sobredosis (MacNaughton, 2003; Cortinovis *et al.*, 2015), lo que origina que el uso de acetaminofén sea más infrecuente y limitado (en tiempo y cantidad) debido a su potencial toxicidad, que incluso se puede observar a dosis terapéuticas (Salem *et al.*, 2010; Saravanan *et al.*, 2021). Sin embargo, de manera crítica, ningún estudio veterinario ha evaluado la efectividad clínica del paracetamol para el control del dolor perioperatorio (Pacheco *et al.*, 2020).

Por tanto, el objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto analgésico perioperatorio del acetaminofén administrado pre y post-quirúrgicamente en perras sometidas a ovariectomía electiva a través del índice de la actividad del tono parasimpático (PTA) y de las escalas de reconocimiento de dolor DIVAS (Escala Dinámica e Interactiva Analógica Visual) y UMPS (Escala de la Universidad de Melbourne). Además de valorar la seguridad en el uso clínico del acetaminofén en perros mediante pruebas de funcionamiento hepático y renal en el post-operatorio inmediato.

2. Revisión de Literatura

2.1 Dolor

La definición más aceptada y validada en el área médica es la proporcionada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), que conceptualiza al dolor como: *“una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño potencial a tejidos, o descrito en términos de dicho daño”* (Merskey y Bogduk, 1994; IASP, 2019), aunque el dolor nociplástico ha sido referido sin evidencia de daño tisular o somatosensorial (Trouvin y Perrot, 2019). Empero, con la finalidad de comprender mejor los matices y su complejidad, esta definición ha sido revisada denotando la incorporación de seis notas claves: 1. El dolor es una experiencia personal influenciada por factores biológicos, psicológicos y sociales; 2. El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes; 3. A través de sus experiencias de vida, los individuos aprenden el concepto de dolor; 4. Debe respetarse el relato o descripción sobre una experiencia dolorosa; 5. Aunque el dolor suele tener un papel adaptativo, puede tener efectos adversos sobre la función y el bienestar psicosocial; 6. La descripción verbal es sólo uno de los varios comportamientos para expresar dolor (Raja *et al.*, 2020). En este último punto, se reconoce que la incapacidad de comunicarse verbalmente no niega la posibilidad de que un individuo esté experimentando dolor, lo cual aplica a humanos neonatos, niños o adultos, e incluso animales no humanos (Williams y Craig, 2016; Alamrew y Fesseha, 2020).

En veterinaria, la dificultad para establecer y precisar este concepto, no ha sido la excepción. Por ejemplo, Zimmerman (1986) describe al dolor como *“una experiencia sensorial aversiva causada por un daño real o potencial que provoca reacciones vegetativas y protectoras, resultando en un conocimiento aprendido que puede modificar la conducta de cierta especie”*. Posteriormente, Sneddon (2009) y Sneddon *et al.*, (2014) agregaron que los animales sometidos a una experiencia dolorosa rápidamente aprenderán a evitar ese estímulo nocivo y demostrarán cambios sustanciales que tendrán como objetivo protegerse, reducir el daño, prevenir que la lesión vuelva a ocurrir y promover la recuperación.

El conocimiento sobre la percepción del dolor y su neurobiología, ha permitido agregar otros componentes de discusión, tal es el caso de elementos sensoriales, emocionales, cognitivos,

conductuales y sociales (Bourne et al., 2014; Williams y Craig, 2016; Vats *et al.*, 2020). El componente sensorial discriminatorio provee información sobre el inicio, localización, intensidad, tipo y duración del estímulo (Walters, 2018). El componente emocional-afectivo está íntimamente asociado con el sistema nervioso autónomo (SNA), principalmente con el sistema cardiovascular y respiratorio, o con cambios gastrointestinales y con la sensación de “estar bien” del individuo; mientras que el componente cognitivo-evaluativo se encarga de cuantificar la magnitud con la que se percibe el estímulo (Lorenz *et al.*, 2011; Shilo *et al.*, 2014; Duke-Novakovski *et al.*, 2016; Alamrew y Fesseha, 2020).

Así, esta experiencia nociva continúa siendo subjetiva ya que varía de un individuo a otro, por lo que de acuerdo a la IASP (2019) es una experiencia personal. Este fenómeno se lleva a cabo a través de rutas neurales que median el desarrollo, conducción y modulación del dolor (Cerveró, 2000; Bosmans *et al.*, 2009). Los mecanismos involucrados en el arco nociceptivo son la transducción, transmisión, modulación, proyección y percepción (Lindley, 2021). Estos elementos sobre la naturaleza del dolor, son igualmente complejos en los animales (figura 1), razón por la cual ha sido reconocido que éstos tienen la capacidad de sufrir como criaturas sensibles, situación que ha sido establecida en las leyes de distintos países (Henke y Erhardt, 2004; McKune *et al.*, 2015; Dong-Ho *et al.*, 2017). Cuando un animal percibe dolor, diversas respuestas psicológicas, hemodinámicas, metabólicas y neuroendócrinas se hacen presentes provocando efectos que perjudican al paciente durante el perioperatorio (Hernández *et al.*, 2021), comprometiendo con ello su salud y su capacidad para recuperarse favorable y rápidamente después de un estímulo nocivo. Por tanto, el dolor no controlado provoca estrés, disminuye la calidad de vida, facilita la aparición de fenómenos de sensibilización derivados de un estímulo nocivo sea quirúrgico o de otro tipo, prolonga el tiempo de recuperación y hospitalización, dificulta el proceso de cicatrización e incluso produce automutilaciones, además de alterar el patrón ventilatorio promoviendo un intercambio gaseoso inadecuado, incrementando con ello la morbi-mortalidad de los pacientes (Goich e Iturriaga, 2004; Dowing, 2009; Lorenz *et al.*, 2011; Hernández *et al.*, 2019).

El dolor, es por tanto un concepto subjetivo e inefable que existirá siempre y cuando, un individuo manifieste durante una evaluación que algo le duele (Carneiro *et al.*, 2011). De esta manera, incorporar un plan de manejo y evaluación del dolor dentro de la práctica veterinaria

brinda beneficios al paciente y al médico; al primero se le otorga bienestar reduciendo las complicaciones durante el periodo postquirúrgico, mientras que al segundo le brinda mayor seguridad en la práctica (Lamont, 2008).

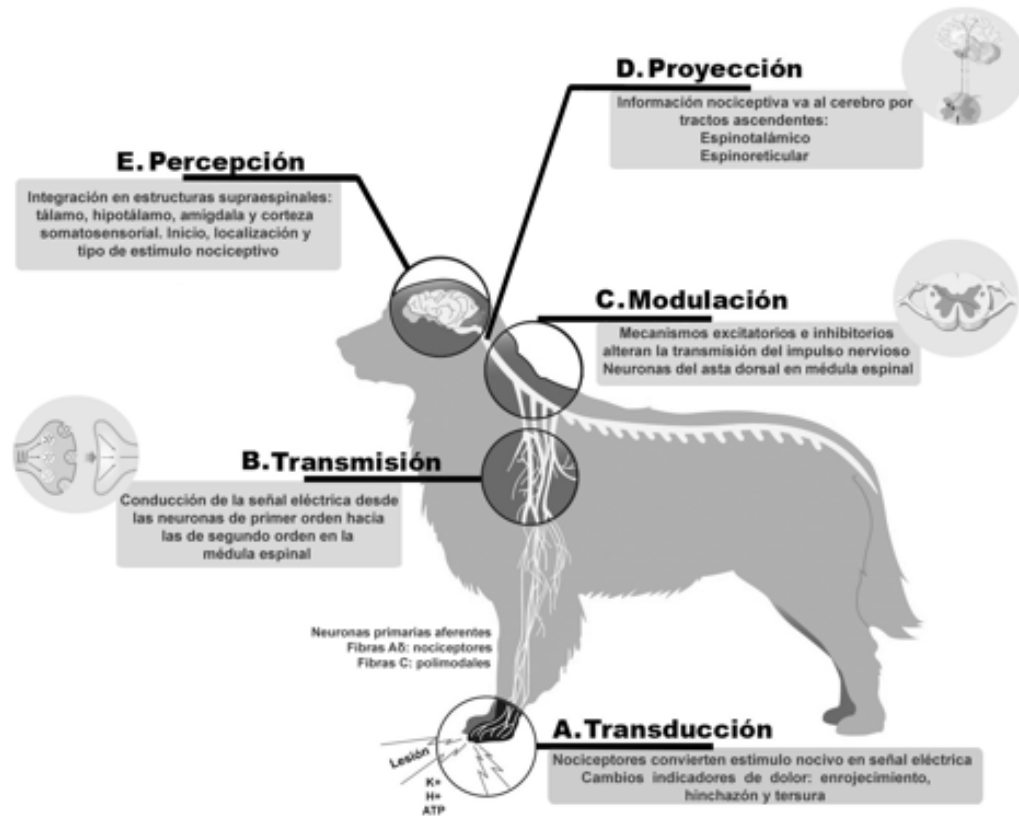


Figura 1. Esquema del proceso neurofisiológico de la nocicepción: transducción, transmisión, modulación, proyección y percepción (Adaptado de Tranquilli *et al.*, 2004; Lamont, 2008; Dewangan y Tiwari, 2019).

2.2 Manejo farmacológico del dolor

El manejo efectivo del dolor implica una estrategia equilibrada o multimodal que utiliza varias clases de medicamentos modificadores de la percepción del mismo (González, 2005), ya que tanto la identificación como el tratamiento del dolor no son simplemente una función de detectar estímulos que dañan los tejidos (componente sensorial), sino también una función integradora del individuo, tanto fisiológica como emocional (McKune *et al.*, 2015; Alamrew y Fesseha, 2020). La razón detrás de este enfoque es que se dirige a múltiples sitios en las vías del dolor, lo que potencialmente permite dosis más bajas de cada medicamento y minimiza el potencial de efectos secundarios asociados con cualquier medicamento (Thurston, 2020). Por tanto, la

elección de la medicación debe basarse en los niveles de dolor previstos y las necesidades individuales del paciente (Echevarría, 2012), así la analgesia anticipada o preventiva, provista antes del inicio del dolor es más efectiva que la analgesia proporcionada una vez que ha ocurrido el estímulo doloroso, lo que permite una menor dosis de analgésicos e incluso de anestésicos (Welsh *et al.*, 1997; Lascelles *et al.*, 1998; Epstein *et al.*, 2015).

El control del dolor en la actualidad es un aspecto integral del tratamiento médico y quirúrgico, ejemplo de ello, es un estudio hecho en Francia que resalta las principales actitudes y preocupaciones de los clínicos veterinarios al mitigar el dolor, donde sobresale que el 99.5% de los encuestados manifestaron tener un interés en el tratamiento del dolor moderado a severo, donde el 8.1% provee analgesia con opioides y el 100% con AINES, sin embargo, el 73.1% confesó tener falta de conocimientos en opioides. Otros datos que se desprenden de esa investigación es que solo el 17.2% de los veterinarios utiliza analgésicos en procedimientos electivos, mientras que el 83.7% los administra cuando se hacen ortopedias, es decir, con procedimientos más invasivos (Hugonnard *et al.*, 2004).

Otro estudio de tipo transversal realizado en Nueva Zelanda sobre los protocolos de anestesia y analgesia utilizados en ovariohisterectomías, indica que los veterinarios de ese país utilizan comúnmente tres combinaciones de analgésicos en perros: sólo un AINE (61.7%), un AINE y un opioide (29.4%), un AINE y analgésico local (2.8%). Los AINES más utilizados fueron carprofeno y meloxicam, mientras que el opioide más utilizado fue buprenorfina. Además, se reportó que en el 2.8% de los casos no se proporcionó analgesia postoperatoria (Gates *et al.*, 2020).

La prevalencia del dolor en perros también ha sido motivo de discusión en los servicios de emergencia de hospitales veterinarios, durante el manejo del paciente en el triage y el examen médico. El dolor se evaluó y comparó utilizando una escala de evaluación validada y una no validada, logrando identificar al 38% de los pacientes como dolorosos, de los cuales, el 53% recibió analgesia en la unidad de emergencia, mientras que al 30% se le recetó un analgésico para su administración en el hogar del propietario y el 17% no recibió analgésicos. De los perros que recibieron analgesia en la clínica, la mayoría (79%) mostró una disminución en la puntuación del dolor, sin embargo, entre los perros dolorosos y no dolorosos, la progresión no

difirió. Los autores de ese estudio, concluyen que el uso de analgésicos requiere de un entrenamiento enfocado en la evaluación del dolor, que debe guiarse por medio de una escala conductual estructurada y validada (Rousseau-Blass *et al.*, 2020). Como puede observarse, el uso y la elección de los agentes farmacológicos se basan en una evaluación exhaustiva del paciente que incluye un examen físico; una valoración del historial clínico, las condiciones subyacentes o enfermedades preexistentes; y una evaluación de laboratorio (Hellyer *et al.*, 2007; Kopf y Patel, 2010).

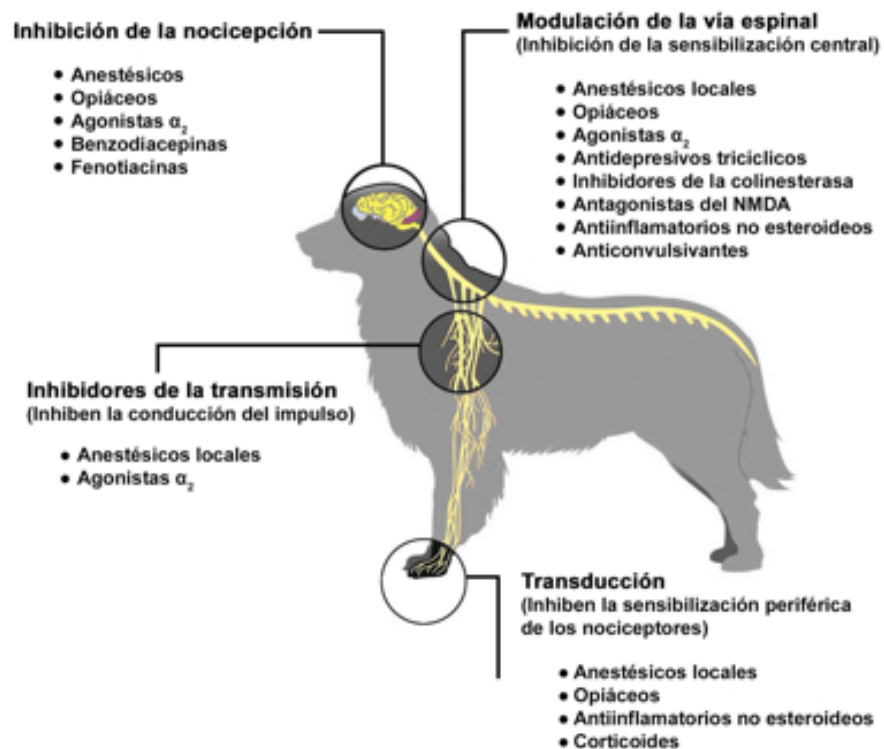


Figura 2. Intervención farmacológica del dolor en el perro (Adaptado de Lamont *et al.*, 2000; Tranquilli *et al.*, 2001; Meintjes, 2012; Dewangan y Tiwari, 2019).

Los objetivos principales de la terapia analgésica multimodal perioperatoria (figura 2) son limitar el desarrollo de la sensibilización periférica o central, con la consecuente prevención del dolor patológico (Trouvin y Perrot, 2019), además de atenuar la respuesta neuroendocrina del estrés anestésico-quirúrgico, con la finalidad de reducir las complicaciones mayores y mejorar la recuperación en el postoperatorio (Lamont, 2008; Lemke y Creighton, 2010).

Para lograr una estrategia multimodal de control del dolor, se disponen de diversos fármacos analgésicos que bloquean o modulan la entrada nociceptiva en uno o más sitios de acción dentro de la neurobiología del dolor (Muir y Woolf, 2001; Otero, 2005; Świeboda *et al.*, 2013). Ejemplo de ello son los agonistas alfa-2 y los opioides, quienes alteran la percepción central del dolor ya sea por la activación de los receptores alfa-2 supraespinales y espinales o porque los receptores opioides inhiben la transmisión sináptica en el asta dorsal de la médula espinal (Gutiérrez-Blanco *et al.*, 2015; Morán-Muñoz *et al.*, 2017). Por otro lado, los anestésicos disociativos (ketamina) bloquean los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) en las neuronas de proyección, lo que inhibe el desarrollo de la sensibilización central, al igual que los analgésicos locales, que realizan el bloqueo neuronal periférico y central (Gutiérrez-Blanco *et al.*, 2015; Sumano *et al.*, 2015; Miranda-Cortés *et al.*, 2020). Finalmente, los inhibidores de la COX como los AINES que reducen la inflamación, lo que limita el desarrollo de la sensibilización periférica, sin embargo, estos fármacos también reducen la síntesis de prostaglandinas en el asta dorsal de la médula espinal, lo que limita el desarrollo de la sensibilización central (Lemke y Creighton, 2010; Kukanich *et al.*, 2012), siendo ésta la principal razón para haberlos utilizado en el presente estudio.

2.2.1 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Los AINES se administran comúnmente a perros y ocasionalmente a gatos para controlar el dolor en un entorno ambulatorio, ya sea para el tratamiento del dolor crónico o agudo de leve a moderado durante el perioperatorio, donde la mayoría de las afecciones que causan algesia tienen un componente inflamatorio (Kukanich, 2013; Epstein *et al.*, 2015). Este grupo de fármacos no produce depresión respiratoria y no induce tolerancia, ni dependencia física, pero su eficacia analgésica es limitada (efecto techo) y no dosis dependiente (los incrementos en las dosis pueden prolongar el efecto pero no producen más analgesia), lo cual aumenta la incidencia de efectos secundarios (Kukanich *et al.*, 2012; McKune *et al.*, 2015). A pesar de la gran diversidad estructural de los AINES, todos tienen un mecanismo de acción similar, que es la inhibición de la COX (Simmons *et al.*, 2004), la cual está presente en la mayoría de los tejidos dentro del cuerpo y puede regularse con una variedad de estímulos (Lascelles *et al.*, 2009).

Una de las respuestas del organismo al traumatismo quirúrgico es la producción de diversos metabolitos derivados del ácido araquidónico (AA), por acción de la enzima fosfolipasa A₂. Esta

activación ocurre por un daño a la membrana celular, que puede ser secundario a una cirugía; el AA liberado de la membrana celular hacia el citosol es metabolizado por acción enzimática a través de tres rutas: a) la ruta mediada por las COX que dan origen a los prostanoideos (prostaglandinas y tromboxanos); b) la ruta mediada por las lipooxigenasas y c) la ruta mediada por el citocromo P450 (figura 3) (García y Gómez-Reino, 2000; Cantú *et al.*, 2017).

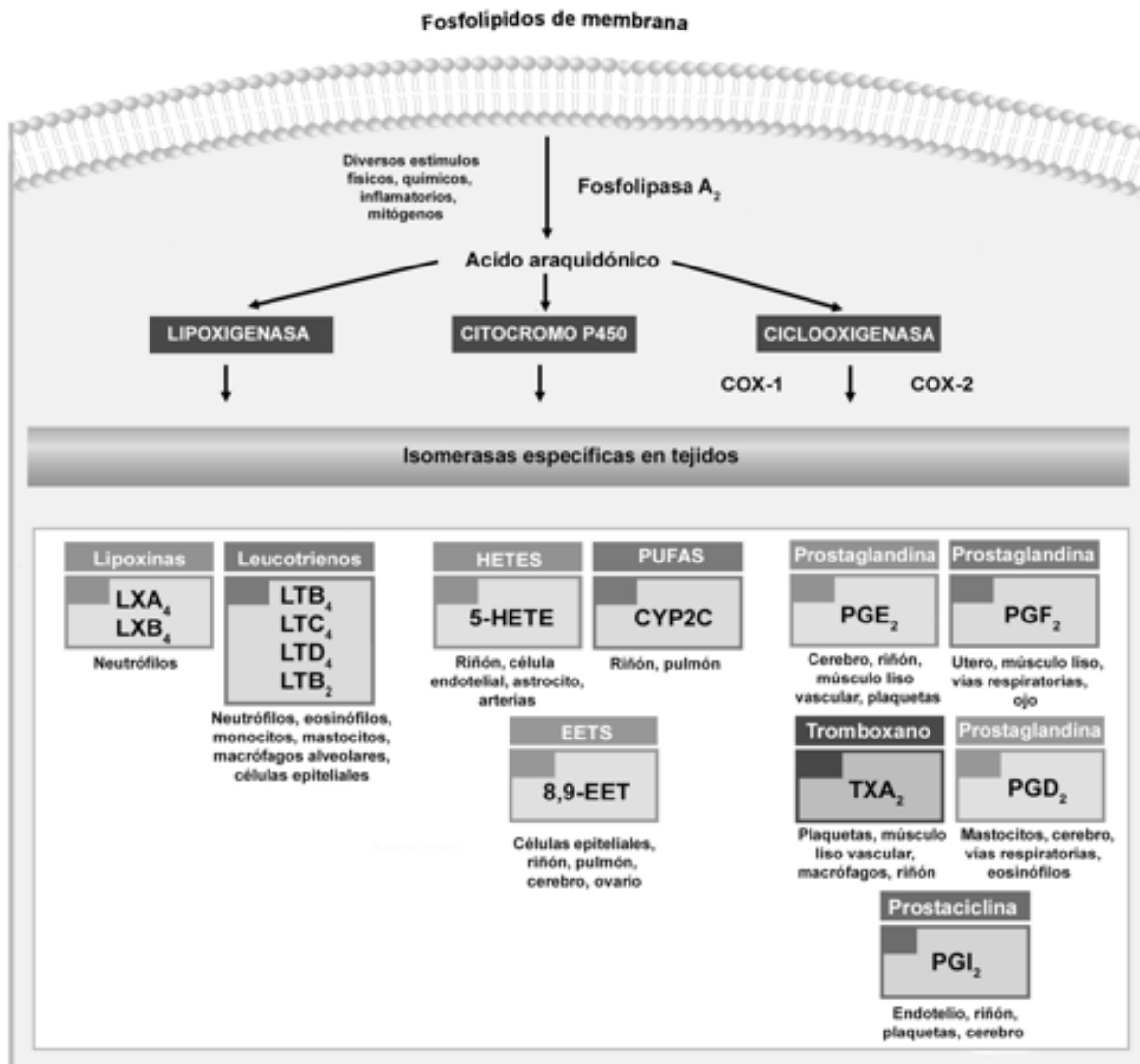


Figura 3. Metabolitos de las COX y su ubicación en diferentes sistemas y órganos (Adaptado de Cayman, 2016)

La enzima COX es la responsable de catalizar el AA para la síntesis de prostaglandina H₂ (PGH₂) y subsecuentemente la conversión de ésta a eicosanoides, entre los que se incluyen a los prostanoideos como prostaglandinas (PGE₂, PGF_{2α}), leucotrienos (LTC₄), prostaciclina (PGI₂)

y tromboxanos (TXA₂), encargados de modular diferentes procesos fisiológicos para mantener la homeostasis del organismo en el SNC, cardiovascular, digestivo, genitourinario, endocrino, respiratorio e inmunológico. No obstante, estos también son producidos y secretados en situaciones fisiopatológicas, generando inflamación, dolor, fiebre y cáncer (Sellers *et al.*, 2010; Meirer *et al.*, 2014).

Existen 3 isoformas de la COX que pueden ser constitutivas o inducidas dependiendo del tejido en el que se expresen: éstas son COX-1, COX-2, COX-2b y una variante de la COX-1 denominada COX-3 descrita en el SNC (Chandrasekharan *et al.*, 2002; Nørregaard *et al.*, 2015; Rumzhum y Ammit, 2016).

2.2.1.1 COX-1

Es una isoforma que inicialmente fue identificada como constitutiva, que se expresa en el citoplasma o cerca del retículo endoplásmico de la mayoría de las células en situaciones normales. Su principal función es sintetizar prostanoïdes con propósitos fisiológicos, interviniendo en la protección gastrointestinal, homeostasis vascular, hemodinámica renal, función plaquetaria y endotelial (Sellers *et al.*, 2010; Ricciotti y FitzGerald, 2011; Schug *et al.*, 2015; Cantú *et al.*, 2017). Aunque existen estudios que han demostrado que tiene funciones inducibles en estadios de inflamación (Wooten *et al.*, 2008; Lascelles *et al.*, 2009). Entre otras acciones, también se ha descrito que la COX-1 se expresa constitutivamente en la corteza cerebral, donde su inhibición puede contribuir a los efectos analgésicos y antipiréticos centrales de los AINES que interactúan con ella (Kukanich *et al.*, 2012).

2.2.1.2 COX-2

Es una enzima constitutiva y proinflamatoria, cuya presencia es desencadenada por mediadores como las citocinas (bradicinina, interleucinas, interferón y factor de necrosis tumoral). Por esta razón, se le conoce como la isoforma inducida y está presente en tejidos u órganos como la médula espinal, cerebro y riñones, regulando la producción de prostanoïdes que contribuyen en la inflamación. Sin embargo, a pesar de que inicialmente se relacionaba con respuestas fisiopatológicas, también se expresa constitutivamente en algunos tejidos como el cerebro, asta

dorsal de la médula espinal, riñón, corazón, vías aéreas, estómago, hueso e incluso aparato reproductor tanto de hembra como macho (cuadro 1) (Kukanich *et al.*, 2012).

Cuadro 1. Acciones fisiológicas de la isoenzima COX-2 en diversos tejidos u órganos (Simmons *et al.*, 2004; Kukanich *et al.*, 2012).

Tejido u órgano	Función fisiológica
SNC	Desarrollo cerebral y homeostasis neuronal
Corazón	Protección miocárdica
Vasos sanguíneos	Producción de PGI ₂ , protección endotelial
Vías aéreas	Protección contra alérgenos
Riñón	Desarrollo funcional, síntesis de renina, regulación de la circulación sanguínea, homeostasis de agua y solutos
Estómago	Cicatrización de úlceras
Intestino	Homeostasis de la mucosa
Hueso	Formación y desarrollo de hueso, reparación de fracturas
Aparato reproductor hembra	Ovulación, implantación y parto
Aparato reproductor macho	Coadyuva en la erección

La COX-2 también está involucrada en la producción de una amplia variedad de eicosanoides, tales como PGE₂, prostaciclina (PGI₂) y 15-epi-lipoxinA₄, también conocida como lipoxina activada por aspirina. Cabe destacar que, en este mecanismo de acción la PGE₂ producida por COX-2 produce los mismos efectos fisiológicos que los originados por COX-1 (Simmons *et al.*, 2004). La creación de fármacos selectivos a la COX-2 se ha llevado a cabo con el objetivo de inhibir esta enzima y reducir los efectos secundarios que otros fármacos no selectivos generan sobre el aparato gastrointestinal (Blobaum y Marnett, 2007; Sellers *et al.*, 2010; Rumzhum y Ammit, 2016; Goetz *et al.*, 2017).

A pesar de que la expresión de COX-2 durante la inflamación incrementa y parece ser la fuente primaria de producción de PGs, se sugiere que ambas isoformas de la COX contribuyen a la respuesta inflamatoria (Wooten *et al.*, 2008; Lascelles *et al.*, 2009; Ricciotti y FitzGerald, 2011). La COX-2 también está modulada por las células endoteliales dentro del hipocampo durante los procesos febriles, lo que explica el efecto antipirético de algunos AINE que bloquean este tipo de COX (Simmons *et al.*, 2004). Por tanto, el desarrollo de AINES selectivos o en su caso preferenciales, muestra beneficios para reducir los efectos adversos no deseados, especialmente

sobre el sistema digestivo (resultado de la inhibición de la COX-1), aunque también pueden mostrar una mayor predisposición a reacciones adversas en la función renal y plaquetaria (Schug *et al.*, 2015; Cantú *et al.*, 2017).

2.2.1.3 COX-3

Es una variante de la COX-1 encontrada por primera vez en la corteza cerebral del perro con cantidades mínimas localizadas periféricamente (Kukanich *et al.*, 2012). Esta isoforma tiene efectos piréticos y a pesar de que no produce prostanoideos inflamatorios, si puede generar elementos antiinflamatorios de la misma familia, por lo que comparte las características catalíticas de ambas variedades de COX (Botting y Ayoub, 2005; Muñoz *et al.*, 2010; Haldane, 2015; Hazarika y Selvam, 2015). Sin embargo, su actividad y efectos fisiológicos en perros, ratas y humanos han sido fuente de debate y discrepancia (Kis *et al.*, 2005; Lucas *et al.*, 2005). La COX-3 es inhibida por el acetaminofén y metamizol sódico tanto central como periféricamente, dependiendo de la concentración de peróxidos circulantes (Chandrasekharan *et al.*, 2002; Bebenista y Nowak, 2014; Pereira *et al.*, 2021). En la figura 4 se muestra un resumen del papel fisiopatológico de las tres isoformas de la COX.

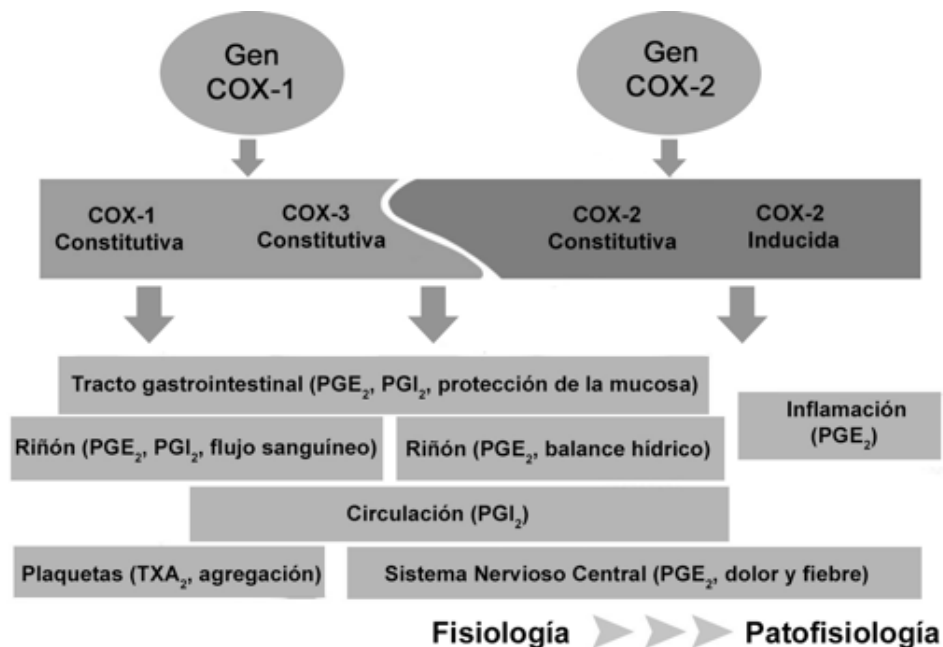


Figura 4. Las tres isoformas de la COX y su papel fisiopatológico (Adaptado de Hazarika y Selvam, 2015).

2.2.1.4 Efectos cardiovasculares de las COX

El efecto de los metabolitos generados por la COX-1, isoforma predominante en este sistema, modula el tono vascular e influye en la cascada de coagulación y la función plaquetaria. Mediante las PGs sintetizadas se mantiene el balance entre vasoconstricción y vasodilatación, así como en eventos trombóticos y antitrombóticos. Las PGD_2 y PGE_2 son potentes vasodilatadores que modulan el tono endotelial, al igual que PGI_2 . Esta última inhibe la agregación plaquetaria y adhesión leucocitaria; mientras que, la $PGF_2\alpha$ genera vasoconstricción (Simmons *et al.*, 2004; Cayman, 2016).

Las plaquetas producen tromboxanos (TXA_2) que son dependientes de la COX-1 con efectos vasoconstrictores, cuya producción se ve incrementada durante la inflamación y el daño celular, cumpliendo una función hemostática al regular la coagulación sanguínea, aunque la acción de COX-2 en las células endoteliales también presenta propiedades antitrombóticas, lo que produce un antagonismo directo a TXA_2 (Sellers *et al.*, 2010; Schug *et al.*, 2015; Cantú *et al.*, 2017). La inhibición exclusiva de COX-2 como ocurre con AINES-COXIBS producirá un efecto procoagulante e incluso accidentes cerebrovasculares (Simmons *et al.*, 2004; Kukanich *et al.*, 2012).

2.2.1.5 Efectos renales de las COX

La COX-1 es la isoforma predominante en el riñón, expresada en las células mesangiales, endotelio de arteriolas y túbulo colectores corticales y medulares, mientras que la COX-2 se localiza en la mácula densa de la corteza y asa de Henle; no obstante, ambos intervienen en la perfusión renal mediante la regulación del flujo sanguíneo, liberación de renina y el balance agua-sodio (Na) en los túbulo, por su efecto diurético y natriurético gracias a la modulación de la vasopresina (Parente y Perretti, 2003; Nørregaard *et al.*, 2015).

Debido a que las PG, especialmente la PGE_2 y PGI_2 , se producen en regiones del riñón por la COX-1, éstas son reguladoras hemodinámicas y mantienen la tasa de filtración glomerular, al igual que antagonizan la acción vasoconstrictora de la angiotensina II e inhiben la liberación de norepinefrina. Estas PGs también estimulan la liberación de renina en las células yuxtglomerulares. La inhibición de estas PGs por bloqueo de la COX-1 puede ser el mecanismo

por el cual se produce la nefrotoxicidad debido al uso de los AINEs, ya que PGI₂, PGE₂ y PGD₂ disminuyen la resistencia vascular mediante la dilatación de los vasos medulares y aumento de la perfusión del riñón, mientras que su ausencia disminuye la perfusión renal y redistribuye el flujo sanguíneo hacia la corteza. En situaciones extremas esto genera una vasoconstricción renal aguda e isquemia medular que desencadena el fallo de los mecanismos de filtración glomerular (Goetz *et al.*, 2017; Ziegler *et al.*, 2017).

2.2.1.6 Efectos gastrointestinales y sobre la respuesta inmune de las COX

La PGE₂, PGF_{2α} y PGI₂, sintetizadas a través de la COX-1, actúan en condiciones normales como agentes vasodilatadores de las arteriolas de la lámina propia de la barrera mucosa gástrica, además de ser estimulantes de la producción de moco protector (mucina) y bicarbonato duodenal. Su acción citoprotectora genera reducción del ácido clorhídrico producido por las células parietales del estómago e incrementa el flujo sanguíneo laminar de la mucosa por los efectos vasodilatadores. En cambio, cuando se induce como resultado de daño a tejidos, las PGs se convierten en una de las sustancias endógenas que incrementa la respuesta a la inflamación y dolor (Parente y Perretti, 2003; Cantú *et al.*, 2017).

En general, bajo situaciones normales del organismo, la producción de PGE₂ predomina, interviniendo en la respuesta inmune, presión arterial, integridad gastrointestinal y fertilidad; por el contrario, si su presencia es debida a daño tisular, se relaciona con la sensación de dolor, enrojecimiento, edema e inflamación (figuras 5 y 6) (Parente y Perretti, 2003; Cantú *et al.*, 2017).

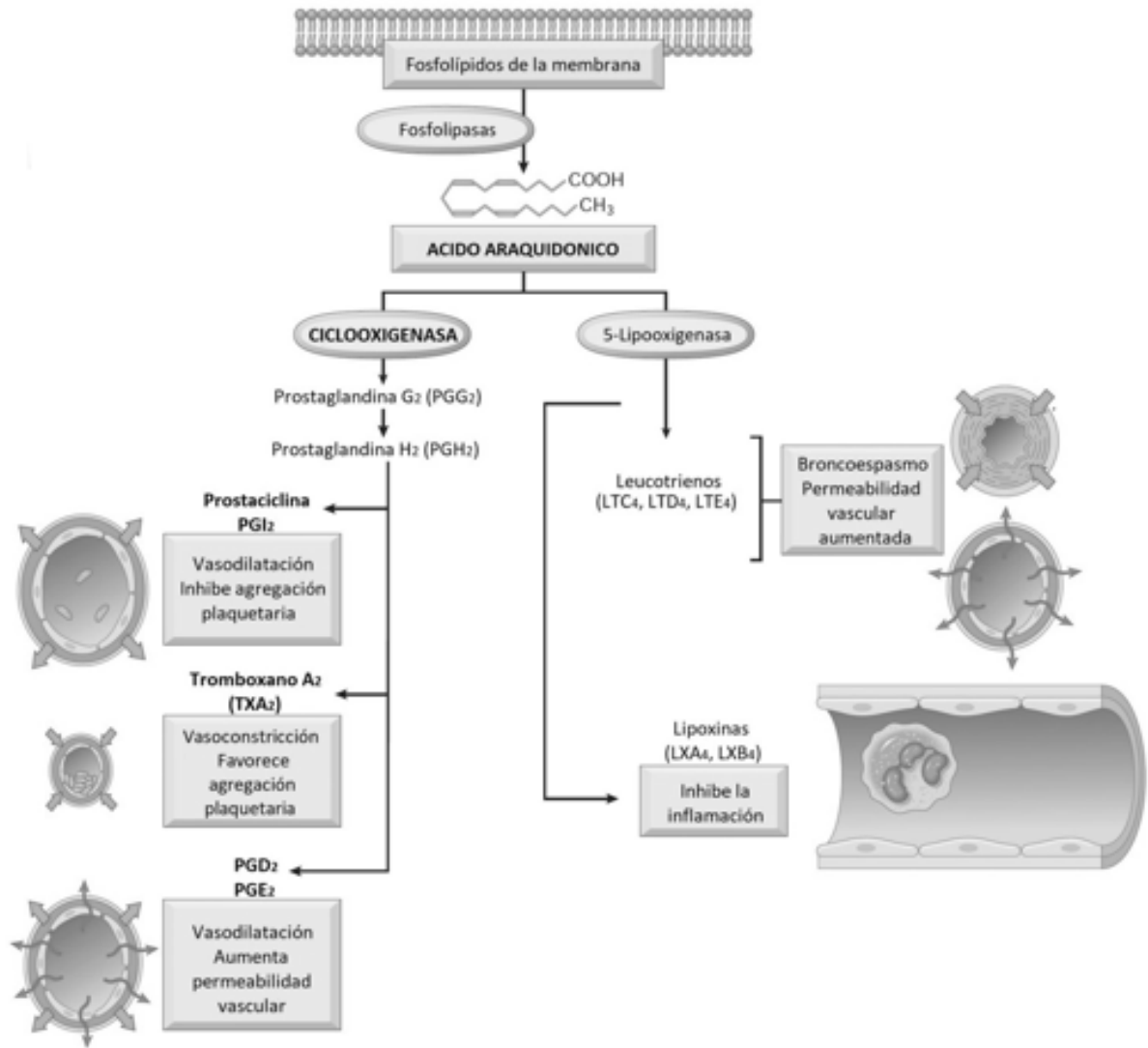


Figura 5. Metabolitos del ácido araquidónico y su participación en la inflamación (Adaptado de Kumar *et al.*, 2017)

Dado que las PGs biosintetizadas por la acción de las COX (PGE₂ y PGI₂), tienen un papel principal en la inflamación sensibilizando a las terminaciones nerviosas o nociceptores periféricos, promoviendo el dolor y favoreciendo la inflamación; la inhibición de las mismas representa el mecanismo de acción de los AINES, los cuales además poseen efecto antipirético, analgésico, antiinflamatorio y antitrombótico (Fitzpatrick, 2004; Ricciotti y FitzGerald, 2011; Hazarika y Selvam, 2015).

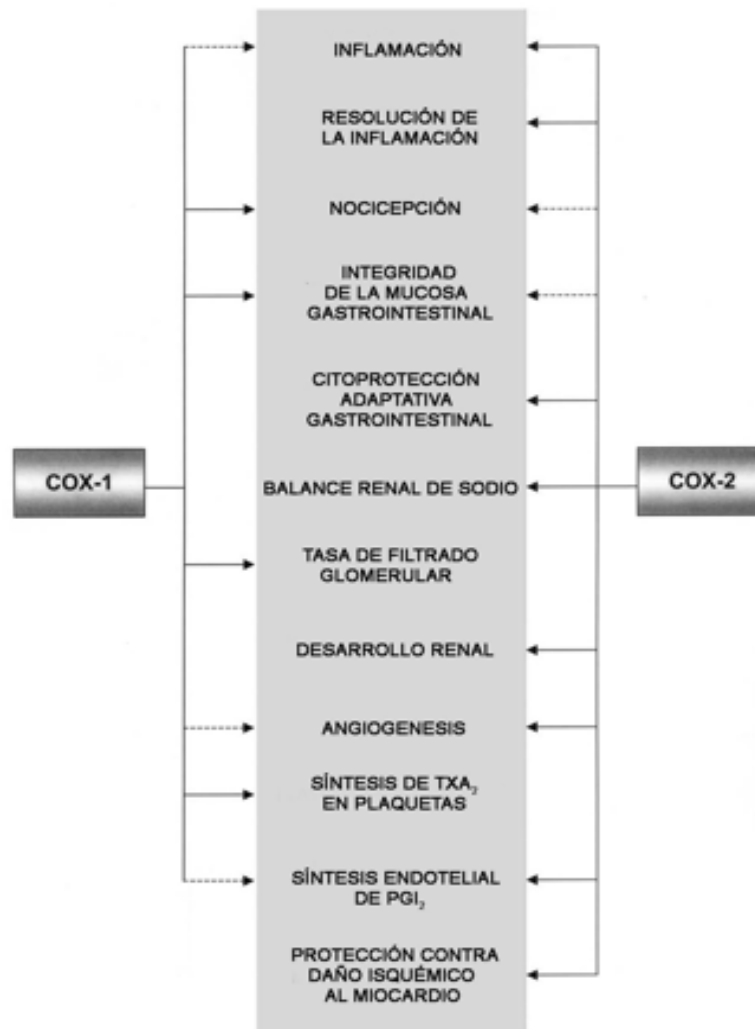


Figura 6. Participación comparativa de la COX-1 y COX-2 en diferentes procesos del organismo. (→): indica importancia absoluta en la función; (→→): indica participación parcial en la función (Adaptado de Parente y Perretti, 2003).

Un fármaco que suele estudiarse en conjunto con los AINES y que se administra en algunos casos cuando éstos están contraindicados en pacientes con úlceras gástricas o problemas gástricos, es el acetaminofén o paracetamol; fármaco cuya acción es sobre COX-3 sin intervenir en la expresión de la isoforma constitutiva (Jahr y Lee, 2010; Bebenista y Nowak, 2014).

2.3 Acetaminofén (Paracetamol)

Este fármaco fue sintetizado en 1878 por Morse, utilizándose clínicamente por primera vez en 1887 por Von Mering, sin embargo, fueron los estudios de Brodie y Axelrod los que llevaron a su "redescubrimiento" y comercialización en los años 50 en los Estados Unidos como un

sustituto analgésico de la fenacetina, que fue retirado del mercado por su nefrotoxicidad. Desde entonces las preocupaciones infundadas sobre la seguridad del acetaminofén retrasaron su aceptación generalizada hasta la década de 1970. A partir de ese momento, este fármaco se convirtió en uno de los medicamentos más populares y utilizados en el mundo para el tratamiento del dolor y la fiebre, ocupando una posición única entre los analgésicos no opioides (Bertolini *et al.*, 2006).

El acetaminofén es un analgésico con efectos antipiréticos derivado del compuesto químico *para-amino-phenol*, que ha sido usado como uno de los principales tratamientos para el dolor agudo, incluido el postoperatorio, según la pirámide analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), ubicado en cada uno de los escalones (figura 7).

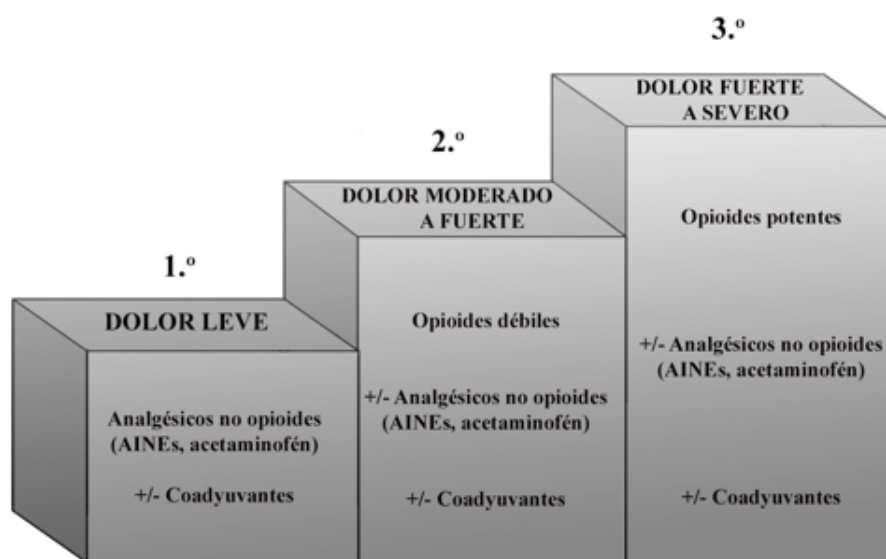


Figura 7. Utilización del acetaminofén en la escala analgésica de la OMS (Adaptado de Puebla, 2005; Bertolini *et al.*, 2006; Bebenista y Nowak, 2014).

Su acción farmacológica se debe a su interacción con la COX-3, lo cual a pesar de restarle las propiedades antiinflamatorias que la mayoría de los AINES poseen, le confiere la ventaja de evitar los efectos adversos sobre el sistema gastrointestinal que generan éstos, tales como irritación gástrica, ulceración e incluso insuficiencia renal (Woodward, 2009; Muñoz *et al.*, 2010; Thomer y King, 2019). El acetaminofén se considera ineficaz en el tratamiento del dolor intenso que surge del espasmo del músculo liso en las vísceras huecas, aunque una de sus principales ventajas es que no tiene efecto depresivo en la respiración (Bertolini *et al.*, 2006).

En anestesia veterinaria no se ha podido demostrar que el acetaminofén pueda reducir la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios (Chávez *et al.*, 2015; González-Blanco *et al.*, 2020). De hecho, la administración intravenosa de acetaminofén tampoco se ha podido asociar a una reducción en la duración de la estadía hospitalaria o a una disminución en el consumo de opioides perioperatorios, aunque en humanos sí se ha demostrado que favorece tasas más bajas de fibrilación auricular y una menor incidencia tanto de náuseas como de vómitos (Almoghrabi *et al.*, 2020).

2.3.1 Farmacodinamia del Acetaminofén

La acción analgésica y antipirética se debe a la inhibición de la COX-3 y de la síntesis de PGE₂ en el SNC (Chandrasekharan *et al.*, 2002; Monteiro y Steagall, 2019; González-Blanco *et al.*, 2020), sin embargo, a diferencia de los AINE su actividad antiinflamatoria aún se encuentra en discusión. El acetaminofén atraviesa la barrera hematoencefálica actuando en todos los niveles del arco nociceptivo: por ejemplo, a nivel periférico interviene en la transmisión del estímulo nocivo hacia la médula espinal, tálamo y finalmente a la corteza cerebral, inhibiendo la actividad de las COX. Este mecanismo se encuentra soportado científicamente por la primer hipótesis histórica que fue realizada por Flower y Vane (1972), quienes describieron la reducción en la síntesis de prostaglandinas en estos sitios. No obstante, la acción analgésica del acetaminofén no sólo se puede atribuir a la inhibición de la COX, aunque, este mecanismo es el mayoritariamente involucrado en los efectos antipiréticos que éste fármaco posee (Mallet *et al.*, 2017).

A nivel central los mecanismos involucrados en sus propiedades analgésicas se refieren a la inhibición de las vías descendentes serotoninérgicas (5-HT₃) en la corteza cerebral, hipotálamo, cuerpo estriado, hipocampo y tronco encefálico, donde se demostró que el tropisetron bloqueó el efecto analgésico del acetaminofén (Alloui *et al.*, 2002). Aunque posteriormente se informó que el efecto inhibitor del tropisetron no se encuentra mediado por el receptor 5-HT₃ porque otros antagonistas del mismo receptor como el granisetron y ondansetron no revirtieron el efecto antinociceptivo inducido por el acetaminofén, lo que sugiere la participación de un receptor espinal sensible al tropisetron que no es el receptor 5-HT₃. También se ha descrito que la función espinal de los subtipos de receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT₇ se encuentran involucradas en la acción del acetaminofén (Mallet *et al.*, 2008).

La activación indirecta de receptores cannabinoides CB1 es realizada por un profármaco del acetaminofén, que después de su desacetilación hepática a p-aminofenol es metabolizado en el cerebro por la enzima amida hidrolasa de ácidos grasos para formar un metabolito llamado AM404, el cual está involucrado en la inhibición de la recaptación de anandamida (Högestätt *et al.*, 2005; Bertolini *et al.*, 2006; Ashton, 2008; Klinger-Gratz *et al.*, 2018). El AM404 también es un inhibidor del receptor de capsaicina TRPV1, por lo que el acetaminofén podría utilizar esta vía para mediar sus efectos analgésicos. Aunado a esto, los compuestos relacionados a la anandamida y el 2-araquidonilglicerol como el acetaminofén, también pueden interactuar con los canales de calcio tipo T, especialmente el subtipo Cav3.2, por lo que estos dos mecanismos en conjunto explicarían su participación en los efectos antinociceptivos (Mallet *et al.*, 2017; Klinger-Gratz *et al.*, 2018).

Entre otros mecanismos de acción que se han descrito, se encuentran la inhibición de las vías del óxido nítrico (NO) (Bujalska, 2004) mediante la sustancia P o el N-metil-D-aspartato (NMDA), la interacción con los sistemas opioidérgicos (Smith, 2009) y el aumento en la secreción hipofisiaria de endorfinas (Bebenista y Nowak, 2014; Papich, 2016; Monteiro y Steagall, 2019). Por sus diversos mecanismos de acción, el acetaminofén se ha reclasificado como un AINE atípico o como un AINE no opioide, que en recientes décadas se ha postulado que puede combinarse con analgésicos de eficacia probada, tales como la hidrocodona, codeína, morfina o fentanil, como una estrategia destinada a lograr uno o más objetivos terapéuticos, entre ellos mejorar la eficacia sin aumentar los efectos adversos (Remy *et al.*, 2005; Benítez *et al.*, 2015; Kukanich, 2016; Arenillas *et al.*, 2019; Budsberg *et al.*, 2020) o como parte de la analgesia multimodal en protocolos de anestesia libre de opioides, donde se ha llegado a administrar conjuntamente con carprofén (White *et al.*, 2017). Debido a que su sitio de acción es a nivel central, ha presentado pocos efectos adversos sobre la mucosa gastrointestinal, plaquetas y riñones, por lo cual es administrado en pacientes con úlceras gástricas cuando otros AINES se contraindican (Bebenista y Nowak, 2014). Principalmente en humanos, el acetaminofén se ha combinado con otros AINES produciendo un efecto analgésico supra-aditivo o sinérgico, pero para que éstos sean efectivos en el tratamiento clínico del dolor y que en su caso el índice potencial de efectos adversos sea de menor incidencia, las dosis de ambos fármacos debe reducirse (Miranda *et al.*, 2006).

Los efectos antiinflamatorios de este fármaco han sido discutidos en un ensayo cruzado controlado con placebo en perros que se sometieron a cirugía del tercer metacarpo de la extremidad torácica. En este estudio, una dosis diaria de 1,5 g de acetaminofén (500 mg cada 8 horas) moduló la reacción de inflamación aguda postoperatoria en estos animales sin dar lugar a ningún signo clínico de efectos adversos, lo cual reveló que este fármaco puede prevenir algunas secuelas quirúrgicas postoperatorias o postraumáticas en perros (Mburu *et al.*, 1988).

Entre otras acciones que se han descrito para el acetaminofén se encuentran los efectos antiarrítmicos en el miocardio de los perros, ya que este fármaco reduce la actividad de la mieloperoxidasa, que a su vez disminuye significativamente la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los macrófagos. Estos efectos cardioprotectores descritos en perros, incluyen la reducción del tamaño del infarto, el cual es un mecanismo mediado por la catalasa / superóxido dismutasa (Spiler *et al.*, 2005; Merrill *et al.*, 2007).

2.3.2 Farmacocinética del Acetaminofén

El acetaminofén se encuentra comúnmente disponible en formulaciones intravenosas, orales y en supositorios, no obstante, éstas últimas no han mostrado eficacia clínica en los perros, ya sea que se trate de pacientes sanos u hospitalizados, donde sus concentraciones plasmáticas han sido bajas en comparación con su uso clínico (Sikina *et al.*, 2018). En cuanto a sus características farmacocinéticas, las dosis terapéuticas de acetaminofén en perros son de 10-15 mg kg⁻¹ cada 8-12 horas vía oral o intravenosa (Berry, 2015), las cuales generan en promedio una biodisponibilidad absoluta de 44.5–90% específicamente en el perro (Neirinckx *et al.*, 2010). Estudios realizados en perros labrador retriever describen que la biodisponibilidad por vía oral no es afectada por efecto de alimentación o ayuno de 12 h (Sartini *et al.*, 2021). Pese a que, por la vía oral es rápidamente absorbido desde el tracto gastrointestinal, su concentración plasmática pico se alcanza alrededor de los 30-60 minutos, con una vida media de 0.6-3 horas (Alwood, 2009; Hodgman y Garrard, 2012; Thomer y King, 2019).

Aproximadamente el 85% del fármaco es metabolizado en el hígado por glucuronidación y sulfatación (metabolismo de primer paso), excretando sus conjugados por medio de la bilis y orina; mientras que una cantidad muy pequeña (5%) es excretada sin cambios. El 10% restante

del fármaco se biotransforma vía citocromo p450, el cual a pesar de representar una cantidad pequeña de biotransformación, tiene especial importancia ya que el producto de esta vía metabólica es el N-acetil-benzoquinoneimina (NAPQI), considerado como el metabolito activo responsable de la hepatotoxicidad del acetaminofén (Kukanich, 2016). Bajo condiciones normales, el NAPQI se conjuga con el glutatión para convertirse en un metabolito no tóxico; sin embargo, debido a que es limitada la cantidad de acetaminofén que puede ser metabolizada por glucuronidación y sulfatación, dosis elevadas del fármaco (se reportan a dosis de 75-100 mg kg⁻¹ o incluso a dosis más bajas que ésta pero con periodo de exposición prolongado) obligan a que la cantidad biotransformada por el citocromo p450 se incremente y con ello se eleve la producción y concentración de NAPQI no conjugado por una supresión de la síntesis de glutatión o deficiencia del mismo propias por las altas cantidades de fármaco en sangre (Figura 8) (Alwood, 2009; Hodgman y Garrard, 2012; Sellon, 2013; Ramsey, 2017).

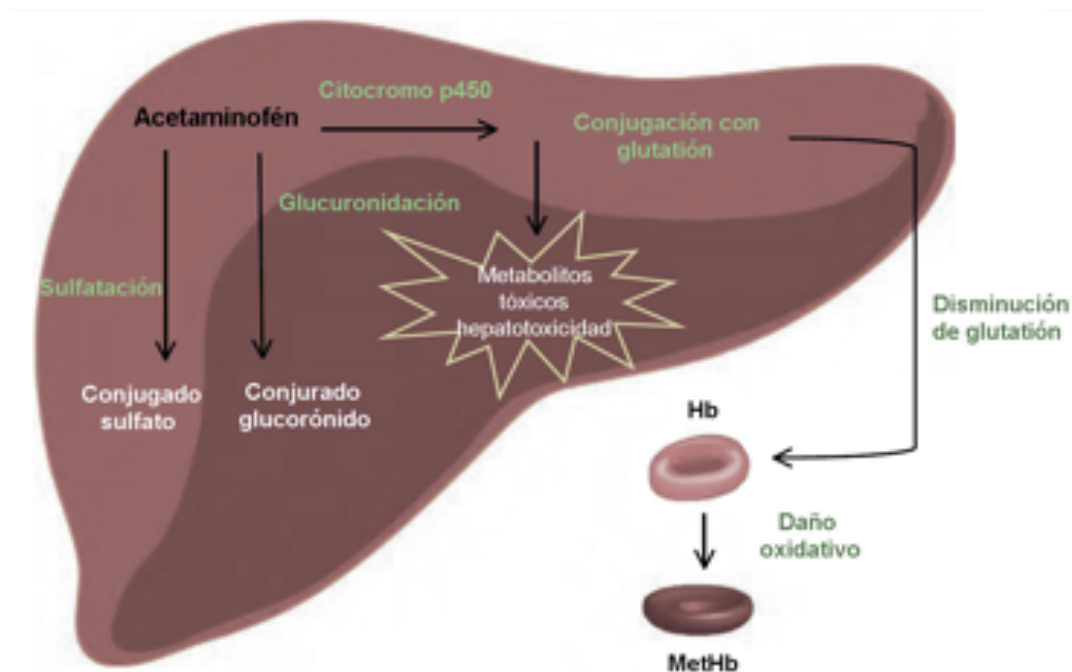


Figura 8. Biotransformación hepática del acetaminofén y su mecanismo de toxicidad. Hb: hemoglobina; MetHb: metahemoglobina (Adaptado de Thomer y King, 2019).

Por el efecto de metabolismo de primer paso, autores como Neirinckx *et al.*, (2010) describen que después de la hidrólisis de los metabolitos por la β -glucuronidasa/sulfatasa, la biodisponibilidad aparente aumenta significativamente a 100.5% y que en su caso, el aclaramiento plasmático es en promedio de 1.74 ± 0.48 L/h kg; el volumen de distribución (Vd)

es de 0.92 ± 0.11 L/kg; presentando un tiempo medio de eliminación de 0.37 ± 0.08 h para la vía intravenosa y 0.38 ± 0.09 h para la vía oral. Por otra parte, el tiempo (T_{max}) en que tarda en alcanzar sus concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) en el perro es de 0.25 ± 0.17 h, con una C_{max} de 3.08 ± 0.78 mcg/ml para la vía oral que son parámetros similares a lo documentado por la vía intravenosa. Al menos con la dosis mínima de 10 mg/kg, el $AUC_{0-\infty}$ por vía intravenosa y oral es de 6.10 ± 1.57 y de 2.68 ± 1.10 mcg h/ml respectivamente.

Con una dosis de 20 mg/kg (considerada por algunos como terapéutica) en la raza Beagle se ha descrito un aclaramiento plasmático de 1.62 L/h kg; V_d en el compartimento central de 0.89 L/kg; presentando un tiempo medio de distribución de 0.35 h y un tiempo medio de eliminación de 2.86 h; el C_{max} de 22.20 mcg/ml; el $AUC_{0-\infty}$ de 12.36 mcg h/ml, con una fracción unida en plasma a proteínas de 11.38%; mientras que en la raza galgo español esta fracción fue de 18.39% (Serrano-Rodríguez *et al.*, 2019). Recientemente, Sartini *et al.*, (2021) utilizando un modelo no compartimental, reportan que el aclaramiento, volumen estacionario y vida media del acetaminofén oral en perros labrador retriever fueron 0.42 L/Kg, 0.87 L/Kg y 1.35 h, respectivamente, concluyendo también que no existe diferencia significativa con respecto a la C_{max} y T_{max} por esta vía de administración, por lo que es evidente que pueden existir diferencias en los parámetros farmacocinéticos incluso por raza. En lo que respecta al uso de acetaminofén durante la anestesia, Granados *et al.*, (2021) describe que los parámetros farmacocinéticos IV de este analgésico no son alterados por efecto del mantenimiento anestésico con isoflurano en perros Beagle. Reportando que en un modelo bicompartimental no se encontraron diferencias significativas para los valores de volumen de distribución 1,41 (0,94-3,65) y 1,72 (0,89-2,60) L/Kg; valores de aclaramiento 1,52 (0,71-2,30) y 1,60 (0,91-1,78) L/Kg/h; valores de semivida de eliminación terminal 2,45 (1,45-8,71) y 3,57 (1,96-6,35) h entre perros conscientes y anestesiados, respectivamente.

2.3.3 Toxicosis y mecanismos de lesión del Acetaminofén

La toxicosis por acetaminofén se observa en perros cuando se usa una dosis superior a 100 mg kg^{-1} ; mientras que en los gatos, una dosis terapéutica de este fármaco puede provocar toxicidad debido a la deficiencia de glucoronil-transferasa (Savides *et al.*, 1984). Cuando las cantidades de glutatión se encuentran por debajo del 70% de niveles normales como consecuencia de la

producción aumentada de NAPQI, éste se une a proteínas enzimáticas, estructurales y reguladoras, interrumpiendo con la función normal de las células hepáticas, ocasionando peroxidación lipídica de la membrana celular, desbalance en la homeostasis del calcio, lesión tisular, apoptosis y necrosis hepática centrolobulillar. Adicionalmente, la misma disminución del glutatión por dosis elevadas de acetaminofén hace que las células rojas de la sangre se vuelvan susceptibles a daños por estrés oxidativo, contribuyendo a la pérdida de función de la mitocondria, agotamiento de ADP, creación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y a la metahemoglobinemia, aunque también puede ocurrir daño en los riñones, SNC y tracto gastrointestinal (cuadro 2) (Alwood, 2009; Sellon, 2013; Thormer y King, 2019).

Cuadro 2. Mecanismos de lesión inducidos por el acetaminofén (Tomado de Alwood, 2009).

Órgano o sistema	Mecanismo de lesión	Características de la lesión
Hepático	Unión de NAPQI a los grupos sulfhidrido de los hepatocitos	Muerte de hepatocitos y necrosis centrolobulillar por unión de NAPQI a proteínas de membrana y a la capa bilipídica de los hepatocitos. La necrosis es central debido a que en esa zona se encuentran altas concentraciones de citocromo p450
Hematológico	NAPQI genera oxidación de la membrana del eritrocito y de la molécula de hemoglobina	Metahemoglobinemia, cuerpos de Heinz y anemia hemolítica.
Renal	No es común, sin embargo su toxicidad se relaciona a la presencia del citocromo p450 en el túbulo proximal	Necrosis aguda tubular o lesiones debidas a un síndrome hepatorenal
SNC	El mecanismo no está bien descrito	Encefalopatía hepática, lesión neurológica primaria es poco común
Gastrointestinal	Secundario a la hepatotoxicidad	Gastritis, ulceraciones y necrosis gástrica

Otros factores a considerar en la intoxicación por acetaminofén es el consumo accidental o tratamientos inadecuados administrados por los dueños de mascotas. Entre los efectos tóxicos

más comunes se encuentran la anorexia, ictericia, hemoglobinuria, metahemoglobinemia, depresión, letargo, vómitos y cólico, con cianosis, disnea, formación del cuerpo de Heinz e incluso anemia hemolítica que ocurre con menos frecuencia en perros, no así en gatos (Hjelle y Grauer, 1986; Jones *et al.*, 1992; Saravanan *et al.*, 2021). En circunstancias extremas, puede ocurrir edema facial o de extremidades, seguido de coma y cambios bioquímicos, entre los que se incluyen la hiperglucemia, hipoproteinemia y aumento de la bilirrubinemia total, creatinina sérica, fosfatasa alcalina sérica (ALP) y alanina amino transaminasa (ALT). Todos estos hallazgos pueden ocurrir conjuntamente con la necrosis tubular proximal, donde la insuficiencia renal puede coexistir con la insuficiencia hepática 2-3 días después del inicio de la toxicosis (Schlesinger, 1995; Oros *et al.*, 2007; Saravanan *et al.*, 2021).

Cuando se realiza examen ecográfico durante la toxicosis en el perro, se observa hiperecogenicidad del parénquima hepático y corteza renal al tercer día de la sobredosis, con desaparición de las paredes de la vena porta ecogénica. Estos hallazgos son congruentes cuando se examinan citológicamente varios órganos después de la administración de acetaminofén en sobredosis, donde a menudo son evidentes la hiperplasia del tejido esplénico, la vacuolización y la degeneración de las células epiteliales tubulares renales, así como los múltiples grados de hipocelularidad de la médula ósea (Salem *et al.*, 2010). Sin embargo, a pesar de todas estas vicisitudes existe evidencia científica significativa de que el acetaminofén es seguro cuando se prescribe a una dosis terapéutica y durante un período de tiempo limitado en perros (Woodward, 2009; White *et al.*, 2017; Monteiro y Steagall, 2019; Serrano-Rodríguez *et al.*, 2019).

2.4 Monitorización del dolor e importancia de su reconocimiento clínico mediante observación conductual estructurada

Los avances en la evaluación y monitorización del dolor perioperatorio, han contribuido a un cambio en la priorización de la analgesia no sólo en animales de compañía, sino también en los de granja y de laboratorio; promoviendo una mejor prescripción y un uso racional de los analgésicos (Roughan y Flecknell, 2001; McKune *et al.*, 2015). La monitorización perioperatoria de la nocicepción sigue siendo un objetivo importante, ya que permite el control de la respuesta inconsciente al daño tisular, expresada por cambios autonómicos, metabólicos y hormonales que siguen a una lesión o trauma (estrés anestésico-quirúrgico), más allá de

simplemente reconocer y disminuir los cambios hemodinámicos (Desborough, 2000; Umamaheswaran *et al.*, 2018; Ledowski, 2019). De hecho, cualquier procedimiento anestésico tiene la capacidad de modificar una respuesta fisiológica a la cirugía, ya que además de generar hipnosis puede modificar o afectar las funciones orgánicas, incluidas las cardiovasculares, respiratorias, digestivas y neuroendocrinas, así como el endotelio vascular durante la integración y modulación de la respuesta metabólica a una lesión (Yuki *et al.*, 2017; Hernández *et al.*, 2021) y, en opinión de algunos autores, también es capaz de modificar la homeostasis inmunológica, ya que los sistemas endocrino, nervioso e inmunológico están fisiológicamente integrados (Nenadović *et al.*, 2017; Skovira *et al.*, 2017).

En la práctica médica, el veterinario debe incluir el alivio del dolor en sus pacientes por motivos éticos, humanitarios y de bienestar animal (Holton *et al.*, 2001), por lo que debe realizar el diagnóstico y tratamiento correcto de las condiciones del dolor, a través del reconocimiento del mismo (Bateson, 1991; Hernández *et al.*, 2019). La evaluación de los pacientes se realiza por medio de escalas mediante la cuantificación objetiva y precisa de parámetros fisiológicos y cambios conductuales para medir la severidad del dolor (Holton *et al.*, 1998; Morton *et al.*, 2005; De Grauw y Van Loon, 2016; Reid *et al.*, 2018). Es importante que durante la evaluación del dolor en veterinaria se considere que quienes participan como evaluadores, son los responsables de cuantificar esta sensación dolorosa a través de escalas, donde la percepción en la capacidad nociceptiva es una experiencia personal única que es difícil de evaluar en pacientes no verbales (Carolyn *et al.*, 2005; Morton *et al.*, 2005; Reid *et al.*, 2018). Investigadores como Hugonnard *et al.*, (2004) plantearon como posibles factores que afectan el reconocimiento, la falta de destreza o experiencia al observar cambios en la actitud de los animales, así como la insuficiente determinación de respuestas a la palpación y apetito; concluyendo que la evaluación nociceptiva del dolor es afectada por factores como la edad, sexo, habilidad clínica y la experiencia personal en el tipo de procedimiento realizado.

Con la finalidad de unificar los criterios para la medición del dolor, se han desarrollado diferentes guías dedicadas a su reconocimiento, ya sea evaluando el comportamiento (Holton *et al.*, 2001; Calvo *et al.*, 2014; Reid *et al.*, 2018; Hernández *et al.*, 2019), expresión facial (Dalla Costa *et al.*, 2014; Holden *et al.*, 2014; Evangelista *et al.*, 2019) o parámetros fisiológicos y mediadores bioquímicos (McCarthy *et al.*, 1993; Pritchett *et al.*, 2003); sin embargo, se ha

presentado el inconveniente de que estas guías no pueden ser las mismas en todos los animales, ya que los parámetros para su valoración difieren entre especies e incluso entre individuos (Epstein *et al.*, 2015).

Las puntuaciones de dolor obtenidas a partir de una escala deben ser confiables, sensibles y válidas para ser útiles, verificando o demostrando que el sistema mide lo que se supone que debe hacer, y nada más. Este proceso de validación se evalúa en base a tres aspectos: contenido (ya sea que un instrumento o una escala muestren todo el contenido importante y relevante), construcción (qué tan bien el instrumento o la escala realmente miden lo que debería estar midiendo) y criterio (si el instrumento o la escala esta de acuerdo y es comparable a otras medidas que ya han sido validadas) (Reid *et al.*, 2018). Por tanto, la medición clínica y objetiva del dolor en animales debe tener fundamento en la valoración de cambios conductuales, donde esta experiencia desagradable emocional y sensorial da lugar a cambios en la conducta que ofrecen indicadores de la presencia, localización y severidad del mismo (Reid *et al.*, 2007; De Grauw y Van Loon, 2016; Reid *et al.*, 2018).

Entre los cambios de conducta que se deben considerar en perros con dolor se encuentran la agresión, vocalización, falta de interacción social, alteraciones del sueño, inquietud y resistencia a desplazarse o a recostarse (Firth y Haldane, 1999; Wiseman-Orr, 2006). Aunque algunos individuos dependientes de la raza tienden a mostrar respuestas exageradas a estímulos nocivos o en su caso depresión, sumisión, expresión ansiosa, anorexia y lamido en la zona afectada. Si la intensidad de dolor es mayor se puede observar aumento de la producción de lágrima, toque constante en la zona afectada, deambulamiento y comportamiento de guardia, e incluso en casos de dolor severo hasta la automutilación (Landa, 2012; De Souza *et al.*, 2018). En perros también se ha identificado una postura del cuerpo característica ante el dolor abdominal agudo al levantar el tren posterior manteniendo la cabeza y los miembros anteriores en el piso, descrita como posición de rezo (Reid *et al.*, 2007; Essner *et al.*, 2017; Hernández *et al.*, 2019).

El dolor puede ser evaluado y reconocido no sólo por un componente fisiológico o conductual, sino que también por un aspecto emocional constituido de procesos cognitivos, situación que no es indiferente en animales (Merola *et al.*, 2014; Albuquerque *et al.*, 2016), que dan lugar a cambios en la expresión facial debido a estímulos perjudiciales correlacionados con los

disturbios de la conducta y parámetros fisiológicos (Holden *et al.*, 2014; Gleerup *et al.*, 2015). Por lo tanto, el estado emocional de un individuo es el resultado de la interacción entre la actividad fisiológica y la evaluación cognitiva de la situación (Galvan y Vonk, 2016), mientras que el estado mental refleja un bajo nivel de bienestar; producto de no lograr una adaptación al dolor (Hemswort *et al.*, 2015).

El dolor, además de producir respuestas somáticas (posturas anormales) puede originar alteraciones fisiológicas en los parámetros cardiorrespiratorios, denominados respuestas autonómicas (Epstein *et al.*, 2015; Otero *et al.*, 2015). Cuando los animales son sometidos a dolor agudo post-operatorio, algunos de los cambios fisiológicos que son tomados en cuenta ante la nocicepción son los reflejos de midriasis, tono mandibular y la posición del globo ocular, además de los parámetros: frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) y presión arterial media (PAM), que tienden a presentar cambios hacia el alza que pueden ser fácilmente reconocibles como cambios autonómicos en respuesta al dolor (Firth y Haldane, 1999; Morton *et al.*, 2005). Así, un incremento en el tono simpático del 20% en los valores medidos a partir del parámetro basal y no de los valores de referencia en FC, FR y PAM suele asociarse a dolor leve a moderado, mientras que un incremento del 50% se interpreta como dolor severo, donde el paciente requiere de una terapia de analgesia de rescate (Saritas *et al.*, 2015).

En resumen, el médico evaluador debe ser cuidadoso de que estos parámetros no se vean afectados por factores como el miedo y el estrés, con la finalidad de que el reconocimiento del dolor se haga con objetividad (Cambridge *et al.*, 2000; De Souza *et al.*, 2018). Por consiguiente, ningún parámetro fisiológico aislado es fiable para valorar el dolor con precisión (Reid *et al.*, 2018) aunque algunos autores recomienden tomarlos como base para el reconocimiento de signos dolorosos (Hellyer *et al.*, 2007; Robertson *et al.*, 2018); sin embargo, estas variaciones no suelen ser tan manifiestas en animales que padecen dolor crónico (McKune *et al.*, 2015).

2.4.1 Monitorización de la nocicepción intraoperatoria y la respuesta neuroendócrina asociada a dolor

La activación del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), por respuesta del sistema nervioso simpático (SNSi); produce un aumento de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el

cortisol. Por consiguiente, cada vez que un organismo percibe una amenaza a través de su SNC, puede desarrollar una respuesta de defensa que implique cambios en su comportamiento y en los SNA, inmunológico y neuroendocrino, para mantener su homeostasis (Trevisi y Bertoni, 2009; Romero *et al.*, 2011; Hernández *et al.*, 2021). La exposición prolongada a los factores estresantes genera respuestas dañinas, que incluyen un aumento en la percepción del dolor, un mayor tiempo de recuperación posquirúrgica e incluso sepsis o retrasos en la curación (Horta *et al.*, 2015). En los estímulos nociceptivos asociados a trauma o estrés, hay un aumento en la presión arterial y la FC que se consideran un reflejo de la actividad de SNSi (Desborough, 2000; Höglund *et al.*, 2015; Skovira *et al.*, 2017). Esta actividad se evaluó durante la ovariectomía electiva en perras, donde se observó que la presión arterial y la FC aumentan en puntos de mayor estímulo dañino, determinando que en el momento de la incisión y al realizar el manejo del pedículo ovárico derecho se acentúan estas respuestas simpáticas (Höglund *et al.*, 2014).

Otro mecanismo descrito durante el estrés quirúrgico es la neurosecreción de vasopresina (Thrasher *et al.*, 2000), que se altera por las elevaciones de los corticosteroides suprarrenales, por lo que su presencia determina efectos mayores y más prolongados de éstos últimos. La vasopresina tiene abundantes receptores denominados V1a que se encuentran en tejidos periféricos como el músculo liso vascular y el hígado (Koshimizu *et al.*, 2012). En consecuencia, este neuropéptido promueve la retención de agua y produce orina más concentrada debido a la acción directa sobre el riñón (Thrasher *et al.*, 2000). Del mismo modo y correlacionado al aumento de la activación simpática e hipovolemia aferente, en el riñón también ocurre la estimulación de las células yuxtaglomerulares como una respuesta al trauma quirúrgico con lo cual se genera la secreción de renina, lo que conduce a la producción de angiotensina II que posteriormente conduce a la secreción de aldosterona desde la corteza suprarrenal; siendo una hormona importante para la reabsorción de Na^{++} y agua en los túbulos distales que permite la regulación de la presión arterial (Fuentes *et al.*, 2014).

Durante el evento quirúrgico también hay una disminución en la presión de oxígeno en la sangre (SaO_2 y SpO_2), que se hace más evidente cuando el paciente no está preoxygenado, lo que disminuye el metabolismo oxidativo y favorece una glucólisis anaeróbica. En perros y gatos se han investigado los niveles del lactato (biomolécula producida del metabolismo celular), que

tradicionalmente se ha utilizado como un parámetro para determinar la severidad del daño a tejidos en un traumatismo o enfermedad metabólica severa que comprometa la garantía de perfusión sanguínea a tejidos, siendo un parámetro usado en el pronóstico. Este indicador se ha asociado con el dolor, ya que su elevación en algunos casos, puede ser dependiente de la producción de catecolaminas (Pang y Boisen, 2007; Sarah *et al.*, 2008; Bakker *et al.*, 2013). La acumulación progresiva de ácido láctico, conjuntamente con el desarrollo de acidemia láctica, causa daño intracelular y muerte, sin embargo, durante el período postoperatorio, la existencia de un flujo bajo, conduce a hipoperfusión e hipoxia que se hace más evidente, por lo que el dolor persistente producirá elevación de lactato, acidosis metabólica y aumento de ácidos grasos libres (Osorio *et al.*, 2016).

En la respuesta neuroendocrina al estímulo quirúrgico, además del lactato, también participan mediadores químicos como GH, TSH, tiroxina, triyodotironina, FSH, LH, catecolaminas e insulina (Bakker *et al.*, 2013; Herman *et al.*, 2016; Osorio *et al.*, 2016; Skovira *et al.*, 2017). En la respuesta inmunológica destacan la secreción de IL-1, IL-6, TNF- α , PGE2 y corticosteroides endógenos (Bown *et al.*, 2001; Wesseldijk *et al.*, 2008). Entre otros indicadores que han sido descritos para medir el dolor se encuentran las concentraciones plasmáticas hormonales y medición de mediadores químicos, tales como el cortisol, β -endorfina y catecolaminas, quienes en diversas publicaciones han sido tomados como indicadores indirectos del dolor o severidad de la inflamación (Fox *et al.*, 1994). A este respecto, existen discrepancias documentadas por Gutiérrez-Bautista (2017) al obtener correlaciones leves entre los indicadores de conducta y las elevaciones en los niveles plasmáticos de dichas hormonas. Esta situación fue semejante a lo evaluado por De Grauw y Van Loon (2016) quienes observaron que las mediciones endocrinas son el reflejo a respuestas de estrés que no pueden ser atribuidas directamente al dolor y que la magnitud en los niveles endócrinos no son indicativos de la extensión o severidad del mismo, de ahí que no se deben utilizar como indicadores confiables para evaluar la nocicepción.

2.4.2 Monitorización y medición de biomarcadores objetivos de reacciones autonómicas asociadas a dolor perioperatorio

Una vez que la información nociceptiva llega al tronco encefálico, tálamo e hipotálamo, se produce la estimulación de los centros cardíaco, respiratorio y endocrino. Así pues, las

alteraciones en el sistema cardiovascular son una respuesta directa de la actividad simpática y la consiguiente liberación de catecolaminas, que en su caso participa en el desarrollo de hipertensión, taquicardia, aumento de la contractilidad miocárdica, aumento de la resistencia vascular sistémica y del gasto cardíaco, que en conjunto genera un aumento en la demanda y consumo de oxígeno por parte del miocardio (Pérez y Castañeda, 2012, Buckenmaier y Mahoney, 2015, Thomas y Lerche, 2017). La estimulación simpática igualmente origina cambios en el patrón respiratorio debido a la disfunción diafragmática y la contractura refleja de la musculatura toraco-abdominal, lo que limita la extensión de la cavidad torácica; entonces hay retención de secreciones y la consiguiente aparición de infecciones respiratorias. En primera instancia, se produce hiperventilación, que resulta en hipoventilación, lo que genera hipoxemia e hipercapnia, junto con taquipnea y sibilancias. La hipoventilación, agregada a la demanda de oxígeno inducida por las catecolaminas, favorece aún más un estado de acidosis respiratoria (Martínez y Torres, 2000, Mathews *et al.*, 2014).

Considerando estos antecedentes, la monitorización perioperatoria del dolor con un solo parámetro resulta complicada e insuficiente. Ejemplo de ello es la evaluación de las reacciones autonómicas donde la estabilidad hemodinámica a menudo se define por una falta de variación del 20% ya sea por debajo o por encima de la frecuencia cardíaca de referencia o presión arterial (Morton *et al.*, 2005; Guignard, 2006; Tallant *et al.*, 2016). Estos cambios, si bien han coadyuvado a la identificación del dolor como signos de nocicepción o analgesia insuficiente, no son específicos para determinar por sí solos la intensidad o magnitud del mismo durante la anestesia general (Stafford y Mellor, 2007; Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). En consecuencia, cuando el paciente está bajo anestesia general o sedación, a pesar de que el organismo reconoce el dolor, estas respuestas no pueden apreciarse claramente, dificultando su valoración y generando múltiples alteraciones fisiológicas que se hacen evidentes cuando no es tratado a tiempo y que incluso pueden persistir durante el postoperatorio, elevando la morbilidad y la probabilidad de presentar fenómenos de sensibilización tanto periférica como central (Reid *et al.*, 2013; Levionnois, 2015).

Una de las grandes paradojas de la analgesia es que, por su propia naturaleza, no puede predecirse debido a la interacción perpetua entre las variaciones en el grado de estimulación y la profundidad anestésica del paciente, por lo que las técnicas de monitorización autónoma con

características multimodales (procesamiento e integración de señales) son la base del monitoreo futuro. En su caso, lo que se pretende es que los monitores de nocicepción puedan integrarse en sistemas de circuito cerrado para la administración de analgésicos, y que la identificación de pacientes con mayor probabilidad de dolor postoperatorio severo pueda permitir una analgesia preventiva más específica (Ledowski, 2019).

Dicha tecnología podría ser de gran beneficio en diversos entornos, como las unidades de cuidados intensivos (UCI) donde la cuantificación de la nocicepción en sujetos inconscientes es extremadamente difícil. En tales situaciones, la respuesta más frecuentemente utilizada al estrés quirúrgico es un aumento en la actividad simpática o la disminución correspondiente en el tono parasimpático (Ledowski *et al.*, 2013). Esto, por supuesto, supone que la nocicepción desencadenará un cambio en el equilibrio simpático-vagal hacia un mayor tono simpático que también puede influir en la variabilidad del ritmo cardiaco (VRC) (Ledowski *et al.*, 2005), conductancia de la piel (Ledowski, 2009), pupilometría (Kantor *et al.*, 2014), patrones electroencefalográficos y electromiográficos (Jensen *et al.*, 2014), así como en el umbral de los reflejos periféricos (Jakuscheit *et al.*, 2017) y los índices pleth quirúrgico [SPI] y qNOX (Martini *et al.*, 2015), que resultan ser cambios más objetivos en la valoración del dolor que la simple observación de la reactividad hemodinámica (Guignard, 2006).

En general, las técnicas o marcadores objetivos que permiten evaluar la nocicepción se engloban en la siguiente clasificación:

1. Cambios en el SNA

a) Variabilidad de la Frecuencia o Ritmo Cardiaco (VRC)

- Transformada de Fourier en tiempo real (Ondas de radiofrecuencia de LF y HF) (Pichon *et al.*, 2004; Sztajzel, 2004; Germano *et al.*, 2016).
- Índice de Analgesia Nocicepción (ANI) (Ledowski *et al.*, 2013; De Jonckheere *et al.*, 2015; Avez-Couturier *et al.*, 2016; Boselli *et al.*, 2016; Abdullayev *et al.*, 2019).
- Actividad del Tono Parasimpático (PTA) (Mansour *et al.*, 2017; Leitão *et al.*, 2019; Aguado *et al.*, 2020; Mansour *et al.*, 2020).
- Coherencia cardio-respiratoria (Silvestre *et al.*, 2005; Brouse *et al.*, 2011; Brouse *et al.*, 2012).

- b) Cambios en la presión arterial y frecuencia cardiaca
 - Índice de la profundidad de la analgesia cardiovascular (CARDEAN) (Martínez *et al.*, 2010; De Jonckheere *et al.*, 2015; Papaioannou *et al.*, 2016).
- c) Ciclos cardiacos a nivel periférico
 - Índice de pletismografía quirúrgica (SPI) (Bonhomme *et al.*, 2011; Abad *et al.*, 2017; Absalom y Mason, 2017).
- d) Actividad electrodérmica
 - Número de fluctuaciones de la conductancia de piel (Ledowski *et al.*, 2009; Abad *et al.*, 2017; Absalom y Mason, 2017).
- e) Reflejo pupilar
 - Pupíloimetría (Guignard, 2006; Aslanidis, 2015; Constant y Sabourdin, 2015).
- f) Termorregulación
 - Cámara termográfica o termografía infrarroja (Travain *et al.*, 2015; Küls *et al.*, 2017; Rodríguez, 2018; Casas-Alvarado *et al.*, 2020; Mota-Rojas *et al.*, 2021).

2. Biopotenciales

- a) Reflejo polisináptico de retirada
 - Reflejo nociceptivo de flexión (NFR) (Skljarevski y Ramadan, 2002; Rhudy y France, 2007; Rhudy y France, 2011).
- b) Señalización neuronal
 - Potenciales evocados (Cowen *et al.*, 2015; Hansen *et al.*, 2015).
- c) Electroencefalografía y electromiografía
 - Electroencefalograma (EEG) (Constant y Sabourdin, 2015; Rojas-Líbano *et al.*, 2015; Absalom y Mason, 2017).
 - Magnetoencefalografía (MEG) (Ray *et al.*, 2007; Absalom y Mason, 2017).
 - Índice biespectral (BIS) (Avidan *et al.*, 2008; Coleman *et al.*, 2015; Puente *et al.*, 2016).
 - Entropía espectral (Takamatsu *et al.*, 2006; Escontrela *et al.*, 2015; Kang, 2015).
 - Índice de variabilidad compuesto (Sahinovic *et al.*, 2014; Gurumeta *et al.*, 2017).

3. Neuroimagen

a) Actividad celular cerebral

- Tomografía por emisión de positrones (PET) (Coronel *et al.*, 2007; Cowen *et al.*, 2015; Handwerker y Arendt-Nielson, 2015).
- Resonancia magnética dependiente del nivel de oxigenación sanguínea (BOLD fMRI) (Deus, 2009; Cowen *et al.*, 2015).
- Resonancia magnética de perfusión de etiquetado del espín arterial (Tracey y Johns, 2010; Lorca, 2016).
- Espectroscopía infrarroja (Aparicio y Bernaola, 2009; Ranger *et al.*, 2013; Compton *et al.*, 2016).
- Estimulación magnética transcraneal (Guignard, 2006).

4. Biomarcadores

a) Cambios hormonales y metabólicos generados por el estrés

- Ensayos (Yardeni *et al.*, 2007; Cowen *et al.*, 2015).

b) Concentración del fármaco en el sitio efector

- Índice de respuesta a estímulos nocivos (NSRI) (Luginbühl *et al.*, 2010; Hannivoort *et al.*, 2016).

c) Analitos bioquímicos

- Niveles de lípidos en suero (Krikava *et al.*, 2004).

d) Mediadores inflamatorios

- Inmunoensayos (Burke *et al.*, 2002; Eblen, 2005).

Como puede observarse, el desarrollo de dispositivos basados en la función cerebral y en respuestas autónomas que evalúan este equilibrio del SNA entre el SNSi y sistema nervioso parasimpático (SNPa) han cobrado especial interés (Murrell y Johnson, 2006; Kang, 2015), debido a que una de las primeras respuestas del organismo ante el estrés quirúrgico o nocicepción, es un incremento en la actividad simpática con su correspondiente disminución en el tono parasimpático (Mansour *et al.*, 2015; Ledowski, 2019; Aguado *et al.*, 2020).

2.4.3 Índice de la actividad del tono parasimpático (PTA)

El tratamiento y evaluación del dolor perioperatorio es una de las prioridades de la medicina veterinaria; sin embargo, en las últimas décadas se hizo necesario contar con otros métodos de monitorización específicos en pacientes anestesiados que evalúen si el animal está sintiendo

dolor, ya que éste modifica el balance del SNA y conlleva a la activación simpática (Charier *et al.*, 2019; Leitão *et al.*, 2019). En lo referente a estímulos quirúrgicos, el objetivo principal es mantener una adecuada analgesia perioperatoria ya que, de no ser así, se puede conducir a riesgos en la recuperación de los animales (Haskins, 1992; Rodgers *et al.*, 2000; Kehlet *et al.*, 2006), debido a ello, se han desarrollado equipos especializados y protocolos para medir el dolor en estas condiciones (Bleijenberg *et al.*, 2011; Boselli *et al.*, 2016), tal es el caso del índice de la actividad parasimpática (PTA) (Mansour *et al.*, 2017).

El índice PTA se obtiene a partir de un monitor (PhysioDoloris® ; Mdoloris Medical Systems, Lille, France) que evalúa de manera no invasiva el balance analgesia/nocicepción en animales anestesiados mediante el análisis de la VRC por medio del electrocardiograma (ECG), valorando el tono simpático y parasimpático del SNA, ya que el dolor ejerce un impacto sobre éste reduciendo la actividad parasimpática y traducándose en una disminución de la VRC. De la misma manera, se relaciona con los cambios hemodinámicos intraquirúrgicos que puedan presentar los pacientes, ya que los mecanismos fisiológicos relacionados al dolor y su prevención se localizan a diferentes niveles subcorticales y dependen del equilibrio simpático-vagal (Pedrosa *et al.*, 2015; Broucqsault-Dédrie *et al.*, 2016; Mansour *et al.*, 2017).

Esta herramienta proviene de una adaptación del Índice de Analgesia Nocicepción (ANI), el cual es usado en medicina humana para monitorizar la analgesia y dolor intraoperatorio de pacientes. Tanto el PTA como el ANI son índices que han demostrado mantener una estrecha relación entre los cambios del SNA y la nocicepción o la reactividad hemodinámica, permitiendo reconocer, prevenir y con ello evitar alteraciones neurofisiológicas y la aparición del dolor agudo postoperatorio por predominio de tono simpático (Koenig *et al.*, 2014; Martínez, 2017; Vats *et al.*, 2020).

El monitor PTA utiliza un sistema con clips de cocodrilo aplanados (figura 9) unidos a la piel, los clips se humedecen con gel (electro conductible) o alcohol para mantener el contacto eléctrico; éstos se colocan en el brazo derecho (rojo) y el izquierdo (amarillo) ubicados al nivel del olécranon respectivamente, sobre el aspecto caudal de la extremidad. El tercer electrodo se posiciona en la pierna derecha (negro) colocado sobre los ligamentos patelares en el aspecto craneal de la extremidad pélvica derecha (Mansour *et al.*, 2017).

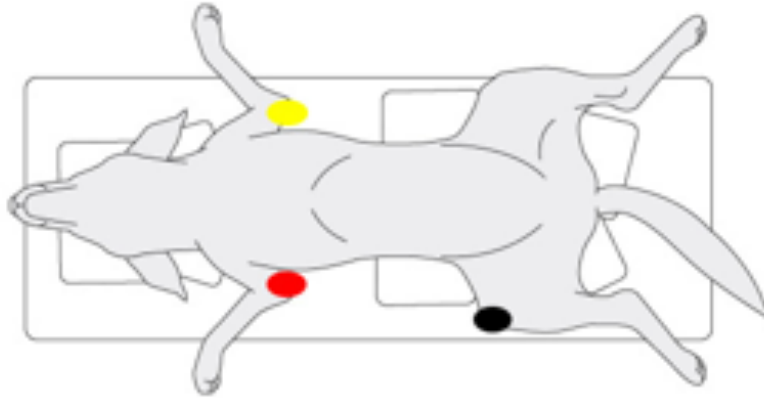


Figura 9. Derivación y posicionamiento de electrodos del monitor PTA (PhysioDoloris® ; Mdoloris Medical Systems, Lille, France)

En una escala del 0 al 100, el índice PTA otorga un valor que corresponde al nivel de actividad del SNPa (Martínez, 2017). En un ciclo respiratorio existe una variabilidad de la frecuencia cardíaca debido a la distensión alveolar que, a través del núcleo del tracto solitario del bulbo raquídeo, llega hasta el nodo sinusal en el corazón. Esa variabilidad cardíaca refleja la actividad del SNA (figura 10), ya que aumenta si predomina el tono parasimpático, y disminuye en el caso de predominar el simpático. Este fenómeno fisiológico se conoce como arritmia sinusal respiratoria (Ledowski, 2019). Por lo tanto, mientras más alto sea el valor del índice PTA se considera que el paciente está en un estado de confort con nula o poca nocicepción (Julien-Marsollier *et al.*, 2018), considerándose en un rango de 50 a 70 en el caso de perros (Mansour *et al.*, 2015).



Figura 10. Arritmia sinusal respiratoria en inspiración y espiración (Adaptado de Boselli *et al.*, 2015).

La manera en la que se obtiene este índice es registrando un ECG continuo, detectando ondas R, calculando el intervalo entre ondas (RR) y mostrando un valor promedio de una lectura hecha cada 4 minutos, evaluando tres tipos de ondas según la etiología de la variación (Boselli *et al.*,

2016; Broucqsault-Dédrie *et al.*, 2016): ondas de alta frecuencia (HF) (0.15-0.5Hz), manifiesto de actividad del tono parasimpático; ondas de baja frecuencia (LF) (0.004-0.15Hz), moduladas por SNSi y SNPa; y de muy baja frecuencia (VLF) (0.004-0.04Hz), relacionadas a termorregulación y sistema endócrino (cuadro 3) (Manzo *et al.*, 2009; De Jonckheere *et al.*, 2015).

El monitor analiza el área debajo de la curva del componente de HF, variable que, como se mencionó, se relaciona exclusivamente con la respuesta parasimpática y representa la influencia de los movimientos respiratorios sobre la frecuencia cardiaca (FC), denominado arritmia sinusal respiratoria, la cual genera que la FC aumente durante la inspiración en conjunto con una reducción del intervalo RR y de la variabilidad, mientras que en la espiración se reduce la FC y aumenta el intervalo RR, aumentando la variabilidad debido a un tono parasimpático predominante (Mansour *et al.*, 2017; Torralbo *et al.*, 2019).

Cuadro 3. Frecuencia de ondas detectadas por el monitor PTA (Adaptado de Rasmussen *et al.*, 2012; Casamian-Sorrosal, 2018).

Variable	Frecuencia	Descripción
Alta frecuencia (HF)	0.15-0.4 Hz	Arritmia respiratoria sinusal por actividad vagal.
Baja frecuencia (LF)	0.04-0.15 Hz	Asociadas con actividad simpática y parasimpática.
Muy baja frecuencia (VLF)	0.003-0.04 Hz	VLF cambia cada 20 segundos o 5 minutos, mientras que ULF lo hace entre 5 minutos y 24 horas. Se asocian a cambios en el eje renina- angiotensina-aldosterona, termorregulación, el tono vasomotor periférico y actividad física.
Ultra baja frecuencia (ULF)	<0.0003 Hz	
LF/HF	--	Representa la interacción entre el SNSi y el SNPa.

A través del ECG a 250 Hz, el monitor PTA y ANI detectan las ondas R por medio de un algoritmo de detección con el objetivo de localizar el intervalo entre cada contracción cardiaca, llamado intervalo RR (figura 11). Una vez delimitadas las ondas R, éstas son filtradas en tiempo real para eliminar artefactos y prevenir mediciones erróneas (las mediciones erróneas son reemplazadas por los valores más probables, usando algoritmos e inter polarizaciones lineales para obtener el número más adecuado). Las series de intervalos RR filtradas son muestreadas una vez más a 8 Hz y normalizadas en una ventana móvil de 64 segundos para comparación

(Broucqsault-Dédrie *et al.*, 2016; Mansour *et al.*, 2017). El recalculado del intervalo RR es el promedio de las series RR calculada y normalizada que pasa por señales de 0.15 Hz a 0.5 Hz permitiendo el análisis de la alta frecuencia de la variabilidad cardiaca, es decir, de la influencia de arritmia sinusal respiratoria en la serie RR que corresponde al tono parasimpático del paciente (De Jonckheere *et al.*, 2015).

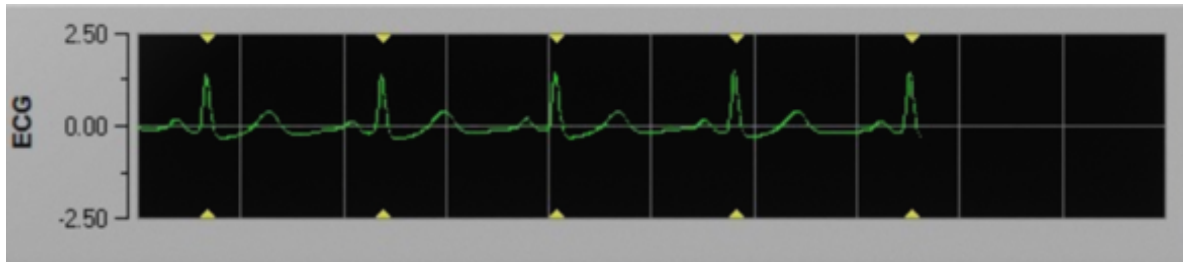


Figura 11. Pantalla inferior del monitor PTA. Cada triángulo amarillo representa las ondas R detectadas (Adaptado de Broucqsault-Dédrie *et al.*, 2016).

El método de normalización consta de dos procesos: primero se obtiene el valor medio (M) mediante la fórmula de la figura 12a, en donde RR_i representa los valores de los muestreos RR, y N el número de muestras en la ventana. Posteriormente, M se resta de cada porción como: $RR'_i = (RR_i - M)$. En seguida, los valores de la norma se calculan según la fórmula de la figura 12b, donde cada RR'_i es dividido por S: $RR''_i = RR'_i / S$ (Jeanne *et al.*, 2009; Broucqsault-Dédrie *et al.*, 2016).

$$\text{a) } M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (RR_i) \quad \text{b) } S = \sqrt{\sum_{i=1}^N (RR'_i)^2}$$

Figura 12. Algoritmos para normalizar las series RR. a) Valor medio; b) Valores de la norma (Tomado de Broucqsault-Dédrie *et al.*, 2016).

En seguida, las series RR normalizadas son filtradas en una banda para entrar en un rango de 0.15 a 0.5 Hz, utilizando el coeficiente 4 wavelet de Daubechies, con el objetivo de conservar únicamente las ondas de HF, obteniendo RRhf y mostrando la influencia de la arritmia respiratoria en RR, rasgo controlado únicamente por el tono parasimpático. La amplitud de la serie RR se ubica entre 0 y 0.2 nu (unidades normalizadas) (Jeanne *et al.*, 2009a; Broucqsault-Dédrie *et al.*, 2016).

El área debajo de la curva de RRhf se analiza detectando máximos y mínimos locales, trazando los niveles inferior y superior para delimitar las áreas A1, A2, A3 y A4 en subpantallas de 16 segundos (cada área). El área mínima debajo de la curva (AUCmin) es la superficie más pequeña entre las 4 áreas (Boselli *et al.*, 2013; Boselli *et al.*, 2018; Coeur, 2018), como lo muestran las figuras 13 y 14. El AUCmin se define como el área más pequeña de las cuatro subsuperficies y el AUC como su suma. El valor máximo posible para el AUCt es 12.8 segundos ($0.2 \text{ nu} \times 64$ segundos). La relación $\text{AUCt} / 12.8$ por lo tanto conduce a un valor entre 0 y 1 (Logier *et al.*, 2006; Jeanne *et al.*, 2009a; De Jonckheere *et al.*, 2015; Abdullayev *et al.*, 2019).

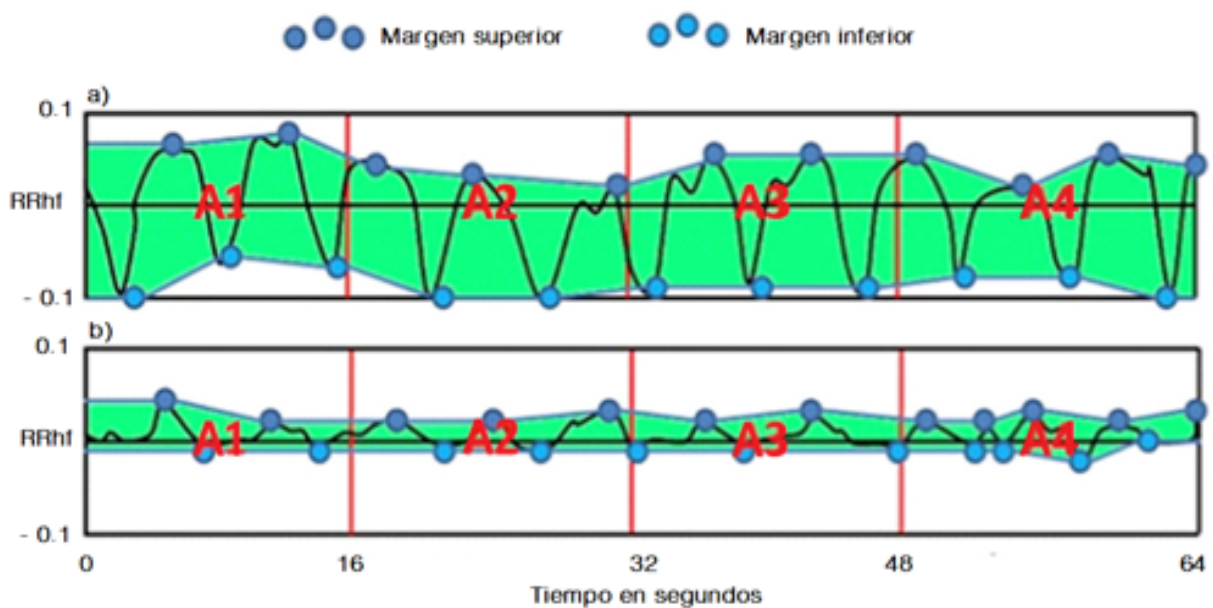


Figura 13. Intervalos RR filtrados y normalizados (RRhf) en la subpantalla dividida en 4 áreas (A1, A2, A3 y A4); a) Registro de paciente estable bajo anestesia, b) paciente anestesiado durante estímulo nociceptivo nocivo (Adaptado de Broucsault *et al.*, 2016).

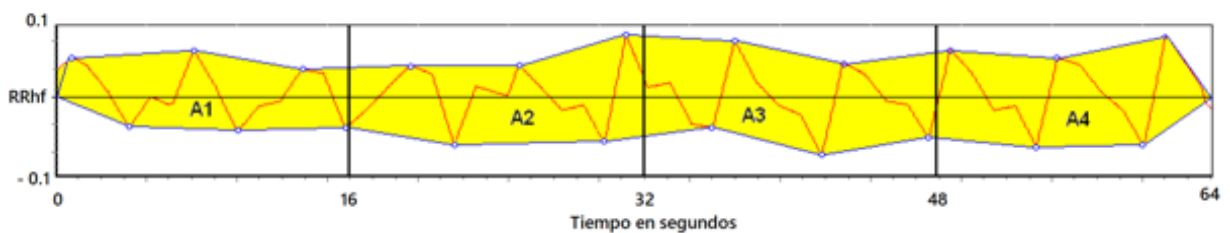


Figura 14. Medición de trazos y filtros normalizados (RRhf) en equilibrio nocicepción – antinocicepción, midiendo la influencia de la respiración en la serie RR y proporcional al tono parasimpático (Adaptada de Jeanne *et al.*, 2009b).

El índice PTA es calculado mediante la siguiente fórmula para expresar una fracción de la superficie total de la ventana:

$$PTA = (100 * [\alpha * AUC_{min} + \beta] / 12.8) * 100 / 161$$

Donde $\alpha = 5.1$ y $\beta = 1.2$ son valores predeterminados para mantener la coherencia de la influencia respiratoria sobre la serie de intervalos RR y el valor cuantitativo de PTA. 100/161 y 100/171 son coeficientes determinados en caninos y felinos respectivamente, para obtener un puntaje de PTA entre 0 y 100 (Mansour *et al.*, 2017). La pantalla superior del monitor (figura 15) muestra una gráfica con dos cifras y sus respectivos colores: una en color amarillo que representa el valor inmediato o índice del cirujano, el cual es actualizado cada segundo; y otra de color anaranjado, la cual se denomina valor mediano o índice del anestesiólogo (120-240 segundos), ya que es el promedio de los valores obtenidos durante cuatro minutos (Torralbo *et al.*, 2019).



Figura 15. Gráficos y valores del monitor PTA (PhysioDoloris® ; Mdoloris Medical Systems, Lille, France).

2.4.3.1 Interpretación y aplicación clínica del índice PTA

La interpretación clínica de los valores para perros se hace de acuerdo al siguiente puntaje (figura 16): de 70-100 significa que puede existir una sobredosificación de analgesia (opioides); puntaje de 50-70 refleja una analgesia adecuada para inhibir respuesta hemodinámica, lo que

indica que el paciente se encuentra en un estado de confort; y finalmente un puntaje de 50-0 que denota nocicepción con posible reactividad hemodinámica secundaria a analgesia insuficiente (Puigventos, 2017; Leitão *et al.*, 2019).

Sin embargo, esta escala tiene adecuaciones en el ámbito de la anestesiología veterinaria, siendo las diferencias determinadas en los valores 0-50. En perros los parámetros de 40-50 sugieren dolor leve a moderado y de 0-40 un dolor severo. Mientras que en gatos y caballos el dolor leve se evalúa entre 30-50, por lo que el dolor severo se localizará entre 0-30 (Mansour *et al.*, 2017; Hernández *et al.*, 2019). Así uno de los posibles usos, es que la monitorización de la nocicepción posibilita la titulación de los fármacos en el intraoperatorio para bloquear la respuesta al estímulo nociceptivo y predecir el dolor postoperatorio (Szentel *et al.*, 2015; Boselli *et al.*, 2015).

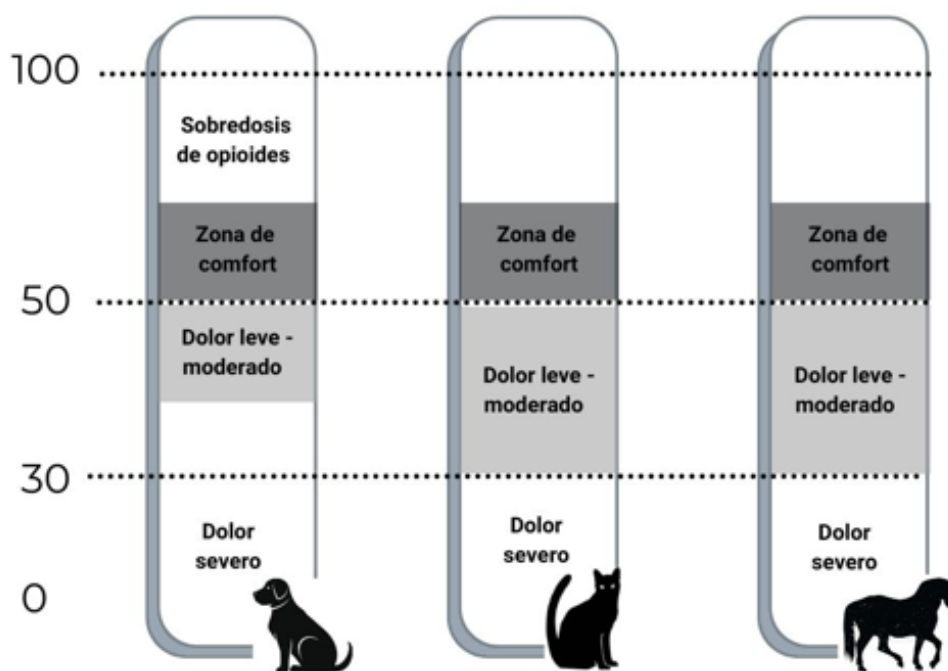


Figura 16. Interpretación clínica de los valores del índice PTA en perros, gatos y caballos (Mansour *et al.*, 2017; Hernández *et al.*, 2019).

La evaluación de la nocicepción intraoperatoria con este tipo de herramientas que evalúan el control autónomo cardiovascular de la VRC en tiempo real ha adquirido interés al relacionarse con estados emocionales negativos (incluidos dolor, estrés, ansiedad y agresividad) en perros (Kuhne *et al.*, 2014; Katayama *et al.*, 2016; Wormald *et al.*, 2017), ya que mide la actividad del

SNA, el cual está íntimamente involucrado en el mantenimiento de la presión sanguínea, la FC, función intestinal, mantenimiento del sueño y la percepción del dolor (Silver *et al.*, 2016). Por tanto, el monitor PTA puede evaluar indirectamente los cambios endocrinos, inmunológicos y simpáticos procedentes del acto quirúrgico y la nocicepción, que alteraron la homeostasis del SNA, por ello se ha aplicado para cuantificar el estado emocional, la salud y el bienestar tanto de humanos (Michels *et al.*, 2013) como de animales de compañía y grandes especies, logrando diferenciar entre un estado de confort con alto tono parasimpático a uno de nocicepción con predominio simpático (Palestrini *et al.*, 2005; Von Borell *et al.*, 2007; Reefmann *et al.*, 2009; Cabezas y Benito, 2016).

Cabe destacar que aunque el monitor es de ayuda para mantener una buena anestesia y analgesia equilibrada durante el perioperatorio, esto no asegura la ausencia del dolor en el postoperatorio, por lo que hay que prevenir esta respuesta y disminuir su presentación (Boselli *et al.*, 2015). La regulación de la VRC por el SNA depende de la arritmia sinusal respiratoria, la cual es mediada por aferencias que llegan al nodo sinusal del corazón desde el núcleo del tracto solitario en el bulbo raquídeo, consecuente a la distensión alveolar (Martínez, 2017). Así, cuando existe un predominio del tono parasimpático, dichos cambios en la VRC son debidos a la acción de la acetilcolina, quien genera un efecto rápido y de corta duración; por otro lado, la activación simpática ocasiona un aumento en la FC por liberación de noradrenalina, la cual es absorbida en un lapso más lento que la acetilcolina, por ello sus efectos y latencia son más tardados (Casamian-Sorrosal, 2018).

Con respecto al estrés quirúrgico, una serie de respuestas neuroendocrinas como la activación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, con la consecuente secreción de cortisol y catecolaminas, provocarán los signos clínicos de reconocimiento del dolor como taquicardia e hipertensión, con los subsecuentes cambios en la VRC, aumento de la FR, aumento de la temperatura corporal y otras alteraciones de comportamiento (Schmaedecke *et al.*, 2015; Srithunyarat *et al.*, 2017). Estos cambios en la variabilidad son detectados por monitores como el índice PTA, mostrando cuantitativamente la respuesta del SNA frente a un estímulo nocivo (Hezzell *et al.*, 2018; Hernández *et al.*, 2021). Bajos valores de VRC sirven como biomarcador y se han relacionado con una gran cantidad de desórdenes como diabetes mellitus, problemas de sueño y dolor crónico, lo que indica que un tratamiento enfocado a controlar el desbalance del SNA ayuda a

manejar la respuesta del organismo hacia el dolor (Evans *et al.*, 2013). Dicho de otro modo, el monitoreo del balance simpático-vagal mediante la VRC es reflejo de los cambios en la actividad cardíaca influenciados por la nocicepción y la activación del SNSi (Essner, 2018); éste detecta la reducción en el tono del SNPa mediante una disminución de los intervalos de la FC y, en consecuencia, una baja VRC, efecto e indicador de estrés, dolor o analgesia deficiente, tanto en humanos (Billman, 2013; Woody *et al.*, 2017) como en animales (Bogucki y Noszczyk-Nowak, 2015; Katayama *et al.*, 2016; Leitão *et al.*, 2019), ayudando a predecir también cambios hemodinámicos con el objetivo de controlarlos o prevenirlos (Jarkovska *et al.*, 2016).

La aplicación clínica del índice PTA ha mostrado evaluar correctamente el nivel de analgesia y nocicepción intraoperatoria, así como la predicción de la reactividad hemodinámica de animales sometidos a cirugías, relacionando valores altos de tono parasimpático con los pacientes que recibieron una adecuada analgesia, optimizando también la administración de analgésicos (Mansour *et al.*, 2015; Pedrosa *et al.*, 2015; Mansour *et al.*, 2017) y manteniendo una relación inversamente proporcional a los puntajes obtenidos en diversas escalas unidimensionales del reconocimiento del dolor, correlacionando valores bajos en ANI/PTA con puntajes altos en dichas escalas (Boselli *et al.*, 2013; Boselli *et al.*, 2014; Abdullayev *et al.*, 2019; Charier *et al.*, 2019).

La monitorización del índice PTA y su variación dinámica utilizando diferentes medicamentos de premedicación, entre ellos, morfina sola o en combinación con medetomidina o acepromacina, pudo asociarse con el equilibrio analgesia-nocicepción en perros anestesiados, describiendo en este caso que el monitor PTA se puede usar en la práctica para facilitar la detección de la nocicepción intraoperatoria en perros, destacando el uso plausible del índice PTA en el manejo de la administración de drogas intraoperatoriamente (especialmente de opioides) con la intención de reducir los efectos secundarios de los fármacos anestésicos (Mansour *et al.*, 2020).

Se ha asociado el estudio del balance del SNA mediante su efecto cardíaco en animales con otras enfermedades e incluso con infecciones sistémicas donde la disminución del componente de ondas de HF junto con un aumento en el balance LF/HF, traducido a una baja VRC, puede otorgar información acerca de la severidad o el pronóstico del paciente para instaurar un

tratamiento oportuno que reduzca complicaciones clínicas (Jarkovska *et al.*, 2016). Existen factores externos a la nocicepción que pueden influir en la lectura del índice PTA, tales como: edad, raza (los braquicefálicos tienen predominio del SNPa), especie, número de animales en muestra, arritmias, patologías cardíacas, uso de marcapasos, trasplante cardíaco, apnea, ciclos respiratorios menores a 8 ciclos por minuto, movimiento o rigidez muscular, ciclo circadiano, pacientes convulsivos o epilépticos, administración de fármacos inotrópicos positivos (atropina, epinefrina, dopamina, dobutamina u otros vasopresores) o negativos (α -2 agonistas como Medetomidina, Dexmedetomidina), posicionamiento incorrecto de los electrodos para el ECG o la presencia de interferencia eléctrica (Voigt *et al.*, 2013; Mansour *et al.*, 2017; Hezzell *et al.*, 2018). En humanos, existe evidencia de que la ketamina en microdosis utilizada en infusiones continuas contribuyen a los estados de analgesia sin afectar el índice ANI bajo condiciones clínicas (Bollag *et al.*, 2015).

En consecuencia, la evaluación objetiva del tono parasimpático y el equilibrio del SNA mediante el análisis de la VRC por medio del índice PTA tiene potencial para convertirse en una herramienta de rutina que permita cuantificar el nivel de analgesia/nocicepción de pacientes durante el perioperatorio, sirviendo como método complementario en la monitorización, con el fin de implementar estrategias oportunas en el manejo del dolor (Essner, 2018; Hezzell *et al.*, 2018; Leitão *et al.*, 2019).

3. Justificación

El uso terapéutico de acetaminofén en medicina veterinaria y particularmente en la clínica de pequeños animales ha sido relegado por diversos factores, entre ellos, el riesgo potencial de toxicosis que existe en perros y gatos; además de la poca familiaridad que muestran los médicos con respecto a su eficacia analgésica; lo cual es contrastante con lo observado en humanos, donde el acetaminofén es quizá uno de los analgésicos mayoritariamente prescritos para el tratamiento del dolor agudo de leve a moderado, llegando incluso a ser considerado como un adyuvante en el control del dolor crónico u oncológico, recomendado por la OMS en los diferentes niveles de la escalera analgésica.

Esta discrepancia en cuanto a su uso, ha sido fundamental para favorecer la continua investigación sobre el tratamiento del dolor con acetaminofén tanto en humanos como en animales, donde hasta el momento la administración de este AINE no opioide ha generado diversas opiniones y evidencias sobre su utilización, llegando a proponer que este fármaco se puede combinar con AINES o corticosteroides por periodos cortos en algunos protocolos para el tratamiento del dolor agudo y crónico.

En Anestesiología Veterinaria se ha avalado su inclusión en protocolos de analgesia multimodal en conjunto con opioides como la morfina y el fentanilo, además de ser considerado una opción terapéutica en los protocolos de anestesia libre de opioides (OFA), donde a menudo el acetaminofén en solución intravenosa se combina con otros anestésicos / analgésicos, tal es el caso de la medetomidina, ketamina, lidocaína, bupivacaína, carprofeno y meloxicam en perros, observando mejoras significativas en la atención clínica del dolor agudo postoperatorio, por lo que en un futuro, la técnica OFA probablemente beneficiará a distintos subgrupos de pacientes veterinarios, incluidos los pacientes con ovariectomía, ya que la disponibilidad de opioides en medicina veterinaria está regulada por disposiciones legales.

Entre las ventajas que se han descrito con el uso de acetaminofén, se citan sus diversas interacciones farmacológicas, donde al menos en medicina humana puede potencializar los efectos analgésicos de la hidrocodona, morfina, tramadol u otros AINES como el meloxicam y

carprofen, en el tratamiento del dolor postoperatorio. A diferencia de lo observado en medicina veterinaria, ya que no se ha podido demostrar que el acetaminofén pueda reducir la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios, aunque la eficacia clínica analgésica del uso combinado de acetaminofén con hidrocodona ha producido respuestas similares a las generadas por el tramadol o el meloxicam, al igual que como agente único para el tratamiento del dolor postoperatorio en perros sometidos a osteotomía de nivelación de la meseta tibial.

A pesar de las ventajas que representa el uso de este fármaco como tratamiento del dolor agudo o como antipirético en perros, su uso es reducido o poco frecuente. No obstante, este fármaco es una buena alternativa en protocolos analgésicos multimodales sobre todo en aquellos casos en los cuales el uso de AINES se encuentra contraindicado, ya sea por la toxicidad que estos fármacos producen sobre la función gastrointestinal, renal o plaquetaria.

El acetaminofén ha demostrado ser un fármaco bien tolerado en perros, no así en gatos, cuando las dosis se administran dentro de los rangos terapéuticos de 10-15 mg Kg⁻¹ cada 12 horas, incluso aumentando la dosis a 45 mg kg⁻¹ cada 24 horas vía oral, donde no se han mostrado efectos adversos, por lo que podría representar una alternativa terapéutica en el control de dolor perioperatorio de leve a moderado generado por el modelo de estudio de ovariohisterectomía en perras, ya que actualmente su efectividad tanto en pacientes sanos sujetos a cirugía electiva como en animales con patologías pre-existentes o bajo otro modelo quirúrgico, todavía se encuentra bajo discusión, debido a la falta de estudios clínicos controlados en esta especie.

La administración pre-quirúrgica y post-quirúrgica de acetaminofén proporciona analgesia efectiva durante el período perioperatorio de perras sometidas a ovariectomía electiva, sin ocasionar efectos adversos.

5. Objetivos

Evaluar el efecto analgésico perioperatorio del acetaminofén administrado pre y post-quirúrgicamente en perras sometidas a ovariectomía electiva a través de la medición del índice PTA.

Validar la analgesia post-operatoria del acetaminofén a través de la utilización de las escalas de reconocimiento clínico del dolor DIVAS y UMPS, en perras sometidas a ovariectomía electiva.

Valorar la seguridad clínica del uso del acetaminofén en perros mediante pruebas de funcionamiento hepático y renal en el post-operatorio inmediato.

6. Materiales y Métodos

El estudio fue realizado en el área de quirófanos (figura 17) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia (FMVZ) de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx), ubicada en la Avenida Independencia Poniente s/n, El Cerrillo Piedras Blancas, 50200, Toluca de Lerdo, Estado de México. Las coordenadas de ubicación son: longitud oeste -99.679167 y latitud norte 19.415833, a una mediana altura de 2632 msnm (INEGI, 2019).



Figura 17. Área de quirófanos de la FMVZ de la UAEMéx. Espacio físico y equipamiento del quirófano donde fueron realizados los procedimientos anestésico-quirúrgicos del estudio experimental.

En el presente trabajo de investigación fueron realizados dos experimentos:

1. Validación de la analgesia post-operatoria del acetaminofén (paracetamol) a través de la utilización de las escalas de reconocimiento clínico del dolor DIVAS (Escala Dinámica e Interactiva Analógica Visual) y UMPS (Escala de la Universidad de Melbourne), en perras sometidas a ovariectomía electiva. En esta primera etapa del estudio también fue valorada la seguridad clínica del acetaminofén mediante pruebas de funcionamiento hepático y renal en el post-operatorio inmediato.
2. Evaluación y monitorización del efecto analgésico perioperatorio del acetaminofén administrado pre y post-quirúrgicamente en perras sometidas a ovariectomía electiva a través de la medición del índice de la actividad del tono parasimpático (PTA).

Los materiales e insumos físicos de campo, equipo de laboratorio y fármacos utilizados en los experimentos se presenta en el cuadro 4.

Cuadro 4. Materiales utilizados en la validación de la analgesia post-operatoria del acetaminofén a través de la utilización de las escalas DIVAS y UMPS (experimento 1), y durante la monitorización analgésica perioperatoria del acetaminofén a través de la medición del índice PTA (experimento 2) en perras sometidas a ovariectomía electiva.

Material Físico	
Experimento 1	Experimento 2
<i>Material de campo</i>	<i>Equipo de laboratorio</i>
Tubos BD Vacutainer ® con EDTA K2 estériles (Becton Drive, USA)	Monitor PTA (PhysioDoloris, Mdoloris Medical Systems ®, Lille, Francia)
Tubos BD Vacutainer ® SST™ para suero con gel separador estériles (Becton Drive, USA)	
Agujas estériles para tubo Vacutainer ® calibre 21G (0.8 mm) X 38 mm (Becton Drive, USA)	
Adaptador para tubos al vacío (Dh ®, Material médico, México)	
Frascos estériles con tapa rosca para recolección de muestras de orina (Protec ®, México)	
Hielera chica 5qt para transporte de muestras (Coleman ®, México)	
Gel refrigerante isotérmico para conservación de muestras	
Materiales y equipos de uso común en ambos experimentos	

Material de laboratorio

Catéter estéril radiopaco calibre 18GX32 mm (Punzocat ®, Equipos médicos Vizcarra, México)

Catéter estéril radiopaco calibre 20GX32 mm (Punzocat ®, Equipos médicos Vizcarra, México)

Catéter estéril radiopaco calibre 22GX25 mm (Punzocat ®, Equipos médicos Vizcarra, México)

Equipo de venoclisis estéril con normogotero sin aguja (Sensimedical ®, laboratorios Jayor, México)

Jeringa insulínica estéril de 1 ml con aguja desmontable calibre 27GX13 mm (Ambiderm ®, México)

Jeringa estéril de 3, 5 y 10 ml con aguja calibre 21GX32 mm (Ambiderm ®, México)

Ligadura

Algodón

Guantes de látex estériles para exploración (Ambiderm ®, México)

Cinta adhesiva impermeable de 1.25 cm (Cintaseda ®, Codifarma, México)

Venda elástica adhesiva 3” (Kruuse ®, China)

Cubre cama desechable con lado plástico (Cotidian ®, Industria mexicana, México)

Parche electrodo para monitorización de electrocardiograma con hidrogel adhesivo conductor (Kendall ®, Covidien™, Covidien llc, Canadá)

Tubos endotraqueales tipo Murphy de cloruro de polivinilo con globo de neumotaponamiento, calibres 4.5 – 7.5 (Sensimedical ®, laboratorios Jayor, México)

Instrumental de cirugía general estéril

Campos quirúrgicos desechables estériles (3M ®, Steri-Drape™, México)

Ropa quirúrgica desechable estéril (3M ®, Steri-Drape™, México)

Guante para cirugía estéril de látex, número 7 (Ambiderm Elite ®, México)

Cubrebocas quirúrgico de tres pliegos con filtro antibacterial (Ambiderm ®, México)

Suturas quirúrgicas de ácido poliglicólico estéril con aguja ahusada de medio círculo calibre 0 y 00 (Atramat ®, Internacional Farmacéutica, México)

Suturas quirúrgicas de nylon estéril con aguja ahusada de medio círculo calibre 00 (Atramat ®, Internacional Farmacéutica, México)

Equipo de laboratorio

Máquina rasuradora Andis ® AGC2 2 velocidades
Navaja de rasurar Andis ® ultraedge número 40
Estación de anestesia Fabius GS, Dräger ®, (Drägerwerk AG&Co., Alemania)
Bomba de infusión de jeringa (Módulo DPS, Orchestra SP ®, Fresenius Vial Kabi, Francia)
Monitor multiparámetros (BeneView T5, Mindray ®, Bio-medical Electronics Co., Alemania)
Transductor (DTX plus DT 4812; Becton Dickinson Critical Care Systems ®, Singapur)
Dispositivo de calentamiento por convección Equator EQ-5000 ® (Smiths Medical ASD Inc., USA)
Acelerómetro (Stimpod NMS450 ®, Xavant technology Ltd., Sudáfrica)

Formatos de evaluación

Formato de monitorización anestésica (anexo 1)
Escala de evaluación del dolor DIVAS (anexo 2)
Escala de evaluación del dolor UMPS (anexo 3)

Material Químico (Fármacos)

Solución de cloruro de sodio al 0,9% (HT, Pisa Agropecuaria ®, México)
Acetaminofén (Tempra IV, Tempra jarabe, Reckitt Benckiser ®, México)
Carprofén (Rimadyl, Zoetis ®, México)
Meloxicam (Meloxi-Jet NRV, Norvet ®, México)
Oxígeno medicinal al 100%, tanque 6 m³ tipo H (INFRA ®, México)
Propofol (Recofol, Pisa ®, México)
Isoflurano (Forane, Baxter Laboratories ®, USA)
Citrato de fentanilo (Fenodid, Pisa ®, México)
Bromuro de rocuronio (Lufcuren, Pisa ®, México)
Tramadol (Tramadol Jet NRV; Norvet ®, México)
Alcohol etílico al 70%
Heparina sódica 5000U (Inhepar, Pisa ®, México)
Cloruro de benzalconio 1% (Jabón quirúrgico Antibenzil ®, Farmacéuticos Altamirano, México)
Yodopovidona 0.8% (Cepillo quirúrgico FamScrub ®, Farmacéuticos Altamirano, México)
Gluconato de Clorhexidina 4% (Surgitane ®, Driafra, México)

A continuación, se describen las características demográficas de los animales que integraron el estudio, así como la metodología general utilizada en los procedimientos realizados en ambos experimentos, y que fueron simultáneos en el presente trabajo de investigación.

6.1 Sujetos de estudio

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética para Animales en Experimentación (COBYBA) de la FMVZ de la UAEMéx, con número de **registro.....** (anexo 4). Además, el experimento se llevó a cabo de acuerdo con las directrices ARRIVE (Animal Research: Reporting of In vivo Experiments) para el uso ético de los animales.

Se utilizaron 30 perras de distintas razas, las cuales fueron obtenidas a partir de la clínica veterinaria particular Can&Cat ubicada en calle 5, no. 368, Colonia Profesor Cristóbal Higuera en Atizapán de Zaragoza, Estado de México, (longitud oeste 99° 14'37.14", 19° 35'36.67" norte). Los animales fueron integrados al estudio, previo consentimiento informado del propietario por escrito (anexo 5), para la realización de ovariectomía electiva. El peso y la edad promedio con su desviación estándar de estos animales fue de 11.2 ± 6.2 kg y 2.7 ± 1.7 años, respectivamente.

Todos los animales que integraron este estudio fueron determinados clínicamente sanos con un riesgo anestésico categoría 1 (paciente sometido a cirugía electiva) según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) mediante examen físico, recuento celular sanguíneo completo, bioquímica sérica y urianálisis (anexo 6). Todos recibieron un período de adaptación de 48 horas antes del procedimiento quirúrgico en una habitación aislada y libre de estresores, recibiendo alimento comercial y agua *ad libitum*. Ningún animal recibió medicación alguna antes de la cirugía.

6.2 Diseño experimental

Este estudio tuvo un diseño clínico prospectivo, aleatorio y tipo ciego. Todos los procedimientos de anestesia fueron realizados por el mismo anestesista veterinario, quién desconocía las asignaciones de tratamiento.

Treinta animales integraron el estudio, los cuales fueron asignados aleatoriamente a uno de los tres grupos de tratamiento, por medio de la generación de números aleatorios (Excel 2010; Microsoft Office). Los pacientes asignados al grupo acetaminofén (G_{ACET} ; $n=10$) recibieron 15 mg kg^{-1} (Tempra IV, Reckitt Benckiser ®, México), mientras que los animales del grupo premedicado con carprofeno (G_{CARP} ; $n=10$) recibieron 4 mg kg^{-1} (Rimadyl, Zoetis ®, México) y aquellos que formaron parte del grupo tratado con meloxicam (G_{MELOX} ; $n=10$) recibieron 0.2 mg kg^{-1} (Meloxi-Jet NRV, Norvet ®, México). En todos los casos, los analgésicos fueron administrados por la vía intravenosa (IV) antes de la inducción de la anestesia, específicamente 30 minutos antes del inicio de la cirugía.

Después del procedimiento quirúrgico, el intervalo para administrar la segunda dosis de los analgésicos en los tres grupos de estudio se midió desde la primera dosis, a partir de lo cual se administró acetaminofén cada 8 horas por vía oral, mientras que el carprofeno y meloxicam fueron administrados cada 24 horas IV durante 48 horas en las mismas dosis, excepto meloxicam, que se redujo a 0.1 mg kg^{-1} con la finalidad de reducir el riesgo de toxicidad.

6.2.1 Metodología y procedimientos simultáneos en ambos experimentos

En la figura 18 se muestra un diagrama de flujo de los procedimientos realizados de forma simultánea en ambos experimentos y que posteriormente se explican en detalle cada uno de ellos.

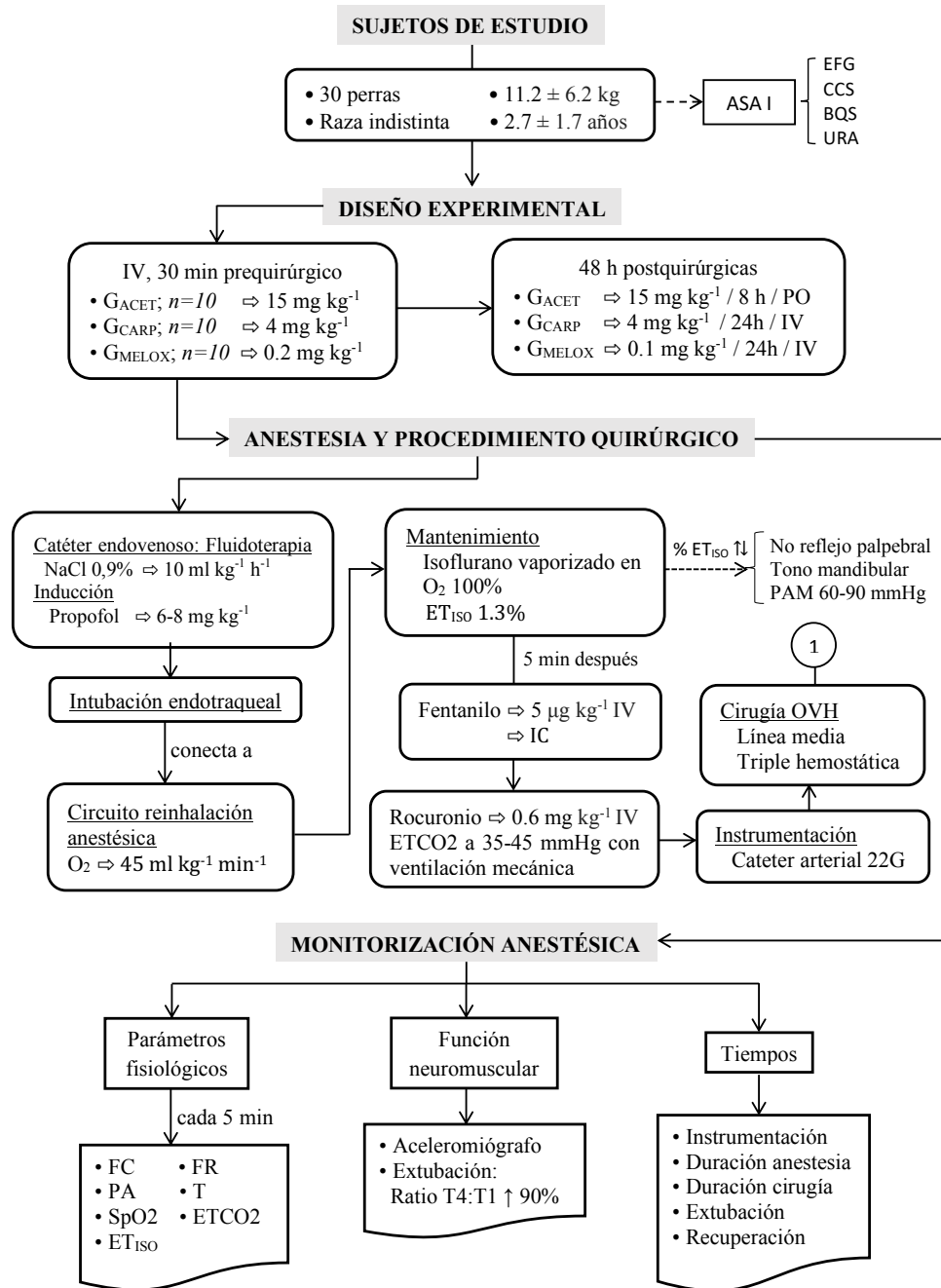


Figura 18. Diagrama de flujo de los procedimientos realizados de forma simultánea en ambos experimentos. EFG: Examen físico general. CCS: Conteo de células sanguíneas. BQS: Bioquímica sérica. URA: Urianálisis. IV: intravenoso. PO: oral. ET_{ISO}: concentración inicial de isoflurano teleespirado. PAM: presión arterial media. IC: infusión continua. ETCO₂: concentración de bióxido de carbono teleespirado. FC: frecuencia cardiaca. PA: presión arterial. SpO₂: pulsioximetría, saturación de oxígeno en tejidos periféricos. FR: frecuencia respiratoria. T: temperatura corporal.

6.2.2 Anestesia y procedimiento quirúrgico

Los animales bajo estudio fueron cateterizados asépticamente en la vena cefálica (figura 19), a través del cual se administró una solución de líquido isotónico (solución de cloruro de sodio al 0,9%, HT, Pisa Agropecuaria ®, México) a un flujo de $10 \text{ ml kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$.

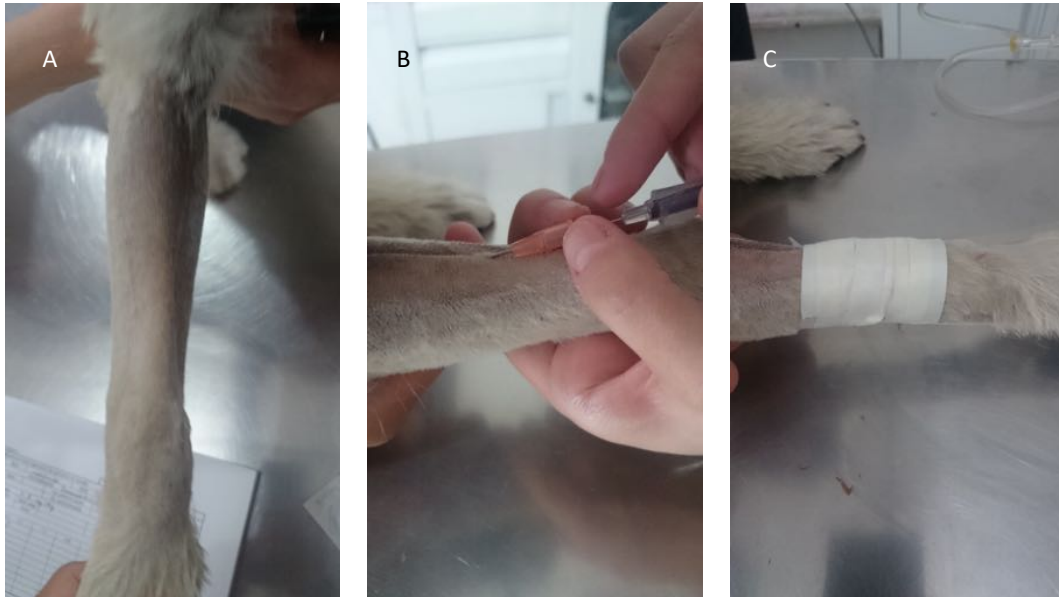


Figura 19. Cateterización aséptica de la vena cefálica. A: Tricotomía del antebrazo. B: Colocación del catéter intravenoso. C: Fijación del catéter con cinta adhesiva.

Posteriormente se indujo a la anestesia con propofol IV (Recofol, Pisa ®, México) usando una dosis titulada entre $6-8 \text{ mg kg}^{-1}$ para permitir la intubación endotraqueal con un tubo de polivinilo tipo Murphy con globo de neumotaponamiento, mismo que fue insuflado a una presión de $25 \text{ cmH}_2\text{O}$. En seguida se conectó al paciente a un circuito de reinhalación anestésica con un flujo de oxígeno de $45 \text{ ml kg}^{-1} \text{ minuto}^{-1}$, donde de manera inicial se le permitió respirar espontáneamente. Una vez que se logró un estado de equilibrio entre la fracción inspirada y teleespirada de isoflurano, los pacientes fueron colocados en posición decúbito dorsal para posteriormente realizar el rasurado y preparación aséptica del área quirúrgica con cloruro de benzalconio al 1% (Jabón quirúrgico Antibenzil ®, Farmacéuticos Altamirano, México) y gluconato de clorhexidina al 4% (Surgitane ®, Driafra, México), desde el proceso xifoides hasta la región de las ingles (figura 20).



Figura 20. Paciente en posición decúbito dorsal en respiración espontánea, posterior a todos los eventos de preparación prequirúrgica y de instrumentación anestésica.

El mantenimiento de la anestesia se realizó mediante la administración de isoflurano (Forane, Baxter Laboratories ®, USA) vaporizado en oxígeno al 100% (Fabiuss GS, Dräger ®, Drägerwerk AG&Co., Alemania), utilizando una concentración inicial de isoflurano teleespirado (ET_{ISO}) del 1.3%. Esta concentración se aumentó o disminuyó según la profundidad de la anestesia requerida para el procedimiento quirúrgico de ovariectomía. Para lograr esto, el dial de suministro del vaporizador de isoflurano se ajustó para administrar una concentración suficiente basada en los signos clínicos (figura 21), incluida la ausencia del reflejo palpebral, así como la relajación del tono de la mandíbula y una presión arterial media (PAM) entre 60-90 mmHg, acorde a la técnica descrita por Kalchofner *et al.*, (2016).

Cinco minutos después, se administró una dosis intravenosa de $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ de citrato de fentanilo (Fenodid, Pisa ®, México), seguido de una infusión continua (IC) de $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$, utilizando una bomba de jeringa (Módulo DPS, Orchestra SP ®, Fresenius Vial Kabi, Francia), durante el tiempo que duró la cirugía (figura 21).



Figura 21. Mantenimiento de la anestesia quirúrgica. A: Dial de suministro del vaporizador de isoflurano ajustado para administrar una concentración suficiente basada en los signos clínicos. B: Infusión continua de citrato de fentanilo mediante la utilización de una bomba de jeringa.

Como parte de la instrumentación, la región dorsal metatarsiana fue rasurada y preparada asépticamente con gluconato de clorhexidina al 4% (Surgitane[®], Driafra, México). En este sitio anatómico fue localizada la arteria dorsal metatarsiana por palpación mediante los dedos índice y medio. Posteriormente se introdujo un catéter estéril de poliuretano calibre 22 previamente heparinizado en un ángulo no mayor a 30° siguiendo el recorrido de la arteria dorsal metatarsiana. Se retiró la aguja y se comprobó el flujo sanguíneo pulsátil (figura 22). Una vez cateterizada la arteria, se procedió a conectar un transductor (DTX plus DT 4812; Becton Dickinson Critical Care Systems[®], Singapur), previamente calibrado contra un manómetro de mercurio a 50, 100 y 200 mmHg y puesto a cero en el nivel del manubrio para la monitorización directa de la presión arterial (sistólica [PAS], diastólica [PAD] y media [PAM]), verificando que la onda pletismográfica de presión arterial apareciera en el monitor multiparamétrico (BeneView T5, Mindray[®] Bio-medical Electronics Co., Alemania).

Este sistema transductor fue utilizado con solución isotónica de cloruro de sodio al 0,9% preparado con heparina sódica (Inhepar, Pisa[®], México) en dosis de 2 U por cada ml de solución. Cuando la dinámica de la curva pletismográfica de presión arterial mostró alteraciones, se realizó un lavado corto y rápido del sistema con la solución heparinizada ya descrita, hasta obtener el registro de oscilaciones normales que disminuyen su altura progresivamente, evitando la lectura de ondas amortiguadas o resonantes.

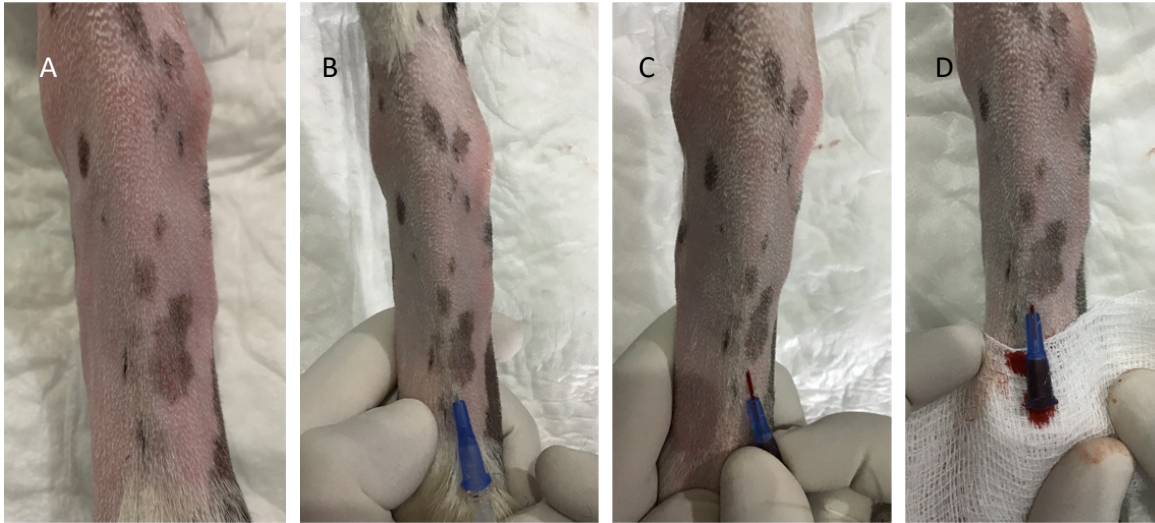


Figura 22. Cateterización aséptica de la arteria dorsal metatarsiana. A: Preparación aséptica de la región metatarsiana. B: Punción de la arteria dorsal metatarsiana. C: Inserción del catéter. D: Flujo pulsátil de sangre arterial.

Quince minutos antes del inicio de la cirugía fue administrado bromuro de rocuronio (Lufcuren, Pisa ®, México) IV a 0.6 mg kg^{-1} . Este bloqueador neuromuscular no despolarizante se utilizó con la finalidad de colocar a los perros en ventilación mecánica por presión positiva intermitente (Fabius GS, Dräger ®, Drägerwerk AG&Co., Alemania), con una frecuencia respiratoria inicial de 15 respiraciones por minuto, un volumen tidal de $12\text{-}15 \text{ ml kg}^{-1}$ ajustado para mantener un CO_2 telespirado (ETCO_2) entre $35\text{-}45 \text{ mmHg}$ (BeneView T5, Mindray ® Bio-medical Electronics Co., Alemania).

El mismo cirujano realizó una ovariectomía utilizando un abordaje quirúrgico de línea media y una técnica triple hemostática (figura 23). De igual manera, todos los procedimientos anestésicos fueron realizados por el mismo anestesiólogo. Al final de la cirugía, se suspendió la IC de fentanilo, llevando a los perros al área de recuperación anexa al quirófano.



Figura 23. Abordaje quirúrgico.

6.2.3 Monitorización anestésica

Durante el procedimiento anestésico-quirúrgico se monitorizaron la frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM) por los métodos oscilométrico en la arteria radial e invasivo en la arteria dorsal metatarsiana, saturación de oxígeno en hemoglobina arterial (SpO₂) mediante pulsioximetría, frecuencia respiratoria (FR), ETCO₂, temperatura esofágica y ET_{ISO} cada 5 minutos (BeneView T5, Mindray ® Bio-medical Electronics Co., Alemania) (figura 24).



Figura 24. Monitorización intraoperatoria de los parámetros fisiológicos.

Durante el transquirúrgico, para el control y mantenimiento de la temperatura corporal de cada animal dentro de un rango fisiológico (36-38°C), se utilizó una manta de calentamiento de transferencia de calor por convección (dispositivo de calentamiento Equator EQ-5000®, Smiths Medical ASD Inc., USA) (figura 25).



Figura 25. Control y mantenimiento de la temperatura corporal. A: recumbencia lateral posterior a la cirugía. B: recuperación en recumbencia esternal con mascarilla posterior a la cirugía.

La función neuromuscular fue monitorizada y controlada a través de un aceleromiógrafo triaxial (Stimpod NMS450®, Xavant technology Ltd., Sudáfrica) mediante la estimulación del nervio cubital utilizando la técnica de tren de cuatro (ToF por sus siglas en inglés) para el análisis de la relación ToF (ToFr) o ratio T4:T1. La estimulación ToF se realizó mediante el trazado y medición de cuatro ondas monofásicas rectangulares de estímulo a 20-40 mA con un impulso de 200 microsegundos con intervalos de 500 milisegundos entre ellas. En la medición del ratio T4:T1, fue utilizada la ventana de diagnóstico del aceleromiógrafo en tiempo real donde se mostró gráficamente la fuerza relativa de la contracción de cada uno de los estímulos, mostrando el porcentaje de la fuerza de contracción medida del cuarto estímulo en comparación con el

primero (figura 26). Posteriormente cuando fue reanudada la respiración espontánea, ésta se llevó a cabo sin la administración del antagonista competitivo del bloqueador neuromuscular, realizando la extubación del paciente cuando su ratio T4:T1 fue igual o superior al 90%.



Figura 26. Monitorización de la función neuromuscular a través de la medición del ratio T4:T1 previo a la extubación del paciente. Obsérvese en la ventana de diagnóstico del aceleromiógrafo, el gráfico de cuatro ondas monofásicas rectangulares que muestra un 89% de la fuerza de contracción medida del cuarto estímulo en comparación con el primer estímulo.

Durante el desarrollo del estudio en su etapa anestésico-quirúrgica fueron registrados el tiempo de instrumentación (desde la preparación aséptica del paciente hasta la inducción de la anestesia), la duración de la anestesia (registrada desde el momento de la inducción hasta la extubación del paciente), la duración de la cirugía, los tiempos de extubación y de recuperación.

6.3 Experimentos

A continuación se describe y esquematiza el desglose de actividades realizadas en cada experimento.

6.3.1 Experimento 1

6.3.1.1 Evaluación del dolor postoperatorio utilizando las escalas DIVAS y UMPS

Las evaluaciones del dolor antes de la inducción de la anestesia (T_{BASAL}) y a las 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36 y 48 horas después de la cirugía (postoperatorio) fueron realizadas por el mismo anestesiólogo veterinario, quién también fue responsable de completar los formatos de evaluación, usando la escala unidimensional de reconocimiento clínico del dolor DIVAS (anexo 2) y el sistema de puntuación y reconocimiento multidimensional del dolor de UMPS (anexo 3).

Para la escala DIVAS, el dolor se calificó utilizando una línea numérica de puntuación de 100 mm de acuerdo con el nivel de dolor percibido por el paciente y la interacción entre el animal bajo estudio y el evaluador, donde se incluyó la palpación del sitio de la herida. Para la escala UMPS, se evaluaron múltiples categorías de parámetros fisiológicos (FC, FR, temperatura, estado de las pupilas), incluida la respuesta a la palpación, actividad, estado mental, postura y vocalización cuando se tocó la herida e incluso si este comportamiento fue intermitente o continuo.

6.3.1.2 Datos de laboratorio

Con la finalidad de evaluar la seguridad clínica de los tratamientos, se recolectaron muestras de sangre de vena yugular para realizar recuentos completos de células sanguíneas y bioquímicas séricas. En esta última se incluyó la medición de las enzimas ALT, AST y ALP, además de los metabolitos bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, bilirrubina total, creatinina, urea, albúmina y glucosa. Aunado a esto, también fueron realizadas evaluaciones de urianálisis en T_0 (pre-anestesia; T_{BASAL}), así como a las 48 y 96 horas después de la cirugía (T_{48} , T_{96}). Los resultados obtenidos en estas evaluaciones se presentan en el anexo 6 del presente estudio. En la figura 27

se muestra el diagrama de flujo de las actividades y procedimientos realizados tanto en el experimento 1 y 2.

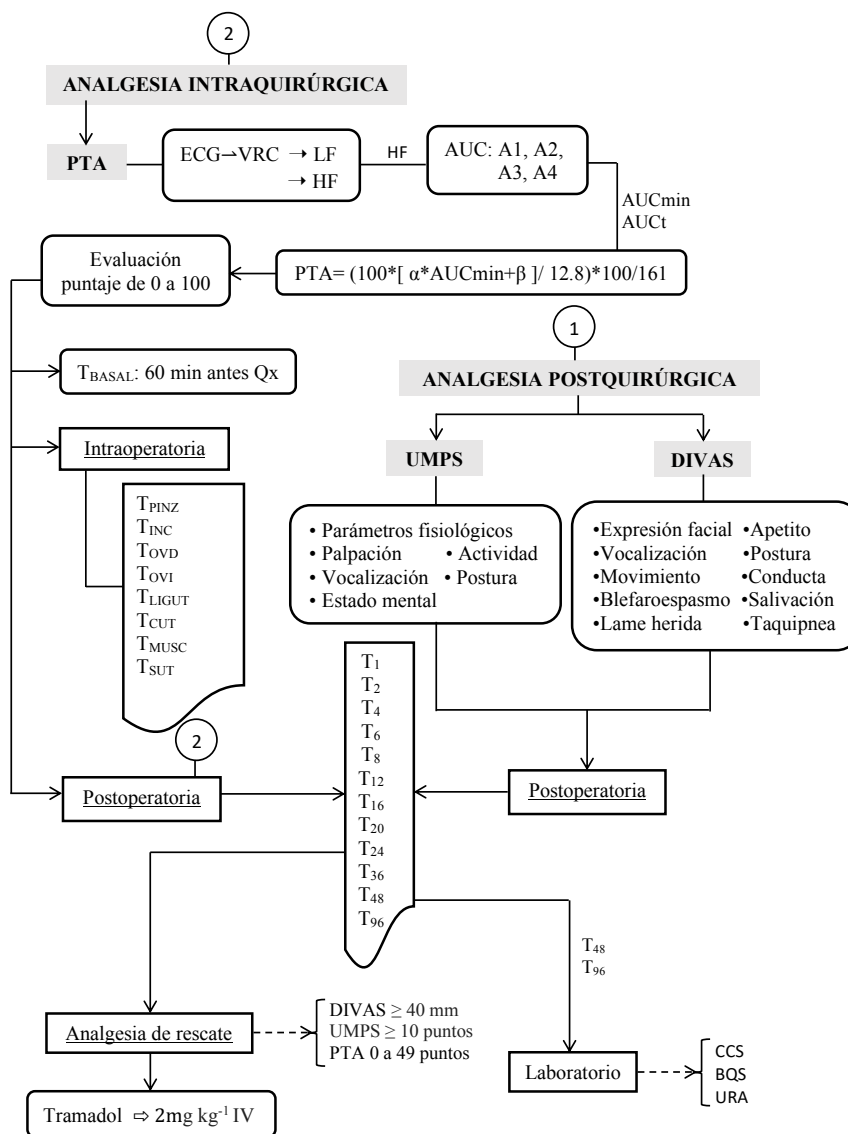


Figura 27. Diagrama de flujo de las actividades y procedimientos realizados en los experimentos 1 y 2 para la valoración de la eficacia analgésica y seguridad clínica del acetaminofén en perras sujetas a ovariectomía en comparación con el uso de carprofén y meloxicam. PTA: índice de la actividad del tono parasimpático. ECG: electrocardiograma. VRC: variabilidad del ritmo cardiaco. LF: ondas de baja frecuencia. HF: ondas de alta frecuencia. AUC: acrónimo en inglés de área bajo la curva. Qx: cirugía. T_{PINZ}: Colocación de las pinzas de campo backhouse. T_{INC}: Incisión de piel y abordaje quirúrgico primario. T_{OVD}: Ligadura y extracción de pedículo ovárico derecho. T_{OVI}: Ligadura y extracción de pedículo ovárico izquierdo. T_{LIGUT}: Ligadura y transfijión del cuello uterino. T_{CUT}: Sección quirúrgica del cuello uterino. T_{MUSC}: Reconstrucción de peritoneo y planos anatómicos musculares. T_{SUT}: Sutura de piel.

6.3.2 Experimento 2

6.3.2.1 Evaluación de la analgesia utilizando el índice de la actividad del tono parasimpático (PTA)

En cuanto a la valoración del índice PTA, éste fue medido 60 minutos antes de la cirugía (T_{BASAL}) en un cuarto anexo al quirófano aislado del ruido y de factores estresantes, utilizando el monitor PTA (PhysioDoloris, Mdoloris Medical Systems, Lille, Francia).

A partir de este monitor se obtuvo el trazo gráfico del electrocardiograma (ECG) en la derivada II, utilizando un sistema de 3 electrodos que se unen a la piel con gel conductor. La posición de los electrodos fue: brazo derecho (rojo), brazo izquierdo (amarillo), que se colocaron al nivel del olécranon en la cara caudal de la extremidad. El tercer electrodo se colocó en la pierna derecha (negra) ubicada en los ligamentos rotulianos en la cara craneal de la extremidad pélvica. Este dispositivo se utilizó con un software específico para calcular el índice PTA en perros (figura 28).

Durante el transcurso de la cirugía el índice PTA fue evaluado en diversos momentos intraoperatorios, siendo éstos:

- Colocación de las pinzas de campo backhouse (T_{PINZ})
- Incisión de piel y abordaje quirúrgico primario (T_{INC})
- Ligadura y extracción de pedículo ovárico derecho (T_{OVD})
- Ligadura y extracción de pedículo ovárico izquierdo (T_{OVI})
- Ligadura y transfixión del cuello uterino (T_{LIGUT})
- Sección quirúrgica del cuello uterino (T_{CUT})
- Reconstrucción de peritoneo y planos anatómicos musculares (T_{MUSC})
- Sutura de piel (T_{SUT})



Figura 28. Monitorización intraoperatoria del índice PTA. A: colocación de los electrodos previo a la cirugía. B: infusión continua de fentanilo a través de una bomba de jeringa y monitor PTA.

Posteriormente y una vez que los pacientes mostraron una recuperación anestésica completa, el índice PTA fue medido a 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36 y 48 horas postoperatorias (figura 29).



Figura 29. Monitorización del índice PTA durante el postoperatorio.

El monitor PTA se usó en el perioperatorio para capturar la señal de ECG y, por lo tanto, para evaluar la VRC como un método no invasivo, con el propósito de medir la actividad del SNA (figura 29). Con esto, se buscó determinar las variaciones de la FC en base a dos componentes principales: las variaciones de baja frecuencia (LF) (0.004-0.15Hz), que indicaron la activación del simpático y la alta frecuencia (HF) (0.15-0.5Hz) que se asociaron con un predominio de actividad parasimpática. Estos últimos son los que se encuentran influenciados principalmente por la arritmia sinusal respiratoria (Manzo *et al.*, 2009).

Los valores mínimos y máximos normalizados de la FR de alta frecuencia que van desde -0.1 a 0.1 nu (unidad estándar) fueron determinados automáticamente, por tanto se midieron y calcularon las áreas bajo la curva (AUC por sus siglas en inglés) A1, A2, A3 y A4, que corresponden a las áreas entre bordes superiores e inferiores en cada subventana de 16 segundos (figura 31). El AUCmin tomado como registro fue el más pequeño de los cuatro subsuperficies. El valor máximo posible para el AUCt es 12.8 segundos (0.2 nu × 64 segundos), donde la relación AUCtot / 12.8 lleva a un valor entre 0 y 1 (Logier *et al.*, 2006; Jeanne *et al.*, 2009b; De Jonckheere *et al.*, 2015).

Estos valores son codificados por el monitor PTA para obtener un puntaje de entre 0 y 100, bajo el siguiente algoritmo:

$$PTA = (100 * [\alpha * AUC_{min} + \beta] / 12.8) * 100 / 161$$

Donde $\alpha = 5.1$ y $\beta = 1.2$ son valores predeterminados para mantener la coherencia de la influencia respiratoria sobre la serie de intervalos RR de la FC y el valor cuantitativo de PTA. Por otra parte, la constante 100/161 es el coeficiente determinado para perros, acorde a lo señalado por Mansour *et al.*, (2017). Con estos cálculos y a partir de la lectura en la pantalla del monitor (figura 31), se tomó el registro del índice PTA en los momentos ya descritos.

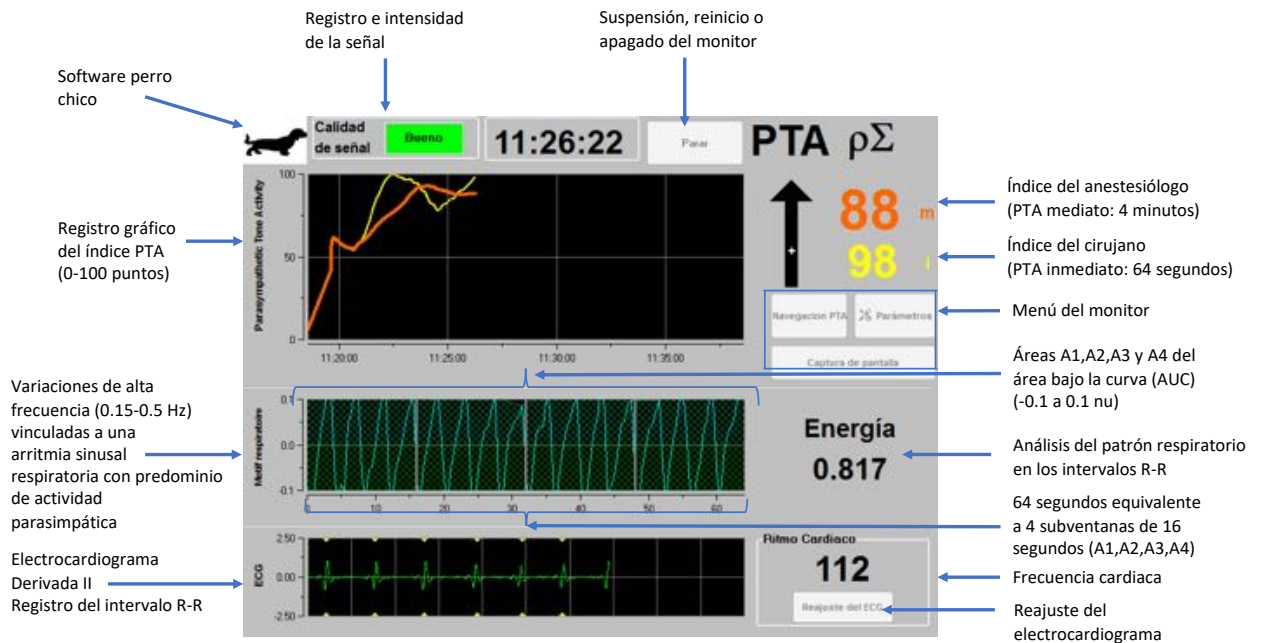


Figura 30. Interpretación de los parámetros del monitor PTA. De izquierda a derecha, ECG, variaciones vinculadas a arritmia sinusal respiratoria, registro gráfico del índice PTA, tipo de software, calidad de señal, apagado del monitor, índices de PTA mediato e inmediato, menú, AUC, patrón respiratorio, subventanas A1, A2, A3, A4, FC, reajuste del ECG.

6.4 Analgesia de rescate

Esta fue realizada en concordancia con los estatutos establecidos por el Comité de Ética para Animales en Experimentación (COBYBA) de la FMVZ de la UAEMéx y con las directrices ARRIVE (Animal Research: Reporting of In vivo Experiments) para el uso ético de los animales, por lo que está descrita en las publicaciones científicas derivadas de este proyecto de investigación, mismas que se abordan en la sección de resultados.

6.5 Análisis estadístico

Este apartado se encuentra descrito en la sección correspondiente de cada uno de los artículos publicados. Sin embargo, los datos obtenidos en la valoración intraoperatoria del índice PTA que no fueron incluidos en ninguna de las publicaciones, fueron analizados estadísticamente mediante la prueba ANOVA de medidas repetidas, seguida de una prueba post-hoc múltiple de Holm-Sidak. En todos los casos, cuando $P < 0.05$ los valores se consideraron estadísticamente diferentes. Para el análisis de estos datos en particular, fue utilizado el programa PRISM 8.3 (GraphPad Software, Inc, USA).

7. Resultados

El presente estudio incluyó 2 experimentos. En el primero de ellos se incluyó la validación de la analgesia post-operatoria del acetaminofén (paracetamol) a través de la utilización de las escalas de reconocimiento clínico del dolor DIVAS y UMPS, en perras sometidas a ovariectomía electiva. En esta primera etapa del estudio también fue investigada la seguridad clínica del acetaminofén mediante pruebas de funcionamiento hepático y renal en el post-operatorio inmediato.

El artículo correspondiente a este experimento fue publicado el 14 de febrero de 2020 en la revista *PLOS One*, mismo que se incluye en su versión completa en este apartado de resultados. Esta revista se encuentra indexada al Journal Citation Reports (JCR) con un factor de impacto de 2.776 actualizado al 2020. El link de acceso directo en PubMed y en National Library of Medicine es: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32059002/>

La cita del artículo es la siguiente:

- Hernández-Avalos, I., Valverde, A., Ibancovich-Camarillo, J. A., Sánchez-Aparicio, P., Recillas-Morales, S., Osorio-Avalos, J., Rodríguez-Velázquez, D., & Miranda-Cortés, A. E. (2020). Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. *PloS one*, 15 (2), e0223697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697>

El experimento 2 constó de la evaluación y monitorización del efecto analgésico perioperatorio del acetaminofén administrado pre y post-quirúrgicamente en perras sometidas a ovariectomía electiva a través de la medición del índice de la actividad del tono parasimpático (PTA). El artículo correspondiente a este experimento se publicó el 10 de marzo de 2021 en el *Journal of Veterinary Research*. Esta revista se encuentra indexada al JCR con un factor de impacto de 1.039 actualizado al 2020, y al igual que el artículo anterior, se incluye en su versión completa en esta sección de resultados. El link de acceso directo en PubMed y en National Library of Medicine es: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33817404/>

La cita del artículo es la siguiente:

- Hernández-Avalos, I., Valverde, A., Ibancovich-Camarillo, J. A., Sánchez-Aparicio, P., Recillas-Morales, S., Rodríguez-Velázquez, D., Osorio-Avalos, J., Magdaleno-Torres, L. A., Chávez-Monteagudo, J., & Acevedo-Arcique, C. M. (2021). Clinical use of the Parasympathetic Tone Activity Index as a measurement of postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *J Vet Res* 65 (1), 117-123. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2021-0004>

En ambos casos el autor corresponding fue el tutor principal del presente proyecto de investigación, el Dr en C. José Antonio Ibancovich Camarillo.

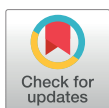
RESEARCH ARTICLE

Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy

Ismael Hernández-Avalos¹, Alexander Valverde², José Antonio Ibanco-vichi-Camarillo^{3*}, Pedro Sánchez-Aparicio⁴, Sergio Recillas-Morales⁵, Jorge Osorio-Avalos⁵, Desiderio Rodríguez-Velázquez⁶, Agatha Elisa Miranda-Cortés⁷

1 Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Nacional Autónoma de México, FES Cuatitlán, Guelph, Ontario, Canada, **2** Department of Clinical Studies, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada, **3** Department of Veterinary Anesthesia and Analgesia, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México, **4** Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México, **5** Department of Biostatistics, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México, **6** Department of Surgery Education, Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México, **7** Department of Pharmacology and Veterinary Therapeutics, School of Higher Studies Cuatitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, México, México

* ibanvet@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Hernández-Avalos I, Valverde A, Ibanco-vichi-Camarillo JA, Sánchez-Aparicio P, Recillas-Morales S, Osorio-Avalos J, et al. (2020) Clinical evaluation of postoperative analgesia, cardiorespiratory parameters and changes in liver and renal function tests of paracetamol compared to meloxicam and carprofen in dogs undergoing ovariohysterectomy. PLoS ONE 15(2): e0223697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697>

Editor: Ehab Farag, Cleveland Clinic, UNITED STATES

Received: September 23, 2019

Accepted: January 21, 2020

Published: February 14, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697>

Copyright: © 2020 Hernández-Avalos et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Background

In veterinary medicine, the administration of nonsteroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs) for the control of postsurgical pain in dogs and cats is common given the anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects of these drugs. This study compared the serum biochemical changes and postoperative analgesic effects of paracetamol, meloxicam, and carprofen in bitches submitted to an ovariohysterectomy using the Dynamic Interactive Visual Analog Scale (DIVAS) and Pain Scale of the University of Melbourne (UMPS) scoring systems.

Methods

Thirty bitches of different breeds underwent elective ovariohysterectomies and were randomly assigned to one of three treatment groups: a paracetamol group [15 mg kg⁻¹ intravenous (IV)], a carprofen group (4 mg kg⁻¹ IV), and a meloxicam group (0.2 mg kg⁻¹ IV). All treatments were administered 30 minutes prior to surgery. Paracetamol was administered every 8 hours postoperatively for 48 hours total, while carprofen and meloxicam were intravenously administered every 24 hours. An evaluation of post-surgical pain was done with the DIVAS and the UMPS. The first post-surgical pain measurement was performed 1 hour after surgery and then 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, and 48 hours after surgery.

Data Availability Statement: All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

Funding: The Mexican College of Veterinary Anesthesiology and Analgesia provided some materials used in the study but did not play any role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Results

All groups exhibited a gradual reduction in pain throughout the postoperative period in both scales; however, neither scale significantly differed between the three treatment groups ($P > 0.05$) during the 48 postoperative hours.

Conclusions

Paracetamol was as effective as meloxicam and carprofen for post-surgical analgesia in bitches subjected to elective ovariohysterectomy. The present study demonstrates that paracetamol may be considered a tool for the effective treatment of acute perioperative pain in dogs. Furthermore, this drug led to no adverse reactions or changes in the parameters assessed in the present study, indicating its safety.

Introduction

The International Association for the Study of Pain (IASP) has defined pain as an “unpleasant sensory or emotional experience associated to a real or potential damage in a tissue, or that is described in terms of said damage” [1]. Acute or chronic pain that is not properly treated causes unnecessary suffering as it predisposes patients to medical complications and significantly increases hospitalisation and recovery times [2].

In veterinary medicine, the administration of nonsteroidal anti-inflammatory analgesics (NSAIDs) for the control of postsurgical pain in dogs and cats is common given the anti-inflammatory, analgesic, and antipyretic effects of these drugs [3]. NSAIDs represent a group of analgesics with a great structural diversity but which converge in a similar mechanism of action, wherein cyclooxygenase (COX) is inhibited. The COX enzyme is present in most tissue types and two forms have been identified: COX-1 and COX-2 [4], where subsequent studies have shown that both isoforms are constitutive and inducible [5,6]. A recently described third isoform, COX-3, has also been identified in the canine cerebral cortex, with minimal amounts found peripherally. COX-3 is thought to be inhibited by paracetamol [7,8]; however, its activity and physiological effects in dogs, rats, and humans have been the source of some debate and speculation [9,10].

Non-selective NSAIDs have a great number of side effects, including renal failure in the presence of hypotension, which may restrict their use in anaesthetised hypotensive patients [3]. However, this view has changed with the development of more selective NSAIDs that appear to be safer in patients with kidney disease. This improved safety is likely associated with a greater specificity of the COX-2 isoenzyme [11], as supported by several veterinary studies suggesting that the perioperative use of carprofen and meloxicam, COX-2-preferential NSAIDs, is preferred over those drugs that do not show this selectivity [12–14].

Paracetamol has analgesic and antipyretic properties, but unlike NSAIDs, has no anti-inflammatory activity [15]. The mechanisms of action of this drug are diverse and among those that have been described with the inhibition the COX-3 isoenzyme [7], the indirect activation of CB1 cannabinoid receptors [16,17], and the inhibition the serotonergic descending pathway [18]. Paracetamol may also interact with opioidergic systems [19] or nitric oxide pathways [20]. Recently, the antiarrhythmic effects of paracetamol on the myocardium of dogs have also been described, as this drug reduces the activity of myeloperoxidase, which in turn significantly reduces the oxidation of low-density lipoproteins (LDLs) in macrophages. The

cardioprotective effects of paracetamol include its reduction of infarct sizes and mortality within 48 hours after this obstructive event, actions that imply a mechanism mediated by catalase/superoxide dismutase in a dog model [21,22]. The anti-inflammatory effects of this drug have also been explored in a placebo-controlled cross-over trial in dogs that underwent surgery of the third metacarpus of the thoracic limb. A daily dose of 1.5 g paracetamol (500 mg every 8 hours) modulated the acute postoperative inflammation reaction in these animals without leading to any clinical signs of adverse effects. This result revealed that paracetamol may prevent some post-operative or post-traumatic surgical sequelae in dogs [23].

Further evidencing its potential for post-surgical use, the administration of the recommended dose of paracetamol in dogs (10–15 mg kg⁻¹ every 8–12 hours) does not lead to gastrointestinal, renal, or platelet-related side effects [24]. Furthermore, its toxic effects are only observed in dogs when a dose in excess of 100 mg kg⁻¹ is used; whereas in cats, even a recommended dose of paracetamol can lead to toxicity due to glucuronyl transferase deficiency [25–30].

There is significant evidence, however, that paracetamol is safe when prescribed at a therapeutic dose and for a limited period of time in dogs [31]. In part, the varying physiological interactions that paracetamol has may be in part to do with its potentiation of the analgesic effects of morphine [32] and tramadol in the management of postoperative pain in humans. This interaction likely varies with veterinary application as the use of analgesic drugs to reduce the minimum alveolar concentration of inhaled anaesthetics has not been proven [33]. However, clinically, the analgesic efficacy of the combined use of hydrocodone and paracetamol leads to similar responses to tramadol as does a single agent for the treatment of postoperative pain in dogs undergoing tibial plateau levelling osteotomy [34].

Paracetamol can be used when other NSAIDs are contraindicated or may lead to intolerable side effects [8]. Paracetamol is included in all levels of the therapeutic pain ladder of the World Health Organization [17] and is recommended for first line use by the American Society of Anesthesiologists in multimodal analgesic regimens for the management of postoperative pain [35]. However, in animals, paracetamol's use is more infrequent and limited (in time and amount) given its potential for toxicity even at therapeutic doses [30]. The aim of the present study was thus to compare serum biochemical changes and the postoperative analgesic effects of paracetamol, meloxicam, and carprofen in bitches post-ovariectomy using the DIVAS and UMPS pain assessment scales. Our hypothesis was that paracetamol would provide analgesic effects, similar to those produced by meloxicam and carprofen, without producing any changes in the assessed parameters, indicating its safety.

Materials and methods

Animals

Thirty client-owned bitches of a variety of breeds (11 mixed breed, 7 poodle, 3 beagle, 2 schnauzer, 2 pug, 2 cocker spaniel, 1 Doberman, 1 pit bull, 1 Australian shepherd) presented for elective ovariectomy and were used in the present study after obtaining written informed owner consent. The sample size was determined by the method described by Charan and Biswas [36] in relation to clinical studies. The mean weight and age with their standard deviation (SD) of these animals was 11.2 ± 6.2 kg and 2.7 ± 1.7 years, respectively. Animals were received and placed in individual accommodation 24 hours before surgery with water and food *ad libitum*. The fasting time was 8 hours of solids and 2 hours of liquids. No animals received any medications prior to surgery and were determined to be clinically healthy based on a physical examination, complete cell blood count, urinalysis, and serum biochemical analysis.

The present study was approved by the Bioethics and animal welfare committee (COBYBA abbreviation in Spanish) of the Veterinary Medicine School, University of the State of Mexico (UAEM).

Experimental design

Animals were randomly assigned to one of three treatments. Randomisation was performed by number generation (Excel 2010; Microsoft Office). In all treatment groups, analgesic drugs were administered IV before induction of anaesthesia, 30 minutes before the start of surgery. Paracetamol group animals received 15 mg kg^{-1} (Tempra IV, Reckitt Benckiser, México), carprofen group animals received 4 mg kg^{-1} (Rimadyl, Zoetis, México), and meloxicam group animals received 0.2 mg kg^{-1} (Meloxi-Jet NRV, Norvet, México). Postoperatively, the interval to the second dose was measured from the first dose, where paracetamol was administered every 8 hours orally and carprofen and meloxicam were given every 24 hours IV for 48 hours in the same doses, except for meloxicam, which was reduced to 0.1 mg kg^{-1} .

Anaesthesia, surgical procedure, and post-surgical monitoring

All anaesthesia procedures were performed by the same veterinary anaesthetist, who was unaware of the treatment assignments. All animals were aseptically catheterised via the cephalic vein. Anaesthesia was induced with intravenous (IV) propofol (Recofol, Pisa, México) using a titrated dose between $6\text{--}8 \text{ mg kg}^{-1}$, to allow endotracheal intubation with a cuffed tube. The patient was then connected to an anaesthetic rebreathing circuit with an oxygen flow of $45 \text{ mL kg}^{-1} \text{ minute}^{-1}$ and allowed to breathe spontaneously. Anaesthesia was maintained via the administration of isoflurane (Forane, Baxter Laboratories, USA) vaporised in 100% oxygen with an initial end-tidal isoflurane concentration (ET_{ISO}) of 1.3%. This concentration was increased or decreased based on the depth of anaesthesia required for surgery. To accomplish this, the isoflurane vaporiser delivery dial was adjusted to deliver a sufficient concentration based on clinical signs, including absence of the palpebral reflex, absence of jaw tone, and a mean arterial pressure (MAP) between 60 and 90 mmHg. An isotonic fluid solution (0.9% sodium chloride Solution, HT, Pisa Agropecuaria, Mexico) was administered at a flow rate of $10 \text{ mL kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$ immediately after induction through a catheter placed in the cephalic vein.

Five minutes later, a $5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1}$ dose of fentanyl citrate (Fenodid, Pisa, México) was administered IV, followed by a continuous rate infusion (CRI) of $5 \text{ } \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hour}^{-1}$, using a syringe pump (Module DPS, Orchestra SP, Fresenius Vial Kabi, France), for the duration of the surgery. A 22-gauge catheter was aseptically placed in the dorsal metatarsal artery and attached to a transducer (DTX plus DT 4812; Becton Dickinson Critical Care Systems, Singapore), previously verified against a mercury manometer at 50, 100, and 200 mmHg and zeroed at the level of the manubrium for direct monitoring of arterial blood pressure (systolic [SAP], diastolic [DAP], and MAP). A non-depolarizing neuromuscular blocker, rocuronium bromide (Lufcuren, Pisa, México), was administered IV at 0.6 mg kg^{-1} fifteen minutes before the beginning of surgery and dogs were immediately placed on intermittent mechanical ventilation (Fabius GS, Dräger, Drägerwerk AG & Co., Germany) to maintain an end-tidal CO_2 (ETCO_2) between 35–45 mmHg (BeneView T5, Mindray Bio-medical Electronics Co., Germany). Neuromuscular function was monitored by acceleromyography (Stimpod NMS450, Xavant technology Ltd., South Africa) through stimulation of the ulnar nerve using a train of four (ToF) and ToF ratio (ToFr) T4-T1. During anaesthesia, heart rate, ETCO_2 , arterial blood pressure, arterial haemoglobin oxygen saturation (SpO_2), and ET_{ISO} were monitored every 5 minutes for the duration of the procedure. A warming blanket (Equator EQ-5000 warming device, Smiths

Medical ASD Inc., USA) was used to maintain each animal's oesophageal body temperature within a physiological range (36–38°C).

An ovariohysterectomy was performed by the same surgeon using a midline surgical approach and a triple haemostat technique. At the end of surgery, CRI fentanyl was discontinued and dogs were allowed to recover in a quiet area. They resumed spontaneous breathing without muscle relaxant reversal and were extubated when their ToFr was greater than 90%. The duration of anaesthesia was recorded from the time of induction to extubation.

Evaluation of postoperative pain

The same veterinary anaesthetist was also responsible for completing pain assessments before anaesthesia induction (baseline) and at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, and 48 hours after surgery (postoperative) using the DIVAS and UMPS scoring systems. For the DIVAS, pain was scored using a numerical, 100 mm scoring line in accordance with the level of pain animal perceived and the interaction between the animal and the evaluator, which included palpation of the wound site [37]. For the UMPS, multiple categories of physiological parameters were assessed, including response to palpation, activity, mental state, posture, and vocalisation when it is touched and even if it is intermittent or continuous [38] (S1 Appendix). A technician administered each treatment and the evaluator was blind to animals' group assignments.

Rescue analgesia was administered when a score ≥ 40 mm on the DIVAS or ≥ 10 points on the UMPS was recorded [38,39]. Tramadol (2 mg kg⁻¹, IV) (Tramadol Jet NRV injection; Norvet, México) was used for rescue analgesia [40]. Animals that received rescue analgesia were reported but were not included in subsequent statistical tests.

Laboratory data

Jugular venous blood samples were collected for complete blood cell counts and serum biochemical analyses, including those of ALT, AST, ALP, direct bilirubin, indirect bilirubin, total bilirubin, creatinine, urea, albumin and glucose at T0 (pre-anaesthesia; baseline), and at 48 and 96 hours postoperatively (T48, T96).

Statistical analysis

Statistical analyses were performed using Prism 8.1.1 (GraphPad Software, Inc, USA). The Shapiro-Wilk test was used to assess data normality. A repeated measures ANOVA test, followed by a Holm-Sidak multiple post-hoc test, was used to analyse laboratory data and for HR, MAP, temperature, SpO₂, ET_{CO}₂, and ET_{ISO}. Data are reported as mean \pm standard deviation (SD). The Friedman non-parametric ANOVA test followed by a Dunn's test was used to analyse postoperative pain, as measured by the DIVAS and UMPS. Medians for this non-parametric data are reported (min, max). Values were considered statistically different when $P < 0.05$.

Results

Anaesthesia and surgery were uneventful in all dogs. Cardiorespiratory values during anaesthesia were within acceptable normal ranges for all anaesthetised patients. However, MAP was significantly lower ($P < 0.001$) in the carprofen group than in the other groups. ET_{CO}₂ was also significantly higher ($P < 0.001$) in the paracetamol group than in the other groups, like temperature ($P < 0.01$). The values are shown in Table 1 (S1 Table).

Postoperative pain assessment scores were below established rescue values in all study groups, independent of the scoring system, with the exception of one dog in each of the paracetamol and meloxicam groups and two dogs in the carprofen group that required analgesic

Table 1. Mean \pm SD anaesthesia times, cardiorespiratory variables, temperature, and ET₁₅₀ in bitches post-ovariohysterectomy after receiving IV carprofen (4 mg kg⁻¹), meloxicam (0.2 mg kg⁻¹), or paracetamol (15 mg kg⁻¹) before surgery.

Parameter	Carprofen group	Meloxicam group	Paracetamol group
Duration of anaesthesia (minutes)	87 \pm 22	94 \pm 17	98 \pm 13
HR (beats per minute)	104 \pm 22	107 \pm 19	109 \pm 29
MAP (mm Hg)	71 \pm 14 *	82 \pm 17	84 \pm 16
Esophageal temperature (°C)	35.9 \pm 0.6	35.9 \pm 1.0	36.3 \pm 0.9*
SpO ₂ (%)	98 \pm 2	98 \pm 1	97 \pm 1
ETCO ₂ (mm Hg)	35 \pm 4	34 \pm 4	37 \pm 4*
ET ₁₅₀	1.21 \pm 0.40	1.12 \pm 0.23	1.08 \pm 0.14

* Significantly different from the other groups (P<0.01)

HR: heart rate

MAP: mean arterial pressure

SpO₂: arterial haemoglobin oxygen saturation

ETCO₂: end-tidal CO₂

ET₁₅₀: end-tidal isoflurane concentration

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697.t001>

rescue. Animals that received rescue analgesia were reported but were not included in subsequent statistical tests. All groups showed a gradual reduction in pain scores throughout the postoperative period; however, both scoring systems suggested no significant difference between the three treatments in pain relief (P = 0.99) at each time of evaluation. The scores obtained at each moment of evaluation during the postoperative period are shown in Figs 1 and 2 (S1 and S2 Figs).

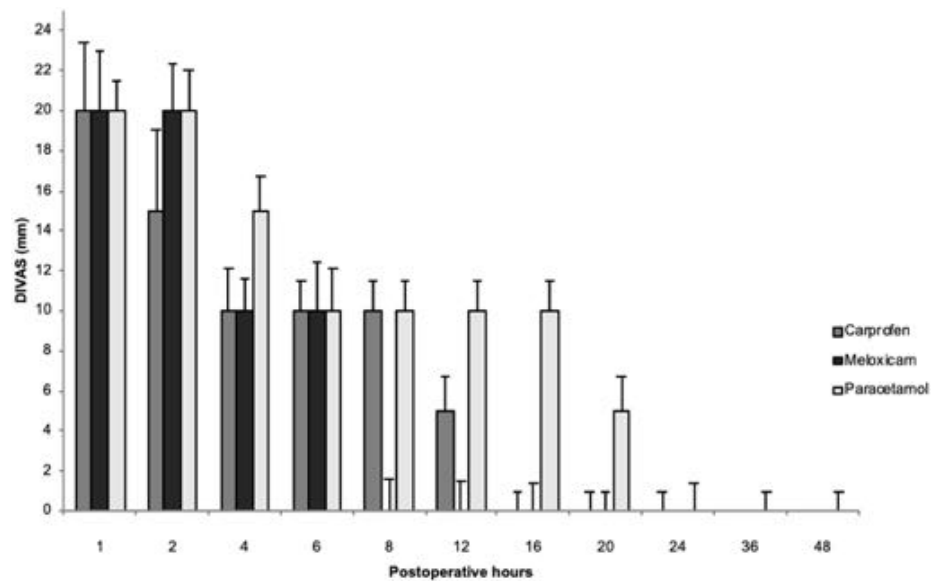


Fig 1. Postoperative analgesia after ovariohysterectomy in bitches treated with carprofen, meloxicam, or paracetamol via the DIVAS scale (median \pm max). No significant difference was found between the three treatments (P>0.05). Note that measurement values throughout the postoperative period were below 40 mm, the maximum analgesic rescue rating for this system of pain assessment.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697.g001>

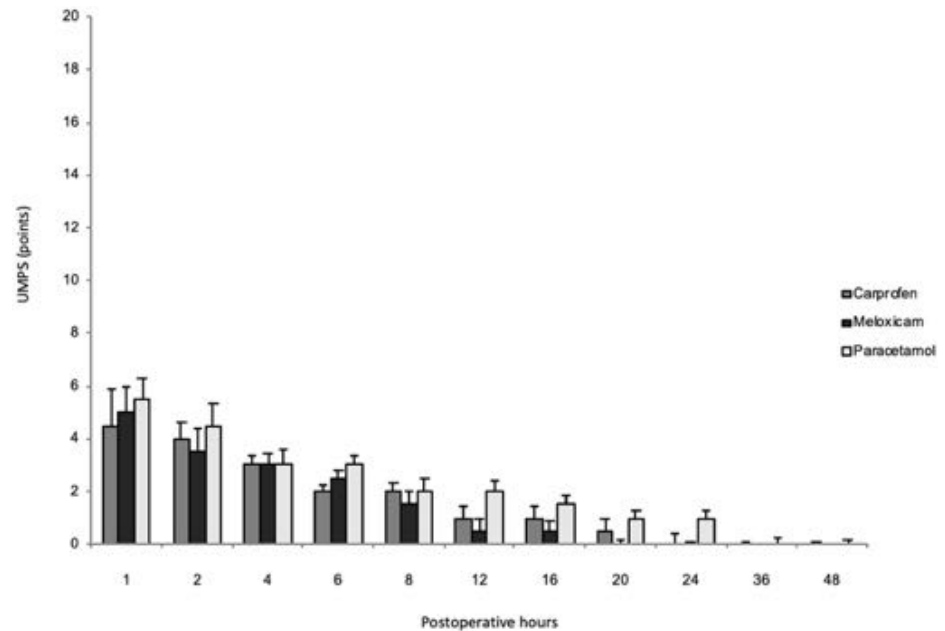


Fig 2. Postoperative analgesia after ovariohysterectomy in bitches treated with carprofen, meloxicam, or paracetamol through the UMPS scale (median \pm max). No significant difference was found between the three treatments ($P > 0.05$). Note that measurement values throughout the postoperative period were below 10 points, the maximum analgesic rescue rating for this system of pain assessment.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697.g002>

Serum ALT was significantly increased in the paracetamol group and carprofen group at T96 with respect to the baseline. The values of the serum biochemical levels are shown in Table 2 (S2 Table).

Discussion

Intraoperative pain and nociception in anaesthetised animals can be conventionally assessed by detection of haemodynamic reactivity, defined as tachycardia and increased blood pressure, as well as changes in respiratory patterns or movement [41]. However, these modifications are not specific to nociception and may be influenced by anaesthetic agents, as well as by the clinical condition of the animal or the surgery itself [42]. In the present study a neuromuscular blocker was used to generate myo-relaxation and monitored using the ToF, under a correct anaesthetic depth and intraoperative analgesia. Furthermore, no increases in heart rate or blood pressure were detected that required adjustments to the vaporiser setting, likely because animals received a constant rate infusion of fentanyl, which provided adequate analgesia and minimised autonomic responses [41]. In the present study, the dose used ($5 \mu\text{g kg}^{-1}$ loading dose, followed by a CRI of $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{hour}^{-1}$) were similar to those used in other studies, where they have been used previous doses of fentanyl, known to decrease the minimum alveolar concentration of inhalation anaesthetics to prevent motor movement by 22% in dogs [43]. This prior dose has also been shown to decrease heart rate without affecting blood pressure in canine research [44], likely due to a blunting of autonomic responses associated with surgery, as has been found in humans during creation of a surgical incision [41]. Thus, in the present

Table 2. Serum biochemical levels (mean ± SD) before anaesthesia (T0) and 48 and 96 hours postoperative (T48, T96) in bitches following ovariohysterectomy and IV carprofen (4 mg kg⁻¹), meloxicam (0.2 mg kg⁻¹), or paracetamol (15 mg kg⁻¹) prior to surgery.

	Carprofen group			Meloxicam group			Paracetamol group			Canine reference value
	T0	T48	T96	T0	T48	T96	T0	T48	T96	
ALT	67 ± 4	74 ± 6	76 ± 7 *	67 ± 3	73 ± 6	74 ± 6	66 ± 5	72 ± 5	80 ± 11 *	4–73 UI/L
AST	62 ± 12	68 ± 9	70 ± 9	60 ± 6	64 ± 9	65 ± 8	62 ± 9	69 ± 11	70 ± 18	6–70 UI/L
ALP	87 ± 32	104 ± 44	96 ± 24	86 ± 28	95 ± 29	95 ± 25	79 ± 18	95 ± 28	103 ± 30	65–300 UI/L
Direct bilirubin	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.0–0.4 mg/dL
Indirect bilirubin	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.0	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.1 ± 0.1	0.2 ± 0.1	0.0–0.3 mg/dL
Total bilirubin	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2	0.1–1 mg/dL
Urea	31.2 ± 3.6	34.3 ± 4.0	34.6 ± 3.4	33.6 ± 4.9	35.2 ± 4.9	35.5 ± 4.2	33.5 ± 3.4	35.9 ± 4.2	36.4 ± 3.9	18–40 mg/dL
Creatinine	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2	0.6 ± 0.2	0.7 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.5–1.9 mg/dL
Albumin	3.3 ± 0.4	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.4 ± 0.5	3.2 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.5	3.5 ± 1.0	3.2 ± 0.3	2.5–4.4 g/dL
Glucose	98 ± 37	99 ± 33	99 ± 24	85 ± 10	83 ± 11	88 ± 9	83 ± 10	84 ± 18	88 ± 11	60–110 mg/dL

* Significantly different (*P* < 0.01) with respect to T0

ALT: alanine transaminase

AST: aspartate transaminase

ALP: alkaline phosphatase

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223697.t002>

experiment, during transoperative cardiorespiratory parameter monitoring, no significant changes were observed and all dogs anaesthetised remained within acceptable normal limits, which indicates cardiorespiratory stability during this period.

In recent decades, preventing and controlling postoperative pain has become an important issue in veterinary anaesthesiology, particularly in the surgical care of dogs and cats. In this regard, studies have shown that pain induced by ovariohysterectomy can affect the behaviour of dogs up to 24 hours post-surgery [45,46]. In the present study, however, we did not find significantly altered post-operative behaviour, likely due to the three postoperative pain treatments used (paracetamol, meloxicam, and carprofen). These treatments were equally effective in pain control and led to similar DIVAS and UMPS scores. This is consistent with other studies, where meloxicam and carprofen are effective in the control of postsurgical acute pain in dogs [47–49].

In the postoperative period, pain assessments were performed via the DIVAS and UMPS scales. These two scales are widely considered to be valid tools for the evaluation of post-operative pain in dogs [37,38,47,50]. Both scales are based on behavioural observation and measurement of physiological variables: physiological constants (heart and respiratory rates, rectal temperature), response to palpation, activity, mental state, posture, and vocalisation, which increases specificity and sensitivity, especially relative to baseline animal behaviour [51]. Given these benefits, the DIVAS and UMPS was selected for use in the present study for the postoperative assessment of pain in dogs. We were also able to corroborate pain management across all groups, given that pain scores were below those indicating rescue analgesia use.

NSAIDs provide analgesia and may prevent central sensitisation to painful stimuli caused by persistent stimulation dorsal horn neurons in spinal cord. Despite their desirability, the postsurgical use of NSAIDs is moderate and not universal (as mentioned in the introduction) due to concerns about the possible adverse effects of NSAIDs on renal function. This justifies further medical assessment of the use of these drugs in animals that are in a renal state dependent on prostaglandin [11]. Given this background, hypotension and increased sympathetic tone are common effects of surgery and anaesthesia which may cause renal blood flow changes dependent on prostaglandin E2 and prostacyclin I2 [13]. Because renal protective

prostaglandins are derived primarily from the actions of COX-1, NSAIDs that preferentially target COX-2 may cause less disturbance of renal blood flow and haemodynamics than non-preferential NSAIDs. However, the existing evidence indicates that COX-2 also has a constitutive role in the kidneys [52]. Given this, the present experiment indicates that MAP remained within normal limits because animals' renal filtration rates were not affected during the perioperative period in the carprofen group. However, there were significant decreases, though not sufficient to cause severe hypotension, in this group.

Meloxicam and carprofen have been recognised for their analgesic efficacy for up to 72 hours post-surgery, including after canine ovariohysterectomies [47]. In particular, meloxicam has been used in both acute and chronic pain states. For instance, it has been suggested that meloxicam may control acute postoperative pain for up to 20 hours after a laparotomy, with greater efficacy than that of butorphanol [53]. Carprofen has been widely demonstrated in studies of the perioperative period in dogs [39,48,54] to provide satisfactory analgesia for up to 18 hours post-surgery. Furthermore, premedication, as opposed to postoperative administration, of carprofen provides superior analgesia [12,55]. We observed something similar here, wherein all the study groups exhibited gradual reductions in pain scores during the postoperative period without significant differences between the three treatments used.

The analgesic effects of paracetamol have been evaluated in several studies with, for example, a 33% reduction in post-operative surgical site swelling and a 47% reduction in pain with no adverse effects reported in dogs versus placebo levels after an experimental forelimb surgery [23]. Similarly, no adverse effects occurred in the present study with paracetamol use except for a mild increase in ALT at 96 hours post-surgery, situation that was also observed with the administration of carprofen. This lack of toxicity with controlled use is not unexpected, however, as hepatic toxicity with the use of NSAIDs and paracetamol is mainly due to accidental ingestion, administration of incorrect doses, or overdoses [56,57]. The increase in ALT observed here in the group treated with paracetamol, may be attributed to the metabolite N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI), which decreases the capacity of glucuronidation and covalent bonding with many intracellular proteins, thus increasing liver enzymes [15,25,26].

Regarding hepatocellular toxicity induced with carprofen in dogs, an increase in the activity of serum enzymes such as ALT, ALP and AST has been described [58]. In our study, only an increase in ALT was observed at 96 hours of its monitoring, which was not correlated with the induction of the other liver enzymes or with a low serum albumin concentration. In addition, animals treated with carprofen did not show other clinical signs indicative of hepatocellular toxicosis induced by this NSAID, such as loss of appetite, vomiting or jaundice [58]. Some authors report that the prevalence of adverse liver reactions associated with carprofen is probably low, taking into account the small number of cases in which adverse clinical signs or an increase in serum liver enzyme activities have been reported, in relation to widespread use of the medicine [3]. However, the follow-up time in our study was not long enough to reveal most susceptible dogs. In toxicosis of paracetamol, anorexia, weakness, tachypnoea, dyspnoea, cyanosis, icterus, hypothermia, lethargy, and vomiting have been observed in dogs [30] and cats [59]. In contrast to prior reports of such adverse effects, however, we found no changes in clinical laboratory variables or clinical signs 48 hours postoperative in the present study, results which align well with those reported by Serrano *et al.*, [31].

Paracetamol is included in Opioid-free anaesthesia (OFA) protocols, where are often combined with other anaesthetic/analgesic drugs, including medetomidine, ketamine, lidocaine, bupivacaine, carprofen and meloxicam in female dogs. Opioid-free anaesthesia is now more common in human medicine because it has significant implications for clinical care, as opioid dependency is a massive and growing clinical problem in humans. However, in the

future this technique will likely benefit distinct subsets of veterinary patients, including canine ovariohysterectomy patients, since the availability of opioids in veterinary medicine is regulated by legal provisions [60].

Paracetamol has similar analgesic and antipyretic properties to NSAIDs [61]; however, its classification is controversial, since unlike NSAIDs, it has little anti-inflammatory activity and is an inhibitor of the COX-3 isoenzyme, a centrally-located variant of COX-1 in dogs [7]. Some have suggested that paracetamol should be classified as an atypical NSAID or no opioid [62]. Paracetamol can inhibit COX, both centrally and peripherally, when ambient concentrations of peroxides are low. However, under pro-inflammatory conditions, when peroxide concentrations are high, paracetamol is ineffective peripherally and is only active in the brain, where baseline peroxide concentrations are very low [63]. The inhibition of cerebral COX is responsible for the antipyretic effects of paracetamol [64], which is considered the drug of choice in human patients with gastritis, renal disease or with platelet aggregation problems, where the administration of NSAIDs is contraindicated [8].

While the precise mechanism of action underlying paracetamol's efficacy remains unclear, administration of therapeutic doses of this drug in dogs may represent an alternative for the control of acute postoperative pain, as was observed in the present investigation. Furthermore, this drug led to no adverse reactions or cardiorespiratory changes in the parameters assessed in the present study, indicating its safety.

While it offers some significant benefits to the field, the present study also has some limitations which warrant discussion. Additional studies are needed when considering other forms of nociceptive stimuli given that the present study only examined dogs following elective ovariohysterectomy surgery. It would be interesting to evaluate the analgesic effects of paracetamol following orthopaedic surgery, for example, or for the treatment of chronic pain. Similarly, further investigation of long-term treatments using different doses of paracetamol may be valuable, as the existing veterinary literature suggests large dose ranges (e.g., between 0.2–10 and 1–25 mg kg⁻¹, administered intravenously and orally, respectively) [65–67]. A further limitation is that plasma concentrations of paracetamol, meloxicam, and carprofen were not evaluated in the present study. As such, we were unable to correlate plasma concentrations with various cardiorespiratory parameters and analgesic effects in the present study, though future studies should aim to do this with the purpose of avoiding toxicosis and that consequently a greater security of use is provided to paracetamol in dogs. Finally, our use of a small number of animals is an additional limitation, as is the inclusion of only healthy animals in the present study. Future investigations of paracetamol use in dogs of varying ages, sexes, breed, and pathophysiological conditions, even by different routes of administration is required.

In conclusion, the administration of paracetamol provided equivalent analgesic effects to those achieved with meloxicam and carprofen in bitches 48 hours post-ovariohysterectomy in the present study. We found no differences in the adverse effects associated with paracetamol, meloxicam, or carprofen, nor did we observe changes to essential cardiorespiratory parameters with these drugs.

With these results, we could also emphasize the efficacy of the use of NSAIDs for the control of acute post-surgical pain in elective surgery, as proposed in the present study. Although this class of analgesics is also widely used in the treatment of pain located in soft tissues or produced by orthopedic surgery and osteoarthritic pain in dogs. In this way, NSAIDs such as paracetamol, meloxicam and carprofen represent the cornerstone of oral therapy, unless contraindicated by concurrent therapy or by underlying medical conditions that were already discussed in this research paper.

Supporting information

S1 Appendix. The University of Melbourne's Pain Scale (UMPS) and the Dynamic Interactive Visual Analog Scale (DIVAS) [37,38,51].

(DOCX)

S1 Table. Cardiorespiratory variables (HR, MAP, SpO₂, ETCO₂), temperature and ET_{ISO} in each individual during the intraoperative in the different study groups.

(DOCX)

S2 Table. Serum biochemical levels of ALT, AST, ALP, direct bilirubin, indirect bilirubin, total bilirubin, urea, creatinine, albumin and glucose in each individual during postoperative in the different study groups.

(DOCX)

S1 Fig. Scores obtained on the DIVAS scale to determine the degree of pain in each of the individuals of the different study groups for 48 hours postoperatively after performing an elective ovariohysterectomy.

(DOCX)

S2 Fig. Scores obtained on the UMPS scale to determine the degree of pain in each of the individuals of the different study groups for 48 hours postoperatively after performing an elective ovariohysterectomy.

(DOCX)

Acknowledgments

We wish to thank the Mexican College of Anaesthesiology and Veterinary Analgesia for its support of this study with the necessary equipment and materials.

Author Contributions

Conceptualization: José Antonio Ibancovich-Camarillo.

Formal analysis: Alexander Valverde, Jorge Osorio-Avalos.

Funding acquisition: José Antonio Ibancovich-Camarillo.

Investigation: Ismael Hernández-Avalos, José Antonio Ibancovich-Camarillo, Sergio Recillas-Morales, Desiderio Rodríguez-Velázquez.

Methodology: Ismael Hernández-Avalos, Alexander Valverde, Jorge Osorio-Avalos, Desiderio Rodríguez-Velázquez, Agatha Elisa Miranda-Cortés.

Software: Jorge Osorio-Avalos.

Supervision: Pedro Sánchez-Aparicio.

Visualization: Agatha Elisa Miranda-Cortés.

Writing – original draft: Ismael Hernández-Avalos, Alexander Valverde, José Antonio Ibancovich-Camarillo.

Writing – review & editing: Alexander Valverde.

References

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994. pp 209–214.

2. Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick: implications of immune to brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol.* 2000; 51: 29–57. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.51.1.29> PMID: 10751964
3. KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2012; 39: 69–90. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00675.x> PMID: 22151877
4. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev.* 2004; 56: 387–437. <https://doi.org/10.1124/pr.56.3.3> PMID: 15317910
5. Wooten JG, Blikslager AT, Ryan KA, Marks SL, Mac Law J, Lascelles DX. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res.* 2008; 69 (4): 457–464. <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.4.457> PMID: 18380576
6. Lascelles BDX, King S, Roe S, Marcellin-Little DJ, Jones S. Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2009; 27 (9): 1204–1208. <https://doi.org/10.1002/jor.20864> PMID: 19274754
7. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos LT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS-USA).* 2002; 99: 13926–13931. <https://doi.org/10.1073/pnas.162468699> PMID: 12242329
8. Bebenista MJ, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014; 71: 11–23. PMID: 24779190
9. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 315: 1–7. <https://doi.org/10.1124/jpet.105.085431> PMID: 15879007
10. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclooxygenase. *FASEB J.* 2005; 19 (6): 635–637. <https://doi.org/10.1096/fj.04-2437fje> PMID: 15705740
11. Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res.* 2000; 61 (7): 802–810. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2000.61.802> PMID: 10895904
12. Lascelles BDX, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson E. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariectomy. *Vet Surg.* 1998; 27 (6): 568–582. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950x.1998.tb00533.x> PMID: 9845221
13. Crandell DE, Mathews KA, Dyson DH. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *Am J Vet Res.* 2004; 65 (10): 1384–1390. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2004.65.1384> PMID: 15524325
14. Laredo FG, Belda E, Murciano J, Escobar M, Navarro A, Robinson KJ, et al. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec.* 2004; 155 (21): 667–671. <https://doi.org/10.1136/vr.155.21.667> PMID: 15581141
15. Jahr JS, Lee VK. Intravenous acetaminophen. *Anesthesiol Clin.* 2010; 28: 619–645. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2010.08.006> PMID: 21074742
16. Högestätt ED, Jönsson BAG, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, et al. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem.* 2005; 280 (36): 31405–31412. <https://doi.org/10.1074/jbc.M501489200> PMID: 15987694
17. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drugs Rev.* 2006; 12 (3–4): 250–275. <https://doi.org/10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x> PMID: 17227290
18. Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C, Cloarec A. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol.* 2002; 443: 71–77. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(02\)01578-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(02)01578-9) PMID: 12044794
19. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Phys J.* 2009; 12: 269–280. PMID: 19165309
20. Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol J Pharmacol.* 2004; 5: 605–610. PMID: 15591650
21. Spiler NM, Rork TH, Merrill GF. An old drug with a new purpose: cardiovascular actions of acetaminophen (paracetamol). *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005; 5 (5): 419–429. <https://doi.org/10.2174/156800605774370335> PMID: 16248834

22. Merrill GF, Merrill JH, Golfetti R, Jaques KM, Hadzimidichalis NS, Baliga SS, et al. Antiarrhythmic properties of acetaminophen in the dog. *Exp Biol Med*. 2007; 232 (9): 1245–1252. <https://doi.org/10.3181/0701-RM-19> PMID: 17895533
23. Mburu DN, Mbugua SW, Skoglung LA, Lokken P. Effects of paracetamol and acetylsalicylic acid on the post-operative course after experimental orthopaedic surgery in dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 1988; 11(2): 163–171. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1988.tb00137.x> PMID: 3184254
24. Berry SH. Analgesia in the perioperative period. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2015; 45 (5): 1013–1027. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.04.007> PMID: 26022526
25. Savides MC, Oehme FW, Nash SL, Leipold HW. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1984; 74: 26–34. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(84\)90266-7](https://doi.org/10.1016/0041-008x(84)90266-7) PMID: 6729821
26. Hjelle JJ, Grauer GF. Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc*. 1986; 188 (7): 742–746. PMID: 3700236
27. Jones RD, Baynes RE, Nimitz CT. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989–1990). *J Am Vet Med Assoc*. 1992; 201 (3): 475–477. PMID: 1506258
28. Schlesinger DP. Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. *Can Vet J*. 1995; 36 (8): 515–517. PMID: 7585440
29. Oros NA, Farcail RL, Marculescu A, Cernea M, Bale GA. Clinical, paraclinical and therapeutic evaluations of acetaminophen toxicosis in dogs. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca*. 2007; 62 (1–2): 514–520.
30. Salem SI, Elgayed SSA, El-Kelany WM, Abd El-Baky AA. Diagnostic studies on acetaminophen toxicosis in dogs. *Global Veterinaria*. 2010; 5 (2): 72–83.
31. Serrano RJM, Mengual C, Quirós CS, Fernández J, Domínguez JM, Serrano CJM, et al. Comparative pharmacokinetics and a clinical laboratory evaluation of intravenous acetaminophen in Beagle and Galgo Español dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2018; Article in press 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2018.09.042> PMID: 30713054
32. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2005; 94 (4): 505–513. <https://doi.org/10.1093/bja/aei085> PMID: 15681586
33. Chavez JR, Ibancovich JA, Sanchez-Aparicio P, Acevedo-Arcique CM, Moran-Muñoz R, Recillas-Morales S. Effect of Acetaminophen Alone and in Combination with Morphine and Tramadol on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Rats. *PLoS ONE*. 2015; 10: 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143710> PMID: 26605541
34. Benitez ME, Roush JK, McMurphy R, Kukanich B, Legallet C. Clinical efficacy of hydrocodone-acetaminophen and tramadol for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *Am J Vet Res*. 2015; 76 (9): 755–762. <https://doi.org/10.2460/ajvr.76.9.755> PMID: 26309103
35. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2004; 100: 1573–1581. <https://doi.org/10.1097/00000542-200406000-00033> PMID: 15166580
36. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research?. *Indian J Psychol Med*. 2013; 35 (2): 121–126. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.116232> PMID: 24049221
37. Lascelles BDX, Cripps PJ, Jones A, Waterman AE. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain*. 1997; 73 (3): 461–471. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(97\)00141-3](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(97)00141-3) PMID: 9469538
38. Odette O, Smith LJ. A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine + morphine, or bupivacaine + dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2013; 40 (5): 527–536. <https://doi.org/10.1111/vaa.12050> PMID: 23742641
39. Karrasch NM, Lerche P, Aarnes TK, Gardner HL, London CA. The effects of preoperative oral administration of carprofen or tramadol on postoperative analgesia in dogs undergoing cutaneous tumor removal. *Can Vet J*. 2015; 56 (8): 817–822. PMID: 26246627
40. Imagawa VH, Fantoni DT, Tatarunas AC, Mastrocinque S, Almeida TF, Ferreira F, et al. The use of different doses of metamizol for post-operative analgesia in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2011; 38 (4): 385–393. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2011.00617.x> PMID: 21627755
41. Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology*. 1999; 90: 398–405. <https://doi.org/10.1097/00000542-199902000-00012> PMID: 9952144

42. Mansour C, Merlin T, Bonnet-Garin JM, Chaaya R, Mocci R, Conde RC, et al. Evaluation of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the analgesia/nociception balance in anaesthetised dogs. *Res Vet Sci*. 2017; 115: 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.05.009> PMID: 28575801
43. Reilly S, Seddighi R, Egger CM, Rohrbach BW, Doherty TJ, Qu W, et al. The effect of fentanyl on the end-tidal sevoflurane concentration needed to prevent motor movement in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2013; 40 (3): 290–296. <https://doi.org/10.1111/vaa.12013> PMID: 23368842
44. Keating SCJ, Kerr CL, Valverde A, Johnson RJ, McDonnell WN. Cardiopulmonary effects of intravenous fentanyl infusion in dogs during isoflurane anesthesia and with concurrent acepromazine or dexmedetomidine administration during anesthetic recovery. *Am J Vet Res*. 2013; 74 (5): 672–682. <https://doi.org/10.2460/ajvr.74.5.672> PMID: 23627379
45. Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc*. 2002; 221 (9): 1268–1275. <https://doi.org/10.2460/javma.2002.221.1268> PMID: 12418691
46. Slingsby LS, Murison PJ, Goossens L, Engelen M, Waterman-Pearson AE. A comparison between preoperative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2006; 33 (5): 313–327. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00267.x> PMID: 16916354
47. Leece EA, Brearley JC, Harding EF. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2005; 32 (4): 184–192. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2005.00207.x> PMID: 16008715
48. Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2008; 35 (1): 69–79. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2995.2007.00352.x> PMID: 17850228
49. Tsai TY, Chang SK, Chou PY, Yeh LS. Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2013; 40 (6): 615–622. <https://doi.org/10.1111/vaa.12064> PMID: 23837712
50. Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1999; 214 (5): 651–659. PMID: 10088012
51. Saritas ZK, Saritas TB, Pamuk K, Korkmaz M, Yaprakci MV, Yilmaz O, et al. Evaluation of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Bratisl Lek Listy*. 2015; 116 (3): 191–195. https://doi.org/10.4149/bl_2015_038 PMID: 25869569
52. Harris RC. Cyclooxygenase-2 in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11 (12): 2387–2394. PMID: 11095663
53. Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonnell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res*. 2001; 62 (6): 882–888. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2001.62.882> PMID: 11400845
54. Nenadovic K, Vucinic M, Radenkovic-Damnjanovic BR, Jankovic L, Teodorovic R, Voslarova E, et al. Cortisol concentration, pain and sedation scale in free roaming dogs treated with carprofen after ovariohysterectomy. *Vet World*. 2017; 10 (8): 888–894. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2017.888-894> PMID: 28919678
55. Welsh EM, Nolan AM, Reid J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec*. 1997; 141 (10): 251–253. <https://doi.org/10.1136/vr.141.10.251> PMID: 9308151
56. Lascelles BD, Blikslager AT, Fox SM, Reece D. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J Am Vet Med Assoc*. 2005; 227 (7): 1112–1117. <https://doi.org/10.2460/javma.2005.227.1112> PMID: 16220672
57. Enberg TB, Braun LD, Kuzma AB. Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *J Vet Emerg Crit Care*. 2006; 16 (1): 34–43. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.2005.00157.x>
58. Raekallio MR, Hielm-Bjorkman AK, Kejonen J, Salonen HM, Sankari SM. Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2006; 228(6): 876–880. <https://doi.org/10.2460/javma.228.6.876> PMID: 16536696
59. Aronson LR, Drobatz K. Acetaminophen toxicosis in 17 cats. *J Vet Emerg Crit Care*. 1996; 6 (2): 65–69. <https://doi.org/10.1111/j.1476-4431.1996.tb00034.x>
60. White DM, Mair AR, Martínez-Taboada F. Opioid-free anaesthesia in three dogs. *Open Vet J*. 2017; 7 (2): 104–110. <https://doi.org/10.4314/ovj.v7i2.5> PMID: 28616391
61. Kaboli Y. Modern aspects of the pharmacology of acetaminophen: mechanism of action, metabolism, toxicity. *J Clin Med*. 2017; 3 (2): 1030.

62. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol and related analgesics. *Inflammopharmacology*. 2003; 11 (4): 401–413. <https://doi.org/10.1163/15685600322699573> PMID: 15035793
63. Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys*. 2001; 387 (2): 273–280. <https://doi.org/10.1006/abbi.2000.2232> PMID: 11370851
64. Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972; 240 (5381): 410–411. <https://doi.org/10.1038/240410a0> PMID: 4564318
65. Neirinckx E, Vervaeck C, De Boever S, Remon JP, Gommeren K, Daminet S, et al. Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen. *Res Vet Sci*. 2010; 89: 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.02.002> PMID: 20211479.
66. Koyanagi T, Yamaura Y, Yano K, Kim S, Yamazaki H. Age-related pharmacokinetic changes of acetaminophen, antipyrine, diazepam, diphenhydramine, and ofloxacin in male cynomolgus monkeys and Beagle dogs. *Xenobiotica*. 2014; 44 (10): 893–901. <https://doi.org/10.3109/00498254.2014.903532> PMID: 24650193
67. Kukanich B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral acetaminophen in combination with codeine in healthy Greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2016; 39 (5): 514–517. <https://doi.org/10.1111/jvp.12299> PMID: 26896302

Clinical use of the parasympathetic tone activity index as a measurement of postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy

Ismael Hernández-Avalos¹, Alex Valverde², José Antonio Ibancovich-Camarillo^{3✉}, Pedro Sánchez-Aparicio⁴, Sergio Recillas-Morales⁴, Desiderio Rodríguez-Velázquez⁵, Jorge Osorio-Avalos⁶, Luis Armando Magdaleno-Torres³, Julio Chavez-Monteagudo³, Carlos Manuel Acevedo-Arcique⁷

¹Department of Biological Sciences, Clinical Pharmacology and Veterinary Anaesthesia, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán,

Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli, Estado de México, 54740 Mexico

²Department of Clinical Studies, Ontario Veterinary College, University of Guelph, Guelph, Ontario, N1G 2W1 Canada

³Department of Veterinary Anesthesia and Analgesia, ⁴Department of Pharmacology, ⁵Department of Surgery Education,

⁶Department of Biostatistics, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México, El Cerrillo, Piedras Blancas, Toluca, Estado de México, 50295 Mexico

⁷Veterinary Hospital for Small Animals, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatan, 97315 Mexico
ibanvet@gmail.com

Received: July 16, 2020 Accepted: December 29, 2020

Abstract

Introduction: While the current tools to assess canine postoperative pain using physiological and behavioural parameters are reliable, an objective method such as the parasympathetic tone activity (PTA) index could improve postoperative care. The aim of the study was to determine the utility of the PTA index in assessing postoperative analgesia. **Material and Methods:** Thirty healthy bitches of different breeds were randomly allocated into three groups for analgesic treatment: the paracetamol group (G_{PARAC}, n = 10) received 15 mg/kg b.w., the carprofen group (G_{CARP}, n = 10) 4 mg/kg b.w., and the meloxicam group (G_{MELOX}, n = 10) 0.2 mg/kg b.w. for 48 h after surgery. G_{PARAC} was medicated orally every 8 h, while G_{CARP} and G_{MELOX} were medicated intravenously every 24 h. The PTA index was used to measure the analgesia–nociception balance 1 h before surgery (baseline), and at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, and 48 h after, at which times evaluation on the University of Melbourne Pain Scale (UMPS) was made. **Results:** The baseline PTA index was 65 ± 8 for G_{PARAC}, 65 ± 7 for G_{CARP}, and 62 ± 5 for G_{MELOX}. Postoperatively, it was 65 ± 9 for G_{PARAC}, 63 ± 8 for G_{CARP}, and 65 ± 8 for G_{MELOX}. No statistically significant difference existed between baseline values or between values directly after treatments (P = 0.99 and P = 0.97, respectively). The PTA index showed a sensitivity of 40%, specificity of 98.46% and a negative predictive value of 99.07%. **Conclusion:** Our findings suggest that the PTA index measures comfort and postoperative analgesia objectively, since it showed a clinical relationship with the UMPS.

Keywords: analgesia, dogs, ovariohysterectomy, PTA index.

Introduction

The state of general anaesthesia is one in which various behavioural end points can be distinguished, including amnesia, hypnosis (defined as lack of perceptive awareness to non-noxious stimuli), analgesia, immobility, and blunting of autonomic reflexes produced by general anaesthetics acting on the neuronal loci (20). When

a subject is put into this state, a volatile anaesthetic acts on the central nervous system to produce two irreversible conditions: immobility and amnesia. These drugs may produce some other reversible and clinically useful conditions, like unconsciousness, relaxation, suppression of autonomic reflexes, or analgesia, but none of these are essential to the definition of the anaesthetic state since they are merely side effects (10).

The hypnogenic centre in the preoptic area of the hypothalamus is responsible for the sleep-promoting neurons. The state of rapid eye movement (REM) sleep is characterised by a high-frequency, low-amplitude rhythm on the electroencephalogram (EEG) but minimal or absent electromyogram (EMG) activity. The effect of anaesthesia is produced by abolishing hippocampal neurons and basolateral nucleus of the amygdala. While consciousness is modulated by thalamus, midbrain reticular formation and thalamocortical system. To do this, tools such as BIS (Bispectral Index) allow assessing the consciousness and depth of anaesthesia (20).

Analgesia is difficult to measure precisely during general anaesthesia, but haemodynamic reactivity, such as increased heart rate and blood pressure, may suggest failure in achieving it in an anaesthetised patient. However, these parameters do not show adequate specificity for an independent measurement of the intensity or magnitude of pain during the perioperative period (14, 30, 35). The analgesic component of anaesthesia can be indirectly monitored for variations in sympathetic and parasympathetic tone as an objective way of evaluating the balance between nociception and antinociception (3, 12).

Several methods have been implemented to quantify the nociception–antinociception balance in the anaesthetised patient in a more reliable way, e.g. the analysis of reflex pathways, pulse photoplethysmography, skin vasomotor reflexes *via* laser Doppler flowmetry, pupillometry, cerebral evoked potentials, and heart rate variability (HRV) (1, 5, 7, 11, 12). In human anaesthesiology, the analgesia–nociception index (ANI), a recent development derived from HRV, has been validated for intraoperative nociception detection (3, 5, 8, 15, 24), as it reflects the relative parasympathetic tone (11). This technology was adapted for the study of acute pain in dogs, cats, and horses in the form of a parasympathetic tone activity (PTA) monitor, using an algorithm similar to that of the ANI. Both indices assess intraoperative nociception based on the analysis of HRV to measure relative parasympathetic tone, sympathetic balance (26), and analgesia–nociception balance during a painful stimulus (23, 26, 27).

PTA index values range from 0 to 100. An index of 50–70 suggests the absence of nociception; values close to 100 correspond to a predominant parasympathetic tone (low level of stress) or opioid overdose; and values below 50 correspond to a predominant sympathetic tone (anticipating haemodynamic responses) associated with a high level of stress or nociceptive pain in dogs undergoing surgical procedures. The PTA index can also be used to predict immediate postoperative analgesia (4, 6).

The ANI index has been validated for use in human medicine as a non-invasive tool to assess pain during the immediate postoperative period, as it correlates significantly with pain intensity (6). It has been evaluated during general anaesthesia in adults and

children as an intraoperative tool (17) and for labour pain evaluation, and exhibited significant changes between periods with and without pain (22). However, equivalent studies in animal medicine using the PTA index have not been undertaken.

The objective of this study was to rectify this deficiency in knowledge by determining the utility of the PTA index for assessment of analgesia during the postoperative period in female dogs undergoing ovariohysterectomy. We hypothesised that the PTA index could be used to assess pain response, as its dynamic variation can be used as a signal of a haemodynamic response associated with pain.

Material and Methods

This was a randomised, prospective, blinded clinical study.

Animals. For the present study, we selected 30 bitches of different breeds which were scheduled for elective ovariohysterectomy. We obtained prior written informed consent from the owners for their animals' participation in the study. The patients had a weight of 11.2 ± 6.2 kg (mean \pm standard deviation), and an age of 2.7 ± 1.7 years. All dogs were clinically healthy as determined by physical examination, complete blood count, urinalysis, and serum biochemical analysis. Brachycephalic breeds and patients prescribed antiarrhythmic treatment were excluded.

Experimental design and anaesthetic and surgical procedure. Animals were received 48 h prior to the surgical procedure and had access to commercial feed and water *ad libitum* in that time. All animals were fasted for 8 h before surgery. On the day of the surgery, the animals were randomly assigned to one of three treatment groups: the G_{PARAC} group administered paracetamol/acetaminophen (15 mg/kg b.w., intravenously (IV); Tempra (Reckitt Benckiser S.A. De C.V., Ciudad de México, Mexico); the G_{CARP} group treated with carprofen (4 mg/kg b.w., IV; Rimadyl, Zoetis Inc., Kalamazoo, MI, USA); and the G_{MELOX} group receiving meloxicam (0.2 mg/kg b.w., IV; Meloxi-Jet NRV, NorVet, Torreón, Mexico). A venous catheter was inserted and the selected analgesic was administered 30 min before surgery. An isotonic fluid solution (0.9% sodium chloride solution, PiSA Farmacéutica, Ciudad de México, Mexico) was administered at a flow rate of 10 mL/kg b.w./h. Anaesthesia was induced by administration of propofol (2–6 mg/kg b.w. IV; Recofol, PiSA Farmacéutica) to allow intubation, and maintained with an initial end-tidal isoflurane concentration of 1.3% (Forane, Baxter International Inc., Deerfield, IL, USA).

During surgery, this concentration was increased or decreased based on the depth of anaesthesia required for surgery based on clinical signs, including absence of the palpebral reflex, relaxed jaw tone, and mean arterial pressure of 60–90 mmHg. Immediately after

induction, fentanyl was administered (5 µg/kg b.w. IV; Fenodid, PiSA Farmacéutica) and constantly infused at 5 µg/kg b.w./h. At the end of surgery, fentanyl infusion was discontinued. The dogs were mechanically ventilated at an initial respiratory rate (RR) of 15 breaths per minute and a tidal volume of 12–15 mL/kg b.w. adjusted to maintain end-tidal carbon dioxide tension (ETCO₂) of 35–45 mmHg, which was facilitated by administration of rocuronium (0.6 mg/kg b.w. IV; Lufcuren, PiSA Farmacéutica). All anaesthetic and surgical procedures were performed by the same anaesthetist and surgeon. Postoperatively for 48 h, paracetamol was administered to the designated group dogs every 8 h in doses of 15 mg/kg b.w. orally, and carprofen (4 mg/kg b.w.) and meloxicam were administered to the appropriate subjects every 24 h, IV. In this period, the dose of meloxicam was reduced to 0.1 mg/kg b.w.

During anaesthesia, heart rate (HR), ETCO₂ and pulse oximetry were monitored. A 22-gauge catheter was aseptically placed in the dorsal metatarsal artery and attached to a transducer (DTX plus DT 4812; Becton Dickinson Critical Care Systems Pte. Ltd., Singapore) for direct monitoring of arterial blood pressure (systolic blood pressure (SBP), diastolic and mean). Thermal support was provided throughout the surgery to maintain the temperature in physiological ranges (36–38°C) (Equator Convective Warming Device, Smiths Medical, Inc., Minneapolis, MN, USA). Neuromuscular function was monitored *via* acceleromyography (Stimpod, Xavant Technology Pty, Pretoria, South Africa), stimulating the ulnar nerve in a train-of-four pattern and calculating the train-of-four ratio T4:T1. The dogs were extubated only after T4:T1 was > 0.90.

Evaluation of postoperative analgesia using the PTA index. Analgesia assessments were completed by the same investigator, using a Physio Doloris PTA monitor (MDoloris Medical Systems, Loos, France), and the investigator was blinded to the treatment group. The baseline assessment was performed 60 min before surgery in a quiet and calm environment. Further assessments were performed postoperatively at 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 36, and 48 h, likewise in a stress-free environment.

The PTA monitor displays a graphic recording of the derivative II of the electrocardiogram (ECG), *via* three electrodes attached to the skin with conductive gel. The red and yellow electrodes were placed on the right and left forelimbs, respectively, at the level of the olecranon on the caudal aspect of the limb. The black electrode was placed on the right hindlimb, over the patellar ligament at the cranial face of the pelvic limb (28). The device's algorithm was used to calculate the PTA index.

The PTA index was calculated according to the following formula:

$$PTA = (100 * [\alpha * AUC_{min} + \beta] / 12.8) * 100 / 161$$

where α and β values have been empirically determined as 5.1 and 1.2, respectively, to maintain the consistency of the respiratory influence on the R–R interval series of the ECG; AUC_{min} is the minimum area under the curve; and 100/12.8 and 100/161 are coefficients for different species determined to obtain PTA values between 0 and 100, with 100/161 being specific to the dog (7, 28).

HRV was evaluated *via* the PTA monitor as a non-invasive method to measure the activity of the autonomic nervous system. HRV was based on two main components of the ECG: low frequency variations (0.004–0.15 Hz) as an indicator of sympathetic activity, and high frequency variations (0.15–0.5 Hz) as an indicator of parasympathetic activity. The latter are mainly influenced by respiratory sinus arrhythmia (30).

The PTA monitor continuously shows the instantaneous/immediate PTA index, as well as the average/mediate PTA index values collected over 120 s and 240 s. The PTA index was continuously measured through a window of 64 s after each measurement (4, 6, 22, 27, 28). The PTA monitor was calibrated with the canine-specific coefficients already described. Once the ECG electrodes were placed, the criteria for considering a PTA index measurement valid was the monitor recording good signal quality. For each postoperative analgesia assessment interval, HRV was recorded for 5 min with the patient standing, at which time the average/mediate PTA index value was recorded. At the same postoperative examination times, the validated University of Melbourne Pain Scale (UMPS) score was evaluated (34).

Rescue analgesic medication. When dogs showed a PTA < 50 and a score > 10 on the UMPS scale, rescue analgesia was administered. For this, tramadol was used (2 mg/kg b.w. IV; Tramadol Jet NRV injectable solution; NorVet, Torreón, Mexico). Animals which received rescue analgesia were reported but not included in the study. The same investigator performed all the measurements.

Statistical analysis. Statistical analyses were performed using Prism version 8.3.1 (GraphPad Software, LLC, San Diego, CA, USA). The Shapiro–Wilk test was used for the assessment of data normality. Data were reported as the mean value ± standard deviation. The PTA index data were analysed *via* a repeated measures ANOVA test, followed by a Holm–Šidák *post-hoc* test to account for multiple comparisons. The Friedman non-parametric ANOVA and Dunn's tests were used to analyse postoperative pain as measured by UMPS. Sensitivity, specificity and negative predictive value for the PTA index were calculated. Values were considered statistically different when $P < 0.05$.

In this study, we estimated that nine dogs for any group were sufficient to assert that a difference of 20 PTA index scores (65 ± 15 *versus* 45 ± 15) indicated absence or presence of nociception with a power of 0.8 (Type II error) and alpha level of 0.05 (Type I error).

Results

Fig. 1 depicts the PTA indices measured for the three study groups. It should be noted that the mean PTA indices measured for all three study groups and at all assessment intervals were similar. The baseline PTA index for G_{PARAC} was 65 ± 8 , for G_{CARP} it was 65 ± 7 , and for G_{MELOX} it was 62 ± 5 . During the postoperative period, the PTA index was 65 ± 9 for G_{PARAC} , 63 ± 8 for G_{CARP} , and 65 ± 8 for G_{MELOX} (Fig. 1). We detected no statistically significant difference between either baseline values or between treatments ($P = 0.99$ and $P = 0.97$), respectively.

For 26 dogs, postoperative PTA indices were within normal parameters. Four dogs (one dog in G_{PARAC} and G_{MELOX} and two dogs in G_{CARP}) required rescue

analgesia as subjects with PTA indices between 40 and 49 (moderate pain) and a score > 10 in UMPS. The scores on this scale for the three study groups during the postoperative period are listed in Table 1. These results were used in this investigation as a reference for the evaluation and validation of the clinical utility of the PTA index in conscious animals. The sensitivity, specificity and negative predictive value are presented in Table 2, which shows that PTA index has a greater capacity to recognize pain-free states associated with comfort and postoperative analgesia. Therefore, with the determination of these diagnostic characteristics, it was possible to establish that individuals who manifested pain could be recognised through the measurement of PTA index and by clinical observation performed by UMPS.

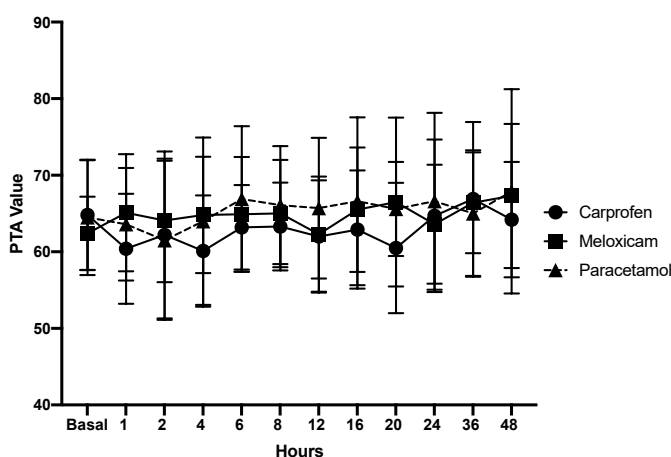


Fig. 1. Postoperative PTA values during different treatment times with carprofen, meloxicam, and paracetamol

The P value comparing the PTA indices between treatments was 0.97 and the P value comparing baseline values to post-operative values was 0.99

Table 1. UMPS scores during the postoperative period in G_{PARAC} , G_{CARP} , and G_{MELOX}

	Postoperative period (hours)										
	1	2	4	6	8	12	16	20	24	36	48
G_{PARAC}	5.5±0.8	4.5±0.8	3.0±0.6	3.0±0.4	2.0±0.4	2.0±0.4	1.5±0.3	1.0±0.3	1.0±0.3	0.0±0.2*	0.0±0.2*
G_{CARP}	4.5±1.4	4.0±0.6	3.0±0.3	2.0±0.3	2.0±0.3	1.0±0.4	1.0±0.4	0.5±0.4	0.0±0.4*	0.0±0.1*	0.0±0.1*
G_{MELOX}	5±0.9	3.5±0.8	3.0±0.4	2.5±0.3	1.5±0.5	0.5±0.3	0.5±0.3	0.0±0.1*	0.0±0.1*	0.0±0.0*	0.0±0.0*

(*) Statistically significant differences from the first evaluation ($P = 0.001$)

No statistically significant differences were found between treatments ($P = 0.99$)

Table 2. Intrinsic diagnostic characteristics of the PTA index during the evaluation of postoperative analgesia

	Percentage
Sensitivity	40%
Specificity	98.46%
Negative predictive value	99.07%

Discussion

The process of pain assessment during the postoperative period is affected by factors in the assessor such as their age and sex, pharmacological knowledge of analgesic medication, attitude toward pain, clinical experience of its identification and ability to quantify and manage it. Therefore, observations of pain should be made consistently by the same person (14, 31). These human factors have led to tools that evaluate the sympathetic–parasympathetic tone balance attracting special interest (18, 32), as one of the first responses of an organism to surgical stress is an increase in sympathetic tone and a decrease in parasympathetic tone, which influences HRV (23, 29).

In the case of a predominant parasympathetic tone, each inhalation briefly increases HR and concomitantly decreases the R–R interval of the ECG, which can cause a wide variation in the R–R pattern. Conversely, in the case of a predominant sympathetic tone, the HR increases, but the effect of respiratory arrhythmia on the R–R pattern diminishes, which results in a filtered band with little variation that allows the evaluation of the analgesia–nociception balance (7, 16, 17). Thus, in the present study, the PTA index calculated for the G_{PARAC} , G_{CARP} , and G_{MELOX} groups indicated that patients exhibited postoperative analgesia.

Mansour *et al.* (28) reported the measurement of the PTA index, as well as HR, SBP, and haemodynamic response (defined as a > 20% increase in HR and/or SBP within 5 min of a stimulus) after various surgical stimuli. The authors detected a significant decrease in PTA ($P < 0.002$) 1 min after the stimuli, followed by a significant increase in HR and/or SBP within 5 min ($P < 0.01$). Therefore, they concluded that in the veterinary clinical context, the PTA index is a measure of the analgesia–nociception balance, and can signal a haemodynamic response in anaesthetised dogs. Based on these results, the PTA index could be used to detect perioperative nociception and optimise the administration of analgesics during or after canine surgery. This corresponded with the present study, where the PTA index ranged from 62 to 65 during the postoperative period in the three study groups, indicating the analgesia–nociception balance.

The PTA index during the intraoperative period has also been evaluated in male dogs subjected to castration and females undergoing ovariohysterectomy, where a significant difference was observed and the PTA values were higher (indicative of a lower degree of nociception) in males (61 ± 19) than in females (50 ± 17), as well as in patients where an epidural block was used (57 ± 19 versus 48 ± 18 ; $P = 0.003$) (33). In that same study, a statistically null correlation was reported between the PTA index values and mean arterial pressure ($P = 0.045$). Thus, the authors concluded that the PTA monitor can be useful to evaluate the degree of intraoperative nociception. In the present study, a monitor of this type was used to measure postoperative nociception under the same precept, where the treatments used provided an adequate level of analgesia.

Recently, Aguado *et al.* (1) applied electrical nociceptive stimuli of different intensities to research dogs and demonstrated that at low intensity, the PTA monitor was able to detect nociceptive responses before cardiovascular changes in HR and mean arterial pressure were elicited. In our study, the PTA values were not significantly different between baselines or between treatments and HR and HRV ranges measured in the PTA monitor were within normal ranges. These authors also demonstrated that changes in the cardiovascular constants were only detected with high intensity nociceptive electrical stimulation, along with low values for the PTA (between 0 and 39).

Given that the studies or reports carried out so far in dogs are scarce, articles related to the postoperative period in humans where the ANI has been used as a tool to measure patients' pain will be used in the discussion. In a prospective observational study of 200 individuals undergoing orthopaedic surgery, Boselli *et al.* (4) assessed the ANI upon patients' awakening from general anaesthesia to predict immediate postoperative pain upon reaching the recovery room (post-anaesthesia care unit), reporting a negative correlation between the ANI measured immediately before extubation and the simple numerical scale upon arrival at the care unit. This same behaviour was observed by Boselli *et al.* (6) in another study in which they concluded that the ANI monitor is a useful tool during the immediate postoperative period in human patients undergoing scheduled surgery or endoscopy under general anaesthesia, where this index is significantly correlated with pain intensity. Thus, with the results obtained it can be inferred that the measurement method of the ANI or the PTA is a simple and non-invasive method to evaluate immediate postoperative analgesia.

This usefulness is consistent with that described by Ledowski *et al.* (25), who mentioned that the ANI index based on HRV is a parameter proposed in postoperative monitoring to reflect different levels of acute pain, presenting a situation similar to what was observed in the present study. However, unlike our research, these authors reported a statistically significant negative correlation between the ANI index scores and the numerical rating scale (0–10) based on the assessment of pain in the recovery room after general anaesthesia with sevoflurane in adult patients.

In the present study, four analgesic rescues were performed where the values in the PTA index resolved to moderate pain. These patients also presented a score > 10 in UMPS. In this regard, the ability of the PTA index to detect pain in patients who manifest it clinically (the index's sensitivity) has been reported by other researchers (3, 28) where it fluctuated between 77% and 86%; specificity ranged from 72% to 86%, and the negative predictive value was 92% (3). These results were similar to those calculated in the present study. Therefore, the PTA index appears to be a reliable tool to measure the degree of analgesia.

In human medicine, there are more studies where the activity of the parasympathetic tone is evaluated through the capacity of the ANI monitor to detect

nociceptive stimulation (16, 17), but there are questions regarding the use of a similar index in animals due to species variations of the sympathovagal balance. Nevertheless, HRV measurements that were described in dogs had similar values to those reported in humans, with a low frequency of 0.004–0.15 Hz and a high frequency of 0.15–0.5 Hz (30), which allows comparison of the results obtained in this study with those cited by various researchers in human studies.

In practice, there are factors external to nociception that can influence the reading of the PTA index, such as age, species, the increased vagal tone in brachycephalic breeds, arrhythmia, apnoea, fewer than 8 respiratory cycles/min, the operation of a pacemaker, pathologies (e.g. epilepsy or cerebrovascular accident) or medications (e.g. atropine or vasopressors such as dobutamine and sedatives such as medetomidine or dexmedetomidine) that interrupt the regulation of the autonomic nervous system (3, 5, 9, 13, 37). However, at least in humans, there is evidence that intravenous ketamine microdose infusion contributes to analgesia without affecting the ANI index under clinical conditions (2). The PTA index therefore helps to assess whether there is an analgesic sub or overdose condition during the perioperative period (24, 26).

The PTA index as applied in this study could also have been misrepresentative during the first minutes of postoperative evaluation after extubation, since the evaluation of nociception with this type of tool that assesses the autonomous cardiovascular control of HRV in real time has previously aggregated data related to negative emotional states (including pain, stress, anxiety and aggressiveness) in dogs (19, 21, 38). The dogs in this study were assessed by the anaesthetist during recovery and deemed to be calm and comfortable, which should have minimised autonomic responses that affect the PTA index; this was also evidenced by the low number of dogs that exhibited a PTA index indicative of pain.

This study offers some significant benefits for pain assessment in conscious patients or in the postoperative period, however, this research has some limitations that require discussion. For example, the dogs included in this study have a potentially different variability of nervous system activity due to size, age and breed, so future studies should consider a homologation of these factors. Additional studies are needed to validate the use of the PTA index to rate postoperative pain when considering other forms of nociceptive stimuli, since the present study only examined healthy dogs after elective surgery. Also, it is recommended that in future investigations, the use of this device should be considered against other analgesic options, such as the new opioid agonist related to the selective activation of the β -arrestin signalling pathway called oliceridine (36), a drug that has recently been approved for perioperative pain control as an alternative to morphine or fentanyl, and opioids that influence HRV and have shown properties that can modify the PTA index values. Likewise, the PTA monitor also has some limitations in conscious patients, since the electrocardiogram signal can be altered by the animal's movements (28). Finally,

the PTA monitor does not show the dynamic value of the HRV, and consequently it must be calculated based on the static values provided by the same monitor. In this study, this restricted PTA reporting to only the median/average values.

In conclusion, our findings suggest that the PTA index represents an objective measurement of comfort and analgesia during the postoperative period, since it showed a clinical relationship with the UMPS; therefore, it is a tool that could help monitor the haemodynamic responses associated with pain or stress.

Conflict of Interests Statement. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Financial Disclosure Statement. This research was fully funded by the Mexican College of Veterinary Anaesthesiology and Analgesia, considering materials, equipment and infrastructure necessary for its development. The research project from which this manuscript emerges is registered in the Directorate of Advanced Studies of the Universidad Autónoma del Estado de México with registration number DICARM-1717. The funders did not play any role in the study design, the collection and analysis of data, the decision to publish or the preparation of the paper.

Animal Rights Statement. The study was approved by the Ethics Committee for Experimental Animals (COBYBA by its acronym in Spanish) of the Faculty of Veterinary Medicine, Universidad Autónoma del Estado de México, in accordance with the ARRIVE guidelines to improve the design, analysis and publication of animal research.

Acknowledgements. We wish to thank the Mexican College of Veterinary Anaesthesiology and Analgesia for its support of this study with the necessary equipment and materials.

References

1. Aguado D., Bustamante R., García-Sanz V., González-Blanco P., Gómez de Segura I.A.: Efficacy of the Parasympathetic Tone Activity monitor to assess nociception in healthy dogs anaesthetized with propofol and sevoflurane. *Vet Anaesth Analg* 2020, 47, 103–110, doi:10.1016/j.vaa.2019.05.014.
2. Bollag L., Ortner C.M., Jelacic S., Rivat C., Landau R., Richebé P.: The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris™ analgesia monitor: a pilot study. *J Clin Monit Comput* 2015, 29, 291–295, doi: 10.1007/s10877-014-9600-8.
3. Boselli E., Bouvet L., Allaouchiche B.: Analgesia monitoring using Analgesia/Nociception Index: results of clinical studies in awake and anesthetized patients. *Praticien Anesthésie Réanim* 2015, 19, 78–86, doi: 10.1016/j.pratan.2015.03.006.
4. Boselli E., Bouvet L., Bégou G., Dabouz R., Davidson J., Deloste J.Y., Rahali N., Zadam A., Allaouchiche B.: Prediction of immediate postoperative pain using the Analgesia/Nociception Index: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2014, 112, 715–721, doi: 10.1093/bja/aet407.

5. Boselli E., Bouvet L., Bégou G., Torkmani S., Allaouchiche B.: Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anaesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anestesiologica* 2015, 81, 288–297.
6. Boselli E., Daniela-Ionescu M., Bégou G., Bouvet L., Dabouz R., Magnin C., Allaouchiche B.: Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth* 2013, 111, 453–459, doi: 10.1093/bja/aet110.
7. De Jonckheere J., Bonhomme V., Jeanne M., Boselli E., Gruenewald M., Logier R., Richebé P.: Physiological signal processing for individualized anti-nociception management during general anaesthesia: a review. *IMA Yearb Med Inform* 2015, 10, 95–101, doi: 10.15265/IY-2015-004.
8. De Jonckheere J., Delecroix M., Jeanne M., Keribedj A., Couturier N., Logier R.: Automated analgesic drugs delivery guided by vagal tone evaluation: interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conf Proc 35th Annual International Conference of the IEEE Eng Med Biol Soc* 2013, 1952–1955, doi: 10.1109/EMBC.2013.6609910.
9. Doxey S., Boswood A.: Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *Vet Rec* 2004, 154, 713–717, doi: 10.1136/vr.154.23.713.
10. Eger E.I., Sonner J.M.: Anaesthesia defined (Gentlemen, this is no humbug). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006, 20, 23–29, doi: 10.1016/j.bpa.2005.07.01.
11. Gruenewald M., Iliès C.: Monitoring the nociception – anti-nociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2013, 27, 235–247, doi: 10.1016/j.bpa.2013.06.007.
12. Guignard B.: Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006, 20, 161–180, doi: 10.1016/j.bpa.2005.09.002.
13. Hezzell M.J., Ferrari J., Arndt J., Sleeper M.: Sample size determination for evaluation of time domain heart rate variability indices in canine lameness. *J Am Anim Hosp Assoc* 2018, 54, 235–238, doi: 10.5326/JAAHA-MS-6533.
14. Hugonnard M., Leblond A., Keroack S., Cadore J.L., Troncy E.: Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg* 2004, 31, 154–163, doi: 10.1111/j.1467-2987.2004.00175.x.
15. Jeanne M., Delecroix M., De Jonckheere J., Keribedj A., Logier R., Tavernier B.: Variations of the analgesia nociception index during propofol anaesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain* 2014, 30, 1084–1088, doi: 10.1097/AJP.000000000000083.
16. Jeanne M., Logier R., De Jonckheere J., Tavernier B.: Heart rate variability during total intravenous anaesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci Basic Clinical* 2009, 147, 91–96, doi: 10.1016/j.autneu.2009.01.005.
17. Jeanne M., Logier R., De Jonckheere J., Tavernier B.: Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia / nociception balance during general anaesthesia. *Conf Proc 31st IEEE Eng Med Biol Soc* 2009, 1840–1843, doi: 10.1109/IEMBS.2009.5332598.
18. Kang H.: Intraoperative nociception monitoring. *Anesth Pain Med* 2015, 10, 227–234, doi: 10.17085/apm.2015.10.4.227.
19. Katayama M., Kubo T., Mogi K., Ikeda K., Nagasawa M., Kikusui T.: Heart rate variability predicts the emotional state in dogs. *Behav Proc* 2016, 128, 108–112, doi: 10.1016/j.beproc.2016.04.015.
20. Kelz M.B., Mashour G.A., Abel T.G., Maze M.: Chapter 11: Sleep, memory, and consciousness. In: *Miller's Anaesthesia*, edited by R.D. Miller, L.I. Eriksson, L.A. Fleisher, J.P. Wiener-Kronish, W.L. Young, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2010, pp 237–259.
21. Kuhne F., Höbner J.C., Struwe R.: Emotions in dogs being petted by a familiar or unfamiliar person: validating behavioural indicators of emotional states using heart rate variability. *Applied Anim Behav Sci* 2014, 161, 113–120, doi: 10.1016/j.applanim.2014.09.020.
22. Le Guen M., Jeanne M., Sievert K., Al Moubarik M., Chazot T., Laloë P.A., Dreyfus J.F., Fischler M.: The analgesia nociception index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labour. *Int J Obstetric Anesth* 2012, 21, 146–151, doi: 10.1016/j.ijoa.2012.01.001.
23. Ledowski T.: Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth* 2019, 123, 312–321, doi: 10.1016/j.bja.2019.03.024.
24. Ledowski T., Averhoff L., Tiong W.S., Lee C.: Analgesia nociception index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014, 58, 74–79, doi: 10.1111/aas.12216.
25. Ledowski T., Tiong W.S., Lee C., Wong B., Fiori T., Parker N.: Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2013, 111, 627–629, doi: 10.1093/bja/aet111.
26. Logier R., Jeanne M., De Jonckheere J., Dassonneville A., Delecroix M., Tavernier B.: PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using Heart Rate Variability analysis. *Conf Proc 32nd Annual International Conference of the IEEE Eng Med Biol Soc* 2010, 1194–1197, doi: 10.1109/IEMBS.2010.5625971.
27. Logier R., Jeanne M., Tavernier B., De Jonckheere J.: Pain/Analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc 28th IEEE Eng Med Biol Soc* 2006, 1, 4303–4306, doi: 10.1109/IEMBS.2006.260494.
28. Mansour C., Merlin T., Bonnet-Garin J.M., Chaaya R., Mocci R., Conde Ruiz C., Allaouchiche B., Boselli E., Junot S.: Evaluation of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the analgesia/nociception balance in anaesthetised dogs. *Res Vet Sci* 2017, 115, 271–277, doi: 10.1016/j.rvsc.2017.05.009.
29. Mansour C., Merlin T., Boselli E., Allaouchiche B., Bonnet-Garin J.M., Junot S.: Performance du Parasympathetic Tone Activity (PTA) pour prédire la réactivité hémodynamique chez le chien anesthésié. *Anesth Réanim* 2015, 1(S1), A269–A270, doi: 10.1016/j.anrea.2015.07.412.
30. Manzo A., Ootaki Y., Ootaki C., Kamohara K., Fukamachi K.: Comparative study of heart rate variability between healthy human subjects and healthy dogs, rabbits and calves. *Lab Anim* 2009, 43, 41–45, doi: 10.1258/la.2007.007085.
31. Morton C.M., Reid J., Scott E.M., Holton L.L., Nolan A.M.: Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res* 2005, 66, 2154–2166, doi: 10.2460/ajvr.2005.66.2154.
32. Murrell J.C., Johnson C.B.: Neurophysiological techniques to assess pain in animals. *J Vet Pharmacol Therap* 2006, 29, 325–335, doi: 10.1111/j.1365-2885.2006.00758.x.
33. Pedrosa-López S., Expósito-García de la Mora A., Aguado-Domínguez D., Cediél-Algovia R., Canfran-Arrabé S., Álvarez-Gómez de Segura I.: Intraoperative nociception monitoring with a parasympathetic tone activity monitor: a pilot study in dogs. *Lab Anim* 2015, 49, 26–94, doi: 10.1177/0023677215609551.
34. Reid J., Nolan A.M., Scott E.M.: Measuring pain in dogs and cats using structured behavioural observation. *Vet J* 2018, 236, 72–79, doi: 10.1016/j.tvjl.2018.04.013.
35. Tallant A., Ambros B., Freire C., Sakals S.: Comparison of intraoperative and postoperative pain during canine ovariohysterectomy and ovariectomy. *Can Vet J* 2016, 57, 741–746.
36. Urits I., Viswanath O., Orhurhu V., Gress K., Charipova K., Kaye A.D., Ngo A.: The utilization of Mu-Opioid Receptor Biased Agonists: Oliceridine, an opioid analgesic with reduced adverse effects. *Curr Pain Headache Rep* 2019, 23, 31, doi:10.1007/s11916-019-0773-1.
37. Voigt A.M., Bergfeld C., Beyerbach M., Kästner S.B.R.: Effect of isoflurane with and without dexmedetomidine or remifentanyl on heart rate variability before and after nociceptive stimulation at different multiples of minimum alveolar concentration in dogs. *Am J Vet Res* 2013, 74, 665–671, doi: 10.2460/ajvr.74.5.665.
38. Wormald D., Lawrence A.J., Carter G., Fisher A.D.: Reduced heart rate variability in pet dogs affected by anxiety-related behaviour problems. *Physiol Behav* 2017, 168, 122–127, doi: 10.1016/j.physbeh.2016.11.003.

7.3 Resultados del índice PTA durante el intraoperatorio

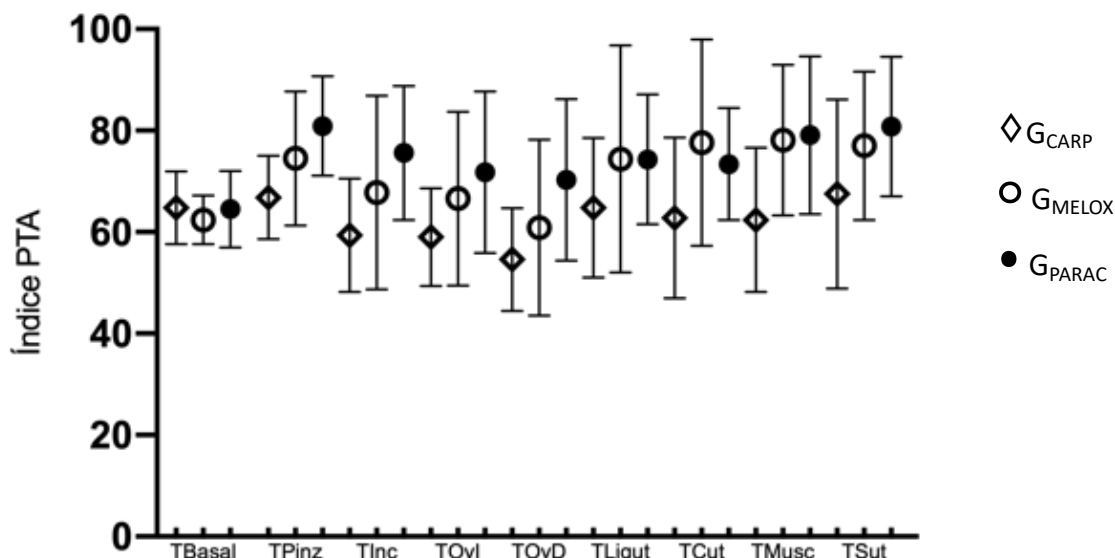


Figura 31. Valores del índice PTA durante el intraoperatorio de perras sujetas a ovariectomía ($P > 0.05$ entre tratamientos y entre tiempos quirúrgicos).

Momentos de evaluación intraquirúrgico:

- TPINZ: Colocación de las pinzas de campo backhouse
- TINC: Incisión de piel y abordaje quirúrgico primario
- TOVD: Ligadura y extracción de pedículo ovárico derecho
- TOVI: Ligadura y extracción de pedículo ovárico izquierdo
- TLIGUT: Ligadura y transfixión del cuello uterino
- TCUT: Sección quirúrgica del cuello uterino
- TMUSC: Reconstrucción de peritoneo y planos anatómicos musculares
- TSUT: Sutura de piel

En la figura 31 se presentan los resultados obtenidos en la medición del índice PTA durante el intraoperatorio de los pacientes en estudio, donde se puede observar que tanto el G_{ACET} (76 ± 14) como G_{MELOX} (72 ± 18) muestran la tendencia a manifestar mayores niveles en dicho índice en comparación con G_{CARP} (62 ± 13) desde el inicio del procedimiento quirúrgico sin que esto pudiera comprobarse estadísticamente, ya que no hubo diferencias significativas entre grupos de tratamiento ni entre los tiempos quirúrgicos evaluados ($P > 0.05$).

8.1 Experimento 1

La evaluación del dolor ha sido un tema de controversia durante la anestesia general, ya que los pacientes en algunas ocasiones no pueden tener una respuesta motora al dolor quirúrgico, debido ya sea a la profundidad anestésica o al uso propiamente de analgésicos. De igual manera, en el postoperatorio esta percepción clínica se afecta por factores específicos, tales como la edad y el sexo del observador, la actitud y la experiencia clínica que muestra el evaluador en el reconocimiento del dolor, así como su capacidad para cuantificarlo o controlarlo, además del conocimiento farmacológico que éste tenga de los diversos medicamentos analgésicos, por lo que es mejor que estas observaciones las haga siempre la misma persona (Hugonnard *et al.*, 2004; Morton *et al.*, 2005), situación que fue controlada en el presente experimento.

La monitorización perioperatoria del dolor con un solo parámetro es complicada e insuficiente (Guignard, 2006; Tallant *et al.*, 2016), ya que los procesos de nocicepción y dolor en animales anestesiados han sido evaluados de forma convencional mediante la detección de la reactividad hemodinámica (Kato *et al.*, 1999), debido a que los cambios que se originan sobre las constantes fisiológicas durante un procedimiento quirúrgico son resultado de la actividad neuroendocrina del organismo tras la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HPA) y del eje simpático-adrenal como reacción a un estímulo potencialmente nocivo, mediados en su mayoría por cortisol y catecolaminas (Von Walter, 2010; Dimitrov *et al.*, 2018; Juodžentė *et al.*, 2018). Sin embargo, el incremento de la FC y la presión arterial, conjuntamente con modificaciones en los patrones o movimientos respiratorios no son específicos de la nocicepción y pueden estar influenciadas por los agentes anestésicos, el estado clínico del animal o la cirugía en sí (Mansour *et al.*, 2017).

En el presente estudio, durante el intraoperatorio se usó analgesia intraoperatoria con fentanilo en IC en combinación con un AINE (carprofeno, meloxicam o paracetamol), además de un bloqueo neuromuscular con bromuro de rocuronio, controlando y monitorizando a los pacientes analizando el ratio o relación T4:T1, bajo una profundidad anestésica correcta. Durante este período, no se detectaron aumentos en la FC o presión arterial que requirieran ajustes en la configuración del vaporizador, por lo que se infiere que los animales estuvieron en un estado de

analgesia adecuada, ya que sus respuestas autónomas se encontraron minimizadas (Katoh *et al.*, 1999). Las CAM utilizadas en el presente estudio no mostraron diferencia significativa entre los grupos tratados, lo que no difiere de lo reportado en veterinaria, ya que en estudios clínicos controlados no se ha podido demostrar que la administración únicamente de AINES o en su caso de analgésicos no opioides como el acetaminofén durante el transoperatorio, pueda reducir la CAM de los anestésicos inhalatorios como el isoflurano (Chávez *et al.*, 2015) o el sevoflurano (González-Blanco *et al.*, 2020), además de que la administración intravenosa de acetaminofén tampoco se ha podido asociar a una reducción en el consumo de opioides perioperatorios (Almoghrabi *et al.*, 2020). Al respecto, la dosis utilizada de fentanilo (dosis de carga $5 \mu\text{g kg}^{-1}$, seguida de una IC de $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ hora}^{-1}$), misma que fue similar a la utilizada en otros estudios (Reilly *et al.*, 2013).

Por el contrario, las dosis preanestésicas de fentanilo en perros si han demostrado que producen bradicardia sin afectar la presión arterial (Grimm *et al.*, 2005; Keating *et al.*, 2013), probablemente debido a que la estimulación de los receptores μ genera una disminución de las respuestas autónomas asociadas con la cirugía, como se ha encontrado en humanos durante un estímulo quirúrgico (Katoh *et al.*, 1999). En el presente experimento, durante la monitorización transoperatoria no se observaron cambios significativos asociados a reactividad hemodinámica, ya que todos los perros anestesiados permanecieron dentro de los límites normales aceptables, lo que indicó estabilidad cardiorrespiratoria durante este período. Sólo en el primer artículo publicado de esta investigación se indica que hubo disminuciones significativas en PAM, aunque no suficientes para causar hipotensión severa en el grupo tratado con carprofen, dado que los tres grupos de estudio se mantuvieron dentro de los límites normales, lo cual indica que las tasas de filtración renal de los animales no se vieron afectadas durante el período perioperatorio y que fue corroborado en el postoperatorio con una producción de orina en parámetros normales.

A este respecto, la hipotensión y el aumento del tono simpático son efectos comunes de la cirugía y la anestesia que pueden causar cambios en el flujo sanguíneo renal dependientes de la prostaglandina E2 y la prostaciclina I2 (Crandell *et al.*, 2004). Debido a que las prostaglandinas protectoras renales se derivan principalmente de las acciones de COX-1, por lo que los AINE que se dirigen preferentemente a COX-2 pueden causar menos alteraciones del flujo sanguíneo

renal y la hemodinámica que los AINE no preferenciales (Harris, 2000), tal y como se observó en el presente estudio.

En cuanto a los efectos analgésicos, en el presente estudio se encontró que los tratamientos realizados con acetaminofén, meloxicam y carprofeno fueron igualmente efectivos en el control del dolor ya que condujeron a puntajes en las escalas DIVAS y UMPS similares, sin que entre éstos se observara diferencia estadísticamente significativa. A este respecto, los estudios realizados por Lemke *et al.*, (2002) y Slingsby *et al.*, (2006) han demostrado que el dolor inducido por la ovariectomía como modelo de estudio puede afectar el comportamiento de los perros hasta 24 horas después de la cirugía, situación que fue similar a lo observado en este experimento.

Las escalas DIVAS y UMPS utilizadas en esta parte del estudio, se han considerado herramientas válidas para la evaluación del dolor postoperatorio en diversas investigaciones realizadas en perros (Lascelles *et al.*, 1997; Firth y Haldane, 1999; Leece *et al.*, 2005; Odette y Smith, 2013; Tomacheuski *et al.*, 2020), ya que ambas escalas se basan en la observación conductual y la medición de variables fisiológicas, tales como: constantes fisiológicas (FC, FR, temperatura rectal), respuesta a la palpación, actividad, estado mental, postura y vocalización. Criterios que también han sido utilizados en otras escalas de cuantificación del dolor, lo que hace que estas herramientas sean más precisas debido a los múltiples factores que evalúan, aumentando con ello su especificidad y sensibilidad, especialmente en relación con el comportamiento (Saritas *et al.*, 2015). Del mismo modo, también se pudo corroborar el manejo del dolor en todos los grupos, donde las puntuaciones observadas estuvieron por debajo de las indicadas como riesgo para prescribir el uso de analgesia de rescate, a excepción de cuatro animales, uno del G_{ACET}, uno del G_{MELOX} y dos del G_{CARP}, en los que se obtuvieron puntuaciones ≥ 40 mm y ≥ 10 puntos en las escalas DIVAS y UMPS respectivamente.

Una de las ventajas que se obtiene con la administración preoperatoria de analgésicos no opioides como el acetaminofén (Kaboli, 2017) y de AINES como el meloxicam y carprofeno, es que se puede prevenir la sensibilización central a los estímulos dolorosos causados por la estimulación persistente en las neuronas del asta dorsal de la médula espinal (Lascelles *et al.*, 1998; Tomacheuski *et al.*, 2020). Por lo tanto, la administración de analgesia preventiva puede

proporcionar una atención más compasiva del dolor, no sólo en los perros. A pesar de su conveniencia, el uso posquirúrgico de los AINES es moderado y no universal debido a las preocupaciones sobre los posibles efectos adversos de estos fármacos sobre la función renal y cardiovascular (Kay-Mugford *et al.*, 2000).

En la evaluación clínica de la analgesia proporcionada por el meloxicam y carprofeno, se ha encontrado que estos son efectivos en el control del dolor agudo posquirúrgico en perros (Leece *et al.*, 2005; Shih *et al.*, 2008; Tsai *et al.*, 2013), donde ambos fármacos han mostrado eficacia analgésica hasta 72 horas después de la ovariectomía en el perro (Leece *et al.*, 2005). Por lo tanto, los resultados del presente experimento y los que se han informado en otros estudios similares, permiten sugerir que tanto el carprofeno (Lascelles *et al.*, 1995; Lascelles *et al.*, 1998), como el meloxicam (Goldsbrough y Reynolds, 2020) y acetaminofén (Pacheco *et al.*, 2020) son igualmente efectivos para la analgesia postoperatoria en perros sujetos a cirugía electiva como la ovariectomía.

El meloxicam se ha utilizado en estados de dolor agudo y crónico, logrando controlar el dolor postoperatorio agudo hasta 20 horas después de una laparotomía, con mayor eficacia que el butorfanol (Mathews *et al.*, 2001). El carprofeno se ha utilizado ampliamente durante el perioperatorio en perros (Shih *et al.*, 2008; Karrasch *et al.*, 2015; Nenadovic *et al.*, 2017) para proporcionar analgesia satisfactoria hasta 18 horas después de un procedimiento quirúrgico, siendo que la administración preoperatoria de este fármaco ha demostrado proporcionar una analgesia superior en comparación con su uso postoperatorio (Welsh *et al.*, 1997; Lascelles *et al.*, 1998). En este estudio fue observado un fenómeno similar, en el que todos los grupos de estudio exhibieron reducciones graduales en las puntuaciones de dolor durante el postoperatorio sin diferencias significativas entre los tres tratamientos utilizados.

Con respecto a la utilización del acetaminofén en perros, existe suficiente evidencia que soporta su importancia analgésica en el tratamiento del dolor agudo, donde hasta el momento la administración a dosis terapéuticas en perros ha mostrado ser una alternativa en el manejo de la analgesia perioperatoria (Benitez *et al.*, 2015; White *et al.*, 2017; Arenillas *et al.*, 2019; Monteiro y Steagall, 2019; Pacheco *et al.*, 2020). El acetaminofén tiene propiedades analgésicas y antipiréticas similares a los AINES (Kaboli, 2017); sin embargo, a diferencia de los AINES

tiene poca actividad antiinflamatoria y es un inhibidor de la isoenzima COX-3, una variante centralizada de COX-1 en perros (Chandrasekharan *et al.*, 2002; Monteiro y Steagall, 2019), por lo que algunos autores han sugerido que se clasifique como un AINE atípico o un analgésico no opioide (Graham y Scott, 2003). Este fármaco puede inhibir la COX, tanto central como periféricamente, cuando las concentraciones ambientales de peróxidos son bajas. Sin embargo, en condiciones proinflamatorias, cuando las concentraciones de peróxido son altas, el acetaminofén es ineficaz periféricamente y solo es activo en el cerebro, donde las concentraciones basales de peróxido son muy bajas (Ouellet y Percival, 2001). La inhibición de la COX-3 cerebral es responsable de los efectos antipiréticos del acetaminofén (Flower y Vane, 1972), que se considera el fármaco de elección en pacientes humanos con gastritis, enfermedad renal o con problemas de agregación plaquetaria, donde la administración de AINES está contraindicada (Bebenista y Nowak, 2014).

Los primeros ensayos clínicos realizados con acetaminofén fueron realizados después de una cirugía experimental de las extremidades anteriores, donde se reportó una reducción del 33% en la hinchazón postoperatoria del sitio quirúrgico y una disminución del 47% en la percepción del dolor en comparación con un placebo sin la observación de efectos adversos (Mburu *et al.*, 1988), coincidiendo con los hallazgos de este experimento al no haber observado efectos adversos en el conteo de células sanguíneas, bioquímica sérica y urianálisis con el uso de acetaminofén de forma clínica, excepto por un ligero aumento de ALT a las 96 horas después de la cirugía, situación que también se observó con la administración de carprofeno, al mismo tiempo de evolución. Este aumento de ALT en el grupo tratado con acetaminofén, puede atribuirse al metabolito N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI), que disminuye la capacidad de glucuronidación y unión covalente con muchas proteínas intracelulares, aumentando así las enzimas hepáticas (Savides *et al.*, 1984; Hjelle y Grauer, 1986; Jahr y Lee, 2010).

En contraste con los estudios hechos por Aronson y Drobatz (1996), Salem *et al.*, (2010) y Saravanan *et al.*, (2021), los efectos de anorexia, debilidad, taquipnea, disnea, cianosis, ictericia, hipotermia, letargo y vómitos, documentados clínicamente en el uso de acetaminofén en perros, no fueron observados en los pacientes de este estudio. Estos resultados coinciden con los reportados por Serrano-Rodríguez *et al.*, (2019) y Granados *et al.*, (2021) donde tampoco se observaron cambios en las variables estudiadas.

Por otra parte, la toxicidad hepatocelular inducida con carprofen a las 96 horas de su monitorización en los perros del presente estudio, no se correlacionó con la inducción de otras enzimas hepáticas o con una baja concentración de albúmina sérica, a diferencia de lo reportado en la literatura donde se ha comprobado que el carprofen induce un aumento en la actividad de enzimas séricas como ALT, ALP y AST, además de pérdida de apetito, vómitos e ictericia (Raekallio *et al.*, 2006). Por lo que respecta a nuestro estudio, los animales tratados con carprofeno no mostraron signos clínicos indicativos de toxicosis hepatocelular inducida por este AINE. Esto correlaciona con el hecho de que algunos autores informan que la prevalencia de reacciones hepáticas adversas asociadas con el carprofeno es probablemente baja, teniendo en cuenta el pequeño número de casos en los que se han informado signos clínicos adversos o un aumento en las actividades de las enzimas hepáticas séricas, en relación con el uso generalizado del medicamento (Kukanich *et al.*, 2012; Sumano *et al.*, 2015), sin embargo, el tiempo de seguimiento en nuestro estudio no fue lo suficientemente largo como para revelar a los perros más susceptibles u otro tipo de efecto adverso.

Si bien con el desarrollo del presente experimento se ofrecen algunos beneficios significativos en el manejo analgésico postoperatorio, es preciso reconocer que se necesitan estudios adicionales al considerar otras formas de estímulos nociceptivos dado que el presente estudio solo examinó perros después de una ovariectomía electiva. Esto con la finalidad de evaluar los efectos analgésicos del acetaminofén bajo otros modelos de estudio, como la cirugía ortopédica, e incluso en esquemas de tratamiento del dolor crónico o a largo plazo utilizando diferentes dosis de acetaminofén, ya que en la literatura veterinaria existente se sugieren rangos de dosis que van de entre 0.2-10 o 1-25 mg/kg, administrados por vía intravenosa y oral, respectivamente (Neirinckx *et al.*, 2010; Koyanagi *et al.*, 2014; Kukanich, 2016). Una limitación adicional es que las concentraciones plasmáticas de acetaminofén, meloxicam y carprofeno no se evaluaron en el presente estudio, por lo que, no se pudieron correlacionar las concentraciones plasmáticas con varios parámetros cardiorrespiratorios y efectos analgésicos. Al respecto, Granados *et al.*, (2021) mencionan que los parámetros farmacocinéticos del acetaminofén (volumen de distribución, aclaramiento, semivida de eliminación renal) en perros Beagle sanos no se vieron afectadas por la anestesia general con isoflurano, sugiriendo que los estudios

futuros apunten a este diseño con el fin de evitar la toxicosis y que, en consecuencia, se proporcione una mayor seguridad de uso para el acetaminofén en perros.

El uso clínico del acetaminofén posee perspectivas buenas, entre las que sobresale su inclusión en los protocolos de anestesia libre de opioides (OFA), donde a menudo se combinan con otros medicamentos anestésicos/analgésicos, como medetomidina, ketamina, lidocaína, bupivacaína, carprofeno y meloxicam en perros bajo cirugía electiva. La OFA es más común en medicina humana porque tiene implicaciones significativas para la atención clínica, ya que la dependencia de los opioides es un problema clínico masivo y creciente en los humanos. Sin embargo, en el futuro esta técnica probablemente beneficiará a distintos subgrupos de pacientes veterinarios, incluidos los pacientes con ovariectomía canina, ya que la disponibilidad de opioides en medicina veterinaria está regulada por disposiciones legales (White *et al.*, 2017).

Si bien el mecanismo de acción subyacente a la eficacia del acetaminofén sigue sin estar claro, la administración de dosis terapéuticas de este medicamento en perros es una alternativa para el control del dolor postoperatorio agudo, como se observó en la presente investigación en la cual, el acetaminofén fue tan efectivo como el meloxicam y carprofen para analgesia posquirúrgica en perras sometidas a ovariectomía electiva. Además, de que en el análisis de este estudio se observó que el acetaminofén no provocó reacciones adversas o cambios cardiorrespiratorios en los parámetros evaluados en el presente estudio, lo que indica su seguridad.

8.2 Experimento 2

El desarrollo de dispositivos basados en la función cerebral y las respuestas autónomas que evalúan el equilibrio entre el SNSi y el SNPa ha ganado especial interés (Murrell y Johnson, 2006; Kang, 2015; Ruíz-López *et al.*, 2020), debido a que una de las primeras respuestas del organismo al estrés quirúrgico es un aumento de la actividad simpática con su correspondiente disminución del tono parasimpático que puede influir en la VFC (Mansour *et al.*, 2015; Ledowski *et al.*, 2013; Ledowski, 2019). Por esta razón, se han investigado varios métodos para evaluar el dolor de manera más confiable y objetiva, donde el análisis de las vías reflejas a través de la interpretación de la VFC ha sobresalido, siendo el campo de la medicina humana donde se ha logrado cuantificar de forma primaria el equilibrio de nocicepción / antinocicepción (Jeanne

et al., 2009a; Jeanne *et al.*, 2009b; Gruenewald e Ilies, 2013; Boselli *et al.*, 2015b; De Jonckheere *et al.*, 2015) y de forma secundaria en animales (Manzo *et al.*, 2009; Pedrosa *et al.*, 2015; Cabezas y Benito, 2016; Mansour *et al.*, 2017; Aguado *et al.*, 2020).

En la presente investigación, los valores del índice PTA basal para los tres grupos de estudio fluctuaron entre 62 y 65, lo cual se mantuvo durante los diferentes tiempos transquirúrgicos, donde las puntuaciones del índice PTA indicaron que tanto G_{ACET} (76 ± 14) como G_{MELOX} (72 ± 18) muestran la tendencia a manifestar mayores niveles en dicho índice en comparación con G_{CARP} (62 ± 13). De igual manera, los valores del índice PTA registrados durante las 48 horas posteriores a la intervención quirúrgica en los tres grupos experimentales, se ubicaron entre 63 y 65 puntos, denotando una prevalencia de tono parasimpático y, por tanto, ausencia de nocicepción, tal y como lo sugieren en sus investigaciones Gruenewald *et al.*, (2013), Mansour *et al.*, (2017) y Ruiz-López *et al.*, (2020), demostrando el grado de analgesia sin diferencias significativas que proporcionaron el acetaminofén, meloxicam y carprofeno a los pacientes en estudio. Sin embargo, en cuatro animales se requirió el uso de analgesia de rescate ya que éstos mostraron un valor PTA entre 40 y 49 puntos, lo cual se identificó como dolor moderado; correlacionándose clínicamente a una calificación ≥ 40 mm en la escala DIVAS y con una puntuación ≥ 10 en la escala UMPS.

Esta valoración conjunta entre cambios de conducta y valores cuantitativos con el PTA o con la VFC también fue establecida por Väisänen *et al.*, (2005) quienes establecieron una disminución en los valores de pacientes cuyos comportamientos mostraban ansiedad y estrés antes de llevar a cabo la ovariectomía electiva, haciendo referencia a un mayor influjo simpático. Igualmente, Fox *et al.*, (2000), Maticić *et al.*, (2010) y Nenadovic *et al.*, (2017) analizaron la influencia del nivel de dolor en el periodo postoperatorio de perras sometidas a ovariectomía sobre patrones de comportamiento, concluyendo que la observación de perturbaciones en la conducta y su evaluación conjunta con escalas del dolor, adquieren mayor precisión clínica cuando son empleadas en conjunto con técnicas como el índice PTA usado en este experimento.

Aunado a lo anterior, Väisänen (2006) registró datos cardiorrespiratorios, hormonales y conductuales de pacientes caninos elegidos para ovariectomía, donde los resultados

desplegaron una relación entre el estrés/nocicepción y la disminución del tono parasimpático en algunos pacientes durante el intraoperatorio y en las primeras horas del periodo postquirúrgico, tal y como se expuso en los cuatro animales que recibieron rescate analgésico en el presente estudio. Estas observaciones son congruentes con lo descrito por Stewart *et al.*, (2008) quienes enfatizaron que el dominio simpático detectado por medio de las ondas LF (aplicadas en el cómputo del índice PTA) es una alteración que se puede ver influenciada por dolor agudo o por un estímulo estresante.

En estos casos, en los que se identifique un tono parasimpático predominante, cada inspiración induce una frecuencia cardíaca breve y una disminución concomitante en el rango del intervalo RR, que puede ser reconocida como una arritmia sinusal respiratoria que genera una gran variabilidad en el mismo patrón de análisis RR. Por el contrario, si el tono parasimpático disminuye y el tono del dolor aumenta, entonces se induce taquicardia pero el efecto de la arritmia respiratoria en el RR disminuye, lo que resulta en un haz filtrado con poca variabilidad que permite evaluar la analgesia de equilibrio – nocicepción (Jeanne *et al.*, 2009a; Jeanne *et al.*, 2009b; De Jonckheere *et al.*, 2015). La estimación de este equilibrio en un entorno perioperatorio con estimulaciones nociceptivas puede reflejar el equilibrio analgesia/nocicepción (Boselli *et al.*, 2015a; Boselli *et al.*, 2015b). Así, en el presente estudio, los valores obtenidos en el índice PTA en los tres grupos de estudio sugieren que los pacientes tuvieron analgesia y confort durante el perioperatorio, lo cual resultó coincidir con lo que han descrito otros autores con respecto al balance de analgesia/nocicepción. Ejemplo de ello, es el estudio realizado por Mansour *et al.*, (2017) con treinta perros ingresados para diferentes cirugías electivas y que fueron anestesiados con un protocolo estandarizado, premedicando en su caso con meloxicam y morfina. En él se midió el índice PTA, FC, PAS y HDR (definido como el aumento en más del 20% en FC y/o PAS en 5 minutos), que fueron evaluados en tiempos definidos: TStSt (estado estacionario, después de la inducción de la anestesia y antes del inicio de la cirugía), TClamp (fijación de campos quirúrgicos en la piel con la pinza de fondo), TCut (incisión en la piel), TPrePTA (evaluado retrospectivamente 1 minuto antes de una disminución en el índice de PTA de al menos 20%) y TEndIso (interrupción con isoflurano), determinando una disminución significativa en el índice PTA ($p < 0.002$) 1 minuto después de TClamp, TCut y TPrePTA seguido de un aumento significativo en HR y/o SBP dentro de los 5 minutos después de los puntos de tiempo ($p < 0.01$), concluyendo que en un contexto clínico

veterinario, la monitorización del índice PTA y su variación dinámica se pudo asociar con un desequilibrio analgésico/nocicepción, lo cual ayuda a predecir la reactividad hemodinámica en perros anestesiados. Por lo que respecta a este experimento, los hallazgos fueron similares ya que en los diferentes tiempos de estudio los índices PTA durante el intraoperatorio fluctuaron entre 62 y 76 puntos, lo cual refleja que los perros sujetos a cirugía de nuestra investigación no tuvieron variación hemodinámica asociada a dolor nociceptivo.

El índice PTA también se ha evaluado durante el intraoperatorio de perros machos sometidos a castración y de hembras sujetas a ovariectomía, donde se observó que los valores de PTA fueron más altos (menor grado de nocicepción) en machos (61 ± 19) que en hembras (50 ± 17), así como en aquellos pacientes donde se usó un bloqueo epidural (57 ± 19 versus 48 ± 18 ; $P=0,003$). En ese mismo estudio se informa que los valores del índice PTA tuvieron una correlación negativa débil con la presión arterial media ($P= -0.045$), y aunque la asociación medida fue casi nula pudieron concluir que el monitor PTA es útil para evaluar el grado de nocicepción intraoperatoria (Pedrosa *et al.*, 2015). En el presente experimento, el mismo monitor se utilizó para medir la nocicepción perioperatoria bajo el mismo precepto, demostrando que los tratamientos utilizados proporcionaron un nivel de analgesia y confort similares.

Los puntajes del índice PTA no sólo han mostrado relación con conductas, sino también con otros parámetros fisiológicos y respuestas hemodinámicas que son usadas como indicadores de dolor, tal es el caso de la FC y PAM, datos que suelen incrementar tras una pronunciada nocicepción durante una cirugía (Muñoz-Blanco *et al.*, 2001; Höglund *et al.*, 2016). La reactividad hemodinámica intraoperatoria ha sido analizada en otros estudios, tal es el caso de Mansour *et al.*, (2020) quienes al medir y analizar la variación dinámica del índice PTA pudieron asociar durante la primera incisión quirúrgica y en diversos momentos intraoperatorios, una disminución de PTA con un incremento de la presión arterial, sin que la FC se viera afectada, describiendo que la medición del PTA puede facilitar la detección de la nocicepción intraoperatoria en perros. Esto coincide con los resultados del presente estudio, ya que durante la monitorización anestésica de los perros no fue observada variación hemodinámica asociada a dolor nociceptivo.

Al respecto, Aguado *et al.*, (2020) aplicaron estímulos nocivos de diferente intensidad a 9 perros, señalando que este monitor detecta cambios cardiovasculares vinculados a la intensidad del impulso recibido, argumento similar al de los hallazgos de Höglund *et al.*, (2016) y de la presente investigación, debido a que los rangos de FC se mantuvieron dentro de la normalidad en los pacientes tratados con carprofen, meloxicam y acetaminofén, donde no se observó diferencia significativa ni entre valores basales ni entre tratamientos. Otra aportación del estudio de Aguado *et al.*, (2020) es que se logró determinar que el valor PTA disminuye al detectar dolor de baja y moderada magnitud, aunque los cambios en constantes fisiológicas se visualizaron solo en el caso de dolor intenso (PTA de entre 0 – 39).

La disminución del índice PTA en los cuatro pacientes sujetos de analgesia de rescate en el presente estudio y que fue apreciada como dolor moderado durante el postquirúrgico, así como la ausencia de respuestas hemodinámicas, concuerda con lo reportado por Ruíz (2019), quien comparó incrementos en la FC o la PAM con eventos PTA (traducido en una disminución del índice $\geq 20\%$) durante ovariectomías en perros, hallando descensos significativos en el índice aunque con falta de alteración significativa tanto en la FC como en el BIS, pudiendo implicar que el índice PTA es capaz de reconocer cambios producidos en el tono parasimpático que no tienen repercusión en las variables cardiovasculares.

Ruíz *et al.*, (2018) analizaron la asociación entre eventos nociceptivos frente a la actividad del tono parasimpático en caballos anestesiados, registrando disminuciones en el monitor PTA que se pueden atribuir a la activación simpática y, por consecuencia, a dolor, concordando con investigaciones realizadas en gatos por Puigventos (2017), cuyo ensayo advierte un desempeño notable del índice PTA para la evaluación del balance analgesia/nocicepción frente a estímulos dolorosos durante la castración, con un descenso de los valores del mismo.

La aplicación clínica del índice PTA para establecer el grado de nocicepción en otras especies, incluidas las de fauna silvestre (Coeur, 2018), exhibió descensos en los puntajes de 30 animales (entre ellos ciervos, marjores y lémures) al recibir estimulación quirúrgica o pinzamiento del espacio interdigital, sin mostrar variaciones hemodinámicas, argumentando que estos animales, por ser silvestres, su organismo detecta la nocicepción aunque la activación autónoma no sea tan extensa para repercutir en la FC y la PAM pero sí en el tono simpátovagal. Similar a lo antes

expuesto, Mangas *et al.*, (2016) presentaron la interacción entre un impulso dañino intraoperatorio y reducciones del valor PTA en cerdos, tal como describen Leitão *et al.*, (2019) quienes concluyen que el monitor PTA posee la capacidad de reconocer el nivel de analgesia o dolor dependiendo del fármaco administrado, atributo observado en los resultados del presente experimento realizado en perros, los cuales, independientemente del tratamiento recibido probaron tener el mismo grado de analgesia postoperatoria.

Dado que los estudios o informes realizados hasta ahora en perros y otros animales son escasos, en la discusión se utilizaron artículos relacionados con el postoperatorio de humanos, donde el ANI ha sido validado, pero hay preguntas con respecto al uso de un índice similar en animales debido a variaciones de especies del equilibrio simpato-vagal. Sin embargo, la medición de VRC que se ha descrito en perros tiene valores similares a los reportados en humanos, con un LF (baja frecuencia de 0.004-0.15Hz) y HF (alta frecuencia de 0.15-0.5Hz) (Manzo *et al.*, 2009), por lo tanto, esto permite comparar los resultados obtenidos en este estudio con los citados por varios investigadores que han realizado informes en humanos.

A este respecto, Boselli *et al.*, (2014) en un estudio observacional prospectivo con doscientos pacientes sometidos a cirugía ortopédica, evaluó el ANI al despertar de la anestesia general para predecir el dolor postoperatorio inmediato al llegar a la sala de recuperación postoperatoria (unidad de cuidados postanestésicos o UCPA), informando una correlación negativa entre el ANI medido inmediatamente antes de la extubación y la escala numérica simple (ENS) al llegar a la unidad de recuperación posquirúrgica. Este mismo comportamiento fue observado por Boselli *et al.*, (2013) en otro estudio observacional en el que concluyen que el monitor ANI es una herramienta útil durante el período postoperatorio inmediato de pacientes humanos sometidos a cirugía programada o endoscopia con anestesia general, donde este índice se correlaciona significativamente con la intensidad del dolor. Con los resultados obtenidos en estas investigaciones incluida la nuestra, se puede inferir que la medición de ANI o PTA es un método simple y no invasivo para evaluar el confort y la analgesia postoperatoria inmediata.

Lo anterior es consistente con lo descrito por Ledowski *et al.*, (2013), quienes mencionaron que el índice ANI basado en la VRC es un parámetro propuesto en el monitoreo postoperatorio para reflejar diferentes niveles de dolor agudo, debido a que estos autores informan una correlación

negativa estadísticamente significativa entre las puntuaciones del índice ANI y la escala de calificación numérica (NRS, 0-10) basada en la evaluación del dolor en la sala de recuperación después de la anestesia general con sevoflurano en pacientes adultos. Estos resultados son similares a los obtenidos en el presente estudio, donde el índice PTA postoperatorio mostró una sensibilidad del 40%, una especificidad del 98.46% y un valor predictivo negativo del 99.07% con respecto a la escala validada de UMPS.

Existen factores externos a la nocicepción que pueden influir en la lectura del índice PTA, como: edad, especie, perros braquicéfalos, arritmia, apnea, ciclo respiratorio inferior a 8 ciclos / min, presencia de marcapasos, patologías (epilepsia, accidente cerebrovascular) o medicamentos (atropina, vasopresores como la dobutamina y sedantes como la medetomidina o la dexmedetomidina), mismos que fueron considerados como criterios de exclusión para este experimento, ya que interrumpen la regulación del sistema nervioso autónomo (Doxey y Boswood, 2004; Voigt *et al.*, 2013; Boselli *et al.*, 2015a; Boselli *et al.*, 2015b; Hezzell *et al.*, 2018). Otro factor que no ha sido estudiado en veterinaria, es la influencia que pudiese tener la ketamina sobre este parámetro, donde al menos en humanos hay evidencia de que la infusión intravenosa continua de microdosis de ketamina contribuye a la analgesia sin afectar el índice ANI en condiciones clínicas (Bollag *et al.*, 2014). Una ventaja de la monitorización del índice PTA, es que ayuda a evaluar la subdosis o sobredosis de analgésicos durante el período perioperatorio (Boselli *et al.*, 2013; Boselli *et al.*, 2014).

El índice PTA también podría tener un sesgo que ocurre durante los primeros minutos de la evaluación postoperatoria después de la extubación, ya que la evaluación de la nocicepción con este tipo de herramientas que evalúan el control cardiovascular autónomo de la VRC en tiempo real ha adquirido interés cuando se relaciona con estados emocionales negativos. (incluyendo dolor, estrés, ansiedad y agresividad) en perros (Kuhne *et al.*, 2014; Katayama *et al.*, 2016; Wormald *et al.*, 2017). En cuanto a la forma de validar la analgesia perioperatoria en perros con el índice PTA, se debe considerar que los animales incluidos en este estudio tuvieron una variabilidad potencialmente diferente de la actividad del sistema nervioso a pesar de haber realizado una homologación en tamaño, edad y raza. Aunado a esto, el monitor PTA tiene algunas limitaciones en animales despiertos, no así en pacientes anestesiados donde ya cuenta con la validación de ser un método no invasivo para evaluar nocicepción intraoperatoria, tanto

en humanos como en perros, gatos y caballos. Esta limitante surge debido a que la señal del electrocardiograma puede ser alterada por los propios movimientos del animal, según lo describe Mansour *et al.*, (2017). Estos investigadores también advierten del hecho de que el monitor PTA tampoco muestra el valor dinámico de la VRC, por lo que ésta debe calcularse en función de los valores estáticos proporcionados por el mismo equipo.

En síntesis, cualquier procedimiento quirúrgico genera nocicepción y estrés, lo cual implica consecuencias importantes sobre el bienestar animal, repercutiendo significativamente durante el periodo postquirúrgico. Debido a esto, las técnicas no invasivas que permitan el reconocimiento y evaluación de este estado adverso contribuyen a prevenir los efectos que el dolor no tratado conlleva. Por tanto, el índice PTA y su análisis del balance analgesia/nocicepción mediante la valoración del tono parasimpático y el equilibrio del SNA significa una potencial herramienta complementaria para cuantificar el nivel de dolor, estrés o ansiedad de pacientes durante el perioperatorio, como parte de la estrategia analgésica multimodal.

Finalmente, en ambos experimentos el tamaño de muestra es una limitación adicional, como lo es la inclusión de solo animales sanos en el presente estudio. Así, con el análisis de estas limitantes es preciso señalar que se requieren investigaciones futuras sobre el uso del monitor PTA y del acetaminofén en perros de diferentes edades, sexos, razas y condiciones fisiopatológicas perioperatorias e incluso por diferentes vías de administración.

Experimento 1

La administración de acetaminofén en perros proporcionó efectos analgésicos equivalentes a los observados con meloxicam y carprofeno, lo cual fue corroborado con la utilización de las escalas de reconocimiento clínico del dolor DIVAS y UMPS, hasta 48 horas después de la ovariectomía realizada a los pacientes en estudio. En cuanto a los efectos adversos asociados con acetaminofén, meloxicam o carprofeno, no hubo diferencias significativas en los parámetros cardiorrespiratorios, sanguíneos, séricos y urinarios, lo que indica su seguridad clínica durante el perioperatorio.

Experimento 2

El índice PTA representa una medición objetiva del grado de analgesia o confort de un paciente, que tiene correlación clínica con las escalas de reconocimiento del dolor utilizadas. El monitor PTA es una herramienta que ayuda a predecir las respuestas hemodinámicas asociadas con el dolor en pacientes despiertos.

Con estos resultados, también se podría enfatizar la eficacia del uso de analgésicos no opioides como el acetaminofén y AINES para el control del dolor posquirúrgico agudo en cirugía electiva, ya que hasta el momento representan la piedra angular de la terapia oral, a menos que estén contraindicados por la terapia concurrente o por afecciones médicas subyacentes que ya se discutieron en este documento de investigación.

10. Literatura Citada

- Abad GA, Ripollés MJ, Casans FR, Calvo VJM. Monitoring of nociception, reality or fiction?. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2017; 64(7): 406–414. doi: 10.1016/j.redare.2017.05.003.
- Abdullayev R, Uludag O, Celik B. Índice de Analgesia/Nocicepción: avaliação da dor aguda pós-operatória. *Rev Bras Anestesiol.* 2019; 69(4): 396–402. doi: 10.1016/j.bjan.2019.01.003.
- Absalom AR, Mason KP. Total intravenous anesthesia and target controlled infusions: a comprehensive global anthology. USA: Springer, 2017.
- Aguado D, Bustamante R, García-Sanz V, González-Blanco P, Gómez de Segura IA. Efficacy of the Parasympathetic Tone Activity monitor to assess nociception in healthy dogs anaesthetized with propofol and sevoflurane. *Vet Anaesth Analg* 2020; 47(1): 103–110. doi: 10.1016/j.vaa.2019.05.014.
- Alamrew E, Fesseha H. Pain and pain management in veterinary medicine: A review. *Vet Med Open J.* 2020; 5(3): 64-73. doi: 10.17140/VMOJ-5-151.
- Albuquerque N, Gou K, Wilkinson A, Savalli C, Otta E, Mills D. Recognize dog and human emotions. *Biol Lett.* 2016; 12:20150883. doi: 10.1098/rsbl.2015.0883.
- Allen AL. The diagnosis of acetaminophen toxicosis in a cat. *Can Vet J.* 2003; 44(6): 509–510. PMID: 12839249; PMCID: PMC340185.
- Alloui A, Chassaing C, Schmidt J, Ardid D, Dubray C, Cloarec A. Paracetamol exerts a spinal, tropisetron-reversible, antinociceptive effect in an inflammatory pain model in rats. *Eur J Pharmacol.* 2002; 443(1-3): 71–77. doi: 10.1016/s0014-2999(02)01578-9.
- Almoghrabi OA, Brungardt JG, Helmer SD, Reyes JM, Grizzell BE. Efficacy of Intravenous Acetaminophen as Adjunct Post-Operative Analgesic in Cardiac Surgery: A Retrospective Study. *Kans J Med.* 2020; 13:143–146. PMID: 32612746; PMCID: PMC7324059.
- Alwood AJ. Acetaminophen. En: Silverstein DC, Hopper K. *Small Animal Critical Care Medicine.* Canadá: Saunders Elsevier, 2009.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology.* 2004; 100(6): 1573–1581. doi: 10.1097/00000542-200406000-00033.
- Aparicio SJL, Bernaola AG. La espectrometría de infrarrojos cercanos como técnica complementaria para valorar el dolor en neonatos. *Evid Pediatr.* 2009; 5(9): 6–7.
- Arenillas M, Caro-Vadillo A, Gómez de Segura IA. Anesthetic management of a dog with severe subaortic stenosis and mitral valve disease complicated with atrial fibrillation undergoing ovariohysterectomy. *Open Vet J.* 2019; 9(2): 157–163. doi: 10.4314/ovj.v9i2.11.

- Aronson LR, Drobatz K. Acetaminophen toxicosis in 17 cats. *J Vet Emerg Crit Care*. 1996; 6(2): 65–69. doi: 10.1111/j.1476-4431.1996.tb00034.x.
- Ashton J. Pro-drugs for indirect cannabinoids as therapeutic agents. *Current Drug Delivery*. 2008; 5(4): 243–247. doi: 10.2174/156720108785915050.
- Aslanidis T. Perspectives of Autonomic Nervous System perioperative monitoring-focus on selected tools. *Internat Arch Med*. 2015; 8(22): 1–9. doi: 10.3823/1621.
- Avez-Couturier J, De Jonckheere J, Jeanne M, Vallée L, Cuisset JM, Logier R. Assessment of procedural pain in children using Analgesia Nociception Index: a pilot study. *Clin J Pain* 2016; 32(12): 1100–1104. doi: 10.1097/AJP.0000000000000360.
- Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, Finkel KJ, Searleman AC, Selvidge JA, Saager L, Turner MS, Rao S, Bottros M, Hantler C, Jacobsohn E, Evers AS. Anesthesia awareness and the bispectral index. *N Engl J Med*. 2008; 358(11): 1097–1108. doi: 10.1056/NEJMoa0707361.
- Bakker J, Nijisten WN, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care*. 2013; 3: 12. doi: 10.1186/2110-5820-3-12.
- Bateson P. Assessment of pain in animals. *Anim Behav*. 1991; 42(5): 827–839. doi:10.1016/s0003-3472(05)80127-7
- Bebenista MJ, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm* . 2014; 71(1): 11–23. PMID: 24779190.
- Benítez ME, Roush JK, McMurphy R, Kukanich B, Legallet C. Clinical efficacy of hydrocodone-acetaminophen and tramadol for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *Am J Vet Res*. 2015; 76(9): 755–762. doi: 10.2460/ajvr.76.9.755.
- Berry SH. Analgesia in the perioperative period. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2015; 45(5): 1013–1027. doi: 10.1016/j.cvsm.2015.04.007.
- Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drugs Rev*. 2006; 12(3-4): 250–275. doi: 10.1111/j.1527-3458.2006.00250.x.
- Billman GE. The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions. *Front Physiol*. 2013; 4: 222. doi: 10.3389/fphys.2013.00222.
- Bleijenberg EH, Van Oostrom H, Akkerdaas LC, Doornenbal A, Hellebrekers LJ. Bispectral index and the clinically evaluated anaesthetic depth in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2011; 38(6): 536–543. doi: 10.1111/j.1467-2995.2011.00651.x.
- Blobaum AL, Marnett LJ. Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *J Med Chem*. 2007; 50(7): 1425–1441. doi: 10.1021/jm0613166.
- Bogucki S, Noszczyk-Nowak A. Short-term heart rate variability (HRV) in healthy dogs. *Pol J Vet Sci*. 2015; 18(2): 307–312. doi: 10.1515/pjvs-2015-0040.

- Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R, Richebé P. The effects of low – dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDoloris™ analgesia monitor: a pilot study. *J Clin Monit Comput.* 2015; 29(2): 291–295. doi: 10.1007/s10877-014-9600-8.
- Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P. Comparison of the Surgical Pleth Index with haemodynamic variables to assess nociception-antinociception balance during general anesthesia. *Br J Anaesth.* 2011; 106(1): 101–111. doi: 10.1093/bja/aeq291.
- Boselli E, Bouvet L, Allaouchiche B. Monitoring de l'analgésie avec l'Analgesia/Nociception Index : résultats des études cliniques chez les patients éveillés et anesthésiés. *Le Praticien en anesthésie réanimation.* 2015a; 19(2): 78–86. doi:10.1016/j.pratan.2015.03.006.
- Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, Rahali N, Zadam A, Allaouchiche B. Prediction of immediate postoperative pain using the Analgesia/Nociception Index: a prospective observational study. *Br J Anaesth.* 2014; 112(4): 715–721. doi: 10.1093/bja/aet407.
- Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anestesiol* 2015b; 81(3): 288–297. PMID: 25014481.
- Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, Allaouchiche B. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth.* 2013; 111(3); 453–459. doi: 10.1093/bja/aet110.
- Boselli E, Jacquet-Lagrèze M, Ayoub JY, Bouvet L, Dauwalder O, Mansour C, Margez T, Paquet C, Restagno D, Allaouchiche B, Bonnet-Garin JM, Junot S. Effects of esmolol on systemic hemodynamics and heart rate variability measured using the Analgesia/Nociception Index in resuscitated piglets with *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *J Vet Emerg Crit Care.* 2018; 28(5): 447–456. doi: 10.1111/vec.12756.
- Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (Δ ANI). *J Clin Monit Comput.* 2016; 30: 977–984. doi: 10.1007/s10877-015-9802-8.
- Bosmans T, Doom M, Gasthuys F, Simoens P, Van Ham L, Polis L. Perioperative pain: physiology and pathophysiology. *Vlaams Dierg Tijdsch.* 2009; 78(5): 302–313.
- Botting R, Ayoub SS. COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *PLEFA.* 2005; 72(2): 85–87. doi: 10.1016/j.plefa.2004.10.005.

- Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am.* 2014; 25(4): 629–638. doi: 10.1016/j.nec.2014.06.001.
- Bown MJ, Nicholson ML, Bell PRF, Sayers RD. Cytokines and inflammatory pathways in the pathogenesis of multiple organ failure following abdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2001; 22(6): 485–495. doi: 10.1053/ejvs.2001.1522.
- Broucqsaault-Dédrie C, De Jonckheere J, Jeanne M, Nseir S. Measurement of Heart Rate Variability to assess pain in sedated critically ill patients. Prospective observational study. *PLoS One.* 2016; 11(1): e0147720. doi: 10.1371/journal.pone.0147720.
- Brouse CJ, Karlen W, Dumont GA, Myers D, Cooke E, Stinson J, Lim J, Ansermino JM. Real-time cardiorespiratory coherence detects antinociception during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2012; 3813–3816. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346798.
- Brouse CJ, Karlen W, Myers D, Cooke E, Stinson J, Lim J, Dumont GA, Ansermino JM. Wavelet transform cardiorespiratory coherence detects patient movement during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011; 6114–6117. doi: 10.1109/IEMBS.2011.6091510.
- Buckenmaier C, Mahoney PF. *Combat anesthesia: the first 24 hours.* USA: Office of the Surgeon General, 2015.
- Budberg SC, Kleine SA, Norton MM, Sandberg GS, Papich MG. Comparison of the effects on lameness of orally administered acetaminophen codeine and carprofen in dogs with experimentally induced synovitis. *Am J Vet Res.* 2020; 81: 627-634. doi: 10.2460/ajvr.81.8.627.
- Bujalska M. Effect of nitric oxide synthase inhibition on antinociceptive action of different doses of acetaminophen. *Pol J Pharmacol.* 2004; 56(5): 605–610. PMID: 15591650.
- Burke JG, Watson RWG, McCormack, Dowling FE, Walsh MG, Fitzpatrick JM. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Joint Surg.* 2002; 84(2): 196–201. doi: 10.1302/0301-620x.84b2.12511.
- Cabezas SMA, Benito VJ. Valoración del Índice de Analgesia-Nocicepción en perros despiertos. *Memorias del XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria;* 2016 2-4 junio; Sevilla (Andalucía) España: 74.
- Calvo G, Holden E, Reid J, Scott EM, Firth A, Bell A, Robertson S, Nolan AM. Development of behavior based measurement tool with defined intervention level for assessing acute pain in cats. *J Small Anim Pract.* 2014; 55(12): 622–629. doi: 10.1111/jsap.12280.
- Cambridge AJ, Tobias TM, Newberry RC. Subjective and objective measurements of postoperative pain in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 2000; 217(5): 685–690. doi: 10.2460/javma.2000.217.685.
- Cantú MS, Lee HJ, Donoso A, Puyó AM, Peredo HA. El ácido araquidónico y sus derivados. Generalidades de los prostanoïdes en relación con procesos inflamatorias. *Cienc Investig.* 2017; 64(4): 5–12.

- Carneiro de Araújo PC, Ashmawi HA, Posso IP. Sex and Pain Perception and Analgesia. *Rev. Bras. Anesthesiol.* 2011; 61(6): 814–828. doi: 10.1016/S0034-7094(11)70091-5.
- Carolyn MM, Reid J, Scott ME, Holton LL, Nolan AM. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res.* 2005; 66(12): 2154–2166. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.2154.
- Casamian-Sorrosal D. Heart Rate Variability. En: *Guide to canine and feline electrocardiography.* USA: Wiley Blackwell, 2018.
- Casas-Alvarado, A., Mota-Rojas, D., Hernández-Avalos, I., Mora-Medina, P., Olmos-Hernández, A., Verduzco-Mendoza, A., Reyes-Sotelo, B., and Martínez-Burnes, J. Advances in infrared thermography: surgical aspects, vascular changes, and pain monitoring in veterinary medicine. *J Therm Biol.* 2020; 90:1-9. doi: 10.1016/j.jtherbio.2020.102664.
- Cayman Chemicals. 2016. Cyclooxygenase pathway. [Figura] Recuperado de http://www.vincibiochem.it/PDFFiles/Cayman_Cyclooxygenase_Pathway_Multi-page_Flyer.pdf
- Cerveró F. Neurobiología del dolor. *Rev Neurol.* 2000; 30(6): 551–555. doi: <https://doi.org/10.33588/rn.3006.99553>.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos LT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS-USA).* 2002; 99(21): 13926–13931. doi: 10.1073/pnas.162468699.
- Charier D, Vogler MC, Zantour D, Pichot V, Martins-Baltar A, Courbon M, Roche F, Vassal F, Molliex S. Assessing pain in the postoperative period: analgesia nociception index versus pupillometry. *Br J Anaesth.* 2019; 123(2): e322–e327. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.031.
- Chávez JR, Ibancovich JA, Sanchez-Aparicio P, Acevedo-Arcique CM, Moran-Muñoz R, Recillas-Morales S. Effect of Acetaminophen Alone and in Combination with Morphine and Tramadol on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Rats. *PLoS ONE.* 2015; 10(11): e0143710. doi: 10.1371/journal.pone.0143710.
- Coeur A. Évaluation de l'index PTA (Parasympathetic Tone Activity) pour la détection de la nociception per anesthésique chez diverses espèces de zoo (tesis de doctorado). Lyon, Francia: Université Claude-Bernard Lyon 1, 2018.
- Coleman RM, Tousignant LY, Ouellet P, Parenteau GE, Cogan J, Bourgault P. The use of the bispectral index in the detection of pain in mechanically ventilated adults in the intensive care unit: A review of the literature. *Pain Res Manag.* 2015; 20(1): 33–37. doi: 10.1155/2015/981419.

- Compton M, Zamzami G, Mhaskar R, Gieron M, Kneusel M, Zarit J, Ashmeade T. Pain analysis in premature infants using near infrared spectroscopy (NIRS): a pilot study. *Experi Finding*. 2016; 1–10. doi: 10.13140/RG.2.2.10707.02081.
- Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth*. 2015; 25(1): 73–82. doi: 10.1111/pan.12586.
- Coronel AOF, Serna MJA, Bourlon CR, Bourlon RMT, Gómez SMA. Tomografía por emisión de positrones. *Med Int Mex*. 2007; 23(4): 293–301.
- Cortinovic C, Pizzo F, Caloni F. Poisoning of dogs and cats by drugs intended for human use. *Vet J*. 2015; 203(1): 52–28. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.11.004
- Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*. 2015; 70(7): 828–847. doi: 10.1111/anae.13018.
- Crandell DE, Mathews KA, Dyson DH. Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *Am J Vet Res*. 2004; 65(10): 1384–1390. doi: 10.2460/ajvr.2004.65.1384.
- Dalla Costa E, Minero M, Lebelt D, Stucke D, Canali E, Leach MC. Development of the horse grimace scale (HGS) as a pain assessment tool in horses undergoing routine castration. *PloS One*. 2014; 9: e92281. doi:10.1371/journal.pone.0092281.
- Dewangan R, Tiwari SK. Physiology of pain and its management in veterinary patients. *Pharma Innova J*. 2019; 8(11): 68-78.
- De Grauw JC, Van de Lest CH, Van Weeren PR. Inflammatory mediators and cartilage biomarkers in synovial fluid after a single inflammatory insult: A longitudinal experimental study. *Arthritis Res and Ther*. 2009; 11(2), R35. doi: 10.1186/ar2640.
- De Grauw JC, Van Loon JPAM. Systematic pain assessment in horses. *Vet J*. 2016; 209: 14–22. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.07.030.
- De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, Boselli E, Gruenewald M, Logier R, Richebé P. Physiological signal processing for individualized anti-nociception management during general anesthesia: a review. *IMIA Yearb Med Inform*. 2015; 10(1): 95–101. doi: 10.15265/IY-2015-004.
- De Souza CCF, Penteado-Martins D, Nascimento de Souza, Alves de Medeiros M. Use of behavioral and physiological responses for scoring sound sensitivity in dogs. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0200618. doi: 10.1371/journal.pone.0200618.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 85(1): 109–117. doi: 10.1093/bja/85.1.109.
- Deus J. ¿Se puede ver el dolor?. *Reumatol Clin*. 2009; 5(5): 228–232. doi:10.1016/j.reuma.2008.02.003

- Dimitrov D, Aminkov K, Marinov G. Influence of different anesthetics on some physiological parameters and stress markers during and after surgery of a dog. *MedInform*. 2018; 1: 743–749. doi: 10.18044/Medinform.201742.743.
- Dong-Ho Y, Tae WK, Hee-jung C. Pain in animals: anatomy, physiology and behaviors. *J Vet Clin*. 2017; 34(5): 347–352. doi: 10.17555/jvc.2017.10.34.5.347.
- Downing R. Pain management and the human-animal bond. En: Gaynor JS, Muir WW. *Handbook of veterinary pain management*. 2nd ed. USA: Mosby Elsevier, 2009.
- Doxey S, Boswood A. Differences between breeds of dog in a measure of heart rate variability. *Vet Rec*. 2004; 154(23): 713–717. doi: 10.1136/vr.154.23.713.
- Duke-Novakovski T, De Vries M y Seymour C. *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 3rd ed. Gloucester: BSAVA, 2016.
- Eblen-Zajjur A. Neurofisiología de la nocicepción. *Gac Méd Caracas*. 2005; 113(4): 446–473.
- Echevarría HAT. Preemptive analgesia versus analgesia preventiva. *Rev Cub Anestesiología y Reanim*. 2012; 11(1): 37–47.
- Epstein ME, Rodan I, Griffenhagen G, Kadrić J, Petty MC, Robertson SA, Simpson W. AAHA/AAFP Pain Management guidelines for dogs and cats. *J Fel Med Surg*. 2015; 17(3): 251–272. doi: 10.1177/1098612X15572062.
- Escontrela RB, Gago MA, Merino JI, Martínez RA. La entropía espectral en la monitorización de la profundidad de la anestesia. *Rev Esp Anestesiología y Reanim*. 2015; 63(8): 471–478. doi: 10.1016/j.redar.2015.07.005.
- Essner A, Hogberg H, Zetterberg L, Hellstrom K, Sjoström R, Gutas. Psychometric evaluation of the canine brief pain inventory in a Swedish sample of dogs with pain related to osteoarthritis. *Acta Vet Scand*. 2017; 44–59. doi: 10.1186/s13028-017-0311-2.
- Essner A. On assessment methods related to pain in dogs with osteoarthritis (tesis de doctorado). Uppsala, Suecia: Universidad de Uppsala, 2018.
- Evangelista MC, Watanabe R, Leung VSY, Monteiro BP, O'Toole E, Pang DSJ, Steagall PV. Facial expressions of pain in cats: the development and validation of a Feline Grimace Scale. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 19128. doi: 10.1038/s41598-019-55693-8.
- Evans S, Seidman LC, Tsao JC, Lung KC, Zeltzer LK, Naliboff BD. Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy control children. *J Pain Res*. 2013; 6: 449–457. doi: 10.2147/JPR.S43849.
- Firth AM, Haldane SL. Development of a scale to evaluate postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 1999; 214(5): 651–659. PMID: 10088012.
- Fitzpatrick FA. Cyclooxygenase enzymes: regulation and function. *Curr Pharm Des*. 2004; 10(6): 577–588. doi: 10.2174/1381612043453144.

- Flower RJ, Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthetase in brains explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature*. 1972; 240 (5381): 410–411. doi:10.1038/240410a0.
- Fox SM, Mellor DJ, Firth EC, Hodge H, Lawoko CRO. Changes in plasma cortisol concentrations before, during and after analgesia, anaesthesia and anaesthesia plus ovariohysterectomy in bitches. *Res Vet Sci*. 1994; 57: 110–118. doi: 10.1016/0034-5288(94)90091-4.
- Fox SM, Mellor DJ, Stafford KJ, Lowoko CRO, Hodge H. The effects of ovariohysterectomy plus different combinations of halothane anaesthesia and butorphanol analgesia on behaviour in the bitch. *Res Vet Sci*. 2000; 68(3): 265–274. doi: 10.1053/rvsc.2000.0375.
- Fuentes DZ, López LS, Salazar DM. Consideraciones de la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico. *Rev Cub Anestesiología Reanim*. 2014; 13(2): 136–146.
- Galvan M, Vonk J. Man's other best friend: domestic cats (*F. silvestris catus*) and their discrimination of human emotion cues. *Anim Cogn*. 2016; 19(1): 193–205. doi: 10.1007/s10071-015-0927-4.
- García MJA, Gómez-Reino CJJ. Fisiopatología de la ciclooxigenasa-1 y ciclooxigenasa-2. *Rev Esp Reumatol*. 2000; 27(1): 33–35.
- Gates MC, Littlewood KE, Kongara K, Odom TF, Sawicki RK. Cross-sectional survey of anaesthesia and analgesia protocols used to perform routine canine and feline ovariohysterectomies. *Vet Anaesth Analg*. 2020; 47:38–46. doi: 10.1016/j.vaa.2019.06.008.
- Germano SAH, Quintella FB, Grizzo CG, Albanez BCJ, Destro CDG, Marques VLC, Rodrigues ALAH, Mendes RDR. Is the algorithm used to process heart rate variability data clinically relevant? Analysis in male adolescents. *Einstein*. 2016; 14(2): 196–201. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3683.
- Gleerup KB, Forkman B, Lindegaard C, Andersen PH. An equine pain face. *Vet Anaesth Analg*. 2015; 42(1): 103–114. doi: 10.1111/vaa.12212.
- Goetz MM, Vargas SPK, Lupepsa AC, Bailer ME, Nobre FGC. Biología de la ciclooxigenasa en la función renal. Revisión de la literatura. *Rev Colomb Nefrol*. 2017; 4(1): 27–37. 10.22265/acnef.4.1.263.
- Goich M, Iturriaga MP. Manejo del dolor en animales pequeños. *TecnoVet*. 2004; 10(2):20–27.
- Goldsbrough G, Reynolds H. Does meloxicam provide adequate pain management as a post-operative analgesic in canine ovariohysterectomy patients?. *Vet Nurse*. 2020; 11(4): 192–197. doi: 10.12968/vetn.2020.11.4.192.
- González MN. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005; 12: 112–118.
- González-Blanco P, Canfrán S, Mota R, Gómez de Segura IA, Aguado D. Effects of a single paracetamol injection on the sevoflurane minimum alveolar concentration in dogs. *Can J Vet Res*. 2020; 84(1): 37–43. PMID: 31949328; PMCID: PMC6921988.

- Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol and related analgesics. *Inflammopharmacology*. 2003; 11 (4): 401–413. doi: 10.1163/156856003322699573.
- Granados MM, Mengual C, Navarrete-Cano R, Fernández-Sarmiento JA, Morgaz J, Quirós-Carmona S, Domínguez JM, Lora A, Serrano-Rodríguez JM. Influence of general anaesthesia on the intravenous acetaminophen pharmacokinetics in Beagle dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2021; in press. doi: 10.1016/j.vaa.2021.02.007.
- Grimm KA, Tranquilli WJ, Gross DR, Sisson DD, Bulmer BJ, Benson GJ, Greene SA, Martin-Jimenez T. Cardiopulmonary effects of fentanyl in conscious dogs and dogs sedated with a continuous rate infusion of medetomidine. *Am J Vet Res*. 2005; 66(7): 1222–1226. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.1222.
- Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, Bein B. Influence of nociceptive stimulation on Analgesia Nociception Index (ANI) during propofol - remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013; 110(6): 1024–1030. doi: 10.1093/bja/aet019.
- Gruenewald M, Ilies C. Monitoring the nociception – antinociception balance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2013; 27: 235–247. doi: 10.1016/j.bpa.2013.06.007.
- Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract & Res Clin Anaesth*. 2006. 20(1): 161–180. doi: 10.1016/j.bpa.2005.09.002.
- Gurumeta AA, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R, Calvo-Vecino JM. Monitorización de la nocicepción, ¿realidad o ficción?. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2017; 3(2): 1–12. doi: 10.1016/j.redar.2017.01.009.
- Gutiérrez-Bautista AJ. Evaluación de la eficacia del dexketoprofeno en el control del dolor intra y postoperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica, Universidad de Córdoba, Tesis doctoral. 2017.
- Gutierrez-Blanco E, Victoria-Mora JM, Ibanovichi-Camarillo JA, Sauri-Arceo CH, Bolio-González ME, Acevedo-Arcique CM, Marin-Cano G, Steagall PVM. Postoperative analgesic effects of either a constant rate infusion of fentanyl, lidocaine, ketamine, dexmedetomidine, or the combination lidocaine-ketamine- dexmedetomidine after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2015; 42(3): 309–318. doi: 10.1111/vaa.12215.
- Haldane S. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. En: Silverstein DC, Hopper K. *Small Animal Critical Care Medicine*. 2nd ed. USA: Elsevier Saunders, 2015.
- Handwerker HO, Arendt-Nielson L. Pain models: translational relevance and applications. USA. IASP. 2015.
- Hannivoort LN, Vereecke HE, Proost JH, Heyse BE, Eleveld DJ, Bouillon TW, Struys MMRF, Luginbühl M. Probability to tolerate laryngoscopy and noxious stimulation response index as

- general indicators of the anesthetic potency of sevoflurane, propofol, and remifentanyl. *Br J Anaesth.* 2016; 116(5): 624–631. doi: 10.1093/bja/aew060.
- Hansen N, Kahn AK, Zeller D, Katsarava Z, Sommer C, Üçeyler N. Amplitudes of pain-related evoked potentials are useful to detect small fiber involvement in painful mixed fiber neuropathies in addition to quantitative sensory testing. An electrophysiological study. *Front Neurol.* 2015; 6: 1–10. doi: 10.3389/fneur.2015.00244.
- Harris RC. Cyclooxygenase-2 in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2000; 11 (12): 2387–2394. PMID: 11095663.
- Haskins SC. Postoperative analgesia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1992. 22: 353. doi: 10.1016/s0195-5616(92)50632-5.
- Hazarika I, Selvam P. Cyclooxygenase 3 inhibition: A probable mechanism of acetaminophen in human: A review. *J Applied Pharm Sci.* 2015; 6(3): 23–29. doi: 10.37591/(rrjops).v6i3.517.
- Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn A, Robertson SA. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J. Fel. Med. Sur.* 2007; 9: 466–480. doi: 10.1016/j.jfms.2007.09.001.
- Hemsworth PH, Mellor DJ, Cronin GM, Tilbrook JA. Scientific assessment of animal welfare. *New Zeal Vet J.* 2015; 63: 24–30. doi: 10.1080/00480169.2014.966167.
- Henke J, Erhardt W. Control del dolor en pequeños animales y mascotas. España: Masson, 2004.
- Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compre Physiol.* 2016; 6(2): 603–621. doi: 10.1002/cphy.c150015.
- Hernández-Avalos I, Mota-Rojas D, Mora-Medina P, Casas AA, Verduzco-Mendoza A, Lezama-García K, Olmos-Hernández A. Review of different methods used for clinical recognition and assessment of pain in dogs and cats. *Int J Vet Sci Med.* 2019; 7(1): 43–54. doi: 10.1080/23144599.2019.1680044.
- Hernández-Avalos I, Flores-Gasca E, Mota-Rojas D, Casas-Alvarado A, Miranda-Cortés AE, Domínguez-Oliva A. Neurobiology of anesthetic-surgical stress and induced behavioral changes in dogs and cats: A review. *Vet World.* 2021; 14(2): 393-404. doi: 10.14202/vetworld.2021.393-404.
- Hezzell MJ, Sleeper M, Ferrari J, Arndt J. Sample size determination for evaluation of time domain heart rate variability indices in canine lameness. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2018; 54(5): 235–238. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6533.
- Hjelle JJ, Grauer GF. Acetaminophen-induced toxicosis in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1986; 188 (7): 742–746. PMID: 3700236.

- Hodgman MJ, Garrard AR. A review of acetaminophen poisoning. *Cirt Care Clin.* 2012; 28(4): 499–516. doi: 10.1016/j.ccc.2012.07.006.
- Högstätt ED, Jönsson BAG, Ermund A, Andersson DA, Björk H, Alexander JP, Cravatt BF, Basbaum AI, Zygmunt PM. Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system. *J Biol Chem.* 2005; 280(36): 31405–31412. doi: 10.1074/jbc.M501489200.
- Höglund OV, Hagman R, Olsson K, Olsson U, Lagerstedt AS. Intraoperative changes in blood pressure, heart rate, plasma vasopressin, and urinary noradrenalin during elective ovariohysterectomy in dogs: repeatability at removal of the 1st and 2nd ovary. *Vet Surg.* 2014; 43(7): 852–859. doi: 10.1111/j.1532-950X.2014.12264.x.
- Höglund OV, Hagman R, Stridsberg M. Chromogranin A and cortisol at intraoperative repeated noxious stimuli: Surgical stress in a dog model. *SAGE Open Medicine.* 2015; 3: 2050312115576432. doi: 10.1177/2050312115576432.
- Höglund OV, Lövebrant J, Olsson U, Höglund K. Blood pressure and heart rate during ovariohysterectomy in pyometra and control dogs: a preliminary investigation. *Acta Vet Scand* 2016; 58(1): 80. doi: 10.1186/s13028-016-0263-y.
- Holden E, Calvo G, Collins M, Bell A, Reid J, Scott EM, Nolan AM. Evaluation of facial expression in acute pain in cats. *J Small Anim Pract.* 2014; 55(12): 615–621. doi: 10.1111/jsap.12283.
- Holton L, Reid E, Scott P, Nolan A. Development of a behavior-based scaled to measure acute pain in dogs. *Vet Rec.* 2001; 148(17): 525–531. doi: 10.1136/vr.148.17.525.
- Holton LL, Scott EM, Nolan AM, Reid J, Welsh E, Flaherty D. Comparison of three methods used for assessment of pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1998; 212(1): 61–66. PMID: 9426779.
- Horta RS, Figueiredo MS, Lavallo GE, Costa MP, Cunha RM, Araujo RB. Surgical stress and postoperative complications related to regional and radical mastectomy in dogs. *Acta Vet Scand.* 2015; 57(1): 34. doi: 10.1186/s13028-015-0121-3.
- Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, Cadoré JL, Troncy E. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg.* 2004; 31(3): 154–163. doi: 10.1111/j.1467-2987.2004.00175.x.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. INEGI. 2019. <http://inegi.org.mx>
- International Association for the Study of Pain. IASP. 2019. URL: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
- Jahr JS, Lee VK. Intravenous acetaminophen. *Anesthesiol Clin.* 2010; 28(4): 619–645. doi: 10.1016/j.anclin.2010.08.006.
- Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, Von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate

- postoperative pain: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol.* 2017; 34(5): 297–305. doi: 10.1097/EJA.0000000000000597.
- Jarkovska D, Valesova L, Chvojka J, Benes J, Sviglerova J, Florova B, Nalos L, Matejovic M, Stengl M. Heart rate variability in porcine progressive peritonitis-induced sepsis. *Front Physiol.* 2016; 6: 412. doi: 10.3389/fphys.2015.00412.
- Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. *Auton Neurosci.* 2009b; 147(1-2): 91–96. doi: 10.1016/j.autneu.2009.01.005.
- Jeanne M, Logier R, De Jonckheere, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009a; 2009:1840–1843. doi: 10.1109/IEMBS.2009.5332598.
- Jensen EW, Valencia JF, Lopez A, Anglada T, Agustí M, Ramos Y, Serra R, Jospin M, Pineda P, Gambus P. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(8): 933–941. doi: 10.1111/aas.12359.
- Jones RD, Baynes RE, Nimitz CT. Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs and cats: 240 cases (1989-1990). *J Am Vet Med Assoc.* 1992; 201 (3): 475–477. PMID: 1506258.
- Julien-Marsollier F, Rachdi K, Caballero MJ, Ayanmanesh F, Vacher T, Horlin AL, Skhri A, Brasher C, Michelet D, Dahmani S. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *Br J Anaesth.* 2018; 121(2): 462–468. doi: 10.1016/j.bja.2018.03.034.
- Juodžentė D, Karvelienė B, Riškevičienė V. The influence of the duration of the preoperative time spent in the veterinary clinic without the owner on the psychogenic and oxidative stress in dogs. *J Vet Med Sci* 2018; 80 (7): 1129–1133. doi: 10.1292/jvms.18-0066.
- Kaboli Y. Modern aspects of the pharmacology of acetaminophen: mechanism of action, metabolism, toxicity. *SM J Clin Med.* 2017; 3(2): 1030.
- Kalchofner GKS, Campagna I, Bruhl-Day R, Hegamin-Younger C, Guerrero TG. Intraperitoneal bupivacaine with or without incisional bupivacaine for postoperative analgesia in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2016; 43(5): 571–578. doi: 10.1111/vaa.12348.
- Kang H. Intraoperative nociception monitoring. *Anesth Pain Med* 2015; 10: 227–234. doi: 10.17085/apm.2015.10.4.227.
- Kantor E, Montravers P, Longrois D, Guglielminotti J. Pain assessment in the postanesthesia care unit using pupillometry: a cross-sectional study after standard anaesthetic care. *Eur J Anaesthesiol.* 2014; 31(2): 91–97. doi: 10.1097/01.EJA.0000434966.96165.c9.

- Karrasch NM, Lerche P, Aarnes TK, Gardner HL, London CA. The effects of preoperative oral administration of carprofen or tramadol on postoperative analgesia in dogs undergoing cutaneous tumor removal. *Can Vet J.* 2015; 56(8): 817–822. PMID: 26246627; PMCID: PMC4502848.
- Katayama M, Kubo T, Mogi K, Ikeda K, Nagasawa M, Kikusui T. Heart rate variability predicts the emotional state in dogs. *Behav Processes* 2016. 128: 108–112. doi: 10.1016/j.beproc.2016.04.015.
- Katoh T, Kobayashi S, Suzuki A, Iwamoto T, Bito H, Ikeda K. The effect of fentanyl on sevoflurane requirements for somatic and sympathetic responses to surgical incision. *Anesthesiology.* 1999; 90(2): 398–405. doi: 10.1097/00000542-199902000-00012.
- Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclo-oxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res.* 2000; 61(7): 802–810. doi: 10.2460/ajvr.2000.61.802.
- Keating SCJ, Kerr CL, Valverde A, Johnson RJ, McDonnell WN. Cardiopulmonary effects of intravenous fentanyl infusion in dogs during isoflurane anesthesia and with concurrent acepromazine or dexmedetomidine administration during anesthetic recovery. *Am J Vet Res.* 2013; 74(5): 672–682. doi: 10.2460/ajvr.74.5.672.
- Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006; 367(9522): 1618–1625. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X.
- Kiss B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 315(1): 1–7. doi: 10.1124/jpet.105.085431.
- Klinger-Gratz PP, Ralvenius WT, Neumann E, Kato A, Nyilas R, Lele Z, Katona I, Ulrich ZH. Acetaminophen relieves inflammatory pain through CB1 cannabinoid receptors in the rostral ventromedial medulla. *J Neurosci.* 2018; 38(2): 322–334. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1945-17.2017
- Koenig J, Jarczok MN, Ellis RJ, Hillecke TK, Thayer JF. Heart rate variability and experimentally induced pain in healthy adults: a systematic review. *Eur J Pain.* 2014; 18(3): 301–314. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00379.x.
- Kopf A, Patel NB. *Guide to pain management in low resource settings.* Seattle: IASP, 2010. pp: 13–17.
- Koshimizu T, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev.* 2012. 92(4): 1813–1864. doi: 10.1152/physrev.00035.2011.
- Koyanagi T, Yamaura Y, Yano K, Kim S, Yamazaki H. Age-related pharmacokinetic changes of acetaminophen, antipyrine, diazepam, diphenhydramine, and ofloxacin in male cynomolgus

- monkeys and Beagle dogs. *Xenobiotica*. 2014; 44(10): 893–901. doi: 10.3109/00498254.2014.903532.
- Krikava K, Kalla K, Yamamotová A, Rokyta R. Blood serum changes in patients with pain during bone fractures and acute pancreatitis. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004; 25(1-2): 62–69. PMID: 15159685.
- Kuhne F, Höbller JC, Struwe R. Emotions in dogs being petted by a familiar or unfamiliar person: Validating behavioural indicators of emotional states using heart rate variability. *Applied Anim Behav Sci*. 2014; 161: 113–120. doi:10.1016/j.applanim.2014.09.020.
- KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2012; 39(1): 69–90. doi: 10.1111/j.1467-2995.2011.00675.x.
- KuKanich B. Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an evidence-based approach. *Vet Clin Small Anim*. 2013; 43(5): 1109–1125. doi: 10.1016/j.cvsm.2013.04.007.
- Kukanich B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral acetaminophen in combination with codeine in healthy Greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Ther*. 2016; 39(5): 514–517. doi: 10.1111/jvp.12299.
- Küls N, Blissitt KJ, Shaw DJ, Schöffmann G, Clutton RE. Thermography as an early predictive measurement for evaluating epidural and femoral-sciatic block success in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2017; 44(5): 1198–1207. doi: 10.1016/j.vaa.2016.11.009.
- Kumar V, Abbas A, Aster J. *Robbins Basic Pathology*. 10th ed. USA: Elsevier, 2017.
- Lamont LA, Tranquilli JW, Grimm KA. Physiology of pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2000; 30(4): 703–728. doi: 10.1016/s0195-5616(08)70003-2.
- Lamont LA. Multimodal pain management in veterinary medicine: The physiologic basis of pharmacologic therapies. *Vet Clin Small Anim*. 2008; 38: 1173-1186. doi: 10.1016/j.cvsm.2008.06.005.
- Landa L. Pain in domestic animals and how to assess it: a review. *Vet Med*. 2012; 57(4): 185–192. doi: 10.17221/5915-VETMED.
- Laredo FG, Belda E, Murciano J, Escobar M, Navarro A, Robinson KJ, Jones RS. Comparison of the analgesic effects of meloxicam and carprofen administered preoperatively to dogs undergoing orthopaedic surgery. *Vet Rec*. 2004; 155(21): 667–671. doi: 10.1136/vr.155.21.667.
- Lascelles BD, Cripps P, Mirchandani S, Waterman AE. Carprofen as an analgesic for postoperative pain in cats: dose titration and assessment of efficacy in comparison to pethidine hydrochloride. *J Small Anim Pract*. 1995; 36(12): 535–541. doi: 10.1111/j.1748-5827.1995.tb02805.x.
- Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman AE. Post-operative central hypersensitivity and pain: the pre-emptive value of pethidine for ovariohysterectomy. *Pain*. 1997; 73(3): 461–471. doi: 10.1016/s0304-3959(97)00141-3.

- Lascelles BD, Cripps PJ, Jones A, Waterman-Pearson E. Efficacy and kinetics of carprofen, administered preoperatively or postoperatively, for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Surg.* 1998; 27(6): 568–582. doi: 10.1111/j.1532-950x.1998.tb00533.x.
- Lascelles BDX, Court M, Hardie EM, Robertson SA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg.* 2007; 34(4): 228–250. doi: 10.1111/j.1467-2995.2006.00322.x.
- Lascelles BDX, King S, Roe S, Marcellin-Little DJ, Jones S. Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2009; 27(9): 1204–1208. doi: 10.1002/jor.20864.
- Ledowski T, Ang B, Schmarbeck T, Rhodes J. Monitoring of sympathetic tone to assess postoperative pain: skin conductance vs surgical stress index. *Anaesthesia* 2009; 64(7): 727–731. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05834.x.
- Ledowski T, Bein B, Hanss R, Paris A, Fudickar W, Scholz J, Tonner HP. Neuroendocrine stress response and heart rate variability: a comparison of total intravenous versus balanced anesthesia. *Anesth Analg.* 2005; 101(6): 1700–1705. doi: 10.1213/01.ane.0000184041.32175.14.
- Ledowski T, Tiong WS, Lee C, Wong B, Fiori T, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 2013; 111(4): 627–629. doi: 10.1093/bja/aet111.
- Ledowski T. Objective monitoring of nociception: a review of current commercial solutions. *Br J Anaesth.* 2019; 123(2): 312–321. doi: 10.1016/j.bja.2019.03.024.
- Leece EA, Brearley JC, Harding EF. Comparison of carprofen and meloxicam for 72 hours following ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2005; 32(4): 184–192. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00207.x.
- Leitão CJ, Lima-Rodríguez JR, Ferreira F, Avelino C, Sánchez-Margallo FM, Antunes L. Parasympathetic Tone Activity evaluation to discriminate ketorolac and ketorolac/tramadol analgesia level in swine. *Anesth Analg.* 2019; 129(3): 882–889. doi: 10.1213/ANE.0000000000003573.
- Lemke KA, Creighton CM. Analgesia for anesthetized patients. *Top Comp Anim Med.* 2010; 25(2): 70–82. doi: 10.1053/j.tcam.2009.12.003.
- Lemke KA, Runyon CL, Horney BS. Effects of preoperative administration of ketoprofen on anesthetic requirements and signs of postoperative pain in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc.* 2002; 221 (9): 1268–1275. doi: 10.2460/javma.2002.221.1268.
- Levionnois O. Management of pain induced by surgical procedures in veterinary medicine: ethical and practical aspects in the canine species. *Bull Acad Vét France.* 2015; 168(4): 280–286. doi: 10.4267/2042/58197.

- Lindley S. Addressing pain in veterinary psychiatry. Chapter 3 In: Small animal veterinary psychiatry. Denenberg S. Editor. CAB International. UK. 2021. Pp 44-65. doi: 10.1079/9781786394552.0003.
- Logier R, Jeanne M, Tavernier B, De Jonckheere J. Pain / Analgesia evaluation using heart rate variability analysis. Conf Proc 28th IEEE Eng Med Biol Soc. 2006; 2006: 4303–4306. doi: 10.1109/IEMBS.2006.260494.
- Lorca GR. Utilización de la técnica Arterial Spin Labelling para la valoración de la perfusión del pie (tesis doctoral). Universidad Miguel Hernández, San Juan de Alicante. España. 2016.
- Lorenz MD, Coates JR, Kent M. Handbook of veterinary neurology. 5th ed. USA: Elsevier Health Sciences, 2011.
- Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclooxygenase. FASEB J. 2005; 19(6): 635–637. doi: 10.1096/fj.04-2437fje.
- Luginbühl M, Schumacher PM, Vuilleumier P, Vereecke H, Björn H, Bouillon TW, Struys MMRF. Noxious stimulation response index: a novel anesthetic state index based on hypnotic-opioid interaction. Anesthesiology. 2010; 112(4): 872–880. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181d40368.
- MacNaughton SM. Acetaminophen toxicosis in a Dalmatian. Can Vet J. 2003; 44(2): 142–144. doi: 10.4141/cjas64-022.
- Mallet C, Daulhac L, Bonnefont J, Ledent C, Etienne M, Chapuy E, Libert F, Eschalier A. Endocannabinoid and serotonergic systems are needed for acetaminophen-induced analgesia. Pain. 2008; 139(1): 190–200. doi: 10.1016/j.pain.2008.03.030.
- Mallet C, Eschalier A, Daulhac L. Paracetamol: update on its analgesic mechanism of action. En: Maldonado C. Pain relief - From analgesics to alternative therapies. Intech Open, 2017. pp. 207–224. doi: 10.5772/66649.
- Mangas BMT, Lima RJR, Ballestín RA, Abellán RE, Crisóstomo AV, Carrasco JMS, Sánchez MFM. Estudio sobre el valor predictivo de monitorización con el Parasympathetic Tone Activity sobre cambios hemodinámicos en cerdos. XII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria; 2016 2-4 junio; Sevilla (Andalucía) España: 70.
- Mansour C, El Hachem N, Jamous P, Saade G, Boselli E, Allaouchiche B, Bonnet JM, Junot S, Chaaya R. Performance of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the intraoperative nociception using different premedication drugs in anaesthetised dogs. Int J Vet Sci Med. 2020; 8(1): 49-55. doi: 10.1080/23144599.2020.1783090
- Mansour C, Merlin T, Bonnet-Garin JM, Chaaya R, Mocci R, Ruiz CC, Junot S. Evaluation of the Parasympathetic Tone Activity (PTA) index to assess the analgesia/nociception balance in anaesthetized dogs. Res Vet Sci. 2017; 115: 271–277. doi: 10.1016/j.rvsc.2017.05.009.

- Mansour C, Merlin T, Boselli E, Allaouchiche, Bonnet-Garin JM, Junot S, Stéphane J. Performance du Parasympathetic Tone Activity (PTA) pour prédire la réactivité hémodynamique chez le chien anesthésié. *Anesth Réanim.* 2015; 1(1): A269–A270. doi: 10.1016/j.anrea.2015.07.412.
- Manzo A, Ootaki Y, Ootaki C, Kamohara K, Fukamachi K. Comparative study of heart rate variability between healthy human subjects and healthy dogs, rabbits and calves. *Lab Anim.* 2009; 43(1): 41–45. doi: 10.1258/la.2007.007085.
- Martínez GE. Monitoreo y tratamiento del dolor agudo en pediatría. *Rev Mex Anest.* 2017; 40(1): 285–286.
- Martínez JY, Wey PF, Lions C, Cividjian A, Rabilloud M, Bissery A, Bourdon L, Puidupin M, Escarment J, Quintin L. A beat-by-beat cardiovascular index, CARDEAN: a prospective randomized assessment of its utility for the reduction of movement during colonoscopy. *Anesth Analg.* 2010; 110(3): 765–772. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181cc9ebe.
- Martínez VCJ, Torres LM. Prevalencia del dolor postoperatorio. Alteraciones fisiopatológicas y sus repercusiones. *Rec Soc Esp Dolor* 2000; 7(7): 465–476.
- Martini CH, Boon M, Broens SJ, Hekkelman EF, Oudhoff LA, Buddeke AW, Dahan A. Ability of the nociception level, a multiparameter composite of autonomic signals, to detect noxious stimuli during Propofol – Remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 2015; 123(3): 524–534. doi: 10.1097/ALN.0000000000000757.
- Mathews KA, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, Wright B, Yamashita K. Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain: WSAVA global pain council. *J Small Anim Pract.* 2014; 55(6): E10–68. doi: 10.1111/jsap.12200.
- Mathews KA, Pettifer G, Foster R, McDonnell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *Am J Vet Res.* 2001; 62(6): 882–888. doi: 10.2460/ajvr.2001.62.882.
- Matičić D, Stejskal M, Pećin M, Kreszinger M, Pirkić B, Vnuk D, Smolec O, Rumenjak V. Correlation of pain assessment parameters in dogs with cranial cruciate surgery. *Veterinarski Arhiv* 2010; 80(5): 597–609.
- Mburu DN, Mbugua SW, Skoglung LA, Lokken P. Effects of paracetamol and acetylsalicylic acid on the post-operative course after experimental orthopaedic surgery in dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 1988; 11(2): 163–171. doi: 10.1111/j.1365-2885.1988.tb00137.x.
- McCarthy RN, Jeffcot LB, Clarke IJ. Preliminary studies on the use of plasma beta- endorphin in horses, as an indicator of stress and pain. *J Eq Vet Sci.* 1993; 13(4): 216–219. doi: 10.1016/S0737-0806(06)81015-4.

- McConkey SE, Grant DM, Cribb AE. The role of para-aminophenol in acetaminophen induced methemoglobinemia in dogs and cats. *J Vet Pharmacol Therap.* 2009; 32(6): 585–595. doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01080.x.
- McKune CM, Murrell JC, Nolan AM, White KL, Wright BD. Nociception and pain. En: Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 5a edición. USA: Wiley-Blackwell, 2015.
- Meintjes RA. An overview of the physiology of pain for the veterinarian. *Vet J.* 2012; 193(2): 344–348. doi: 10.1016/j.tvjl.2012.03.001.
- Meirer K, Steinhilber D, Proschak E. Inhibitors of the arachidonic acid cascade: interfering with multiple pathways. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014; 114(1): 83–91. doi: 10.1111/bcpt.12134
- Merola I, Prato-Previde E, Lazzroni M, Marshall-Pescini S. Dogs comprehension of referential emotional expressions: familiar people and familiar emotions are easier. *Anim Cogn.* 2014; 17(2): 373–385. doi: 10.1007/s10071-013-0668-1.
- Merrill GF, Merrill JH, Golfetti R, Jaques KM, Hadzimichalis NS, Baliga SS, Rork TH. Antiarrhythmic properties of acetaminophen in the dog. *Exp Biol Med.* 2007; 232(9): 1245–1252. doi: 10.3181/0701-RM-19.
- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press, 1994. pp 209–214.
- Michels N, Sioen I, Clays E, De Buyzere M, Ahrens W, Huybrechts I, Vanaelst B, De Henauw S. Children's heart rate variability as stress indicator; association with reported stress and cortisol. *Biol Psychol.* 2013; 94(2): 433–440. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.08.005.
- Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. *Pain.* 2006; 121(1-2): 22–28. doi: 10.1016/j.pain.2005.11.012.
- Miranda-Cortés AE, Ruiz-García AG, Olivera-Ayub AE, Garza-Malacara G, Ruiz-Cervantes CJG, Toscano-Zapién JA, Hernández-Avalos I. Cardiorespiratory effects of epidurally administered ketamine or lidocaine in dogs undergoing ovariohysterectomy surgery: a comparative study. *Iran J Vet Res.* 2020; 21(2): 92–96. doi: 10.22099/ijvr.2019.34065.5039.
- Monteiro B, Steagall PV. Antiinflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2019; 49(6): 993–1011. doi: 10.1016/j.cvsm.2019.07.009.
- Morán-Muñoz R, Valverde A, Bancovich JA, Acevedo-Arcique CM, Recillas-Morales S, Sánchez-Aparicio P, Osorio-Avalos J, Chávez-Monteagudo JR. Cardiocascular effects of constant rate infusions of lidocaine, lidocaine and dexmedetomidine, and dexmedetomidine in dogs anesthetized at equipotent doses of sevoflurane. *Can Vet J.* 2017; 58(7): 729-734.

- Morton CM, Reid J, Scott M, Holton L, Nolan AM. Application of a scaling model to establish and validate an interval level pain scale for assessment of acute pain in dogs. *Am J Vet Res.* 2005; 66(12): 2154–2166. doi: 10.2460/ajvr.2005.66.2154.
- Mota-Rojas D, Olmos-Hernández A, Verduzco-Mendoza A, Lecona-Butrón H, Martínez-Burnes J, Mora-Medina P, Gómez-Prado J, Orihuela A. Infrared thermal imaging associate with pain in laboratory animals. *Exp Anim.* 2021; 70(1): 1-12. doi: 10.1538/expanim.20-0052.
- Muir WW, Woolf CJ. Mechanism of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc.* 2001; 219(10): 1346–1356. doi: 10.2460/javma.2001.219.1346.
- Muñoz J, Navarro C, Noriega V, Pinardi G, Sierralta F, Prieto JC, Miranda HF. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain. *Inflammopharmacology.* 2010; 18(2): 65–71. doi: 10.1007/s10787-009-0019-7.
- Muñoz-Blanco F, Salmerón J, Santiago J, Marcote C. Complicaciones del dolor posoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor* 2001; 8: 194–211.
- Murrell JC, Johnson CB. Neurophysiological techniques to assess pain in animals. *J Vet Pharmacol Therap.* 2006; 29(5): 325–335. doi: 10.1111/j.1365-2885.2006.00758.x.
- Neirinckx E, Vervaeke C, De Boever S, Remon JP, Gommeren K, Daminet S, De Backer P, Croubels S. Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen. *Res Vet Sci.* 2010; 89(1): 113–119. doi: 10.1016/j.rvsc.2010.02.002.
- Nenadović K, Vučinić M, Radenković-Damjanović B, Janković L, Teodorović R, Voslarova E, Becskei Z. Cortisol concentration, pain and sedation scale in free roaming dogs treated with carprofen after ovariohysterectomy. *Vet World.* 2017; 10(8): 888–894. doi: 10.14202/vetworld.2017.888-894.
- Nørregaard R, Kwon TH, Frøkiær J. Physiology and pathophysiology of cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 in the kidney. *Kidney Res Clin Pract.* 2015; 34(4): 194–200. doi: 10.1016/j.krcp.2015.10.004.
- Odette O, Smith LJ. A comparison of epidural analgesia provided by bupivacaine alone, bupivacaine + morphine, or bupivacaine + dexmedetomidine for pelvic orthopedic surgery in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2013; 40(5): 527–536. doi: 10.1111/vaa.12050.
- Oros NA, Fârcal RL, Mărculescu A, Cernea M, Bâle GA. Clinical, paraclinical and therapeutic evaluations of acetaminophen toxicosis in dogs. *Bulletin USAMV-CN.* 2007; 64(1-2): 514–520. doi: 10.15835/buasvmcn-vm:64:1-2:2538.
- Osorio JH, Quenán YE, Giraldo-Jiménez L. Niveles de glucosa y lactato en plasma sanguíneo de caninos durante la primera hora de cirugía. *Rev Vet Zoot.* 2016; 9(2): 79–89. doi: 10.17151/vetzo.2015.9.2.7.

- Otero EP, Portela AD, Tarragona L. Analgesia en trauma. En: Manejo de la emergencia por trauma en animales de compañía. México: Imprenta Rayo, 2015. pp 235–272.
- Otero P. Fisiopatología y terapéutica del dolor aplicadas a la analgesia en los animales. *Rev Arg Anest.* 2005; 63(6): 339–348.
- Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys.* 2001; 387(2): 273–280. doi: 10.1006/abbi.2000.2232.
- Pacheco M, Knowles TG, Hunt J, Slingsby LS, Taylor PM, Murell JC. Comparing paracetamol/codeine and meloxicam for postoperative analgesia in dogs: a non-inferiority trial. *Vet Rec.* 2020. doi 10.1136/vetrec-2019-105487.
- Palestrini C, Previde EP, Spiezio C, Verga M. Heart rate and behavioural responses of dogs in the Ainsworth's Strange Situation: A pilot study. *Appl Anim Behav Sci.* 2005; 94(1): 75–88. doi: 10.1016/j.applanim.2005.02.005
- Pang DS, Boysen S. Lactate in Veterinary Critical Care: Pathophysiology and management. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2007; 43(5): 270–279. doi: 10.5326/0430270.
- Papiaoannou V, Chouvarda I, Gaertner E, Benyamina M, Ferry A, Maurel V, Soussi S, Blet A, Chaouat M, Plaud B, Mebazaa A, Legrand M, PRONOBURN group. Heart rate variability and cardiac baroreflex inhibition derived index predicts pain perception in burn patients. *Burns.* 2016; 42(7): 1445–1454. doi: 10.1016/j.burns.2016.04.017.
- Papich MG. *Saunders Handbook of veterinary drugs.* 4th ed. USA: Elsevier, 2016.
- Parente L, Perretti M. Advances in the pathophysiology of constitutive and inducible cyclooxygenases: two enzymes in the spotlight. *Biochem Pharmacol.* 2003; 65(2): 153–159. doi: 10.1016/s0006-2952(02)01422-3.
- Pedrosa SL, Expósito GMA, Aguado DD, Cediél AR, Canfran AS, Alcaez GSI. Intraoperative nociception monitoring with parasympathetic tone activity monitor: A pilot study in dogs. *Lab Anim.* 2015; 49(3S): 26–94.
- Pereira MAA, Campos KD, Goncalves LA, dos Santos RST, Flor PB, Ambrósio AM, Otsuki DA, Matera JM, Gomes COMS, Fantoni DT. Cyclooxygenases 1 and 2 inhibition and analgesic efficacy of dipyrrone at different doses or meloxicam in cats after ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2021; 48(1): 7-16. doi: 10.1016/j.vaa.2020.10.004.
- Pérez T, Castañeda J. Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos. *Rev Cub Anestesiología y Reanim.* 2012; 11(1): 19–26.
- Pichon A, Bisschop C, Roulaud M, Denjean A. Spectral analysis of Heart Rate Variability during exercise in trained subjects. *Med Sci Sports Exerc.* 2004; 36(10): 1702–1708. doi: 10.1249/01.MSS.0000142403.93205.35.

- Pritchett LC, Ulibarri C, Roberts MC, Scheneider RK, Sellon DC. Identification of potential physiological and behavioral indicators of postoperative pain in horses after exploratory celiotomy for colic. *Appl An Beah Sci*. 2003; 80(1): 31–43. doi: 10.1016/S0168-1591(02)00205-8.
- Puebla DF. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología*. 2005; 28(3): 33–37. doi: 10.4321/S0378-48352005000300006.
- Puente BJA, Navarro SR, Gutiérrez OC, Gilsanz RF. Empleo del índice biespectral para monitorización de la hipnosis en sedación durante anestesia regional, experiencia en tres pacientes militares. *Rev Sanid Mil*. 2016; 72(3): 190–193.
- Puigventos M. Évaluation de la performance de l'index PTA (Parasympathetic Tone Activity) pour la détection de la nociception chez le chat anesthésié (tesis de doctorado). Lyon, Francia: Université de Lyon Claude Bernard, 2017.
- Raekallio MR, Hielm-Bjorkman AK, Kejonen J, Salonen HM, Sankari SM. Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 2006; 228(6): 876–880. doi: 10.2460/javma.228.6.876.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song Xue-Jun, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T, Vader K. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161(9): 1976-1982. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
- Ramsey I. *BSAVA Small Animal Formulary, Part A: Canine and Feline*. 9th ed. England: BSAVA Publications, 2017.
- Ranger M, Johnston CC, Rennick JE, Limperopoulos C, Heldt T, Plessis AJD. A multidimensional approach to pain assessment in critically ill infants during a painful procedure. *Clin J Pain*. 2013; 29(7): 613–620. doi: 10.1097/AJP.0b013e31826dfb13.
- Rasmussen CE, Falk T, Zois NE, Moesgaard SG, Häggström J, Pedersen HD, Ablad B, Nilsen HY, Olsen LH. Heart rate, heart rate variability, and arrhythmias in dogs with myxomatous mitral valve disease. *J Vet Intern Med*. 2012; 26(1): 76–84. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00842.x.
- Ray NJ, Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SLF, Davies P, Wang S, De Pennington N, Hansen PC, Stein J, Aziz TZ. Using magnetoencephalography to investigate brain activity during high frequency deep brain stimulation in a cluster headache patient. *Biomed Imaging Interv J*. 2007; 3(1): e25. doi: 10.2349/bij.3.1.e25.
- Reefmann N, Wechsler B, Gyax L. Behavioural and physiological assessment of positive and negative emotion in sheep. *Anim Behav*. 2009; 78(3): 651–659. doi: 10.1016/j.anbehav.2009.06.015.

- Reid J, Nolan AM, Hughes J. Development of the short-form Glasgow Composite Measure Pain Scale (CMPS-SF) and derivation of an analgesic intervention score. *Animal Welfare*. 2007; 16: 97–104.
- Reid J, Nolan AM, Scott M. Measuring pain in dogs and cats using structured behavioral observation. *Vet J*. 2018; 236: 72–79. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.04.013.
- Reid J, Scott M, Nolan AM, Wiseman-Orr LM. Pain assessment in animals. *In Practice*. 2013; 35: 51–56. doi:10.1136/inp.
- Reilly S, Seddighi R, Egger CM, Rohrbach BW, Doherty TJ, Qu W, Johnson JR. The effect of fentanyl on the end-tidal sevoflurane concentration needed to prevent motor movement in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2013; 40 (3): 290–296. doi: 10.1111/vaa.12013.
- Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth*. 2005; 94 (4): 505–513. doi: 10.1093/bja/aei085.
- Rhudy JL, France CR. Defining the nociceptive flexion reflex (NFR) threshold in human participants: a comparison of different scoring criteria. *Pain*. 2007; 128(3): 244–253. doi: 10.1016/j.pain.2006.09.024.
- Rhudy JL, France CR. Reliability and validity of a brief method to assess nociceptive flexion reflex (NFR) threshold. *J Pain*. 2011; 12(7): 782–791. doi: 10.1016/j.jpain.2011.01.002.
- Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011; 31(5): 986–1000. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.207449.
- Robertson SA, Gogolski SM, Pascoe P, Shafford HL, Sager J, Griffenhagen GM. AAFP Feline Anesthesia Guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2018; 20(7): 602–634. doi: 10.1177/1098612X18781391.
- Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials. *BMJ*. 2000; 321(7275): 1493. doi: 10.1136/bmj.321.7275.1493.
- Rodríguez MDA. Dolor y termografía. *Rev Dig Int Psicol Cienc Soc*. 2018; 4(1): 109–117. doi: 10.22402/j.rdipycs.unam.4.1.2018.164.109-117.
- Rojas-Líbano D, Rivera LG, Egaña TJI. Actividad oscilatoria en banda gamma, un promisorio nuevo marcador electroencefalográfico de dolor con potencial utilidad en la monitorización intraoperatoria. *Rev Hosp Clin Univ Chile*. 2015; 26: 204–214.
- Romero M, Uribe-Velasquez L, Sanchez J. Biomarcadores de estrés como indicadores de bienestar animal en ganado de carne. *Biosalud*. 2011; 10(1): 71–87.

- Roughan JV, Flecknell PA. Behavioral effects of laparotomy and analgesic effects of ketoprofen and carprofen in rats. *Pain*. 2001; 90(1): 65–74. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00387-0.
- Rousseau-Blass F, O'Toole E, Marcoux J, Pang DSJ. Prevalence and management of pain in dogs in the emergency service of a veterinary teaching hospital. *Can Vet J*. 2020; 61: 294-300.
- Ruíz LP, Morgaz RJ, Navarrete CR, Quirós CS, Sánchez MBA, Granados MM. Evaluación intraoperatoria del monitor Parasympathetic Tone Activity (PTA) en el caballo. Estudio preliminar. *Memorias del XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anestesia y Analgesia Veterinaria*; 2018 31 mayo-2 junio; Pamplona (Navarra) España: 49.
- Ruíz LP. Evaluación de nocicepción intraoperatoria y de tolerancia e hiperalgesia inducida por remifentanilo (tesis de doctorado). Córdoba, Argentina: Universidad de Córdoba. Facultad de Veterinaria, 2019.
- Ruíz-López P, Domínguez JM, Granados MM. Intraoperative nociception-antinociception monitors: a review from the veterinary perspective. *Vet Anaesth Analg*. 2020; 47(2): 152–159. doi: org/10.1016/j.vaa.2019.09.006.
- Rumzhum NN, Ammit AJ. Cyclooxygenase 2: its regulation, role and impact in airway inflammation. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46(3): 97–410. doi: 10.1111/cea.12697.
- Sahinovic MM, Eleveld DJ, Kalmar AF, Heeremans EH, Smet TD, Seshagiri CV, Absalom AR, Verecke HEM, Struys MMRF. Accuracy of the Composite Variability Index as a measure of the balance between nociception and antinociception during anesthesia. *Anesth Analg*. 2014; 119(2): 288–301. doi: 10.1213/ANE.0000000000000274.
- Salem SI, Elgayed SSA, El-Kelany WM, Abd El-Baky AA. Diagnostic studies on acetaminophen toxicosis in dogs. *Global Veterinaria*. 2010; 5 (2): 72–83.
- Sarah E, Allen JH. Lactate: physiology and clinical utility. *J Vet Em Crit Care*. 2008; 18: 123–132. doi: 10.1111/j.1476-4431.2008.00286.x.
- Saravanan M, Premalatha N, Ramkumar PK, Kannan K, Apoorva R, Venkatesan M, Jayalshmi K, Yogeshpriya S, Senthilkumar S. Reversal of hepato-renal impairment induced by meloxicam paracetamol toxicity in a Labrador dog. *Toxic Int*. 2021; 28(1): 81-89. doi: 10.18311/ti/2021/v28i1/26394.
- Saritas ZK, Saritas TB, Pamuk K, Korkmaz M, Yaprakci MV, Yilmaz O, Demirkan I. Evaluation of preemptive dexketoprofen trometamol effect on blood chemistry, vital signs and postoperative pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Bratisl Lek Listy*. 2015; 116(3): 191–195. doi: 10.4149/bll_2015_038.
- Sartini I, Kebkowska-Wieruszewska B, Lisowski A, Poapolathep A, Cuniberti B, Giorgi M. Pharmacokinetics of acetaminophen after intravenous and oral administration in fasted and fed Labrador Retriever dogs. *J Vet Pharmacol Therap*. 2021. 44: 28-35. doi: 10.1111/jvp.12893.

- Savides MC, Oehme FW, Nash SL, Leipold HW. The toxicity and biotransformation of single doses of acetaminophen in dogs and cats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1984; 74: 26–34. doi: 10.1016/0041-008x(84)90266-7.
- Schlesinger DP. Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. *Can Vet J*. 1995; 36 (8): 515–517. PMID: 7585440; PMCID: PMC1686995.
- Schmaedecke A, Caldeira J, Morais R, Poleto FM, Auada FCR. Assessment of pain submission in dogs submitted to dorsal acetabular denervation. *Acta Scient Vet*. 2015; 43: 1–5.
- Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. *Acute Pain Management: Scientific evidence*. 4th ed. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists, 2015.
- Sellers RS, Radi ZA, Khan NK. Pathophysiology of cyclooxygenases in cardiovascular homeostasis. *Vet Pathol*. 2010; 47(4): 601–613. doi: 10.1177/0300985810364389.
- Sellon KR. Acetaminophen. En: Peterson ME, Talcott PA. *Small Animal Toxicology*. 3d ed. USA: Elsevier, 2013.
- Serrano-Rodríguez JM, Mengual C, Quirós-Carmona S, Fernández J, Domínguez JM, Serrano-Caballero JM, Morgaz J, Navarrete-Calvo R, Gómez-Villamandos RJ, Granados MM. Comparative pharmacokinetics and a clinical laboratory evaluation of intravenous acetaminophen in Beagle and Galgo Español dogs. *Vet Anaesth Analg*. 2019; 46(2): 226–235. doi: 10.1016/j.vaa.2018.09.042.
- Shih AC, Robertson S, Isaza N, Pablo L, Davies W. Comparison between analgesic effects of buprenorphine, carprofen, and buprenorphine with carprofen for canine ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2008; 35(1): 69–79. doi: 10.1111/j.1467-2995.2007.00352.x.
- Shilo Y, Pascoe PJ. Anatomy, physiology and pathophysiology of pain. En: Egger MC, Love L y Doherty T. *Pain management in veterinary practice*. USA: Wiley Blackwell, 2014. pp. 9–27.
- Sikina ER, Bach JF, Lin Z, Gehring R, Kukanich B. Bioavailability of suppository acetaminophen in healthy and hospitalized ill dogs. *J Vet Pharmacol Therap*. 2018; 41(5):652–658. doi: 10.1111/jvp.12664.
- Silver DS, Markoff SR, Nagh L, Silver M, May L. Reduction in parasympathetic autonomic nervous system function in fibromyalgia patients. *Arch Med*. 2016; 8(2): 2.
- Silvestre A, Bailón R, Laguna P, Mateo J, Serrano P. Coherencia entre la frecuencia respiratoria y la variabilidad del ritmo cardíaco durante la prueba de esfuerzo. In: *Proc. XXIII Congreso Anual de la Sociedad Española de Ingeniería Biomédica*. 2005. 23–26.
- Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev*. 2004; 56(3): 387–437. doi: 10.1124/pr.56.3.3.
- Skljarevski V, Ramadan NM. The nociceptive flexion reflex in humans – Review article. *Pain*. 2002; 96(1-2): 3–8. doi: 10.1016/s0304-3959(02)00018-0.

- Skovira EJ, Behrend EN, Martin LG, Palmer LE, Kemppainen RJ, Lee HP. Effect of laparotomy on the pituitary-adrenal axis in dogs. *Am J Vet Res.* 2017; 78(8): 919–925. doi: 10.2460/ajvr.78.8.919.
- Slingsby LS, Murison PJ, Goossens L, Engelen M, Waterman-Pearson AE. A comparison between pre-operative carprofen and a long-acting sufentanil formulation for analgesia after ovariohysterectomy in dogs. *Vet Anaesth Analg.* 2006; 33(5): 313–327. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00267.x.
- Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Phys J.* 2009; 12: 269–280. PMID: 19165309.
- Sneddon LU, Elwood RW, Adamo SA y Leach MN. Defining and assessing animal pain. *Anim Behav.* 2014; 97:201-212. doi: 10.1016/j.anbehav.2014.09.007.
- Sneddon LU. Pain perception in fish: indicator and end points. *ILAR J.* 2009; 50(4):338–342. doi: 10.1093/ilar.50.4.338.
- Spiler NM, Rork TH, Merrill GF. An old drug with a new purpose: cardiovascular actions of acetaminophen (paracetamol). *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord.* 2005; 5(5): 419–429. doi: 10.2174/156800605774370335.
- Srithunyarat T, Hagman R, Höglund OV, Stridsberg M, Olsson U, Hanson J, Nonthakotr C, Lagerstedt A, Pettersson A. Catestatin, vasostatin, cortisol, and pain assessments in dogs suffering from traumatic bone fractures. *BMC Res Notes.* 2017; 10(1): 129. doi: 10.1186/s13104-017-2450-y.
- Stafford KJ, Mellor DJ. Pain: a developing issue in veterinary medicine. *Vet J.* 2007; 174(2): 225–226. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.03.020.
- Stewart M, Webster J, Schaefer A, Stafford K. Infrared thermography and heart rate variability for non-invasive assessment of animal welfare. *ANZCCART* 2008; 21(1): 1–3.
- Sumano LH, Ocampo CL, Gutiérrez OL. *Farmacología Veterinaria*. 4ª edición. México: FMVZ, UNAM, 2015.
- Świeboda P, Filip R, Prystupa A, Drozd M. Assessment of pain: types, mechanism and treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20(1): 2–7.
- Szentel JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative Pain After Laparoscopic Cholecystectomy Is Not Reduced By Intraoperative Analgesia Guided By Analgesia Nociception Index (ANI) Monitoring: A Randomized Clinical Trial. *Br J Anaesth.* 2015; 114(4): 640–645. doi: 10.1093/bja/aeu411
- Sztajzel J. Heart rate variability a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514–522. PMID: 15517504.
- Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral index for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2006; 96(5): 620–626. doi: 10.1093/bja/ael050.

- Tallant A, Ambros B, Freire C, Sakals S. Comparison of intraoperative and postoperative pain during canine ovariohysterectomy and ovariectomy. *Can Vet J.* 2016; 57(7): 741–746. PMID: 27429462; PMCID: PMC4904810.
- Thomas JA, Lerche P. Anesthesia and analgesia for veterinary technicians. 5th ed. USA: Elsevier, 2017.
- Thomer A, King LG. Acetaminophen intoxication. En: Drobatz KJ, Hopper K, Rozanski E, Silverstein DC. *Textbook of small animal emergency medicine.* USA: John Wiley & Sons, 2019.
- Thrasher TN, Chen HG, Keil LC. Arterial baroreceptors control plasma vasopressin responses to graded hypotension in conscious dogs. *Am J Physiol Regul. Integr Comp Phys.* 2000; 278(2): 469–475. doi: 10.1152/ajpregu.2000.278.2.R469.
- Tomacheuski RM, Taffarel MO, Cardoso GS, Derussi AAP, Ferrante M, Volpato R, Luna SPL. Postoperative analgesic effects of laserpuncture and meloxicam in bitches submitted to ovariohysterectomy. *Vet Sci.* 2020; 7: 94. doi: 10.3390/vetsci7030094.
- Torrallbo MD, Blanco FA, López AB, Sánchez CI. Monitorización del tono parasimpático, una nueva perspectiva. *Argos.* 2019; 208: 60-62.
- Tracey I, Johns E. The pain matrix: reloaded or reborn as we image tonic pain using arterial spin labelling. *Pain.* 2010; 148(3): 359–360. doi: 10.1016/j.pain.2009.11.009.
- Tranquilli WJ, Grimm KA, Lamont LA. *Pain management for the small animal practitioner.* 2nd ed. USA: Teton NewMedia, 2004.
- Tranquilli WJ, Grimm KA, Lamont LA. *Tratamiento del dolor en pequeños animales. Manual de consulta rápida.* España: Multimédica Ediciones Veterinarias, 2001.
- Travain T, Colombo ES, Heinzl E, Bellucci D, Previde PE, Valsecchi P. Hot dogs: Thermography in the assessment of stress in dogs (*Canis familiaris*). A pilot study. *J Vet Behav.* 2015; 10(1): 17–23. doi: 10.1016/j.jveb.2014.11.003.
- Trevisi E, Bertoni G. Some physiological and biochemical methods for acute and chronic stress evaluation in dairy cows. *Ital J Anim Sci.* 2009; 8: 265–286. doi: 10.4081/ijas.2009.s1.265.
- Trouvin AP, Perrot S. New Concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019; 33(3): 101415. doi: 10.1016/j.berh.2019.04.007.
- Tsai TY, Chang SK, Chou PY, Yeh LS. Comparison of postoperative effects between lidocaine infusion, meloxicam, and their combination in dogs undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg.* 2013; 40(6): 615–622. doi: 10.1111/vaa.12064.
- Thurston A. Anaesthetic management of paediatric and neonatal patients. *Vet Nurse.* 2020; 11(4): 172-177. doi: 10.12968/vetn.2020.11.4.172.
- Umamaheswaran S, Dasari SK, Yang P, Lutgendorf SK, Sood AK. Stress, inflammation, and eicosanoids: an emerging perspective. *Cancer Metastasis Rev.* 2018; 37(2-3): 203–211. doi: 10.1007/s10555-018-9741-1.

- Väisänen M. Perioperative stress in dogs. Different aspects of manifestation and characteristics with medetomidine and acepromazine preanesthetic medication (tesis de doctorado). Helsinki, Finlandia: University of Helsinki. Faculty of Veterinary Medicine, 2006.
- Väisänen MAM, Valros AE, Hakaoja E, Raekallio MR, Vainio OM. Pre-operative stress in dogs- a preliminary investigation of behavior and heart rate variability in healthy hospitalized dogs. *Vet Anaesth Analg* 2005; 32(3): 158–167. doi: 10.1111/j.1467-2995.2005.00188.x
- Vats T, Unda SR, Osborn I. Heart rate variability and antinociception monitoring: A prospective tool to manage and assess pain. *Topics in pain management*. 2020; 35(9): 1-10. doi: 10.1097/01.TPM.0000659460.40905.cd.
- Viñuela-Fernández I, Jones E, Welsh EM, Fleetwood-Walker SM. Pain mechanism and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *Vet J*. 2007; 174(2): 227–239. doi: 10.1016/j.tvjl.2007.02.002.
- Voigt AM, Bergfeld C, Beyerbach M, Kästner SB. Effect of isoflurane with and without dexmedetomidine or remifentanyl on heart rate variability before and after nociceptive stimulation at different multiples of minimum alveolar concentration in dogs. *Am J Vet Res*. 2013; 74(5): 665–671. doi: 10.2460/ajvr.74.5.665.
- Von Borell E, Langbein J, Després G, Hansen S, Leterrier C, Marchant-Forde J, Marchant-Forde R, Minero M, Mohr E, Prunier A, Valance D, Veissier I. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals- A review. *Physiol Behav*. 2007; 92(3): 293–316. doi: 10.1016/j.physbeh.2007.01.007.
- Von Walter LW. Physiological and behavioural responses to fear and discomfort in dogs and goats (tesis de licenciatura). Uppsala, Suecia: Swedish University of Agricultural Sciences, 2010.
- Walters ET. Defining pain and painful sentience in animals. *Animal Sentien*. 2018; 3(21): 1–14.
- Welsh EM, Nolan AM, Reid J. Beneficial effects of administering carprofen before surgery in dogs. *Vet Rec*. 1997; 141 (10): 251–253. doi: 10.1136/vr.141.10.251.
- Wesseldijk F, Huygen FJPM, Heijmans-Antonissen C, Niehof SP, Zijlstra FJ. Six years follow-up of the levels of TNF- α and IL-6 in patients with complex regional pain syndrome type 1. *Mediators Inflamm*. 2008; 2008: 469–439. doi: 10.1155/2008/469439.
- White DM, Mair AR, Martínez-Taboada F. Opioid-free anaesthesia in three dogs. *Open Vet J*. 2017; 7(2): 104–110. doi: 10.4314/ovj.v7i2.5.
- Williams ACC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016; 157(11): 2420–2423. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000613.
- Wiseman-Orr ML, Scott EM, Reid J. Validation of a structured questionnaire as an instrument to measure chronic pain in dogs on the basis of effects on health-related quality of life. *Am J Vet Res*. 2006; 67(11): 1826–1836. doi: 10.2460/ajvr.67.11.1826.

- Woodward KN. Adverse drug reactions in dogs-toxic hepatic responses. En: Woodward KN. *Veterinary Pharmacovigilance. Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products*. United Kingdom; Blackwell Publishing, 2009.
- Woody A, Figueroa WS, Benencia F, Zoccola PM. Stress-induced parasympathetic control and its association with inflammatory reactivity. *Psychosom Med*. 2017; 79(3): 306–310. doi: 10.1097/PSY.0000000000000426.
- Wooten JG, Blikslager AT, Ryan KA, Marks SL, Mac Law J, Lascelles DX. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res*. 2008; 69(4): 457–464. doi: 10.2460/ajvr.69.4.457.
- Wormald D, Lawrence AJ, Carter G, Fisher AD. Reduced heart rate variability in pet dogs affected by anxiety-related behaviour problems. *Physiol Behav*. 2017; 168: 122–127. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.11.003.
- Yardeni IZ, Shavit Y, Bessler H, Mayburd E, Grinevich G, Bilin B. Comparison of postoperative pain management techniques on endocrine response to surgery: a randomised controlled trial. *Int J Surg*. 2007; 5(4): 239–243. doi: 10.1016/j.ijvsu.2006.09.008.
- Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl Perioper Pain Med*. 2017; 2(1): 1–12. PMID: 28217718; PMCID: PMC5310630.
- Ziegler A, Fogle C, Blikslager A. Update on the use of cyclooxygenase 2-selective nonsteroidal antiinflammatory drugs in horses. *J Am Vet Med Assoc*. 2017; 250(11): 1271–1274. doi: 10.2460/javma.250.11.1271.
- Zimmerman M. Physiological mechanism of pain and its treatment. *Klinis Anesthesiol Intensiv*. 1986; 32:1–19.
- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983; 16(2): 109–110. doi: 10.1016/0304-3959(83)90201-4.

ANEXO 1. Formato de monitorización transoperatoria

Formato de registro											Fecha	
Monitoreo trans-operatorio de pacientes en estudio												
Nombre del paciente		Raza		Edad		Peso		Pre-medicación				
AINE		Dosis		Via administración		Hora						
Inducción con Propofol		Dosis		Via administración		Hora						
Medicación analgesia intraoperatoria		Citrato de Fentanilo		Dosis carga		Hora						
Infusión continua				Dosis		Hora						
Tiempo/Variable	Fet _{Iso}	EtCO ₂ (mmHg)	SpO ₂ (%)	Temperatura	F.C.	F.R	PAS	PAD	PAM	PTA		
Basal												
10 minutos												
20 minutos												
30 minutos												
40 minutos												
50 minutos												
60 minutos												
70 minutos												

ANEXO 2. Formato de evaluación clínica del dolor mediante la escala DIVAS

Formato de registro											
Monitoreo Analgésico post-operatorio de pacientes en estudio								Fecha			
Nombre del paciente		Raza		Edad		Peso					
Escala Dinámica e Interactiva Analógica Visual (DIVAS)											
Es una modificación de la escala analógica visual, donde primero se observa al paciente sin alterarlo desde una distancia y luego el evaluador se acerca lo manipula y lo alienta a caminar. Por último se palpa la incisión quirúrgica y la zona circundante. Se realiza una valoración final de dolor											
Cambio observado		Valoración (presente o ausente)									
Término Cx		2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	36 h	48 h
Gemidos o vocalización											
Cambios de postura											
Es reacio a moverse											
Apetito reducido											
Cambios en la expresión facial											
Presenta blefaroespasmos											
Presenta salivación											
Se lame, muerde o toca la zona afectada											
Puede aparecer apatía o agresividad											
Respiración rápida e irregular											
Puntos obtenidos en total (0-10)											
Reacción a la manipulación											
Tensión corporal aumentada											
Estremecimiento en respuesta a la palpación de la zona afectada											
Parámetros fisiológicos											
Valoración		FC	FR	T ^o C	PUPILAS	PAS	PTA				
Término Cx											
2 h											
4 h											
6 h											
8 h											
12 h											
16 h											
20 h											
24 h											
36 h											
48 h											

ANEXO 3. Formato de evaluación clínica del dolor mediante la escala UMPS

Formato de registro					Fecha										
Nombre del paciente		Monitoreo Analgésico post-operatorio de pacientes en estudio			Peso										
		Raza	Edad												
Escala de puntuación variable		Escala de la Universidad de Melbourne													
En esta escala el observador evalúa el comportamiento y parámetros fisiológicos															
Categoría	Descripción	Puntuación	Resultados												
			Término Cx	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	16 h	20 h	24 h	36 h	48 h		
Parámetros fisiológicos	a	valores normales	0												
	b	pupilas dilatadas	2												
		% incremento de la FC													
	c. Escoger solo una opción	* > 20% basal	1												
		* >50% basal	2												
		* >100% basal	3												
Respuesta a la palpación	d. Escoger solo una opción	Incremento de la FR													
		* >20% basal	1												
		* >50% basal	2												
		* >100% basal	3												
	e	Hipertermia	1												
	f	Salivación	2												
Actividad	Escoger solo una opción	Igual que antes de cirugía	0												
		Se protege o reacciona	2												
		Antes de tocar se protege	3												
		Descansa:													
		* Dormido	0												
		* Semi - inconsciente	0												
Estado mental	Escoger solo una opción	* Despierto	1												
		Come	0												
		Está inquieto	2												
		Mov. Frecuentes/súbitos	3												
		Dócil	0												
		Amistoso	1												
Postura	Escoger solo una opción	Desconfiado	2												
		Agresivo	3												
	a	Protege y vigila zona afectada	2												
		Decubito lateral	0												
	b. Escoger solo una opción	Decubito esternal	1												
		Sentado o Levantado	1												
Vocalización		Levantado / cabeza baja	2												
		En movimiento	1												
		Postura anormal	2												
		No vocaliza	0												
		Vocaliza cuando tocamos	2												
		Vocalización intermitente	2												
Puntuación Total			3												

ANEXO 4. Aprobación del Comité de Ética para Animales en Experimentación (COBYBA) de la FMVZ de la UAEMex

ANEXO 5. Consentimiento y autorización para el procedimiento anestésico-quirúrgico

Consentimiento y autorización de cirugía

Atizapán 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 y bajo las condiciones que me han sido notificados (as). 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.

* Convive con () Fumador () No fumador

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.

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-SSA1-1998 (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 puedan 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

Atentamente

MC. MVZ Dipl. Ismael Hernández Ávalos

ANEXO 6. Datos de laboratorio de los pacientes en estudio referentes al conteo de células sanguíneas y urianálisis

Conteo de células sanguíneas									
	G _{ACET}			G _{CARP}			G _{MELOX}		
	T _{BASAL}	T ₄₈	T ₉₆	T _{BASAL}	T ₄₈	T ₉₆	T _{BASAL}	T ₄₈	T ₉₆
Eritrocitos	5410000 ± 686294	5410000 ± 1172557	5552000 ± 982338	5570000 ± 911310	5693750 ± 1185157	5650000 ± 739422	5610000 ± 1298247	5260000 ± 721803	5555000 ± 689946
Hemoglobina (g/dL)	12.0 ± 2.8	11.8 ± 3.6	12.2 ± 3.0	12.0 ± 2.9	12.6 ± 4.0	12.8 ± 2.8	11.8 ± 3.4	11.4 ± 3.4	12.0 ± 3.2
Hematocrito (%)	33.0 ± 5.8	33.9 ± 8.5	34.1 ± 6.4	34.4 ± 8.6	35.5 ± 10.3	36.0 ± 8.2	34.1 ± 9.7	32.8 ± 7.4	34.2 ± 6.9
Plaquetas	279000 ± 38427	254400 ± 51241	263000 ± 48436	303625 ± 72038	259500 ± 66110	284000 ± 68442	264900 ± 53536	249400 ± 36646	254000 ± 44656
Urianálisis									
Densidad urinaria	1.021 ± 0.007	1.021 ± 0.008	1.022 ± 0.006	1.020 ± 0.006	1.025 ± 0.006	1.024 ± 0.005	1.023 ± 0.009	1.024 ± 0.004	1.024 ± 0.006
pH	6.5 ± 0.7	6.7 ± 0.7	6.7 ± 0.6	7.4 ± 1.1	6.6 ± 0.3	6.8 ± 0.6	6.9 ± 0.5	6.5 ± 0.4	6.7 ± 0.6
Proteína (mg/dL)	9 ± 14	19 ± 32	15 ± 22	42 ± 63	24 ± 30	22 ± 32	36 ± 46	25 ± 30	26 ± 34