



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

REPORTE DE CASOS: MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN  
PACIENTES ONCOLÓGICOS CANINOS MEDIANTE EL USO DE  
GABAPENTINA Y PREGABALINA EN LA CLÍNICA VETERINARIA UDLA.

AUTOR

Paula Renata Villarroel Espejo

AÑO

2020



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

REPORTE DE CASOS: MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO EN  
PACIENTES ONCOLÓGICOS CANINOS MEDIANTE EL USO DE  
GABAPENTINA Y PREGABALINA EN LA CLÍNICA VETERINARIA UDLA

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos  
establecidos para optar por el título de Médico Veterinario Zootecnista.

Profesor guía

Dr. Santiago David Prado Chiriboga.

Autor

Paula Renata Villarroel Espejo

Año

2020

## DECLARACIÓN DEL PROFESOR GUÍA

"Declaro haber dirigido el trabajo, Reporte de casos: Manejo del dolor neuropático en pacientes oncológicos caninos mediante el uso de Gabapentina y Pregabalina en la Clínica Veterinaria UDLA, a través de reuniones periódicas con el estudiante Paula Renata Villarroel Espejo en el período 2020-10, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación"



---

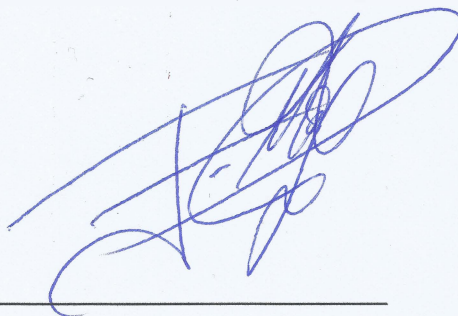
Santiago David Prado Chiriboga

Médico Veterinario Zootecnista

CI. 1717547457

## DECLARACIÓN DEL PROFESOR CORRECTOR

"Declaro haber revisado este trabajo, Reporte de casos: Manejo del dolor neuropático en pacientes oncológicos caninos mediante el uso de Gabapentina y Pregabalina en la Clínica Veterinaria UDLA, de Paula Renata Villarroel Espejo, en el período 2020-10, dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación".



---

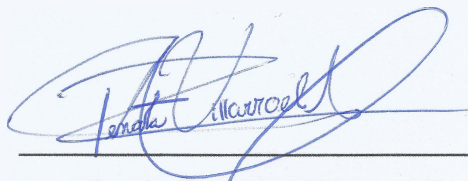
Francisco Javier Jaramillo Cisneros

Médico Veterinario Zootecnista

CI. 1711695849

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

“Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes”.



---

Paula Renata Villarroel Espejo

CI. 1726298712

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por su infinita misericordia y amor, a quien le debo mi existencia y la constancia para cumplir mis sueños.

A mis padres por darme su amor, ser mis guías y apoyo incondicional para la elaboración de este trabajo de titulación.

A la Universidad de las Américas, su personal académico, administrativo y quienes conforman la Facultad de Ciencias de la Salud y la escuela de Medicina Veterinaria y Zootecnia por permitirme adquirir conocimientos durante los últimos 5 años.

A todos mis docentes quienes me brindaron su sabiduría y conocimiento; a mi tutor, Dr. Santiago Prado, por guiarme paso a paso en la planificación, organización y elaboración de la tesis, y por brindarme su tiempo, paciencia y dedicación.

## DEDICATORIA

A mis padres, Diego e Ivanova, las personas que con amor, sacrificio y trabajo me han impulsado a ser mejor en cada etapa de mi vida. Gracias de todo corazón porque en cada etapa he podido cumplir todos los propósitos y anhelos más esperados.

## RESUMEN

El dolor neuropático en pacientes oncológicos puede manifestarse por varias razones, como resultado del tumor primario por presión de los nervios vecinos y destrucción del tejido, por metástasis a distancia, síndromes paraneoplásicos, o como resultado de procedimientos terapéuticos como la quimioterapia. Comúnmente, este tipo de dolor se asocia con cambios en el comportamiento, mismos que influye negativamente en la calidad de vida de aquellos pacientes; y estos factores ocasionados por las afecciones tisulares crónicas de la enfermedad, continúan siendo un fenómeno poco apreciado en Medicina Veterinaria. En la Clínica Veterinaria UDLA en Quito-Ecuador, se examinó y trató de manera efectiva a dos pacientes caninos oncológicos, un poodle de 13 años con adenocarcinoma en la región nasal, y un pitbull de 15 años con carcinoma de células escamosas, ambos presentando dolor neuropático y consecuentes alteraciones conductuales descritos a través de la metodología CARE. La presente investigación describe las alteraciones a nivel fisiológico y etológico, en dos caninos, provocadas por procesos neoplásicos comunes, y el control integral del dolor crónico neuropático con fármacos analgésicos análogos del GABA. Aquello logra demostrar que la gabapentina y pregabalina, además de ser favorables en el tratamiento del dolor neuropático, es decir, cuadros que cursan con sensibilización central sobre todo en el de la hiperalgesia secundaria, se consideran también psicofármacos que pueden disminuir o eliminar por completo las conductas anormales ocasionadas por la sintomatología descrita.

Palabras claves: Caninos, procesos oncológicos, dolor neuropático, alteraciones conductuales, gabapentina, pregabalina.



## **ABSTRACT**

Neuropathic pain in oncological patients may be presented for several reasons, as a result of the primary tumor because of the pressure to neighboring nerves and tissue destruction, as a result of distant metastases, paraneoplastic syndromes, or owing to therapeutic procedures such as chemotherapy. This kind of pain is usually associated with behavioral changes, which have a negative impact on the quality of life of those patients; these factors are caused by chronic tissue diseases of the illness and continue to be a phenomenon not so appreciated in Veterinary Medicine. At the UDLA Veterinary Clinic in Quito-Ecuador, two canine oncological patients were successfully examined and treated, a 13-year-old poodle with adenocarcinoma in the nasal region, and a 15-year-old pitbull with squamous cell carcinoma, both presenting neuropathic pain and consequent behavioral problems described through CARE methodology. The present investigation describes the physiological and ethological disorders in two canines caused by common neoplastic processes, and the integral control of chronic neuropathic pain using analgesic drugs GABA analogues. The results prove that gabapentin and pregabalin are advantageous in treatment of neuropathic pain, that is to say, cases related to central sensitization, especially in secondary hyperalgesia, as well as those are also considered psychotropic drugs that can decrease or completely remove the abnormal behaviors caused by the described symptomatology.

Key words: Canines, oncological processes, neuropathic pain, behavioral changes, gabapentin, pregabalin.

## ÍNDICE

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....	1
1.1. OBJETIVOS.....	4
1.1.1. OBJETIVO GENERAL.....	4
1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	4
1.2. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN .....	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	5
2.1. Generalidades de la clínica oncológica.....	5
2.1.1. Signos clínicos más frecuentes .....	5
2.1.2. Oncología y Cambios de Comportamiento .....	6
2.2. El Dolor en Medicina Veterinaria .....	7
2.2.1. Fisiología del Dolor .....	8
2.2.1.1. Transducción .....	9
2.2.1.2. Transmisión .....	10
2.2.1.3. Percepción.....	11
2.2.1.4. Modulación .....	11
2.2.2. Neurotransmisores involucrados en la nocicepción .....	11
2.2.3. Tipos de Dolor.....	12
2.2.3.1. Dolor Agudo.....	12
2.2.3.2. Dolor Crónico.....	13
2.2.3.4. Dolor neuropático.....	15
2.2.3.5. Neuropatías periféricas.....	16
2.3. Los tumores y su relación con el dolor crónico / dolor neuropático .....	16

2.3.1. Neoplasias intraoculares.....	17
2.3.2. Tumores cutáneos .....	17
2.3.3. Sarcoma de tejidos blandos .....	18
2.3.4. Tumores gastrointestinales.....	19
2.3.5. Tumores en cavidad oral .....	20
2.3.6. Carcinoma de células escamosas .....	21
2.3.7. Tumores mamarios inflamatorios.....	21
2.3.8. Tumores de próstata.....	22
2.3.9. Osteosarcomas.....	23
2.4. Analgésicos y Psicofármacos.....	24
2.4.1. Estimulantes simpaticomiméticos .....	24
2.4.2. Bloqueantes de los receptores NMDA.....	25
2.4.3. $\alpha$ 2-Agonistas.....	25
2.4.4. Benzodiacepinas .....	26
2.4.5. Derivados de las xantinas.....	26
2.4.6. Antagonistas $\alpha$ -Adrenoreceptores .....	27
2.4.7. Gabapentina .....	28
2.4.8. Pregabalina .....	29
<b>CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS .....</b>	<b>31</b>
3.1. UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....	31
3.2. MATERIALES .....	31
3.3. METODOLOGÍA .....	32
3.3.1. Estrategia de búsqueda.....	33
3.3.2. Levantamiento de información.....	38
3.4. INFORMACIÓN DE LOS PACIENTES .....	39

<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	41
4.1. CARUSO .....	41
4.1.1. Hallazgos clínicos .....	41
4.1.2. Línea de Tiempo .....	42
4.1.3. Evaluación diagnóstica .....	43
4.1.4. Intervención terapéutica.....	45
4.1.5. Seguimiento y Resultados .....	46
4.2. CANDY .....	47
4.2.1. Hallazgos clínicos .....	47
4.2.2. Línea de Tiempo .....	49
4.2.3. Evaluación diagnóstica .....	51
4.2.4. Intervención terapéutica.....	53
4.2.5. Seguimiento y Resultados .....	55
4.3. DISCUSIÓN.....	56
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	
.....	60
5.1. CONCLUSIONES .....	60
5.2. RECOMENDACIONES.....	60
REFERENCIAS.....	61

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 .....	39
Tabla 2 .....	43
Tabla 3 .....	46
Tabla 4 .....	47
Tabla 5 .....	51
Tabla 6 .....	54

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructuras que componen la modulación descendente de la señal dolorosa. Adaptada de Camps y Amat, 2013.....	9
Figura 2. Principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios. Adaptada de Camps y Amat, 2013.....	12
Figura 3. Proceso de sensibilización central. Adaptada de Camps y Amat, 2013 .....	14
Figura 4. Ubicación de la Clínica Veterinaria Udla. Adaptada de Google Maps, 2019 .....	31
Figura 5. Representación de un Diagrama de flujo Prisma "Criterios de clasificación de la vivienda informal". Adaptada de Dreifuss, Shreier y Jumpa, 2018 .....	34
Figura 6. Diagrama de flujo modelo de la información mediante las distintas fases de una revisión sistemática Adaptada de Urrútia y Bonfill, 2010 .....	35
Figura 7. Análisis de los registros incluidos en la última fase de la metodología PRISMA, según las palabras clave del proyecto.....	38
Figura 8. Línea de tiempo: Paciente Caruso .....	42
Figura 9. Línea de tiempo: Paciente Candy .....	49
Figura 10. Continuación línea de tiempo: Paciente Candy.....	50

## CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Los procesos oncológicos se consideran una de las principales causas de mortalidad en perros, y el dolor es una característica clínica y un factor físico común que da como resultado estrés, sufrimiento, repentinos cambios de conducta y reduce de manera significativa la calidad de vida de aquellos pacientes. Esto se explica porque, como se menciona en los signos que son parte del proceso, desencadena una respuesta de estrés que en muchas ocasiones se manifiesta en conductas problemáticas y muy complejas, tales como la agresividad, que tiene como objetivo causar daño físico a otro individuo, o la ansiedad, lo que no solamente conlleva consecuencias negativas para el bienestar de los animales de compañía, sino también para los propietarios (Camps y Amat, 2013).

En muchas ocasiones, el dolor que se presenta durante este proceso es caracterizado por una sensibilización tanto periférica como central con elementos nociceptivos y neuropáticos. El dolor neuropático se encuentra definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor como “el dolor que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial”, este es muy complicado de diagnosticar con precisión y aún más complicado de tratar efectivamente. Adicional a ello, la sintomatología clínica suele progresar con el paso del tiempo, viéndose alteradas las funciones de los animales con cáncer (Noronha, Monteiro, Costa, Vasconcelos y Costa, 2018).

Por otro lado, la detección precoz del dolor neuropático puede llevar a la disminución del tratamiento para el proceso cancerígeno o incluso la interrupción del mismo; por tal razón, ciertas ocasiones no se evidencian resultados positivos en los efectos de los fármacos antineoplásicos y existe una limitante en las dosis de los mismos (Noronha et al., 2018).

Parte de la problemática se basa en que la incidencia real y las particularidades del dolor por cáncer en caninos continúan siendo una incógnita en el campo de la Medicina Veterinaria. A pesar de ello, la comunidad científica llega a suponer

que los pacientes caninos experimentan un perfil de dolor similar al de los humanos, esto se debe a la frecuencia de determinación de un estadio avanzado del proceso oncológico en la examinación inicial de los perros, y su similitud con respecto a la biología del cáncer en los humanos (Noronha et al., 2018). De la misma manera, existe un principio de analogía en ambos casos, de las estructuras del sistema nervioso central (SNC) encargadas de percibir tanto el dolor como otras maneras de sufrimiento, a pesar de que la mayoría de los animales difieren en aspectos muy concretos del sistema nervioso central (Camps y Amat, 2013). El diagnóstico y tratamiento insuficientes del dolor en oncología es una realidad tanto en humanos como en animales, especialmente cuando el dolor neuropático se encuentra involucrado.

Es por estas razones, que la prevención y el tratamiento de este signo en particular en animales de compañía, son hechos importantes por varios motivos; como por ejemplo, el hecho de constituir un problema de bienestar animal, o incluso porque puede existir una alteración de las funciones fisiológicas básicas del individuo. Aquí se incluye el proceder etológico asociado a la hiperalgesia, es decir, conductas complejas de los caninos que son consecuencia de la disminución en los niveles de serotonina a causa del dolor crónico. El uso de analgésicos eficaces como la Gabapentina y Pregabalina pueden llegar a aliviar esta sintomatología resultado de las neoplasias agresivas, y a su vez, por sus efectos psicofármacos, controlar los cambios de conducta que son parte del proceso. Los gabapentinoides son análogos del ácido gamma aminobutírico (GABA) que se incorporan a una subunidad perteneciente a los canales de calcio dependientes de voltaje del sistema nervioso central, lo que explica sus beneficios anticonvulsivantes adicionales a los analgésicos (Amat, Camps, Le Brech y Tejedor, 2016).

En el año 2010 se publicó un artículo en la Revista de Asociación Americana de Medicina Veterinaria, en este se realizó la investigación de la Gabapentina, que es efectiva en la reducción del dolor neuropático y el dolor postoperatorio en medicina humana. Por lo cual, se procedió a realizar una evaluación administrando dicho medicamento como complemento de la analgesia



postoperatoria en pacientes caninos a los que se realizó la amputación de una extremidad; no se obtuvieron diferencias significativas con el grupo placebo, pero se justifica que ciertos factores como el uso agresivo de otros analgésicos, la frecuencia y dosis de administración pudieron impedir la observación de sus rendimientos. En la Universidad del Oeste Paulista-Brasil (2015) se estudió al fármaco en la analgesia postoperatoria en animales sometidos a mastectomía, obteniéndose los mismos resultados (Crocioli, Cassu, Barbero, Rocha, Gomes y Nicácio, 2015).

No obstante, los indicadores de dolor crónico en perros que se someten a dichos procedimientos quirúrgicos, difieren del dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento, puesto que ese dolor se considera el inconveniente más frecuente en la neuropatía provocada por quimioterapia. En el 2016 se publicó en la revista *Life Science*, acerca de la vitamina C como tratamiento junto a la gabapentina-pregabalina en ratas con dolor neuropático, llegando a la conclusión de que la vitamina C puede mejorar el efecto analgésico del fármaco (Life Sciences, 2016).

De tal manera, los motivos que llevaron al presente reporte de casos, se enfocan en que existe una limitante significativa para los médicos veterinarios en los antecedentes con respecto al dolor neuropático en pacientes caninos, y esa clase de dolor es una condición poco reconocida en el área de Medicina Veterinaria, especialmente en caninos con procesos cancerígenos y consecuentes comportamientos problemáticos. Por lo tanto, se busca brindar información relevante y orientar a clínicos veterinarios, con referencia a los probables beneficios analgésicos y efectos psicofármacos en la administración de Gabapentina y Pregabalina como coadyuvantes a pacientes con dolor neuropático-dolor crónico por la presencia de tumoraciones.

## **1.1. OBJETIVOS**

### **1.1.1. OBJETIVO GENERAL**

Reportar el manejo del dolor neuropático en pacientes oncológicos caninos en la clínica veterinaria UDLA mediante la metodología CARE, valorando el uso de fármacos análogos estructurales del ácido gamma amino butírico (GABA), tales como la Gabapentina y Pregabalina, para determinar sus efectos psicofármacos y analgésicos sobre el dolor crónico y cambios de conducta.

### **1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Realizar una revisión sistemática parcial mediante la implementación de la metodología Prisma, a fin de sintetizar la información científica disponible con referencia a pacientes caninos oncológicos.
- Recolectar la información de los pacientes oncológicos tratados en la clínica veterinaria UDLA, para el reconocimiento del impulso doloroso como consecuencia de las tumoraciones presentadas, y la probabilidad de una neuropatía inducida por quimioterapia.
- Reportar el manejo integral analgésico con la utilización de fármacos análogos del GABA, en los pacientes caninos tratados, con la finalidad de analizar el control del dolor neuropático y la acción de sus efectos ansiolíticos o tranquilizantes.

## **1.2. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

El aprovechamiento de los efectos analgésicos de fármacos análogos del GABA, contribuye al manejo del dolor neuropático y posteriores cambios de conducta, factores inducidos por procesos cancerígenos y por el tratamiento médico de los mismos.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1. Generalidades de la clínica oncológica**

El diagnóstico precoz en oncología es fundamental y debe ser sustentado por los signos clínicos refractarios a los tratamientos habituales, que permiten al médico veterinario plantear nuevamente un diagnóstico presuntivo, mismo que puede llegar a determinarse también a través de los signos paraneoplásicos y el conocimiento respecto a sus formas de presentación, debido a que generalmente se asocian a las manifestaciones propias del tumor.

Los síndromes paraneoplásicos hacen referencia al conjunto de signos clínicos secundarios a la presencia de una neoplasia en el organismo, y pueden ser secundarios a anticuerpos dirigidos contra tumores que presentan reacción cruzada con otro tejido o a sustancias secretadas por la tumoración. Lo que se debe tomar en cuenta al momento de identificarlos es la frecuencia de presentación y sobre todo el conocimiento acerca de los indicadores clínicos y marcadores, es decir, los antígenos y anticuerpos que permitan la identificación previa y el diagnóstico precoz debido a que conocer el comportamiento de aquellos anticuerpos puede guiar al manejo y la cura de varias clases de neoplasias en el futuro (Romairone y Cartagena, 2014)

A pesar de ello, la presencia de un signo paraneoplásico no se debe considerar garantía diagnóstica, sin embargo, es una parte fundamental del diagnóstico diferencial de la presunción clínica que se fundamenta en signos clínicos asociados a un tumor, incluso cuando se trabaja con grupos de riesgo determinados como la edad, raza, sexo; o lugares anatómicos con predisposición a los crecimientos neoplásicos (Romairone y Cartagena, 2014).

#### **2.1.1. Signos clínicos más frecuentes**

Las manifestaciones clínicas que pueden estar relacionadas con procesos neoplásicos son numerosas, entre ellas se encuentra la anemia, baja condición corporal, salivación, dificultad para respirar, repentina pérdida de peso, epistaxis, descargas nasales con contenido purulento, alopecias,

deformaciones, exoftalmia, letargo, dolor crónico, pequeños abultamientos que van progresando en su tamaño conforme va pasando el tiempo, cojeras que no responden al tratamiento brindado, heridas que no conllevan un buen proceso de cicatrización y repentinos cambios de conducta. Las patologías que no evolucionan de la forma que deberían con el tratamiento planteado, es decir, procesos patológicos refractarios al tratamiento, son claves para una sospecha oncológica que formaría parte del diagnóstico diferencial, de esta forma se enfocan todos los caminos críticos en lo posible para descartar o confirmar un proceso neoplásico (Romairone y Cartagena, 2014).

### **2.1.2. Oncología y Cambios de Comportamiento**

Los problemas de comportamiento se refieren a todo tipo de conductas de los animales domésticos que llegan a ser molestas para los propietarios, siendo estas perjudiciales para el ser humano o incluso para los mismos animales. Amat (2016, pp. 1-2) menciona que, en Estados Unidos, se determinó que el 87% de los propietarios mencionaban que sus mascotas caninas manifestaban al menos un problema conductual en sus hogares, y de ese porcentaje, el 46,6% de los mismos son abandonados en refugios. De la misma forma en el Reino Unido, el 80% de las mascotas los presentaba. Encuestas realizadas en España a 433 médicos veterinarios, demuestran que se consultan a menudo conductas destructivas, agresivas y la eliminación inadecuada (Amat et al., 2016).

- **¿Cómo se dan los cambios de comportamiento en estas patologías?**

Cualquier conducta presentada en los animales es el reflejo del funcionamiento del sistema nervioso central, y para que el mismo pueda cumplir sus funciones con normalidad, precisa que todos los órganos y sistemas del organismo se encuentren trabajando de la manera correcta. El sistema nervioso central almacena información del funcionamiento de los distintos órganos del cuerpo y la integra de manera simultánea con la recibida del entorno, con el objetivo de manifestar una respuesta conductual; de esta forma, los pacientes manifiestan conductas determinadas según los que vayan percibiendo en su entorno, las

primeras experiencias que han tenido referentes a la actual, y según su estado fisiológico. Por esta razón, entre las patologías médicas que son causas de las alteraciones conductuales, se encuentran los procesos oncológicos como diagnóstico diferencial muy relacionado en la clínica etológica (Amat et al., 2016).

Se puede considerar problemas de comportamiento a patrones de conductas habituales como el marcaje con orina, conductas repetitivas o aquellos actos que son resultado de alguna enfermedad, por ejemplo, los más comunes son la agresividad, ansiedad y miedo (Diunono, 2017).

La agresividad canina ha sido considerada como uno de los problemas de comportamiento con mayor presentación en la consulta etológica clínica, dentro de los centros de referencia; esta es una consecuencia del dolor crónico, sobre todo en pacientes que padecen de patologías relacionadas con procesos oncológicos. La agresividad se puede presentar en distintas maneras, la misma se manifiesta en ocasiones hacia los propietarios, hacia otros animales y hacia personas desconocidas. Al igual que esta, los problemas de ansiedad y miedo provocan un estado emocional negativo que conlleva una sensación totalmente desagradable para el animal (Amat et al., 2016).

En este capítulo se realizará énfasis en los tumores y su relación con los cambios de comportamiento, debido a que esto influye considerablemente en la calidad de vida de los caninos más que nada, porque afecta negativamente al bienestar de estos pacientes, sobre todo si la respuesta es crónica o se da en repetidas ocasiones.

## **2.2. El Dolor en Medicina Veterinaria**

Según datos de la IASP (International Association for the Study of Pain), se define al dolor como “una experiencia sensorial y/o emocional desagradable que se encuentra asociada o no al daño potencial de los tejidos” (Charlton, 1995), mismo concepto que ha sido incorporado por la Medicina Veterinaria como propio y lo utiliza de la misma manera en el área de la algología, no

obstante, en dicho campo es mucho más complicado llegar a un diagnóstico precoz y acertado, debido a la nula comunicación que podemos obtener de nuestros pacientes. Con aquella información, se debe tomar en cuenta también que las manifestaciones del dolor son dependientes de ciertas variables de importancia, como por ejemplo, la especie, raza, tamaño, edad, las experiencias presentadas anteriormente asociadas con dolor, y el entorno en el cual los animales a tratar se encuentren (Otero, 2012).

Esta Asociación internacional establece algunas diferencias con respecto al dolor agudo y al dolor crónico, con el objetivo de facilitar el abordaje terapéutico en los pacientes.

### **2.2.1. Fisiología del Dolor**

Los nociceptores son las fibras aferentes primarias encargadas de transmitir información nociceptiva. Los terminales axonales de estas fibras realizan una sinapsis, en el centro, con neuronas de proyección secundaria en el cuerno dorsal de la médula espinal, con el fin de transmitir el mensaje nociceptivo a los centros superiores del cerebro. De todas formas, la actividad de las neuronas en el asta dorsal está modulada por interneuronas locales y redes descendentes del cerebro medio y el tronco encefálico que puede llegar a inhibir o favorecer la transmisión del asta dorsal. Por lo que estas vías son las que disponen los límites para el ingreso de información al SNC. Por esta razón es importante la modulación descendente para poner en práctica intervenciones más eficaces para el tratamiento del dolor (White, Targett y Harris, 2018).

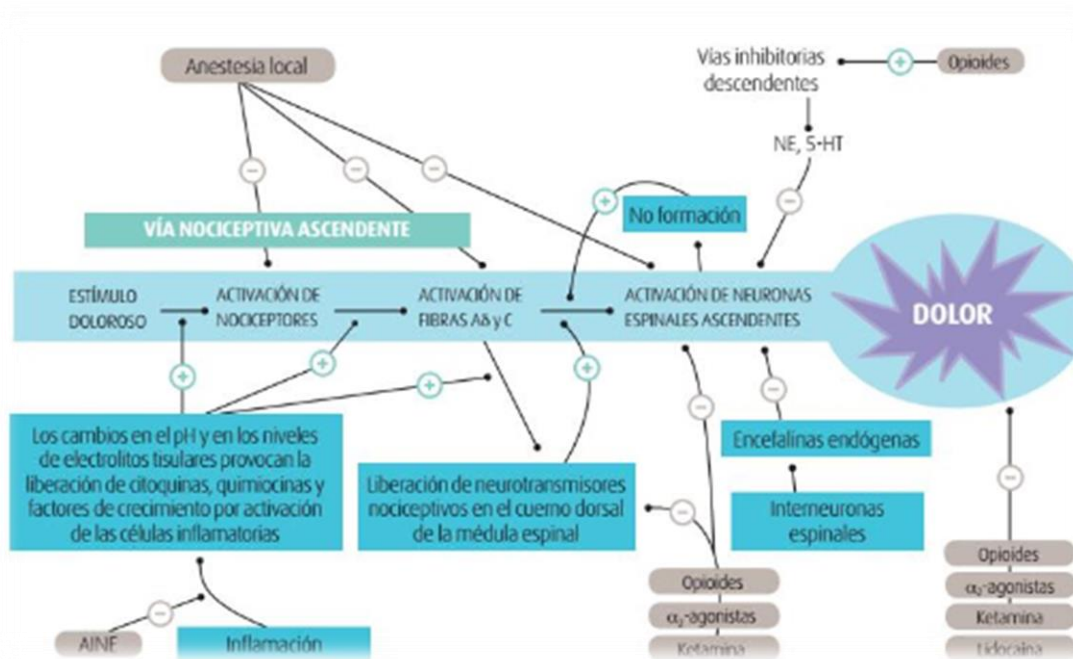


Figura 1. Estructuras que componen la modulación descendente de la señal dolorosa. Adaptada de Camps y Amat, 2013

La nocicepción, que se considera el componente fisiológico del dolor, incluye sucesiones de transducción, transmisión y modulación, respectivamente. Esto conlleva también a un componente emocional o afectivo, denominado percepción (Green, 2010).

### 2.2.1.1. Transducción

El objetivo de este primer proceso es cambiar el estímulo de dolor, ya sea mecánico, térmico o químico, en una señal eléctrica. Como se menciona anteriormente, los nociceptores se refieren a las terminaciones axonales de las neuronas de primer orden, que perciben el estímulo y se encuentran ubicadas en el cuerno dorsal de la médula espinal. Los estímulos dolorosos hacen que se produzca el impulso nervioso debido a una apertura de los canales iónicos de los nociceptores (Camps y Amat, 2013).

Existen ciertos tipos de nociceptores como las fibras A delta, que asimilan estímulos mecánicos y térmicos, las mismas ocasionan una señal aguda, localizada y transitoria, lo que se conoce como primer dolor y tendrán una

reacción directa. Con respecto a las fibras C, responden a estímulos mecánicos y químicos; al contrario de las fibras A delta, se habla de un diámetro diminuto y no son fibras mielinizadas, por lo que traslada el estímulo doloroso de forma tardía (esto se conoce como segundo dolor), a su vez, intensifica la señal producida por los nociceptores A delta y esta estimulación da como resultado una sensación más prolija y extensa (Camps y Amat, 2013).

Los mecanorreceptores están constituidos por fibras AB mielinizadas que transfiere el estímulo de forma acelerada, estas se encargan de percibir la información de estímulos como el tacto, presión, vibración y movimiento articular; su umbral de estimulación es muy bajo, por lo que no logran activar las fibras A delta y fibras C. Los mecanorreceptores no tienen una relación directa con el impulso doloroso, pero sí con la modulación del mismo (Green, 2010).

#### **2.2.1.2. Transmisión**

Existen neuronas de segundo orden que reciben información de los nociceptores y mecanorreceptores, más la información de neuronas excitatorias e inhibitorias, y de igual manera, se localizan en la sustancia gris del cuerno dorsal de la médula espinal, y harán una conexión funcional con las de primer orden en el proceso de transmisión. Esto lo hacen con el fin de involucrarse en la sucesión de modulación del dolor en la médula espinal, manifestar respuestas reflejas (retirar la extremidad ante el estímulo), manifestar cambios vasculares relacionados con el daño tisular (vasoconstricción, descarga de noradrenalina en la región del tejido afectado), o recibir información de los nociceptores para transmitirlos al encéfalo; todas estas funciones se determinarán según el tipo de neuronas de segundo orden involucradas en el proceso inicial de modulación, procesado e integración del dolor (Camps y Amat, 2019).

Las neuronas de proyección se encargan de transmitir la información hacia distintas zonas del encéfalo, según los tractos que tomen para llegar a su destino, es decir, existen neuronas que ascienden hacia el tálamo, otras que



alcanzan el sistema reticular activador que modera el grado de acción del sistema nervioso central y están implicadas en las respuestas sensitivas o emocionales del dolor, como por ejemplo el sufrimiento y la ansiedad, y existe una vía que influye en la respuesta hormonal referente al dolor (Camps y Amat, 2019).

### **2.2.1.3. Percepción**

La percepción es resultado de la acción de varias estructuras encefálicas, tales como la médula oblongada-puente-mesencéfalo, la formación reticular que influye en los movimientos voluntarios como respuesta al impulso doloroso, la sustancia gris periacueductal, el hipotálamo que integra información neuronal y hormonal, el tálamo, el sistema límbico y la corteza cerebral (Camps y Amat, 2019).

### **2.2.1.4. Modulación**

Proceso en el cual actúan ciertas estructuras del encéfalo tales como el cortex cerebral, el tálamo, la sustancia gris periacueductal, el puente y también actúan las neuronas del asta dorsal de la médula. En este proceso de modulación, se inhibe la percepción de las señales dolorosas ascendentes a través de señales descendentes del encéfalo y la inhibición local, a causa de la actividad de interneuronas. Esto sucede porque al recibir información descendente, se liberan opioides endógenos con actividad analgésica y también existen neuronas excitatorias e inhibitorias que varían la magnitud de la percepción dolorosa (Melzack y Wall, 1965). Por esta razón, los analgésicos opioides tienen buena acción debido a que producen su efecto sobre los mismos receptores en los que toman acción los opiáceos endógenos.

### **2.2.2. Neurotransmisores involucrados en la nocicepción**

Los neurotransmisores inhibitorios dificultan la nocicepción, mientras que los neurotransmisores excitatorios son aquellos que facilitan este proceso. Se ha planteado que el impulso doloroso que llega al cuerno dorsal de la médula

espinal favorece la liberación de neurotransmisores que darán como resultado posteriores despolarizaciones.

<b>NEUROTRANSMISORES EXCITATORIOS</b>	Aminoácidos excitatorios	Glutamato
		Aspartato
	Neuropéptidos	Sustancia P
		Neurotensina
		Péptido intestinal vasoactivo
		Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
Colecistoquinina		
<b>NEUROTRANSMISORES INHIBITORIOS</b>	GABA	
	Glicina	
	Serotonina	
	Dopamina	
	Noradrenalina	
	Acetilcolina	
	Histamina	
	Endorfinas, encefalinas y dinorfinas (liberadas por la SGP)	

*Figura 2.* Principales neurotransmisores excitatorios e inhibitorios. Adaptada de Camps y Amat, 2013

Cabe mencionar que el estrés crónico puede estar causado por un estado de dolor crónico, y el mismo logra refrenar uno de los principales neurotransmisores inhibitorios refiriéndose a la serotonina. Ahora bien, las alteraciones comportamentales en animales de compañía tienen una relación muy importante con la mencionada disminución de la actividad serotoninérgica en el SNC, entre dichas alteraciones se encuentra la agresividad sin signos de previo aviso, o incluso a mostrar conductas repetitivas (Camps y Amat, 2013).

### **2.2.3. Tipos de Dolor**

#### **2.2.3.1. Dolor Agudo**

Desagradable experiencia sensorial, perceptiva y emocional, que se asocia con respuestas autonómicas producto de un daño estructural somático o visceral (Otero, 2004).

### **2.2.3.2. Dolor Crónico**

Se refiere al dolor que persiste al curso natural de un dolor agudo, concurrente con procesos patológicos duraderos o repetitivos en un tiempo determinado, puede ser de 3 a 6 semanas, o incluso durar meses (Otero, 2004).

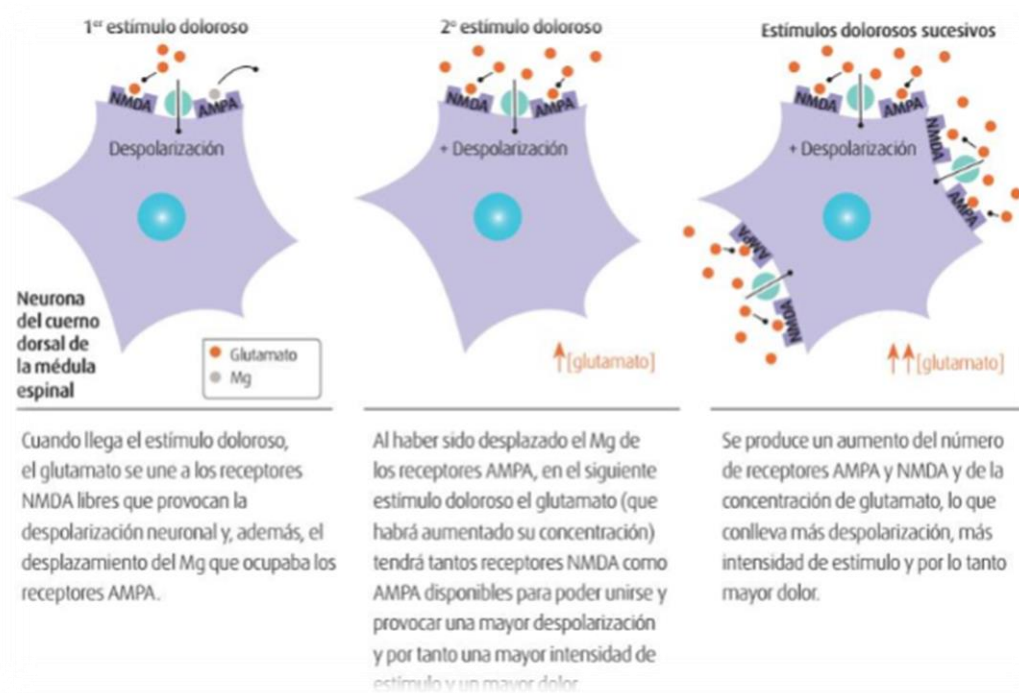
Cuando existe una estimulación de las vías dolorosas, se puede incrementar la sensibilidad al dolor antes nuevos estímulos, lo que se define como sensibilización. La misma incluye procesos de hiperalgesia, en el cual los estímulos dolorosos de baja intensidad dan como resultado una sensación dolorosa intensa, y alodinia, en la cual los estímulos que por lo general no son dolorosos, ocasionan sensaciones de dolor (Green, 2010).

Se ha demostrado que los procesos de sensibilización central y periférica del dolor están involucrados en el dolor crónico. Esto se explica debido a que los estímulos nocivos atraerán mediadores de la inflamación hacia los tejidos afectados, como ocurre en la sensibilización periférica (hiperalgesia primaria), por lo cual, se favorecerá la sensibilización a través de dos fenómenos:

La reducción del umbral de excitación de los receptores A delta y C, estos receptores solamente pueden responder a estímulos de gran intensidad, que potencialmente podrían ocasionar una afección a los tejidos. Por lo tanto, si existe una disminución de dicho umbral, los nociceptores darán una respuesta exagerada ante un estímulo doloroso y responderán a estímulos que por lo general, no producen ningún tipo de sensación dolorosa (Camps y Amat, 2013).

Por el contrario, los receptores silentes están conformados por fibras C no mielinizadas que, en condiciones normales, no responden a ningún tipo de estímulo. No obstante, se logra la activación de los mismos en respuesta a estímulos nocivos o inofensivos al identificarse los efectos de los mediadores de la inflamación, por lo tanto, da lugar a la hiperalgesia y alodinia (Camps y Amat, 2013).

Ahora bien, la sensibilización central es denominada hiperalgesia secundaria, que de la misma manera ocasionará respuestas exageradas ante el estímulo doloroso, sin embargo, afectará a zonas alejadas de la lesión tisular (Green, 2010). Cuando las neuronas responsables de la transmisión del dolor son bombardeadas por estímulos dolorosos, al ser nuevamente expuestas a tales estímulos, darán una respuesta exagerada. De esta manera, la sensibilización central facilita la transmisión del estímulo e inhibe el proceso de modulación endógeno del dolor. Esta también puede perdurar aún después de que la causa principal de dolor haya sido eliminada, lo que por lo general, contribuye a los síndromes de dolor crónico (Camps y Amat, 2013).



*Figura 3.* Proceso de sensibilización central. Adaptada de Camps y Amat, 2013

El dolor puede implicar varias consecuencias graves en la salud, bienestar y calidad de vida de los animales, sin mencionar las molestias y quejas por parte de los propietarios al presenciar los cambios en la conducta de los mismos, ya que este depende de aspectos biológicos y respuestas fisiológicas. Sin embargo, en la actualidad, se han empleado distintas alternativas terapéuticas que permiten controlar hasta la más grave de sus presentaciones referentes al dolor agudo. Difícilmente ocurre en el caso del dolor crónico, como en

padecimientos de trastornos prolongados que promueven cambios estructurales en las vías nerviosas relacionadas con la transducción, transmisión, modulación y percepción del dolor; mismos cambios que agravan el cuadro clínico y transforman el problema en uno de difícil solución (Otero, 2004).

#### **2.2.3.4. Dolor neuropático**

Es causado por una patología o lesión, en este caso, la presencia de ciertas neoplasias que conllevan a la disfunción del sistema somato-sensorial, es decir, las causas principalmente son las afecciones que provocan algún daño severo a cualquier órgano o tejido con terminaciones nerviosas (Moore, Mary, y Packer, 2016). Las manifestaciones clínicas se enfocan en el dolor evocado, es decir, la hipersensibilidad dependiente del estímulo, y el dolor espontáneo, signos clínicos que pueden ser continuos o constantes (Escoda, 2018). El estímulo iniciador después de que se desarrolle la lesión en el sistema somato-sensorial, está asociado por lo general con el dolor nociceptivo agudo, el mismo puede volverse crónico y activar mecanismos en el sistema nervioso central y periférico que conllevan a que se desarrolle el dolor neuropático (Sanae, Lopes, Carolina, Campos, Fonoff, Roberto y Pagano, 2019).

A nivel fisiológico, lo que ocurre es una reducción en los niveles de serotonina; neurotransmisor involucrado en la modulación del estímulo nociceptivo, es decir, tiene la capacidad de producir analgesia. Esto se logra explicar, porque al generarse un daño tisular, se libera serotonina de las plaquetas, mastocitos y células endoteliales de manera endógena. A nivel central, la estimulación tanto eléctrica como química de la sustancia gris, localizada en el acueducto cerebral y considerada como el “centro de la analgesia”, impulsa la descarga de serotonina, lo que da como resultado la insensibilidad. Sin embargo, al ser un dolor que persiste al curso natural de uno agudo, los niveles de este neurotransmisor tienden a disminuir (Camps y Amat, 2013).

### **2.2.3.5. Neuropatías periféricas**

Definen una variedad de enfermedades que tienen en común el daño del nervio periférico y se conoce que en pacientes oncológicos existen dichas neuropatías que responden a etiologías específicas (Clave, 2010). También considerada polineuropatía, está dentro de la clasificación de los trastornos del sistema somatosensorial y hace referencia a un trastorno neurológico que provoca afección a varios nervios periféricos. Se relaciona con la manifestación de dolor neuropático, y a su vez, existen mecanismos que se encuentran implicados en la patología, tales como la actividad del nervio aferente ectópico, afección aparente en la modulación inhibitoria, sensibilización periférica y sensibilización central (Moore et al., 2016).

### **2.3. Los tumores y su relación con el dolor crónico / dolor neuropático**

Ciertos tipos de tumores generan dolor crónico, debido a que algunos llegan a desplazar estructuras importantes en el organismo, no obstante, el dolor asociado a procesos oncológicos ha sido subestimado en Medicina Veterinaria, aunque se conozca que los animales domésticos percibirán el dolor durante estas patologías de una forma similar a la de los seres humanos (Sanae et al., 2019).

Esta clase de dolor también puede estar causado por tratamientos específicos, tales como cirugía, quimioterapia o radioterapia; por lo que, si no se brinda un tratamiento para el dolor durante estos procesos, lo más probable es que disminuya la calidad de vida de los animales tratados y la mejoría sea tardía u ocurra el seguimiento de una terapia para el proceso oncológico correspondiente. En el capítulo se destacará aquellos tumores que generan dolor intenso en los pacientes y dan como resultado la agresividad o ansiedad, como por ejemplo, los tumores oftalmológicos (Sanae et al., 2019).

Las vías que controlan el dolor se encuentran íntimamente relacionadas, neuroanatómica y neurofuncionalmente, con varios centros que se ven implicados en el control de la conducta, como la respuesta de miedo o estrés,

tomando en cuenta el que el dolor y el miedo están íntimamente relacionados. A continuación, se hablará de los tipos de tumoraciones que generan dolor crónico en los caninos.

### **2.3.1. Neoplasias intraoculares**

Las neoplasias intraoculares en la clínica de especies menores tienden a afectar a la úvea anterior, la cual es una lámina intermedia del ojo localizada entre la esclerótica y la retina que lleva un aporte importante de suministro sanguíneo a la retina, por lo que pueden ser evidentes durante la exploración física; comúnmente, el signo clínico evidenciado es la uveítis y en segundo lugar el glaucoma. Por lo general, se puede identificar una modificación en la coloración del iris o en la morfología de la pupila, lo cual es muy común en los gatos, pero también pueden identificarse otras manifestaciones clínicas como lagrimeo constante, blefaroespasmo, edema corneal, enrojecimiento, hiperpigmentación iridiana en pacientes con iris de coloraciones claras, entre otras (Romairone y Cartagena, 2014).

### **2.3.2. Tumores cutáneos**

Los tumores de piel afectan a cualquiera de los tipos celulares de la epidermis, dermis y anejos cutáneos. Existen factores determinantes en la presentación de tumores cutáneos, como el estado inmunitario y la inflamación crónica. También el exceso de exposición a radiaciones ionizantes y la luz ultravioleta puede estar relacionado con la aparición de neoplasias en piel malignas como el carcinoma de células escamosas, sobre todo en gatos de capa ligeramente pigmentada que pasan tiempo considerable al aire libre (Romairone y Cartagena, 2014).

La presencia de cualquier masa es anormal y es necesario que se realice una evaluación de la misma, empezando con un estudio macroscópico, ya que plantear un proceso de abordaje de la masa puede evitar un segundo proceso de tratamiento aún más traumático. Cabe recalcar que los tumores cutáneos no generan tanto dolor como otro tipo de neoplasias en los animales domésticos,

sin embargo, se los menciona en este capítulo porque la mayor parte de los tumores de piel generan úlceras que se forman debido a las dificultades en la cicatrización, y los procesos ulcerativos son los que generan ese tipo de dolor en los pacientes. De todas formas, el sarcoma de tejidos blandos entra en la categoría de las masas más susceptibles de causas de dolor; el mismo se va a describir a continuación.

### **2.3.3. Sarcoma de tejidos blandos**

Los sarcomas de tejidos blandos (STS por sus siglas en inglés), que, a diferencia de los hemangiosarcomas, osteosarcomas o sarcomas de células sinoviales, son tumores que se pueden originar en tejidos adiposos, nerviosos, musculosos y fibrosos, de igual manera en los tejidos profundos de la piel y vasos sanguíneos; y representan aproximadamente el 15% de los tumores en pacientes caninos de la piel y el tejido subcutáneo, ya sean neoplasias benignas o malignas. El cáncer toma origen cuando las células empiezan a crecer sin control y la mayor parte de aquellos procesos neoplásicos cutáneos y subcutáneos se manifiestan en animales geriátricos o de edad media-avanzada (Moore et al., 2016).

Existen varios tipos distintos de sarcoma de tejidos blandos, los mismos son heterogéneos a nivel histológico pero análogo a nivel clínico y biológico, algunos ejemplos incluyen el fibrosarcoma, liposarcoma y tumor de la vaina del nervio periférico. El proceso terapéutico es dependiente de la fase en la que se encuentre el sarcoma, comúnmente consiste en la extirpación mediante un proceso quirúrgico, y se apoya el tratamiento quirúrgico con quimioterapia o radioterapia, que se basa en el empleo de radiaciones ionizantes. Para descartar la presencia de otras patologías, el diagnóstico se lo realiza mediante aspiración con aguja fina y se recomienda realizar pruebas de imagen como la tomografía axial computarizada y resonancia magnética antes de la extirpación (Moore et al., 2016).



#### **2.3.4. Tumores gastrointestinales**

Los tumores gastrointestinales aparecen con más frecuencia en el intestino que en el estómago de los pacientes, y están clasificados de más a menos de acuerdo a su frecuencia de aparición como adenocarcinomas, linfosarcomas y sarcomas. Se encuentran dentro de la categoría de los tumores más susceptibles de causa de dolor junto a las consecuentes alteraciones comportamentales. Por lo general, son casos clínicos crónicos que tienen como consecuencia la obstrucción aguda o rotura intestinal (Couto y Moreno, 2013).

Como en todo caso clínico, es de mucha importancia realizar una correcta recolección de datos del paciente y una exhaustiva examinación física con el objetivo de identificar los signos compatibles con la patología mencionada. La anemia semirregenerativa mencionada se define bien en caninos con pérdidas de sangre crónicas a nivel del aparato gastrointestinal, lo que sugiere la deficiencia de hierro en animales con hemorragia debido a tumoraciones, úlceras gástricas, endoparásitos y graves afecciones por parásitos externos hematófagos como las pulgas (Couto y Moreno, 2013).

Las manifestaciones clínicas con las que llegan los animales a la clínica son la pérdida de peso, intolerancia al ejercicio, letargo, heces con sangre, diarrea, vómitos y el signo más característico es la anemia (comúnmente microcítica e hipocrómica por una deficiencia de hierro, con trombocitosis y ciertos reticulocitos) por hemorragia crónica. Al momento de realizar el examen físico se podría identificar una distensión abdominal marcada con dolor a la palpación, palidez de las mucosas y emaciación; y en los exámenes con fines diagnósticos, como por ejemplo lo de imagenología como la radiografía con medios de contraste, hemograma, citología, endoscopia y laparatomía exploratoria, puede encontrarse edema/derrame por hipoproteinemia, masas, hepatoesplenomegalia (Couto y Moreno, 2013).

### 2.3.5. Tumores en cavidad oral

La incidencia de los tumores orales aumenta con la edad del animal y la polución puede verse relacionada con los carcinomas orales y el carcinoma de células escamosas lingual y tonsilar. Los signos que logran ser evidenciados por los propietarios son salivación, pérdida de piezas dentales, presencia de sangre, deformidad facial, dificultad para tragar, baja condición corporal, hinchazón en uno o ambos ojos que tiene como consecuencia que los mismos se salgan de la cavidad (exoftalmos), otro signo clínico común es el aumento de tamaño de los ganglios submandibulares (Romairone y Cartagena, 2014).

Este tipo de neoplasias generan un alto grado de dolor debido a que la superficie tumoral suele estar infectada o necrosada, suele encontrarse reacciones hiperplásicas en los tejidos adyacentes y tienen la capacidad de general lisis ósea. Algunas neoplasias orales generan afección a los tejidos blandos como la lengua o tonsila, y estas tienden a presentar crecimientos más agresivos que las lesiones gingivales. Todos estos resultados ocasionan que los animales eviten alimentarse por las molestias en su cavidad oral y el dolor. Algunos ejemplos en la especie canina son el melanoma oral, el carcinoma de células escamosas, fibrosarcoma, tumores de origen odontogénico (ameloblastoma acantomatoso), papiloma oral, entre otros (Romairone y Cartagena, 2014).

Se debe realizar una detenida examinación de la cavidad oral y faringe para determinar estos cambios, bajo anestesia con el paciente intubado para localizar la masa y medirla en todas sus dimensiones, posteriormente se realiza una citología por punción con aguja fina, que es lo más recomendable, y de esta forma el médico veterinario tratante tendrá un primer diagnóstico, no obstante, los diagnósticos de las neoplasias orales tienen un valor limitado por la necrosis e inflamación que se presentan en la mayor parte de los casos, por lo que se debe evitar confundir aquellas manifestaciones con la naturaleza verdadera del tumor (Romairone y Cartagena, 2014). Claro está, es necesario acompañar la citología con exámenes diagnósticos adicionales como un

análisis sanguíneo completo, ecografías abdominales, radiografías torácicas, etc. De esta forma, se podrá establecer un adecuado proceso terapéutico.

### **2.3.6. Carcinoma de células escamosas**

Tomando en cuenta que a las tumoraciones epiteliales/glandulares malignas se las denomina carcinomas, el carcinoma de células escamosas forma parte de los tumores invasivos, y es por esta razón que generan tanto dolor. Se trata de una masa erosionada o ulcerada, o incluso una masa proliferativa que puede generar metástasis en el ganglio submandibular (Romairone y Cartagena, 2014).

Existen varios factores predisponentes para que se presenten este tipo de patologías, por ejemplo, hay evidencias de que los virus son capaces de participar en el desarrollo de algunos carcinomas de células escamosas, ya que se han evidenciado antígenos virales de papilomavirus, también conocida como papilomatosis vírica en la especie canina, observándose el desarrollo de este tipo de carcinomas a partir de vacunaciones inoculando el virus vivo causante de papilomatosis oral en el sitio de inyección (Romairone y Cartagena, 2014).

Con respecto al tratamiento, la cirugía es el de elección, sin embargo puede tratarse con radiación, y la quimioterapia no está recomendada porque ciertos autores mencionan que no es efectiva para el control de la metástasis. El tratamiento quirúrgico mencionado puede acompañarse con la administración de antiinflamatorios no esteroides que son beneficiosos por su efecto anti-COX-2 y en el manejo de los signos clínicos (Romairone y Cartagena, 2014).

### **2.3.7. Tumores mamarios inflamatorios**

Los tumores mamarios son los más comunes en las hembras que no se encuentran esterilizadas. Muchas veces se presentan como nódulos únicos o múltiples de sencilla identificación en las mamas inguinales más frecuentemente por su buen desarrollo, lo que indica la importancia de realizar una palpación de la glándula mamaria incluso por motivos de prevención (para

un diagnóstico precoz) en cada consulta, tomando en cuenta que es un procedimiento sencillo, preciso y no agresivo para la hembra canina, y adicional a ello, permite tener un mejor pronóstico del proceso tumoral, incrementado las expectativas de vida, caso contrario, se podría derivar a una eutanasia temprana sin justificación alguna (Chang, Tsai, Liao, Chan, Wong y Chang, 2009).

Es importante establecer un acuerdo diagnóstico y terapéutico ante la presencia de un crecimiento tumoral en la zona mencionada, acompañado de exámenes diagnósticos y una correcta historia clínica. La cirugía es el tratamiento de elección para las neoplasias de glándula mamaria (Romairone y Cartagena, 2016).

#### **2.3.8. Tumores de próstata**

Las neoplasias prostáticas son muy poco frecuentes y suelen presentarse comúnmente en perros gerontes. Con respecto a la etiología de los tumores prostáticos malignos, se consideran los factores genéticos y ambientales (Couto y Moreno, 2013).

Los pacientes pueden presentar varios signos clínicos que se asocian con el aparato urinario y el digestivo por vecindad, tales como tenesmo, cambios en los hábitos de defecación, cambio en la morfología de las heces (heces fecales aplanadas por la presión de la próstata sobre el recto), disuria, hematuria, estranguria; si hay evidencia de dolor lumbar, el adenocarcinoma prostático podría estar metastatizado a columna, este es un signo de mal pronóstico. La obstrucción completa de la orina puede generar un reflujo que da como consecuencia un hidroréter o una hidronefrosis por extensión, incluso el cuadro se puede agravar, conllevando a una insuficiencia renal marcada (Couto y Moreno, 2013).

Previo a llegar a un diagnóstico definitivo, se debe descartar otras patologías asociadas al aparato reproductor del macho, como la hipertrofia prostática benigna, la prostatitis bacteriana asociada o no a la presencia de abscesos y

los quistes prostáticos, como diferenciales, todos ellos muy comunes en machos no castrados, adultos y de razas grandes, a pesar de ello, ciertos autores mencionan que la castración no tiene un efecto protector sobre los riesgos de presentación de adenocarcinomas prostáticos y se sugiere que esta relación puede estar sujeta a un efecto protector de los andrógenos/hormonas gonadales, que son una de las clases principales de esteroides sexuales.

De todas formas, la primera respuesta ante una imagen de mineralización en caninos no castrados, es una hipertrofia prostática benigna, una prostatitis inespecífica o un tumor, mientras que en los machos castrados podría corresponder a una neoplasia prostática maligna. Una vez llegado a un diagnóstico presuntivo, se debe tener en cuenta que el tipo histológico principal es el adenocarcinoma (Romairone y Cartagena, 2014).

### **2.3.9. Osteosarcomas**

La mayoría de tumores óseos primarios son malignos y llegan a ser causantes de dolor, fracturas y metástasis; los osteosarcomas por ejemplo, son los más comunes, sobre todo en la especie canina y los machos son los más predisponentes a presentar dichas patologías en la extremidad izquierda. Con la información brindada se toma en cuenta que las tumoraciones que causan metástasis al hueso son muy raras, como el carcinoma de células de transición de las vías urinarias, aunque no sea frecuente, adenocarcinomas mamaria y prostático, y en el osteosarcoma apendicular (Couto y Moreno, 2013).

Los osteosarcomas son tumores primarios que están caracterizados por la infiltración local y agresiva de los tejidos circundantes y la diseminación hematogena hacia órganos de importancia, generalmente a los pulmones, y también pueden generar fracturas patológicas. Los mismos causan una afección considerable al esqueleto axial, representado por un 85% o al apendicular, representado por un 75% (Chang et al., 2009).

La sintomatología que se presenta con más frecuencia es la claudicación de la extremidad afectada, esta tumefacción en la zona con alteración es muy

dolorosa para el animal y los tejidos blandos pueden o no estar comprometidos, por lo tanto, dichos signos se pueden apreciar con detalle al momento de realizar la examinación física. El dolor presentado puede ser de curso agudo y confundirse con una alteración ortopédica no neoplásica. Para un correcto diagnóstico se realiza citología y biopsia (Couto y Moreno, 2013).

## **2.4. Analgésicos y Psicofármacos**

La psicofarmacología se usa comúnmente para tratar las alteraciones comportamentales, puesto que es considerada como un apoyo a las técnicas de modificación de la conducta. No obstante, se debe realizar una correcta historia etológica e historia médica completa previo a prescribir cualquier psicofármaco. Adicional al historial médico del animal, el examen físico general ayudará al médico veterinario a llegar al diagnóstico definitivo. Los neurotransmisores principales sobre los que actuarán dichos fármacos que están implicados también en los problemas de comportamiento, son la serotonina, dopamina, norepinefrina, ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA) y la acetilcolina (Amat et al., 2016). A continuación, se hablará de la clasificación de los principales psicofármacos enfocados al presente estudio.

### **2.4.1. Estimulantes simpaticomiméticos**

Los estimulantes del sistema nervioso central, como las anfetaminas, se han utilizado comúnmente para el diagnóstico y tratamiento de la hiperactividad patológica y para que cumpla su principal función de la manera correcta, el mecanismo de acción utilizado es el aumento de la concentración extracelular de dopamina y serotonina en el núcleo caudado, y el incremento de norepinefrina en el hipocampo; adicional a ello, posee otro mecanismo de acción que es incremento de la dopamina en la corteza prefrontal. Ejemplos de los estimulantes simpaticomiméticos más utilizados son la D-anfetamina y Metilfenidato (Beaver, 2009).

### 2.4.2. Bloqueantes de los receptores NMDA

La memantina (comercializada como hidrocloreuro de memantina) es el fármaco más utilizado en el grupo mencionado. Se considera un antagonista no competitivo y con baja afinidad de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) ionotrópicos de glutamato, por lo tanto, tiene acción selectivamente sobre los receptores NMDA de la retina y el cerebro, sin embargo, en la especie canina se desconoce el tiempo de vida de los mismos (Amat et al., 2016).

La memantina actúa como coadyuvante de la fluoxetina, la cual inhibe de manera selectiva la recaptación de serotonina por neuronas del sistema nervioso central y su uso está relacionado con las alteraciones conductuales en los animales domésticos, por lo que como coadyuvante, tomará acción en los tratamientos refractarios de trastornos compulsivos y se podrá usar junto a la fluoxetina, como complemento para tratar aquellas alteraciones, o adicionalmente por sus efectos anticonvulsivantes, utilizarlo como único tratamiento, haciendo énfasis en caninos con crisis epileptiformes o que muestren actividades que guarden una correlación muy alta con la existencia de crisis epilépticas clínicas, aunque no se conozca del todo las interacciones que pueda tener con otros fármacos anticonvulsivantes como el fenobarbital o el bromuro potásico. Estaría muy recomendada la prescripción de un bloqueante de los receptores NMDA si existen casos en los cuales se sospeche que el trastorno compulsivo pueda deberse a crisis parciales (Beaver, 2009).

### 2.4.3. $\alpha$ 2-Agonistas

La clonidina es el fármaco  $\alpha$ 2-agonista más utilizado del grupo mencionado. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la liberación de norepinefrina al activar los  $\alpha$ 2-receptores de las neuronas presinápticas, en un núcleo del cerebro compuesto principalmente por neuronas noradrenérgicas localizadas en la protuberancia del tronco encefálico, este núcleo es denominado *locus coeruleus*; adicional a ello, atenúa la estimulación adrenérgica tanto alpha como beta (Beaver, 2009). Toma una importante relación con el

comportamiento, ya que este centro es una de las partes que pertenecen al sistema de activación reticular cuyas principales funciones son aquellas implicadas en las respuestas fisiológicas del estrés y el miedo, por lo tanto, se prescribe el fármaco para tratar los problemas generados por miedos y fobias, lo que incluye el comportamiento agresivo generado por miedo.

#### **2.4.4. Benzodiazepinas**

Existen fármacos ansiolíticos como las benzodiazepinas, que producen desde sedación hasta hipnosis a dosis creciente, puesto que son fármacos potenciadores del GABA, el principal neurotransmisor del sistema nervioso central. Entre las principales funciones de las benzodiazepinas está la disminución significativa de la ansiedad, actúa como anticonvulsivante, genera hipnosis, relajación muscular y son recomendadas en casos de ataques de pánico. No obstante, los  $\alpha$ 2-Agonistas reemplazan el tratamiento con las benzodiazepinas en animales con miedo, considerando las contraindicaciones y los efectos adversos de las mismas. De todas formas, la clonidina se puede administrar en combinación con un fármaco serotoninérgico (Amat et al., 2016).

#### **2.4.5. Derivados de las xantinas**

Un ejemplo de este grupo es la propentofilina, fármaco considerado vasodilatador cerebral que se utiliza en problemas de disfunción cognitiva canina, debido a que mejora la irrigación sanguínea y el aporte de oxígeno a nivel cerebral en aquellos pacientes, así como en la musculatura cardíaca y esquelética. Por lo tanto, posee funciones neuroprotectoras y adicionalmente, al suministrarlo, se determinan mejoras en el metabolismo cerebral (Amat et al., 2016).

No se han identificado grandes cambios si se lo utiliza como único tratamiento para las alteraciones provocadas por una mala circulación periférica, así como los signos de apatía y letargo; no obstante, puede ser considerado un coadyuvante de la seleginina, fármaco responsable de la inhibición de la MAO-B (responsable de la degradación de dopamina) a nivel cerebral, de esta forma,



existe un beneficio en las funciones motoras ya que aumenta la concentración de dopamina en los segmentos cerebrales correspondientes (Amat et al., 2016).

La duración inicial de la propentofilina es de 4-6 semanas máximo, y si es que no se observan progresos tras la administración del fármaco junto con el coadyuvante para tratar los signos originados por una irrigación deficiente, deberá ser suspendido; pero si se observan mejorías tras la administración del medicamento, es recomendable mantenerlo indefinidamente para seguir obteniendo buenas respuestas. El medicamento podría estar más indicado en los casos de demencia vascular, causada por una serie de accidentes cerebrovasculares (Amat et al., 2016).

#### **2.4.6. Antagonistas $\alpha$ -Adrenoreceptores**

La nicergolina es un vasodilatador cerebral que entra en el grupo mencionado y su mecanismo de acción consiste en el bloqueo selectivo sobre los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, tiene una acción selectiva a nivel neuronal lo que incrementa el metabolismo en condiciones de sufrimiento y restablece la carga energética, normalizando su hemodinámica (Amat et al., 2016).

Es útil en casos de envejecimiento cerebral y alteraciones en el sueño-vigilia, y como es un vasodilatador a nivel cerebral, revierte la acción vasoconstrictora que ocasionan las catecolaminas en el cerebro, es decir, revierte la hipoxia crónica relacionada con los problemas de envejecimiento celular (Zang, Fang, Chen y Wang, 2018).

Adicional a ello, es neuroprotector por sus efectos dopaminérgicos y serotoninérgicos; se considera también terapia coadyuvante en el tratamiento de la hipertensión arterial y además de restablecer la funcionabilidad del cerebro, se han realizado investigaciones en las cuales se demuestra bioquímicamente que actúa en la prevención de la lesión de la funcionabilidad mitocondrial producto de la detención de la circulación sanguínea a través de

las arterias en una determinada localización, proceso conocido como isquemia (Zang et al., 2018).

En las indicaciones terapéuticas adicionales de la nicergolina se incluyen los trastornos otovestibulares de origen vascular, aunque para aquellos trastornos el fármaco es muy utilizado en el campo de la medicina humana (Siwak, Gruet, Woehrlé, Muggenburg, Murphey y Milgram, 2000).

#### **2.4.7. Gabapentina**

La gabapentina es considerada un analgésico eficaz para condiciones de dolor neuropático, a pesar de que se empezó comercializando como un fármaco anticonvulsivo (tratamiento de la epilepsia). (Trbolova, Ghaffari, y Capik, 2017). Este es un medicamento no opioide estructuralmente análogo al ácido gamma-amino-butírico, por lo que es un derivado del neurotransmisor GABA, utilizado como anticonvulsivo y antinociceptivo, por lo que se usa de manera frecuente para problemas de dolor de origen neurológico o muscular, y esto a su vez, quiere decir que su uso está indicado cuando la base del problema comportamental sea un problema de dolor (Trbolova et al., 2017).

Puede utilizarse también en pacientes con problemas de ansiedad y miedos, en especial para el control de la ansiedad generalizada; el mismo actúa como coadyuvante en algunos problemas de trastornos compulsivos y problemas que tienen relación con convulsiones o crisis parciales (Amat et al., 2016).

- **Mecanismo de acción:** Se liga a receptores específicos que se están en ciertas zonas de la neocorteza y el hipocampo. Su mecanismo de acción se fundamenta en la reducción subsiguiente en la liberación de neurotransmisores excitatorios, como el glutamato (el cual tiene mucha importancia en el control de la impulsividad), norepinefrina, serotonina, dopamina o sustancia P, en la hendidura sináptica, también incrementa la cantidad de serotonina en sangre. Esto sucede porque obtiene una elevada afinidad con las subunidades  $\alpha 2\delta$  de tipo P/Q de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que da como resultado la disminución de

manera selectiva el ingreso de calcio al espacio presináptico, lo que a su vez, provoca la disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios (Crociolli et al., 2015).

#### **2.4.8. Pregabalina**

En el año 2004, este fármaco fue aprobado como anticonvulsivante por la Agencia Europea para la Evaluación de medicamentos. Su uso se volvió común en personas adultas con crisis convulsivas de forma focal con o sin generalización secundaria; posterior a ello su uso se aprobó para el control del dolor neuropático periférico y central, junto con el manejo de los trastornos de ansiedad generalizada. No obstante, en Medicina Veterinaria no se lo mencionaba para controlar aquellos trastornos. En la actualidad, se realiza la administración del fármaco como un analgésico en distintas patologías como hernias discales, traumas en nervios periféricos, neuralgias, entre otras (Sanchis y Mora, 2019).

- **Mecanismo de acción:** Es un análogo estructural del GABA, mismo que atraviesa la barrera hematoencefálica, sin embargo, no se transforma en GABA ni estimula los receptores GABA, lo que quiere decir que no tiene efectos gabaérgicos.

Tiene un mecanismo de acción en particular, puesto que se considera un antagonista de los canales de calcio dependientes de voltaje obteniendo una mayor afinidad a la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los mismos; incluso su afinidad y fijación a dicha subunidad de los canales de calcio es mayor que el de la gabapentina. Esta propiedad conlleva a una mayor disminución del calcio intracelular y su acción favorece al control del dolor neuropático. Por lo tanto, la fijación a la subunidad  $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio N y PIQ presinápticos reduce la liberación de ácido glutámico, noradrenalina y sustancia P, lo cual se relaciona ampliamente con los efectos ansiolíticos, analgésicos y anticonvulsivos (Sanchis y Mora, 2019).

Una de sus principales ventajas es que no influye sobre el metabolismo de otros fármacos, ni su eliminación resulta influida por otros fármacos anticonvulsivantes (Sanchis y Mora, 2019).

## CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

### 3.1. UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El análisis del presente estudio se ejecutará en el Distrito Metropolitano de Quito, perteneciente a la provincia de Pichincha, Ecuador. La clínica veterinaria UDLA se encuentra ubicada al norte de la ciudad de Quito, en la calle Shuara N40-55 y Avenida de los Granados (código postal 170124) con las siguientes coordenadas geográficas: Latitud  $18^{\circ}14'7.692''$  N y Longitud  $97^{\circ}35'1.823''$  O. Altitud: 2839 msnm (9314 ft). Clima: regularmente de  $15^{\circ}\text{C}$  dependiendo de la temporada climática.



*Figura 4.* Ubicación de la Clínica Veterinaria Udla. Adaptada de Google Maps, 2019

### 3.2. MATERIALES

#### 3.2.1. MATERIALES DE OFICINA

- Computador
- Fichas clínicas
- Exámenes complementarios
- Cuaderno
- Esferográficos
- Cámara fotográfica

### 3.3. METODOLOGÍA

El presente caso clínico será descrito con base en la guía de reporte de casos clínicos del grupo CARE, misma que se compone de una lista de chequeo con componentes de importancia para recolectar la información necesaria antes y durante el seguimiento del paciente; y finalmente reportar el caso. Se debe tomar en consideración que el presente trabajo, resalta los componentes de la guía de reporte de casos clínicos, desde el punto 5 hasta el punto 10. La guía del grupo “Case Reports” (CARE) será expuesta de la siguiente manera (Care, 2013):

#### a) Información del paciente

- Datos generales tales como el sexo, edad, peso, color y raza.
- Información referente a las principales manifestaciones clínicas del paciente, anamnesis, historia clínica.
- Antecedentes quirúrgicos, farmacológicos y del comportamiento que permitan identificar enfermedades y disminuir los riesgos que se puedan dar al proceder con el estudio.

#### b) Hallazgos clínicos

- Hallazgos relevantes obtenidos en la exploración física, que permita obtener la información del estado general del paciente, considerando las constantes fisiológicas de la especie que se está tratando.

#### c) Línea de tiempo

- Descripción de la evolución del paciente junto a los eventos de importancia en el calendario empleado en el caso clínico de interés.

#### d) Evaluación diagnóstica

- Metodología diagnóstica utilizada mediante pruebas de imagen, pruebas de laboratorio y examen neurológico.
- Justificación.
- Diagnósticos diferenciales.

#### e) Intervención terapéutica

- Tipos de intervención aplicada (farmacológica, quirúrgica, preventiva y de autocuidado).

- Formas de administración (dosis, vías, duración).
- Cambios presentados en las intervenciones.

**f) Seguimiento y resultados**

- Evolución clínica del paciente.
- Resultados del seguimiento y las pruebas complementarias realizadas en el mismo.
- Tolerancia a la intervención.
- Efectos adversos del proceso terapéutico.

**3.3.1. Estrategia de búsqueda**

Adicional a ello, se realizó una revisión sistemática parcial mediante la metodología PRISMA (*Preferred Reporting of Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*), que como se observa en la *Figura 2* y en la *Figura 3*, tiene como fin identificar y evaluar artículos en la literatura disponible, referentes a la investigación.

Los datos disponibles se obtuvieron a través de las bases de datos Scopus y PubMed/Medline, centrándose en la búsqueda de artículos indexados que se hayan publicado en los últimos 10 años. En el caso de PubMed, se empleó el motor para búsquedas avanzadas utilizando los términos “CANCER” (AND) “NEUROPATHIC PAIN” (AND) “DOGS”. En la siguiente base de datos, Scopus, se emplearon operadores esenciales para la búsqueda, utilizando el motor para búsquedas avanzadas con los siguientes términos: “CANCER” (AND) “NEUROPATHIC PAIN” (AND) “DOGS” (AND NOT) “HUMANS”. En una búsqueda adicional, se incluyeron los resultados obtenidos de Google Scholar con los siguientes términos clave: “GABAPENTINOIDS” “AND” “NEUROPATHIC PAIN” “AND” “ONCOLOGICAL DOGS”, por lo que se seleccionaron artículos en inglés con combinaciones de términos de búsqueda, mismos que se filtraron por criterios de estudio clínico. Cae recalcar que las búsquedas realizadas en las bases de datos mencionadas, se realizaron el día 13 de febrero, del año 2020.

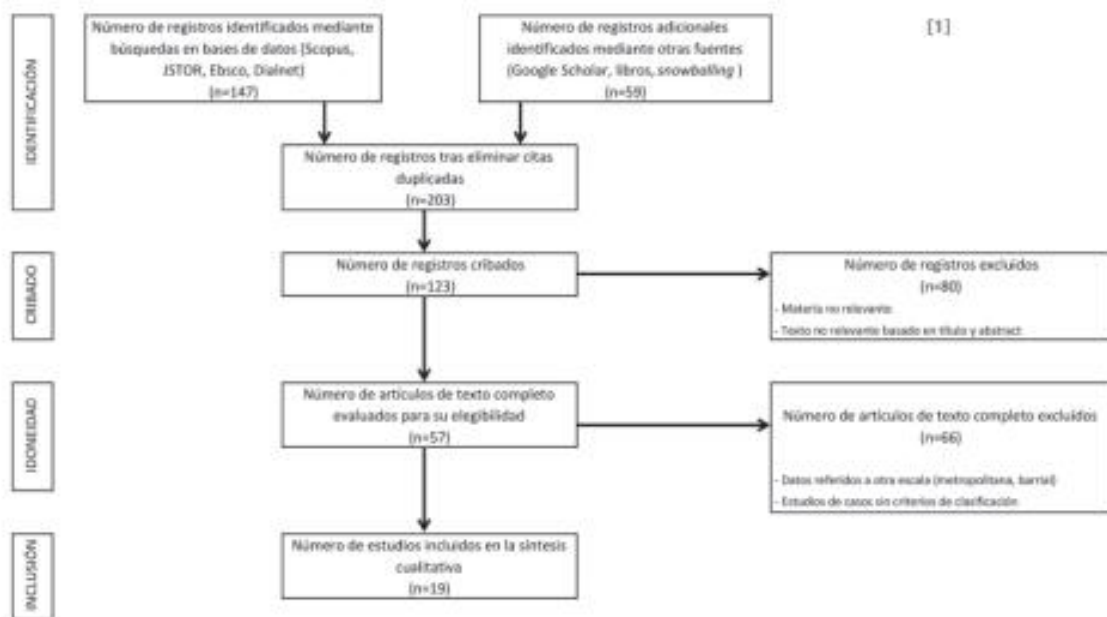
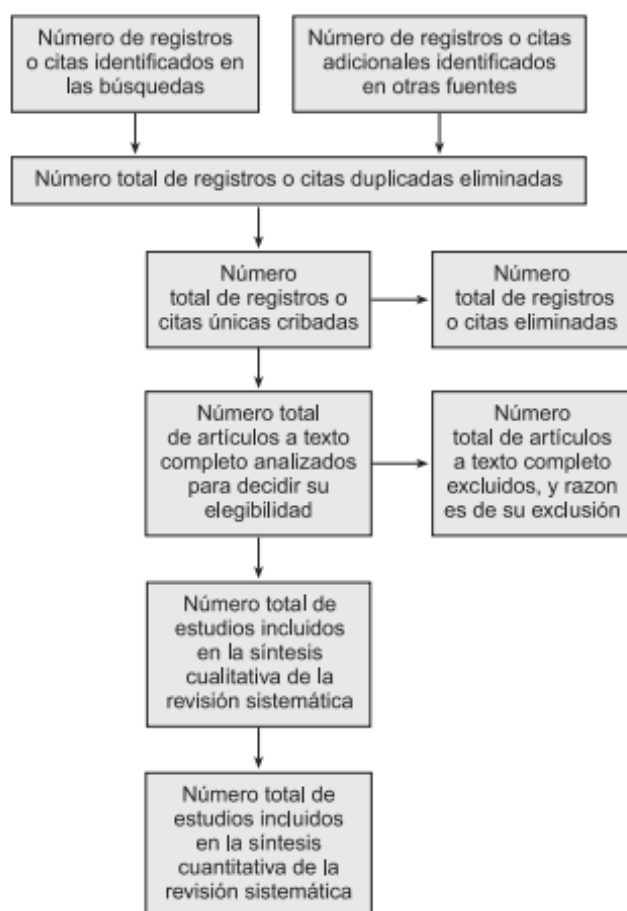


Figura 5. Representación de un Diagrama de flujo Prisma "Criterios de clasificación de la vivienda informal". Adaptada de Dreifuss, Shreier y Jumpa, 2018





*Figura 6.* Diagrama de flujo modelo de la información mediante las distintas fases de una revisión sistemática Adaptada de Urrútia y Bonfill, 2010

Posterior a la obtención de artículos indexados de acuerdo a los términos de búsqueda, se utiliza la metodología PRISMA compuesto por 4 fases con el fin de realizar un filtrado de información, según la valoración crítica de las revisiones sistemáticas publicadas (síntesis cualitativa) que se incluye en el meta-análisis como herramienta estadística (síntesis cuantitativa).

Cabe recalcar que previo a filtrar la información, se toma como referencia los artículos en inglés publicados en los últimos 10 años. De acuerdo a estas limitantes utilizadas para iniciar la búsqueda, se incluyen registros o citas individuales de artículos de texto completo, enfocadas en estudios en caninos oncológicos que presenten las manifestaciones clínicas mencionadas en la

presente investigación, y adicionalmente que hayan sido sometidos a un proceso terapéutico con gabapentinoides.

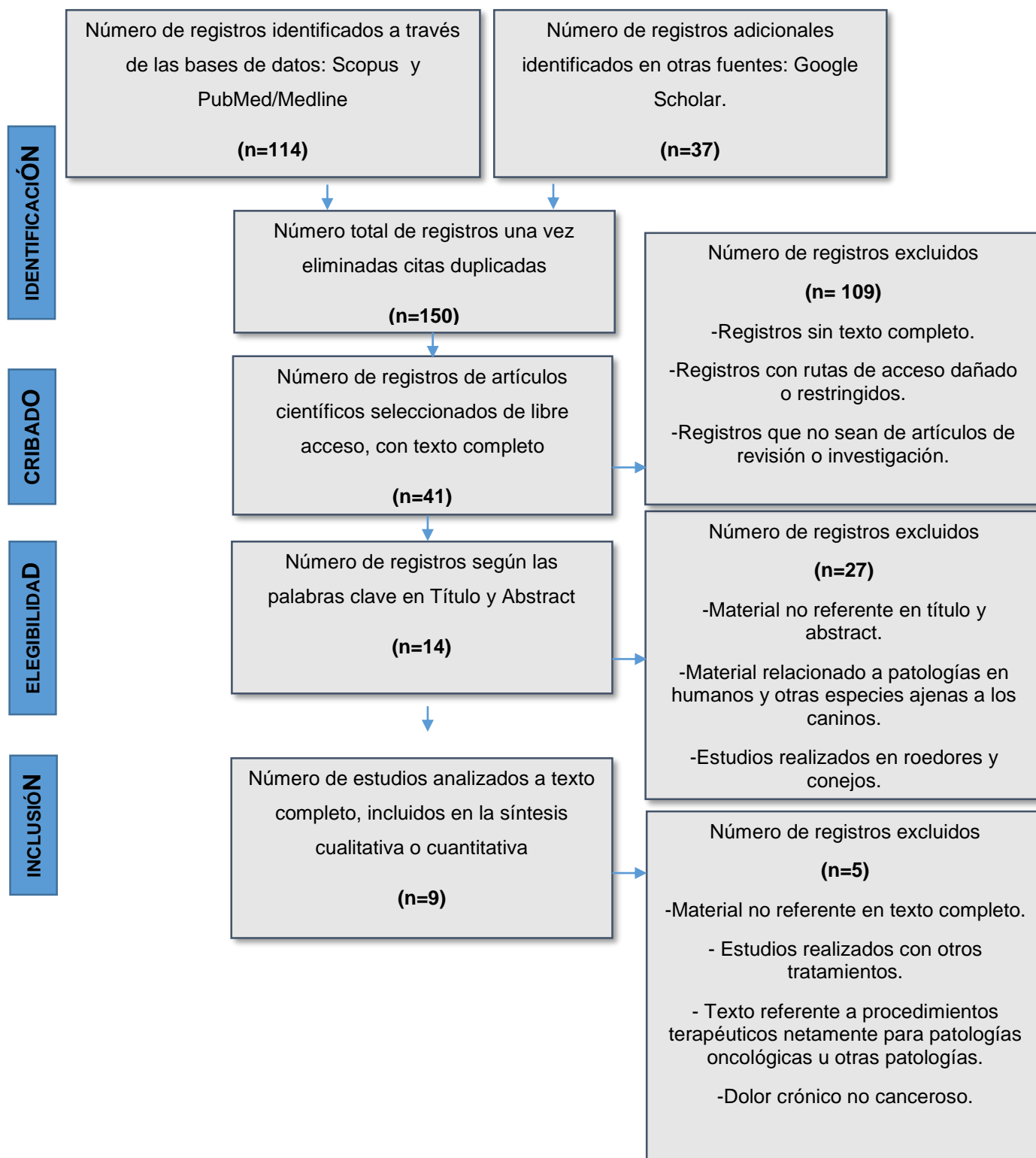


Figura 6. Diagrama de flujo PRISMA

- a) Identificación:** Se realizó la obtención del número total de artículos según las palabras claves de búsqueda descritos en metodología, a través de los 2 buscadores antes mencionados, conjuntamente con los documentos encontrados en Google Académico y libros. Obteniéndose 111 resultados en Scopus, 3 en PubMed y 37 en Google Scholar, en total (n=151). Cabe recalcar que previo a realizar la búsqueda, se estableció ciertas limitaciones como el idioma y resultados que se encuentren publicados dentro de los 10 últimos años. En esta fase de la metodología PRISMA se obtiene solamente 1 cita duplicada.
- b) Cribado:** El número total de artículos fueron seleccionados de acuerdo a la accesibilidad de la información científica y su alto factor de impacto, tomando en cuenta solamente las revisiones e investigaciones de artículos científicos. Por lo tanto, se excluyen 109 registros con información proveniente de capítulos/reseñas de libros, enlaces de páginas web, resúmenes de congresos, editoriales, noticias e informes de caso, y adicional a ello, que no tengan texto completo. El resultado fue de 41 documentos.
- c) Elegibilidad:** Se procede con la revisión de las palabras clave en el Título y Abstract de cada documento de acuerdo a la necesidad de la información, y se excluyen aquellos registros con variables distintas (otras enfermedades) o que no tienen alta relevancia con el tema, es decir, información que pueda o no tener palabras clave en el título y abstract, pero que se relacione con patologías en humanos u otras especies que no sean caninas, obteniéndose 14 resultados.
- d) Inclusión:** Posterior a obtener el subtotal, se realiza la revisión a texto completo de cada artículo, incluyendo la introducción, objetivos, resultados, discusión y conclusiones. Se decide descartar documentos que no tienen ninguna relevancia con el tema a tratar, tales como estudios que describen

tratamientos con otro tipo de analgésicos, procesos terapéuticos enfocados solamente en las tumoraciones, otras patologías y registros referentes al dolor crónico-agudo no canceroso. Como se observa en la *Figura 7*, se incluyeron los artículos que hacen referencia a la presentación del dolor neuropático en cáncer, y cómo los gabapentinoides puede influir en la calidad de vida de los animales. Por lo tanto, se obtiene el número total de documentos (n=9) que servirán como base para el desarrollo de la discusión y análisis de este trabajo de titulación.

### 3.3.2. Levantamiento de información

Posterior al análisis PRISMA, se realizó un cuadro con el levantamiento de los artículos registrados en la fase de inclusión (n=9), lo que se puede observar en la *Figura 6*. Mismo cuadro que permitirá analizar las palabras clave necesarias para el proyecto en cada uno de los registros seleccionados, y determinar cuáles de ellos cumplen con todos los criterios de inclusión.

	Autor (es)	Año de Publicación	Título	Palabras Clave					
				Dolor Crónico	Dolor Neuropático	Neoplasias	Cambios de conducta	Pregabalina	Gabapentina
1	Lascelles BDx, Brown DC, Cozemius MG, Gill M, Oshinsky ML, Sharkey M.	2019	Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017.	X	X	X	-	-	-
2	Greene SA	2010	Chronic pain: pathophysiology and treatment implications.	X	X	X	-	-	X
3	Monteiro B, Lorimier LP, Moreau M, Beauchamp G, Blair J, Lussier B, Pelletier JP, Troncy E.	2018	Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: An open label clinical trial.	X	X	X	-	-	X
4	Peck Charlie.	2017	The adverse effect profile of gabapentin in dogs A retrospective questionnaire study.	X	X	X	-	X	X
5	Rosati M, Goedde T, Steffen F, Gandini G, De Riso L, Reese S, Matiasek K.	2012	Developmental Changes in Voltage-Gated Calcium Channel $\alpha 2\delta$ -Subunit Expression in the Canine Dorsal Root Ganglion.	X	X	-	-	X	X
6	Grubb T.	2010	Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients.	X	X	X	X	X	X
7	Timothy M.	2014	Pain Management in Veterinary Patients with Cancer.	X	X	X	X	-	X
8	Rutherford L, Wessmann A, Rusbridge C, McGonnell IM, AbeyesingheS, Burn C, Volk HA.	2012	Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia.	X	X	-	X	X	X
9	Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G, Kadrik J, Petty M, Robertson SA, Simpson W.	2015	2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats.	X	X	X	X	-	X

*Figura 7.* Análisis de los registros incluidos en la última fase de la metodología PRISMA, según las palabras clave del proyecto

### 3.4. INFORMACIÓN DE LOS PACIENTES

Tabla 1

*Datos generales de los caninos oncológicos*

<b>Datos</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>
Nombre	Caruso	Candy
Especie	Canina	Canina
Raza	Poodle	Pitbull
Sexo	Macho	Hembra
Edad	13 años	15 años
Carácter	Nervioso y ansioso	Agresivo
Color	Blanco	Bicolor

**Nota.** Revisar información completa de las fichas clínicas en Anexos

#### 3.4.1. Reseña y Anamnesis

##### **Paciente: Caruso**

A la clínica veterinaria UDLA ingresa a consulta un paciente canino de raza Poodle, macho entero, 13 años de edad y con un peso de 10 kg. El paciente ingresa porque presenta un engrosamiento en la región nasal, mismo que ha ido creciendo paulatinamente como indican los propietarios. Se encuentra al día en el calendario de vacunación y desparasitación y es un paciente sin antecedentes de enfermedades previas, ni antecedentes quirúrgicos.

##### **Paciente: Candy**

A la clínica veterinaria UDLA ingresa a consulta un paciente canino de raza Pitbull, hembra entera, 15 años de edad; para una evaluación clínico-etológica, post ataque con mordida a persona. Paciente con antecedentes de ataque a mujer de edad adulta-mordida localizada en la región de la pantorrilla, frente al domicilio del perro, sin causa aparente (no se especifican más datos del ataque-no se conocen datos relacionados a la profundidad de la mordida ni a la severidad del ataque). Anteriormente no había presentado signos de

agresividad, ni episodios de ataques de ningún tipo hacia seres humanos, no así con los de su misma especie. No se obtienen datos de referencia de los progenitores.

## CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 4.1. CARUSO

#### 4.1.1. Hallazgos clínicos

Se realizó una examinación física completa del paciente, en la cual se manifiesta un engrosamiento en la región nasal (aparente absceso), misma que ha ido creciendo de forma paulatina, según indican los propietarios. El paciente manifestó intenso dolor a la palpación en la región mencionada. Las demás constantes fisiológicas que se evaluaron, tales como el tiempo de relleno capilar, retorno del pliegue cutáneo, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, pulso y temperatura, se encontraban dentro de los rangos normales; la mucosa oral, conjuntival y genital se encontraban rosadas, y una condición corporal de 3/5, lo que está dentro de lo normal, sin embargo, el reflejo tusígeno fue positivo, como se puede evidenciar en la *Tabla 4*.

#### 4.1.2. Línea de Tiempo

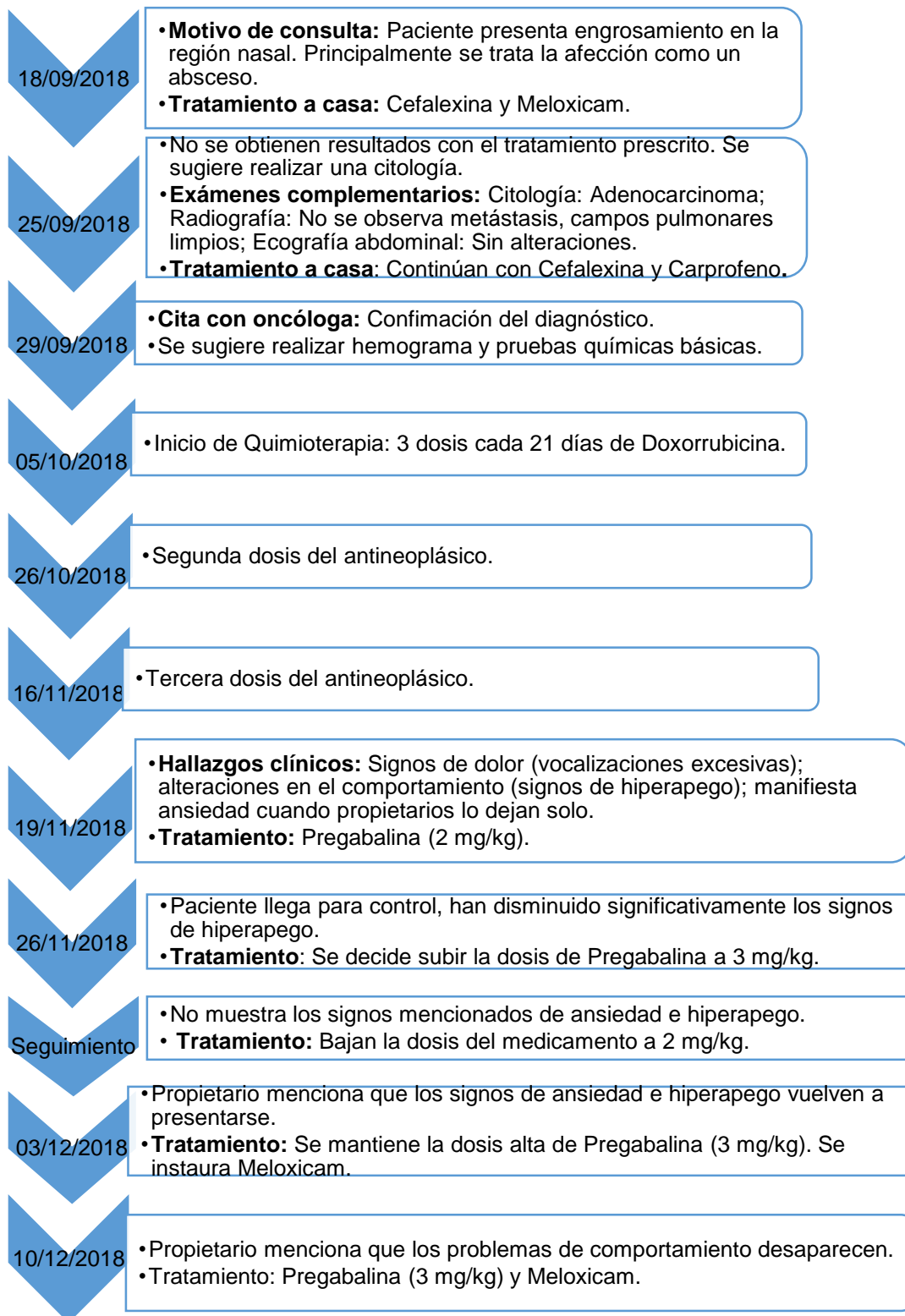


Figura 8. Línea de tiempo: Paciente Caruso



### 4.1.3. Evaluación diagnóstica

Se realizaron ciertos exámenes complementarios que facilitaron la confirmación del diagnóstico oncológico, y por tanto, la causa de la presentación del dolor crónico en este paciente canino. En la *Tabla 2* se puede observar los resultados de los exámenes de sangre, con sus respectivos indicadores de diagnóstico, que se desarrollaron en la clínica veterinaria UDLA.

Tabla 2

#### *Resultados de los análisis sanguíneos realizados al paciente Caruso*

Fecha	Referencia	Valor	Rango	Indicadores diagnósticos
18/09/2018 (Hemograma inicial)	HEM	9.51+10 <sup>12</sup> /l	(5.50 - 8.50)	Eritrocitosis
	HCT	71.31+%	(37 - 55)	
	MCH	18.7-pg	(19.5 - 24.5)	
	MCHC	24.9-g/dl	(31 - 39)	Hipocromía
05/10/2018 (Hemograma control)	HEM	11.79+10 <sup>12</sup> /l	(5.50 - 8.50)	Eritrocitosis
	MCV	45-fl	(60 - 77)	Microcitosis
	MCH	12.4-pg	(19.5 - 24.5)	Anisocitosis
	MCHC	27.4-g/dl	(31 - 39)	Hipocromía
26/11/2018 (Hemograma control)	HEM	9.88+10 <sup>12</sup> /l	(5.50 - 8.50)	Eritrocitosis
	Hb	18.4+ g/dl	(12 - 18)	
	HCT	64.51+%	(37 - 55)	
	MCHC	28.5-g/dl	(31 - 39)	Hipocromía

**Nota.** HEM= Recuento de glóbulos rojos; HCT= Hematocrito; MCH= Hemoglobina corpuscular media; MCHC= Concentración de hemoglobina corpuscular media; MCV= Volumen corpuscular medio; Hb= Hemoglobina

El 25 de septiembre del 2018, se realizó una citología para la confirmación del diagnóstico oncológico. Para el examen macroscópico, se extrajeron 8 muestras de masa de tamaño 4x8cm ubicados a la altura del maxilar superior

que compromete el paladar superior. La técnica fue realizada mediante PAF (Punción con aguja fina). Estas muestras son tenidas con tinción diff quick.

En el examen microscópico se menciona que presenta células epiteliales dispuestas en grupo con marcado pleomorfismo y vacuolización. Así mismo con criterios generales de pleomorfismo en pocas células y en otras anisocitosis. Anisocariosis como criterio nuclear. Moderada multinucleación (binuclear) y en pocas células anisonucleosis. El diagnóstico final fue: Tumor epitelial maligno de criterio moderado que sugiere adenocarcinoma (carcinoma).

Adicional a ello, se realizaron exámenes de imagen para identificar posibles alteraciones en otras zonas. En la radiografía no se observó metástasis y los campos pulmonares se encontraban limpios. Sin alteraciones en la ecografía abdominal.

### **Diagnósticos Diferenciales**

- **Absceso Premolar / Absceso Periapical**

Es frecuente observar este tipo de afecciones en los premolares del maxilar superior. El signo inicial característico de esta afección es la presentación de un orificio o un pequeño abultamiento en la piel que se abre a un lado del ojo del animal, en ciertas circunstancias, drena contenido líquido que no necesariamente es de procedencia bacteriana o purulenta., como se observa en el caso clínico de Caruso. Dicha afección da como resultado la infección del hueso mandibular o maxilar produciéndose abscesos (Dornbusch, Cardoso, Leite, Lange, Filho, Vilani y Dornbusch, 2017). Aquellas manifestaciones iniciales se pueden confundir con alguna neoplasia creciendo en esa región, tal es el caso de este paciente.

El diagnóstico está basado en la identificación de signos clínicos, tales como la formación de fístulas y anomalías relacionadas en las zonas que se mencionaron, es por esta razón que durante la examinación de la cavidad oral del paciente, no se observó alguna patología relacionada con los abscesos

periapicales. Para descartar la afección, también se realizan exámenes complementarios como la radiografía intraoral (Dornbusch et al., 2017), no obstante, no se efectuó en el presente caso clínico.

- **Absceso Nasal**

También existen otro tipo de abscesos que pueden presentarse en distintos lugares del cuerpo del animal. A estos se los aprecia por un abultamiento en la zona afectada que puede tomar distintos tamaños, provocados generalmente por mordidas, cuerpos extraños, parásitos, o incluso lesiones que son provocadas por el mismo animal al estar estimulando alguna zona irritada con sus patas u hocico, lo que conlleva a una infección bacteriana (Dornbusch et al., 2017). Todas aquellas circunstancias se consideraron en la historia clínica de Caruso, y por tal razón, se tomó en cuenta dicho diagnóstico para el tratamiento inicial.

- **Neoplasia en cavidad nasal**

El 70% de las tumoraciones en cavidad nasal y senos paranasales, son carcinomas (adenocarcinomas). Estos se presentan como masas que ocupan gran parte de la cavidad nasal, y van creciendo paulatinamente, como se explica en la historia clínica de Caruso. En la mayor parte de los casos, conforme el tumor va creciendo, se presenta una descarga nasal bilateral mucopurulenta, que puede ir acompañada, o no, de epistaxis (Romairone y Cartagena, 2014). A pesar de ello, Caruso no mostraba estos signos que van acompañados de la neoplasia, pero las pruebas diagnósticas que se realizaron, como la citología a través de la punción con aguja fina (PAF), fueron de ayuda para llegar al diagnóstico definitivo. Adicional a ello, el paciente presentaba una deformación facial, consecuencia de la invasión de tejido subcutáneo por parte de la neoplasia, lo que es muy común en los adenocarcinomas nasales.

#### **4.1.4. Intervención terapéutica**

A Caruso se le realizó una intervención de tipo farmacológica-ambulatoria, principalmente para tratar la afección como un absceso.

Tabla 3

*Tratamiento prescrito al paciente Caruso para las afecciones presentadas*

Tipo	Fármaco	Dosis	Frecuencia
Tratamiento para el absceso	Cefalexina	25 mg/kg	BID
	Meloxicam	0,2 mg/kg	SID
Proceso Quimioterapéutico	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> (EV)	3 dosis cada 21 días

**Nota.** BID= cada 12 horas; SID= cada 24 horas

En el caso de los signos de dolor y problemas de comportamiento, se instauró Pregabalina a dosis de 2 mg/kg/BID vía oral, por 7 días. Posteriormente, se incrementó la dosis del fármaco a 3 mg/kg/BID, en vista de que no desaparecen del todo los signos de dolor e hiperapego. Aquello da resultado, sin embargo, se decidió bajar nuevamente la dosis a 2 mg/kg, debido a probables reacciones adversas. Una semana después, propietarios informan que los problemas conductuales vuelven a presentarse al momento de cambiar la intervención farmacológica, referente a la dosificación, y el médico tratante decide mantener la dosis alta de Pregabalina (3 mg/kg), se adicionó al tratamiento un AINE: Meloxicam (0,2 mg/kg/SID), con el fin de aprovechar sus propiedades analgésicas.

#### 4.1.5. Seguimiento y Resultados

Con la instauración de la Pregabalina, el 19 de noviembre del 2018, las vocalizaciones y la ansiedad, consecuencia del dolor crónico-neuropático, logran disminuir de manera significativa. El médico tratante disminuye la dosis del fármaco para evitar posibles reacciones adversas. A pesar de aquello, se manifiestan de nuevo los signos de ansiedad e hiperapego. Por consiguiente, el 03 de diciembre del 2018, deciden mantener la dosis alta de Pregabalina, y una semana después, el propietario menciona que los problemas conductuales y las vocalizaciones logran desaparecer.

Tabla 4

*Hallazgos clínicos de los caninos oncológicos*

<b>Constantes fisiológicas</b>	<b>Caruso</b>	<b>Candy</b>
Peso (kg)	10	18
Mucosa oral	Rosada	Rosada
Mucosa conjuntival	Rosada	Rosada
TRC (segundos)	2	2
Reflejo tusígeno	Positivo	Ausente
RPC (segundos)	2	2
FC (lpm)	126	88
FR (rpm)	32	Jadeo
Pulso (ppm)	126 (fuerte, concordante, bilateral)	88 (fuerte, concordante, bilateral)
Temperatura (°C)	38.8	38.8
Condición corporal	3	2 (delgado)

**Nota.** TRC= Tiempo de relleno capilar; RPC= Retorno de pliegue cutáneo; FC= Frecuencia cardíaca; FR= Frecuencia respiratoria; lpm= latidos por minuto; rpm= respiraciones por minuto; ppm= pulsaciones por minuto.

## 4.2. CANDY

### 4.2.1. Hallazgos clínicos

Durante el examen físico de Candy, se obtuvieron datos clínicos adicionales que evidenciaron algunas afecciones como: Lesiones ulcerativas en la región abdominal, tumoraciones de color rojizo, otitis bilateral, pelaje seco acompañado de descamación. Paciente presenta dolor en la región mencionada por proceso oncológico y ulcerativo. Las constantes fisiológicas, tales como el tiempo de relleno capilar, retorno del pliegue cutáneo, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, pulso y temperatura, se

encontraban dentro de los rangos normales; coloración de las mucosas también normales, datos que se pueden observar en la *Tabla 4*. A pesar de ello, la paciente se encontraba en una condición corporal de 2/5.

En la evaluación clínica etológica se menciona que, desde la entrada a la clínica, la paciente presenta una actitud nerviosa-defensiva no agresiva, asegurando una posición adaptativa a un nuevo medio, acompañado de un comportamiento tímido explorativo.

#### 4.2.2. Línea de Tiempo

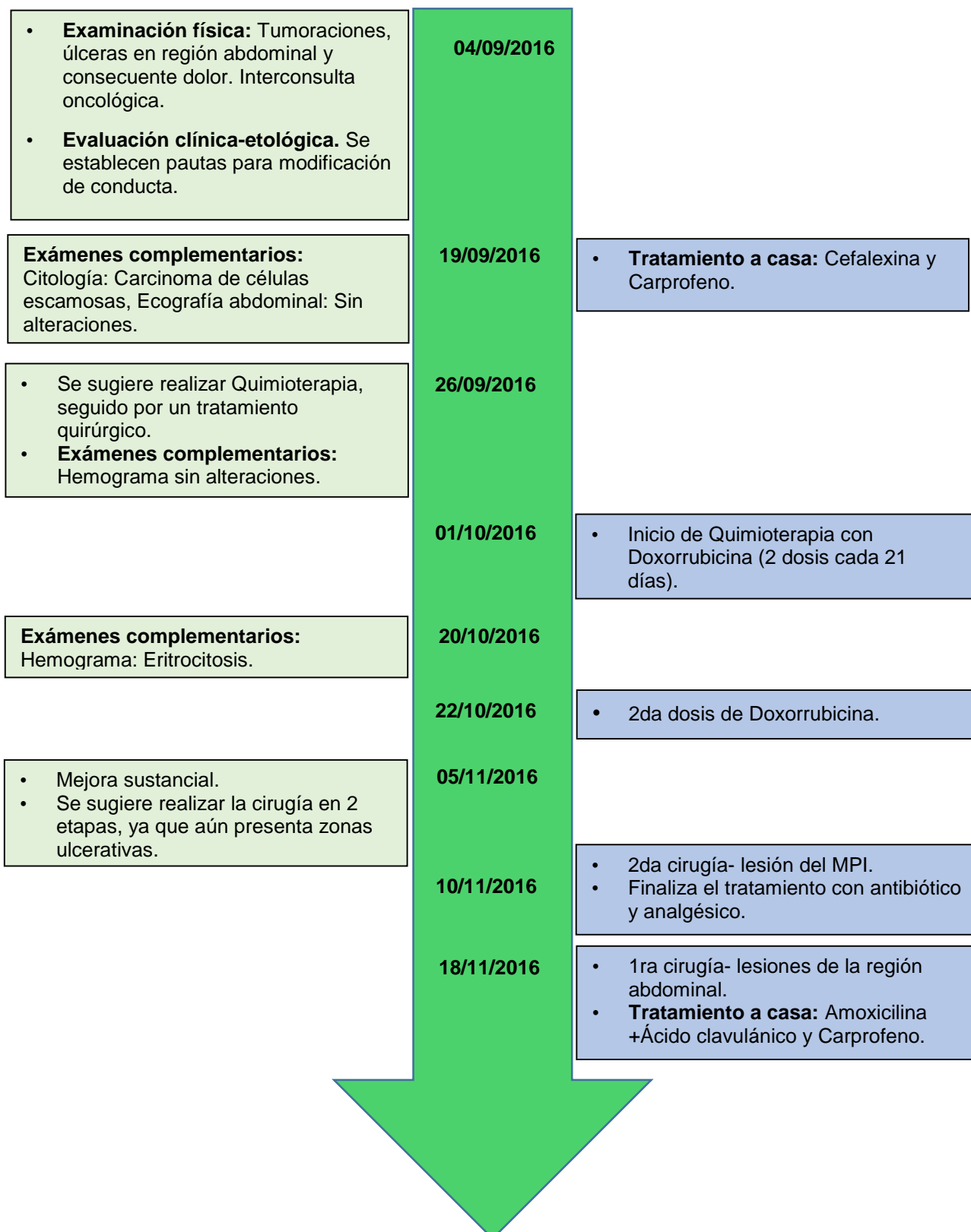


Figura 9. Línea de tiempo: Paciente Candy

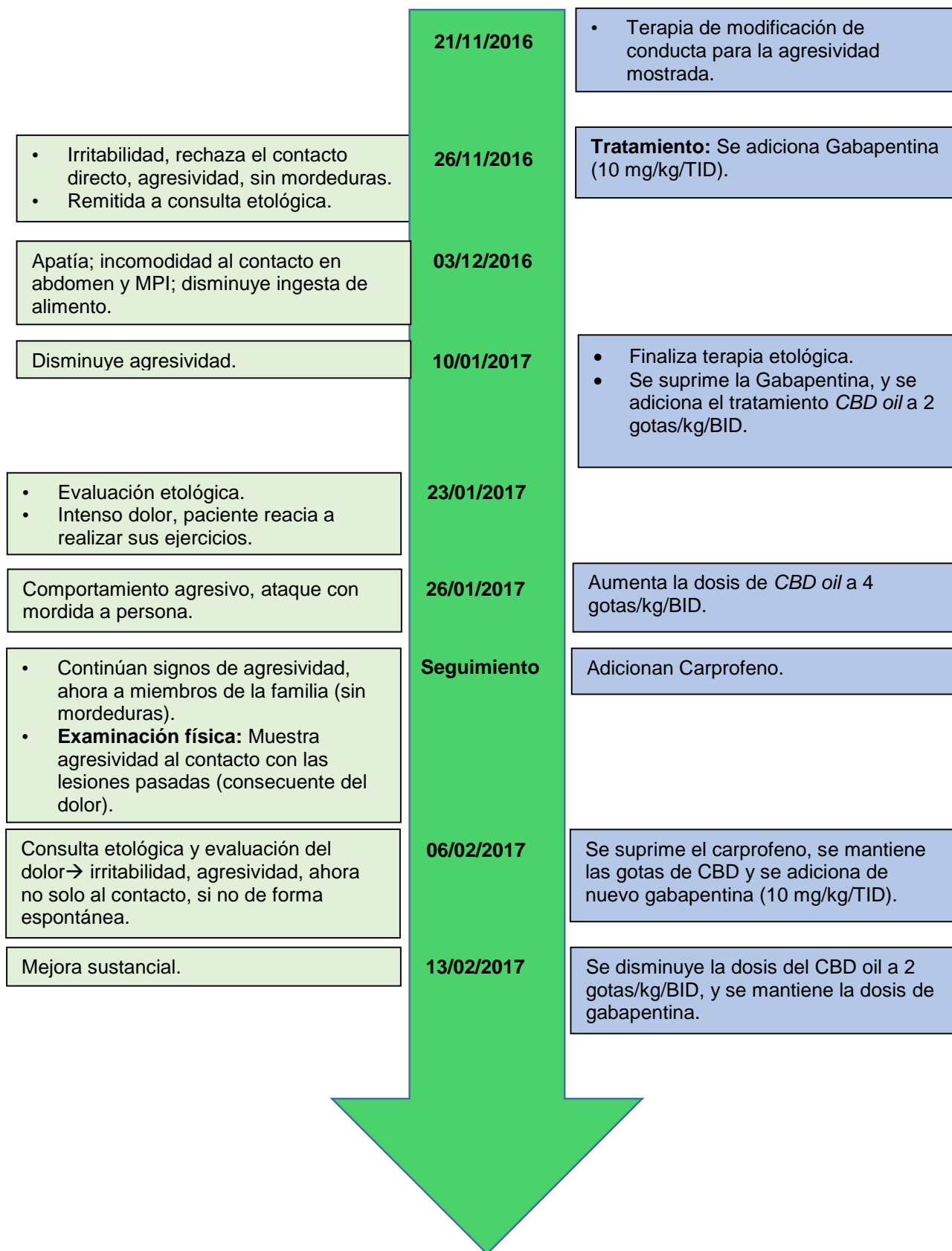


Figura 10. Continuación línea de tiempo: Paciente Candy



### 4.2.3. Evaluación diagnóstica

Se realizaron exámenes complementarios que facilitaron la confirmación del diagnóstico oncológico, y, por tanto, la causa de la presentación del dolor crónico en este paciente canino. En la *Tabla 5* se puede observar los resultados de los exámenes de sangre, con sus respectivos indicadores de diagnóstico, que se desarrollaron en la clínica veterinaria UDLA.

Tabla 5

*Resultados de los análisis sanguíneos realizados a la paciente Candy*

Fecha	Referencia	Valor	Rango	Indicadores diagnósticos
04/09/2016 (Hemograma inicial)	HEM	8.79 +10 <sup>12</sup> /l	(5.50 - 8.50)	Eritrocitosis
	Hb	18.4 g/dl	(12 - 18)	
	LEU	17.20 x 10 <sup>9</sup> /L	(6 -17)	Leucocitosis
	MON	1.78 x 10 <sup>9</sup> /L	(0.20 – 1.50)	Monocitosis
26/09/2016 (Hemograma control)	HEM	8.27+10 <sup>12</sup> /l	(5.50 - 8.50)	Sin
	Hb	20.1 g/dl	(12 - 18)	alteraciones
	MCH	24.3-pg	(19.5 - 24.5)	
20/10/2016 (Hemograma control)	HEM	8.70+10 <sup>12</sup> /l	(5.50 - 8.50)	Eritrocitosis
	MCH	17.8-pg	(19.5 - 24.5)	
	MCHC	25.1-g/dl	(31 - 39)	Hipocromía

**Nota.** HEM= Recuento de glóbulos rojos; HCT= Hematocrito; MCH= Hemoglobina corpuscular media; MCHC= Concentración de hemoglobina corpuscular media; MCV= Volumen corpuscular medio; Hb= Hemoglobina

El día que se realizaron los exámenes complementarios iniciales, no se encontraron alteraciones aparentes en la ecografía abdominal. El 19 de septiembre del 2016, se realizó un examen citológico de manera directa, mismo que resultó en un diagnóstico definitivo: Carcinoma de células escamosas. El

mismo día se realizó una ecografía abdominal, en la cual no se encontraron alteraciones aparentes.

Los problemas de agresividad pueden tener origen orgánico y medioambiental-aprendizaje. Se identificó posibles causas orgánicas, como el dolor generado por las lesiones ulcerativas y posible proceso oncológico.

### **Diagnósticos Diferenciales**

- **Pioderma canina**

A pesar de que su prevalencia sea relativamente alta, se debe realizar las pruebas diagnósticas correspondientes para descartar la patología mencionada, las mismas deben tomar a consideración el reconocimiento de lesiones cutáneas sugerentes junto con la posible profundidad de la infección, lo que se logra con una inspección minuciosa de la piel, posterior a ello, se debe realizar un examen citológico para confirmar la infección bacteriana, y es necesario identificar la afección primaria subyacente (Loeffler y Lloyd, 2018). Se descartó este diagnóstico, debido a que en el examen citológico no dieron los resultados correspondientes a una infección bacteriana.

- **Dermatofitosis**

Es común observar alopecia junto con ciertas lesiones circulares, mismas que pueden ser localizadas o generalizadas, estas lesiones pueden empeorar si es que el animal de encuentra inmunodeprimido (Nardoni, Mugnaini, Papini, Fiaschi y Manciatì, 2013), y la sintomatología presentada en Candy coincide con estas manifestaciones.

Las infecciones fúngicas no producen prurito y es un dato importante a tomar en cuenta al momento de realizar la examinación física, sobre todo porque esa información es importante para tener una idea diagnóstica del problema cutáneo, lo que hasta ese momento no se pudo descartar en la paciente, ya que la misma no presentaba prurito. Las pruebas diagnósticas en caso de sospechas de infección fúngica incluyen la lámpara de Wood, el cultivo de

hongos, y un examen microscópico del pelaje para identificar ciertos elementos fúngicos (Seker y Dogan, 2011), lo que no fue necesario realizar, debido a los resultados obtenidos en la citología que se efectuó primero.

- **Neoplasias cutáneas**

La apariencia clínica de ciertas neoplasias cutáneas varía mucho, puesto que suelen ser similares a otras lesiones de la piel, y al momento de realizar la examinación física y palpación de las masas, pueden confundirse con lipomas o demás diagnósticos diferenciales mencionados, por esta razón la importancia de realizar un buen protocolo diagnóstico (García, Brazis, Majo, Ferrer, de Mora y Puigdemont, 1998). Es aún más común, que un tipo de tumoración sea confunda con otra del mismo origen. Un ejemplo es el carcinoma de células escamosas, debido a que la mayor parte conlleva un proceso ulcerativo, conjuntamente con alopecia e inflamación, al igual que ciertos mastocitomas, adicionando que ambos tipos provocan una cicatrización tardía.

A pesar de que la aparición de ciertas características clínicas pueda orientar al médico veterinario, el examen diagnóstico de elección se basa en un estudio citológico mediante aspiración con aguja fina, de esta manera se obtuvo el diagnóstico definitivo de Candy, referente al carcinoma de células escamosas. También es recomendable realizar una biopsia para la confirmación del diagnóstico.

#### **4.2.4. Intervención terapéutica**

Al momento de establecer los diagnósticos correspondientes, el tratamiento se lo realizó en dos fases de acuerdo a los problemas presentados: La inicial, en la cual se procedió con una intervención de tipo farmacológica, y una de tipo quirúrgica. Aquello se procedió con el objetivo de tratar las afecciones orgánicas adicionando el alivio del dolor neuropático. Y la segunda, destinada a tratar los problemas de comportamiento a través de modificación de la conducta.

Con respecto al procedimiento quirúrgico, se trataron las lesiones presentadas en región abdominal y miembro posterior, utilizando fármacos periquirúrgicos. Adicional a ello, se realizó la intervención de tipo farmacológica para tratar las afecciones orgánicas iniciales, como se pueden evidenciar en la *Tabla 6*.

Tabla 6

*Tratamiento prescrito a la paciente Candy para las afecciones orgánicas iniciales*

Tipo	Fármaco	Dosis	Frecuencia
Tratamiento: otitis	Cefalexina	20 mg/kg	BID
bilateral y proceso ulcerativo	Amoxicilina + Ácido clavulánico	15 mg/kg	BID
	Carprofeno	4 mg/kg	SID
Proceso Quimioterapéutico	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup> (EV)	2 dosis cada 21 días

**Nota.** BID= Cada 12 horas; SID= Cada 24 horas

Con el fin de manejar el intenso dolor crónico-neuropático, debido al proceso ulcerativo, se prescribió Gabapentina a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas. Este fármaco se mantuvo por 43 días, y posteriormente, se cambió la intervención farmacológica a *CBD oil* a dosis inicial de 2 gotas/kg cada 12 horas, ya que no se observaron los resultados esperados. Sin embargo, adicionan Gabapentina nuevamente, a los 25 días, manejando las mismas dosis. Aquello se explica porque Candy continuaba manifestando dolor, irritabilidad y agresividad.

En la segunda fase, se establecieron pautas ambientales (manejo de entorno y medio ambiente), referente a la terapia de modificación de conducta:

- Implementar el programa de “nada en la vida es gratis”. Le permite a Candy predecir el resultado de las interacciones. Esto es, nunca va a recibir una caricia, o un premio si no ha hecho algo antes, por ejemplo, responder al llamado, a la orden sentada, a dar la pata, etc. Es por eso que se va a

comenzar a enseñarle algunas de estas órdenes a y reforzar las que ya sabe.

- Rutina. Mantener rutinas ayuda a Candy a dividir su día en etapas, aprende lo que va a ocurrir en cada momento. Se pueden establecer momentos de juego, además de los paseos, momentos de peinado, etc. La rutina no debe romperse.
- Aumentar el ejercicio. Durante el ejercicio se liberan endorfinas y está comprobado que los perros que realizan ejercicios regularmente tienen menos problemas de comportamiento. Además de salir a caminar podemos agregar ejercicios dentro de la casa, en el patio o en la parte de adelante.
- Enriquecimiento ambiental. Una de las maneras de lograr esto es rotando los juguetes, ofreciéndole diferentes tipos, formas, colores. Esconder los que no usa y dárselos después de unos días. Otra forma de enriquecer el ambiente es escondiendo pedazos pequeños de comida en algunos lugares de para que durante el tiempo que pasa sola se puedan mantener ocupada, esto le estimula el olfato y la mantiene ocupada.

Las pautas de obediencia básica, mejoran la interacción con las personas y el paciente aprende a hacer algo que deseamos, porque sabe que tendrá resultado positivo.

#### **4.2.5. Seguimiento y Resultados**

Al momento en el cual se decide adicionar a la terapia de modificación de conducta, la Gabapentina, Candy continuaba con intenso dolor al contacto, sobre todo en las zonas ulcerativas del abdomen y el miembro posterior. El médico tratante decide interrumpir el analgésico y prescribir *CBD oil*. No obstante, empezaron a manifestarse signos de irritabilidad, a pesar de subir la dosis a 4 gotas/kg. Adicionan de nuevo Gabapentina al tratamiento, y la propietaria finalmente informa que Candy se encuentra más tranquila, en casa la relación es más amistosa, sin embargo, siguen tomando precaución, evitando contacto con las zonas delicadas.

### 4.3. DISCUSIÓN

#### **Caso Clínico: Paciente Caruso**

El paciente presenta un dolor crónico-neuropático, conjuntamente con alteraciones conductuales, que están ligados a la neoplasia diagnosticada. Manifestaciones que concuerdan con lo que dice Rosati (2012) en su investigación, en la cual se menciona que el crecimiento de las estructuras genera la compresión de los nervios, mismo que conlleva a un dolor neuropático como tal, y muchas veces se observa manifestado junto a otros signos como las alteraciones en la conducta (agresividad, ansiedad, TOCs, etc) y cada una de estas tiene una fisiopatología diferente.

A partir de la medicación con la Pregabalina, el paciente Caruso presentó una menor sensibilidad al tacto; coincidiendo con lo que dice Rahman y Dickenson (2013), existen condiciones de dolor crónico, principalmente caracterizado por dolor inflamatorio, en el que una progresión de la enfermedad llega a conducir dicho dolor en uno neuropático, y el tratamiento de estas condiciones de dolor mixto podrían beneficiarse con la administración de gabapentinoides como la gabapentina o pregabalina.

Posterior al tratamiento de quimioterapia, los propietarios mencionan que el animal había mostrado signos de intenso dolor e hiperapego, es decir, una excesiva dependencia hacia sus dueños. Aquello tiene como consecuencia una depresión que conlleva a la ansiedad por separación (Amat et al., 2016).

Al indagar más en el asunto, la propietaria menciona que el hipervínculo hacia ellos había sido mostrado desde antes de la aparición del tumor y el tratamiento con antineoplásicos, por lo tanto, el médico veterinario encargado realiza las observaciones correspondientes y descarta la posibilidad de que los problemas conductuales en el animal tengan relación con el adenocarcinoma o el proceso de quimioterapia, debido a que no es un tumor localizado en alguna zona del cerebro. No obstante, el miedo y la ansiedad presentadas anteriormente pueden agravarse, ya que son problemas que si están ligados al

dolor, en esta ocasión, ligados al dolor neuropático; incluso se confirma que el animal empieza con vocalizaciones excesivas después de la aparición del adenocarcinoma. Aquello manifiesta Amat (2016), mencionando que las alteraciones en la conducta tienen una fisiopatología compleja, empezando por una alteración en los neurotransmisores, que facilita la incorporación de cualquier otro signo, como la ansiedad. Adicional a ello, el estrés crónico relacionado con los procesos fisiológicos del dolor, contribuye a la disminución de neurotransmisores, como la reducción serotoninérgica, a causa de la elevada producción de glucocorticoides.

En el momento en que se decide bajar la dosis de Pregabalina, al observar buenos resultados en el tratamiento y dudar de los posibles efectos adversos, el paciente vuelve a presentar las mencionadas vocalizaciones y demás problemas conductuales ocasionados por la ansiedad. Según Peck (2018), se ha demostrado que, con la Pregabalina a dosis bajas, no se obtienen los resultados esperados.

Como la recomendación del médico tratante, fue bajar la dosis, aquello contradice las investigaciones de Peck (2018), puesto que son tratamientos largos, y no se recomienda bajar la dosificación, ni la interrupción de los mismos, debido a que no existe una relación de dosis con respecto a los efectos adversos observados en caninos, similares a los observados en humanos. En sus investigaciones, manifiesta que se realizó un estudio en Suecia, año 2018, en el cual, un grupo de caninos en un período de terapia única con gabapentinoides, no mostraron efectos adversos; lo que se considera un hallazgo importante con respecto a la relativa seguridad del producto, a pesar de que el grupo de caninos incluidos en dicho estudio fuese pequeño para determinar las diferencias significativas y también de que la información acerca de los beneficios del producto provenga netamente de los propietarios. En el estudio, a pesar de mencionarse que varios de los beneficios posterior a la administración, se deban a otros factores como fisioterapia, descanso o una mejora espontánea, se descarta el hecho de que puedan estar relacionados con otros medicamentos, porque la terapia fue únicamente con un

gabapentinoide. Solamente tres reportes de caso acerca de los efectos adversos de estos productos han sido publicados desde el año 2010.

### **Caso Clínico: Paciente Candy**

La paciente presentaba dolor intenso debido a la patología oncológica diagnosticada. Es importante mencionar que a pesar de que la paciente haya ingresado con antecedentes de agresividad hacia las personas, explicando los incidentes ocurridos a otros individuos, el dolor provocado por las lesiones presentadas puede agravar ese comportamiento, lo que se demuestra en las investigaciones de Camps y Amat (2013), mencionando que las conductas problemáticas en los animales de compañía, pueden derivar del dolor crónico o agravarse a causa del mismo. De todas formas, esta información respecto a los antecedentes del animal, permite descartar la posibilidad la agresividad haya sido inducida por el proceso quimioterapéutico, dato que Clave (2010) menciona como probabilidad en su estudio clínico.

A la paciente se le diagnosticó carcinomas de células escamosas. La oncóloga tratante informa que el carcinoma de células escamosas se refiere a una neoplasia maligna de las células epiteliales que no genera dolor persistente. A pesar de ello, las tumoraciones llevaban algún tiempo con un proceso ulcerativo por la exposición frecuente a los rayos ultravioletas, y las ulceraciones que llevaban algún tiempo sin cicatrizar, son las que estaban generando el dolor crónico neuropático. Según Bonilla y Gabiria (2007), se ha demostrado que la frecuencia de dicha exposición, junto con sus reacciones fotoquímicas, provocan la alteración del sistema inmunológico, principalmente por la activación de los mediadores de inflamación.

Durante el tiempo en el cual se suprimió la Gabapentina y se prescribió aceite de cannabis (*CBD oil*), debido a los supuestos efectos adversos del analgésico que pudo haber generado en Candy, no se observaron buenos resultados. Como menciona Peck (2018), se había indicado que es poco probable la generación de dichos efectos al administrarse gabapentinoides por un largo período de tiempo.



Finalmente, se mantuvo el tratamiento con *CBD oil*, adicionando la misma dosis de Gabapentina, para lo cual la paciente presentó una mejora sustancial en cuanto a dolor y problemas de agresividad. Cabe recalcar que el tiempo en el que estuvo solamente con *CBD oil*, no lograron evidenciar algún beneficio. Se ha determinado que el aceite de cannabis puede llegar a tener un potencial analgésico en patologías oncológicas, sobre todo en el dolor crónico, puesto que generan una conexión con los mecanismos centrales y periféricos del organismo, por lo que es una estrategia para el desarrollo de nuevas propuestas terapéuticas distintas a las que se encuentran en el mercado actual (Gouveia, Guimaraes, da Rocha Santos y Quintana, 2019). De todas maneras, la seguridad de estos compuestos todavía es considerada un desafío, además que no se logra demostrar los mismos beneficios analgésicos y, por lo tanto, psicofármacos que tienen los análogos estructurales del GABA (gabapentina y pregabalina), en estos dos casos clínicos en particular.

En ambos casos clínicos se demostraron buenos resultados con respecto a la terapia con los fármacos análogos del GABA. Por esta razón, el hecho de prevenir la sensibilización central sería una de las finalidades para médicos veterinarios que tratan constantemente con patologías que cursan con dolor crónico-neuropático. Sobre todo, porque los cambios que provoca este signo sobre los neurotransmisores inhibitorios, como la disminución de la actividad serotoninérgica, da como resultado varias alteraciones comportamentales, entre ellas se encuentran conductas agresivas con un mayor grado de impulsividad. Aquello se evidencia en un artículo de revisión realizado por Grubb (2010), en donde se describen casos clínicos de pacientes con distintos procesos oncológicos, mismos que provocan episodios dolorosos y consecuentes alteraciones en la conducta. Al ser tratados con gabapentinoides, los pacientes descritos en el estudio demostraron una notable mejoría en cuanto al alivio del dolor y los beneficios de los productos como psicofármacos.

## **CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **5.1. CONCLUSIONES**

- En los casos clínicos de los pacientes caninos con tumoraciones, Caruso y Candy, el manejo del dolor a nivel neuropático con Gabapentina y Pregabalina, genera un alivio gracias a sus efectos analgésicos, y por tal razón, mejoraron de manera significativa la calidad de vida de ambos pacientes.
- Los gabapentinoides son agentes farmacológicos ideales para el control de las alteraciones conductuales, como la agresividad y la ansiedad, que se encuentran ligadas al dolor crónico por procesos de compresión nerviosa.

### **5.2. RECOMENDACIONES**

- Se sugiere realizar un estudio experimental, usando fármacos análogos del GABA, con un mayor número de pacientes oncológicos que presenten sintomatología referente al dolor crónico-neuropático, y alteraciones conductuales.
- Es recomendable realizar un estudio piloto sobre el ajuste de dosis de gabapentinoides, estabilizando a pacientes caninos con dosis altas, y posteriormente bajarlas. Con el fin de utilizar de una manera más segura dichos analgésicos en caninos con distintas tumoraciones, mismas que lleguen a generar dolor neuropático.
- Es sugerente realizar un proyecto experimental, en el cual se lleva a cabo una evaluación de los signos sensoriales de pacientes oncológicos con evidente dolor crónico, durante el tratamiento con gabapentinoides. La estimación del dolor persistente, a través de la medición con diferentes escalas descriptivas, comprobaría los beneficios de aquellos analgésicos.

## REFERENCIAS

- Adrian, D., Papich, M. G., Baynes, R., Stafford, E., y Lascelles, B. D. X. (2018). The pharmacokinetics of gabapentin in cats, (July), 1996–2002. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/jvim.15313>.
- Amat, M., Camps, T., Le Brech, S., y Tejedor, S. (2016). *MANUAL PRÁCTICO DE ETOLOGÍA CLÍNICA EN EL PERRO*. Barcelona-España: Multimédica Ediciones Veterinaria.
- Beaver, BV. (2009). Introduction to canine behavior. EN: BV Beaver (Ed) Canine Behavior Insights and Answers. (2nd ed.). St Louis. USA: Saunders Elsevier. 1: 1-47.
- Belshaw, Z., y Yeates, J. (2018). Assessment of quality of life and chronic pain in dogs. *The Veterinary Journal*.
- Bergman, P. J. (2018). *Veterinary Oncology Immunotherapies*, 48, 5616.
- Bujak, J. K., Pingwara, R., Nelson, M. H., y Majchrzak, K. (2018). Adoptive cell transfer : new perspective treatment in veterinary oncology. *Acta Veterinaria Scandinavica*, págs. 1–13. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s13028-018-0414-4>.
- Care. (2013). CARE Checklist. Recuperado el 16 de Mayo de 2019, de: <http://www.care-statement.org/resources/checklist>.
- Chang, C. C., Tsai, M. H., Liao, J. W., Chan, J. P. W., Wong, M. L., y Chang, S. C. (2009). Evaluation of hormone receptor expression for use in predicting survival of female dogs with malignant mammary gland tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 235(4), págs. 391-396.
- Charlton, E. (1995). Ethical guidelines for pain research in humans. Committee on Ethical Issues of the International Association for the Study of Pain. *Pain*, 63(3), págs. 277-278.

- Clave, P. (2010). Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto, 25(2), págs. 116–131.
- Crociolli, G. C., Cassu, R. N., Barbero, R. C., Rocha, T. L. A., Gomes, D. R., y Nicácio, G. M. (2015). Gabapentin as an adjuvant for postoperative pain management in dogs undergoing mastectomy. Recuperado de: <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0602>.
- Escoda, L. (2018). Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib. 33(1), págs. 28–34.
- Fan, T. M. (2014). Pain management in veterinary patients with cancer. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 44(5), págs. 989-1001.
- Garcia, G., Brazis, P., Majo, N., Ferrer, L., de Mora, F., y Puigdemont, A. (1998). Comparative morphofunctional study of dispersed mature canine cutaneous mast cells and BR cells, a poorly differentiated mast cell line from a dog subcutaneous mastocytoma. *Veterinary immunology and immunopathology*, 62(4), págs. 323-337.
- Gouveia, D. N., Guimarães, A. G., da Rocha Santos, W. B., y Quintans-Júnior, L. J. (2019). Natural products as a perspective for cancer pain management: A systematic review. *Phytomedicine*.
- Grading of soft tissue sarcomas in dogs. (2015). *Advances in Small Animal Medicine and Surgery*, 28(5), págs. 7–8. Recuperado de: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.asams.2015.04.007>.
- Greene, S. A. (2010). Chronic pain: pathophysiology and treatment implications. *Topics in companion animal medicine*, 25(1), págs. 5-9.
- Grubb, T. (2010). Chronic neuropathic pain in veterinary patients. *Topics in companion animal medicine*, 25(1), págs. 45-52.
- Id, B. P. M., Lorimier, L. De, Moreau, M., Beauchamp, G., Blair, J., Lussier, B., Id, E. T. (2018). Pain characterization and response to palliative care in dogs

- with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: An open label clinical trial, págs. 1–17.
- IGUCHI, A., OOSHIDA, J., MITSUI, I., UCHIDA, N., KOBAYASHI, S., YAMASAKI, M., y SATOU, R. (2019). Suspected eccrine adenocarcinoma on footpad of the right hindlimb in a dog. *Journal of Veterinary Medical Science*, 81(6), págs. 821-823.
- Jolival, C. G., Frizzi, K. E., Marquez, A., Ochoa, J., y Calcutt, N. A. (2017). PHENOTYPING PERIPHERAL NEUROPATHY IN MOUSE MODELS, 6(3), págs. 223–255. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/cpmo.11.PHENOTYPING>.
- K. White, M. Targett, J. Harris. (2018). Gainfully employing descending controls in acute and chronic pain management. *The Veterinary Journal*, Volume 237, págs. 16-25.
- Kinsey, C. S. G., Morgantown, P. O. B., Crowe, M. S., Wilson, C. D., Leishman, E., Prather, P. L., ... Kinsey, S. G. (2017). The monoacylglycerol lipase inhibitor KML29 with gabapentin synergistically produces analgesia in mice. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/bph.14055>.
- Lascelles, B. D. X., Brown, D. C., Conzemius, M. G., Gill, M., Oshinsky, M. L., y Sharkey, M. (2019). Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017. *The Veterinary Journal*.
- Loeffler, A., y Lloyd, D. H. (2018). What has changed in canine pyoderma? A narrative review. *The Veterinary Journal*, 235, págs. 73-82.
- Monteiro, B. P., de Lorimier, L. P., Moreau, M., Beauchamp, G., Blair, J., Lussier, B., y Troncy, E. (2018). Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: An open label clinical trial. *PloS one*, 13(12).
- Moore, S. A., Mary, R., y Packer, A. (2016). *Managing Neuropathic Pain in*

*Dogs*. 3(February), págs. 1–8. Recuperado de: <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00012>.

Morey, C., y Amat Grau, M. (2013). *Cambios de comportamiento asociados al dolor en animales de compañía*. Navarra-España: Servet editorial.

Nardoni, S., Mugnaini, L., Papini, R., Fiaschi, M., y Mancianti, F. (2013). Canine and feline dermatophytosis due to *Microsporum gypseum*: a retrospective study of clinical data and therapy outcome with griseofulvin. *Journal de mycologie medicale*, 23(3), págs. 164-167.

Noronha, G., Monteiro, J. E. H., Costa, R. C., Vasconcelos, R. O., y Costa, M. T. (2018). Osteosarcoma periosteal en perro-Informe de caso. *Revista MVZ Córdoba*, 6878-6887.

Obata, H. (2017). Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. Recuperado de: <https://doi.org/10.3390/ijms18112483>.

Otero, P. (2012). Protocolos anestésicos y manejo del dolor en pequeños animales. *Reporte de casos. 1ra Edición*. Buenos Aires-Argentina: Inter-Médica.

Otero, P. E. (2004). *Dolor: evaluación y tratamiento en pequeños animales*. Inter-médica.

Peck, C. (2018). The adverse effect profile of gabapentin in dogs.

Rahman, W. y Dickenson, A. (2013). Voltage gated sodium and calcium channel blockers for the treatment of chronic inflammatory pain. *Neuroscience Letters*, 557, págs. 19-26.

Romairone, A. y Cartagena, J. C. C. (2014). *Atlas de tumores: oncología en la clínica diaria*. Grupo Asís Biomédica.

Rosati, M., Goedde, T., Steffen, F., Gandini, G., De Risio, L., Reese, S., y Matiassek, K. (2012). Developmental changes in voltage-gated calcium

- channel  $\alpha 2\delta$ -subunit expression in the canine dorsal root ganglion. *Developmental neuroscience*, 34(5), págs. 440-448.
- Rutherford, L., Wessmann, A., Rusbridge, C., McGonnell, I. M., Abeyesinghe, S., Burn, C., y Volk, H. A. (2012). Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia. *The Veterinary Journal*, 194(3), págs. 294-298.
- Sanae, P., Lopes, S., Carolina, A., Campos, P., Fonoff, E. T., Roberto, L., ... Pagano, R. L. (2019). Motor cortex and pain control: exploring the descending relay analgesic pathways and spinal nociceptive neurons in healthy conscious rats. *Behavioral and Brain Functions*, págs. 1–13. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12993-019-0156-0>.
- Sanchis-Mora, S., Chang, Y. M., Abeyesinghe, S. M., Fisher, A., Upton, N., Volk, H. A., y Pelligand, L. (2019). Pregabalin for the treatment of syringomyelia-associated neuropathic pain in dogs: A randomised, placebo-controlled, double-masked clinical trial. *The Veterinary Journal*, 250, págs. 55-62.
- Seker, E., y Dogan, N. (2011). Isolation of dermatophytes from dogs and cats with suspected dermatophytosis in Western Turkey. *Preventive veterinary medicine*, 98(1), págs. 46-51.
- Sherman B, Papich MG. (2003). Pharmacologic management in veterinary behavioral medicine. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*, págs. 365-404.
- Siwak, C. T., Gruet, P., Woehrlé, F., Muggenburg, B. A., Murphey, H. L., y Milgram, N. W. (2000). Comparison of the effects of adrafinil, propentofylline, and nicergoline on behavior in aged dogs. *American journal of veterinary research*, 61(11), págs. 1410-1414.
- Stephen, J., y Vail, M. (2007). *Pequeños Animales de Oncología Clínica*. San Luis: Saunders Elsevier.

- Trbolova, A., Ghaffari, M. S., y Capik, I. (2017). *Effects of premedication with oral gabapentin on intraocular pressure changes following tracheal intubation in clinically normal dogs*, págs. 13–16. Recuperado de: <https://doi.org/10.1186/s12917-017-1206-1>.
- Tumielewicz, K. L., Hudak, D., Kim, J., Hunley, D. W., y Murphy, L. A. (2019). Invited Review Review of oncological emergencies in small animal patients, págs. 1–26. Recuperado de: <https://doi.org/10.1002/vms3.164>.
- Urrútia, G., y Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina clínica*, 135(11), págs. 507-511.
- Willmann, M., Vail, D. M., Hadzijusufovic, E., Bauer, K., Hermine, O., Peter, B., ... Valent, P. (2019). Comparative oncology: The paradigmatic example of canine and human mast cell neoplasms, (August 2018), págs. 1–10. Recuperado de: <https://doi.org/10.1111/vco.12440>.
- Zang, G., Fang, L., Chen, L., y Wang, C. (2018). Ameliorative effect of nicergoline on cognitive function through the PI3K/AKT signaling pathway in mouse models of Alzheimer's disease. *Molecular medicine reports*, 17(5), págs. 7293-7300.



## **ANEXOS**

# ANEXO 1. EXAMEN CITOLÓGICO DE LA MUESTRA TISULAR OBTENIDA DEL PACIENTE CARUSO

DATOS DEL PACIENTE	
NOMBRE:	KARUSO
RAZA:	POODLE
GENERO:	MACHO
ESPECIE:	CANIÑA
EDAD:	13 AÑOS
NHC:	76464

DATOS DEL PROPIETARIO	
NOMBRE:	BEATRIZ MALDONADO
SECTOR:	23 DE JUNIO
TELEFONO:	2492162

**CITOLOGIA DE MASA**

**EXAMEN MACROSCÓPICO:**  
Se extraen 8 muestras de masa de tamaño 4x8cm ubicados a la altura del maxilar superior que compromete paladar superior. La técnica realizada por PAF. Estas muestras son teñidas con tinción diff quick.

**EXAMEN MICROSCÓPICO:**  
Presente células epiteliales dispuestas en grupo con marcado pleomorfismo y vacuolización. Así mismo con criterios generales de pleomorfismo en pocas células y en otras anisocitosis. Anisocariosis como criterio nuclear. Moderada multinucleación (binuclear) y en pocas células anisonucleolisis.

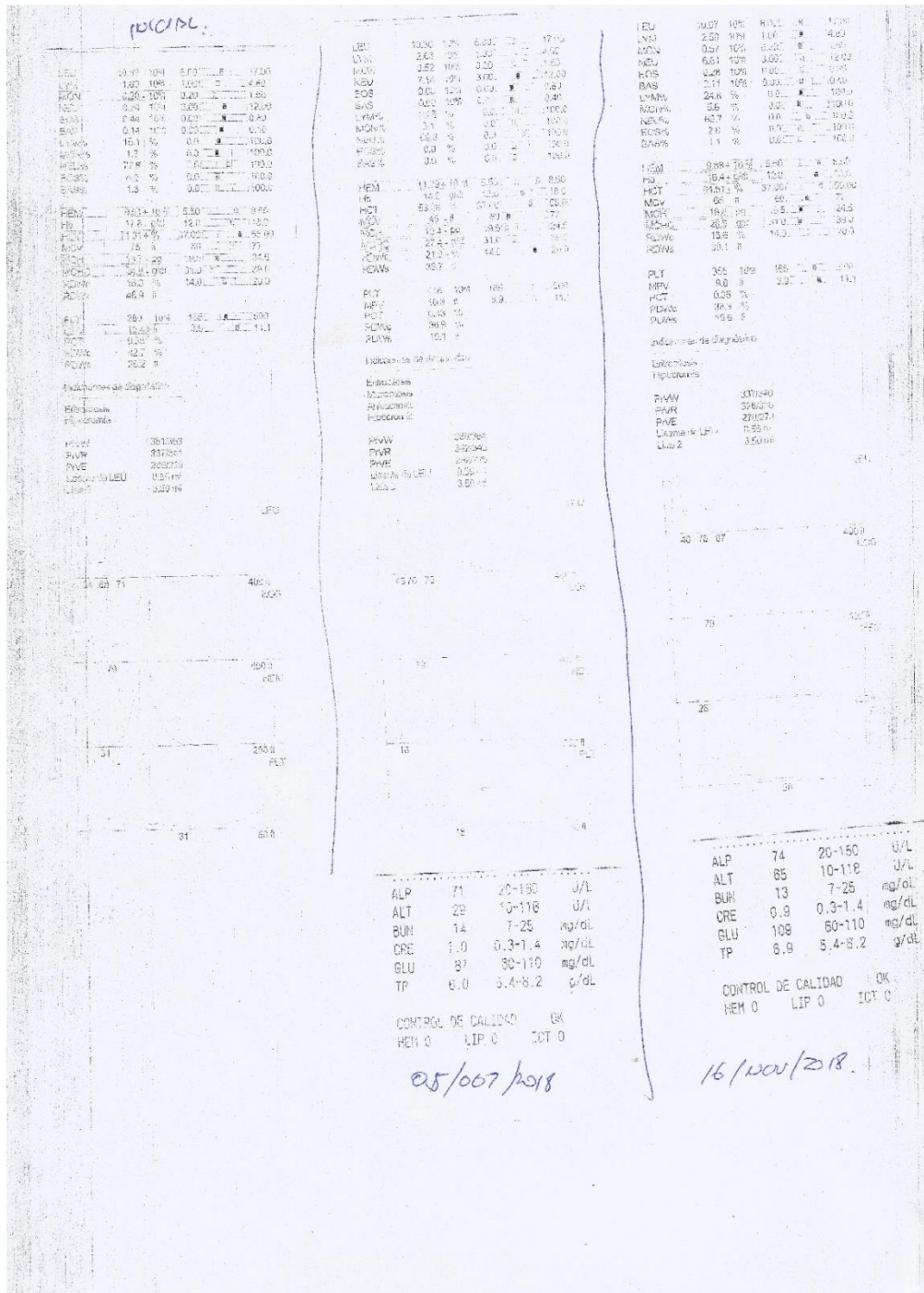
**RECOMENDACIÓN:**  
Manejo del dolor e inflamación.

**DIAGNOSTICO FINAL:**  
Tumor epitelial maligno de criterio moderado que sugiere adenocarcinoma (carcinoma).

MEDICO TRATANTE DR. EMILIANO TEPU	PROSECTOR DR. EMILIANO TEPU
--------------------------------------	--------------------------------

# ANEXO 2. PRUEBAS DE LABORATORIO REALIZADAS AL PACIENTE CARUSO



## ANEXO 3. INFORME ETOLÓGICO DE LA PACIENTE CANDY

### INFORME MEDICO

**NOMBRE** : CANDY  
**HISTORIA CLÍNICA** : 00927  
**FECHA DE CONSULTA**: 04 de septiembre de 2016.  
**ESPECIE** : CANINA.  
**RAZA** : PITBULL.  
**EDAD** : 15 AÑOS ( A FECHA DE CONSULTA).  
**SEXO** : HEMBRA (ENTERA).

#### MOTIVO DE CONCLTA:

- Evaluación Clínico-Etológica, post Ataque con mordida a persona.

Un examen Clínico-Etológico, pretende identificar el origen o la causa del problema de comportamiento manifestado por el paciente. El cual puede tener origen orgánico, ambiental aprendido.

#### ANAMNESIS:

Paciente con antecedente de ataque; Blanco: Mujer, de edad adulta. Contexto: Sin causa aparente (No se especifican más datos del ataque). Lugar: Frente al domicilio del perro. Mordida localizada en la región de la pantorrilla, no se conocen datos relacionados a la profundidad de la mordida ni a la severidad del ataque. Anteriormente no había presentado signos de agresividad, ni episodio de ataques de ningún tipo hacia seres humanos. No así con los de su misma especie. No se tienen datos de referencia de los padres.

#### EXAMEN FÍSICO:

<b>FC:</b> 88 lpm.	<b>Pulso:</b> Fuerte concordante.	<b>Mucosas:</b> Rosadas.
<b>FR:</b> Jadeo.	<b>TRLLC:</b> 2 seg	<b>Conjuntiva:</b> Rosada.
<b>RPC:</b> 2seg.	<b>RT:</b> Ausente.	<b>T°:</b> 38,8 °C.

Desde la entrada a la clínica, la paciente presenta una actitud nerviosa-defensiva no agresiva, asegurando una posición adaptativa a un nuevo medio, acompañado de un comportamiento tímido exploratorio.

Durante el examen físico, se obtuvieron otros datos clínicos y se evidenciaron algunas enfermedades como: Lesiones ulcerativas en la región abdominal, tumoraciones de color rojiza, Otits bilateral, pelaje seco acompañado de descamación.

#### EXAMENES DE LABORATORIO:

##### Hemograma: (Alteraciones)

- **HCT (Hematocrito):** 8,79 (5.50 – 8.50) Eritrocitosis.
- **HB ( Hemoglobina):** 18,4 g/dL (12.0 – 18.0)

## ANEXO 4. INFORME ETOLÓGICO (CONTINUACIÓN) DE LA PACIENTE CANDY

- Control a los 2 meses.
- **Afección Hepática.** (Tratamiento medicamentoso y dietético.)  
Control al los 2 meses.

### ( PENDIENTE) EVALUACIÓN Y RESULTADOS ONCOLÓGICOS

#### 2. PAUTAS AMBIENTALES

##### MANEJO DE ENTORNO Y MEDIO AMBIENTE.

- **Implementar el programa de “nada en la vida es gratis”.** Le permite a Candy predecir el resultado de las interacciones. Esto es, nunca va a recibir una caricia, o un premio o comida si no ha hecho algo antes, por ejemplo responder al llamado, a la orden sentada, a dar la pata, etc. Es por eso que vamos a comenzar a enseñarle algunas de estas órdenes a y reforzar las que ya sabe.
- **Rutina** Mantener rutinas ayuda a Candy a dividir su día en etapas, aprende lo que va a ocurrir en cada momento. Se pueden establecer momentos de juego, además de los paseos, momentos de peinado, etc. La rutina no debe romperse.
- **Aumentar el ejercicio.** Durante el ejercicio se liberan endorfinas y está comprobado que los perros que realizan ejercicios regularmente tienen menos problemas de comportamiento. Además de salir a caminar podemos agregar ejercicios dentro de la casa, en el patio o en la parte de adelante.
- **Enriquecimiento ambiental.** Una de las maneras de lograr esto es rotando los juguetes, ofreciéndole diferentes tipos, formas, colores. Esconder los que no usa y dárselos después de unos días. Otra forma de enriquecer el ambiente es escondiendo trocitos de comida en algunos lugares de para que durante el tiempo que pasa sola se puedan mantener ocupada, esto le estimula el olfato y la mantiene ocupada.

#### 3. PAUTAS BÁSICAS.

Practicar PAUTAS DE OBEDIENCIA BÁSICA. Llamado, Sentada, acostada, quieta. La obediencia, mejora la interacción con las personas y la perra aprende a hacer algo que deseamos, porque sabe que tendrá resultado positivo (un premio, una caricia o un MUY BIEN!!).

#### TÉCNICAS DE MODIFICACIÓN DE CONDUCTA.

\*Debemos iniciar con la primera fase del tratamiento para continuar con la modificación de conducta.

#### OBSERVACIONES COMPLEMENTARIAS:

**ANEXO 5. INGRESO A LA CLÍNICA PACIENTE CARUSO**



**ANEXO 6. ADENOCARCINOMA A NIVEL NASAL PACIENTE CARUSO**



**ANEXO 7. PROCESO ULCERATIVO EN MIEMBRO POSTERIOR IZQUIERDO  
PACIENTE CANDY**



**ANEXO 8. ÚLCERAS EN REGIÓN ABDOMINAL PACIENTE CANDY**



## ANEXO 9. LEVANTAMIENTO DE REGISTROS INCLUIDOS EN LA METODOLOGÍA PRISMA

	Autor (es)	Año de Publicación	Título	Palabras Clave					
				Dolor Crónico	Dolor Neuropático	Neoplasias	Cambios de conducta	Pregabalina	Gabapentina
1	Lascelles BDx, Brown DC, Cozemius MG, Gill M, Oshinsky ML, Sharkey M.	2019	Measurement of chronic pain in companion animals: Discussions from the Pain in Animals Workshop (PAW) 2017.	X	X	X	-	-	-
2	Greene SA	2010	Chronic pain: pathophysiology and treatment implications.	X	X	X	-	-	X
3	Monteiro B, Lorimier LP, Moreau M, Beauchamp G, Blair J, Lussier B, Pelletier JP, Troncy E.	2018	Pain characterization and response to palliative care in dogs with naturally-occurring appendicular osteosarcoma: An open label clinical trial.	X	X	X	-	-	X
4	Peck Charlie.	2017	The adverse effect profile of gabapentin in dogs A retrospective questionnaire study.	X	X	X	-	X	X
5	Rosati M, Goedde T, Steffen F, Gandini G, De Risio L, Reese S, Matissek K.	2012	Developmental Changes in Voltage-Gated Calcium Channel $\alpha 2\delta$ -Subunit Expression in the Canine Dorsal Root Ganglion.	X	X	-	-	X	X
6	Grubb T.	2010	Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients.	X	X	X	X	X	X
7	Timothy M.	2014	Pain Management in Veterinary Patients with Cancer.	X	X	X	X	-	X
8	Rutherford L, Wessmann A, Rusbridge C, McGonnell IM, Abeyesinghe S, Burn C, Volk HA.	2012	Questionnaire-based behaviour analysis of Cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain due to Chiari-like malformation and syringomyelia.	X	X	-	X	X	X
9	Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G, Kadrik J, Petty M, Robertson SA, Simpson W.	2015	2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats.	X	X	X	X	-	X



