



INFOMERIAL

Eficacia clínica del ketoprofeno en el tratamiento del dolor post-quirúrgico en caninos

AUTORES

Otero Pablo¹ MV; Bonafine Ricardo² MV;
Guerrero Jorge³ MV; Hallu Rubén⁴ MV

INFORMACIÓN TÉCNICA PARA EL MÉDICO VETERINARIO

ABRIL 04

RESUMEN

El ketoprofeno es un potente inhibidor no selectivo de las isoenzimas COX con un excelente efecto analgésico. El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia clínica de esta droga en el tratamiento del dolor, luego de una dosis única intravenosa. Cincuenta y siete caninos de diferentes sexos, razas, pesos y edades fueron sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos e incluidos en este estudio. Todos los pacientes recibieron ketoprofeno por vía endovenosa al finalizar la cirugía. La población fue dividida en dos grupos. El primer grupo (n=21) recibió ketoprofeno a razón de 2 mg/kg i.v (KET2).

El segundo grupo (n=36) recibió ketoprofeno a razón de 0,25 mg/kg i.v (KET025). Se detectaron 13 (61%) y 24 (66%) pacientes en el grupo KET2 y KET025 respectivamente con signos de dolor al final de la cirugía, antes de la administración del ketoprofeno. Se registró una disminución de los signos de dolor presentes en todos los pacientes medicados con ketoprofeno tanto a 2mg/kg como a 0,25 mg/kg, al cabo de los 2 ± 3 minutos post administración.

La analgesia fue satisfactoria (sin signos de dolor evidente) en 11 (85%) y 21 (87.5%) pacientes de los grupos KET2 y KET025 respectivamente. Solo 2 y 3 pacientes de los grupos KET2 y KET025 respectivamente, conservaron signos de dolor luego de los primeros diez minutos de administrado el ketoprofeno. Concluimos que el ketoprofeno es una droga de excelente eficacia analgésica, cuando se administra a 0,25 mg/kg por vía i.v, con un corto período de latencia. Estas características la convierten en una opción para el tratamiento del dolor postoperatorio, siempre y cuando el paciente halla tenido un correcto aporte analgésico durante la cirugía.

Introducción

El tratamiento del dolor en el postoperatorio inmediato se impone como una necesidad de la práctica diaria. Este debe ser incorporado

¹ Jefe de Trabajos Prácticos. Area Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA. Argentina.

E-mail: potero@fvvet.uba.ar

¹ Ayudante de Primera. Area Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA. Argentina.

¹ Jefe de Trabajos Prácticos. Area Cirugía y Anestesiología. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA. Argentina

¹ Profesor Titular Regular. Area Farmacología. Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA. Argentina.

Director del Hospital Escuela de Facultad de Ciencias Veterinarias. UBA. Argentina.





como un procedimiento de rutina sin importar la envergadura de la cirugía realizada

El estímulo quirúrgico produce la liberación en el sitio injuriado de sustancias algésicas dentro de las cuales las prostaglandinas cumplen un rol preponderante activando y sensibilizando las vías aferentes sensitivas, mediante la estimulación de nociceptores periféricos. La eficacia analgésica de las drogas que inhiben la producción de estos autacóides ha sido probada en numerosos trabajos científicos desde hace ya muchos años.

El ketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) derivado del ácido propiónico. Las drogas de este grupo disminuyen la biosíntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX). Esta enzima existe en dos isoformas diferentes (COX-₁ y COX-₂) y los AINEs difieren en la capacidad de inhibir una u otra isoenzima. El ketoprofeno es un potente inhibidor no selectivo de las isoenzimas COX con efecto analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Numerosos reportes implican al ketoprofeno en un mecanismo analgésico a nivel del sistema nervioso central, el cual potenciaría su eficacia en el tratamiento del dolor.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la eficacia clínica del ketoprofeno en el tratamiento del dolor postoperatorio, luego de una dosis única intravenosa en caninos sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos.

Materiales y Métodos

Cincuenta y siete caninos de diferentes sexos, razas, pesos y edades, que fueron sometidos a diversos procedimientos quirúrgicos, han sido incluidos en este estudio. La distribución de los casos se muestra en la tabla I.

Todos los pacientes fueron anestesiados con un protocolo de anestesia balanceada. El depresor no selectivo del SNC fue elegido entre tres posibilidades, isoflurano, enflurano y sevoflurano.

Se monitoreo por cardioscopía en derivada DII la frecuencia y ritmo cardíaco. La frecuencia respiratoria y el volumen corriente se evaluaron mediante ventilometría.

Se registró la presión arterial media solo en pacientes con severo compromiso del estado general. La presión parcial de CO₂ en al aire espirado al final de la espiración, (end-tidal, ETCO₂) fue registrada por capnografía. La saturación de oxígeno arterial se controló mediante oximetría de pulso. La producción de orina se monitoreo mediante sondeo vesical. Éste se realizó luego de la inducción anestésica. Los pacientes recibieron soluciones parenterales por infusión intravenosa continua a razón de 10 ml/kg/hr durante el mantenimiento. La solución elegida fue Ringer Lactato.

El efecto analgésico intra-operatorio estuvo a cargo de los anestésicos generales y solo cuando fue necesario se suplementó con fentanilo (5 a 15 µg/kg i.v.). la analgesia se consideró insuficiente toda vez que se registró una alteración significativa de los parámetros monitoreados.

La presencia de dolor al final de la cirugía estuvo a cargo de un mismo observador, para evitar errores de ponderación. Según las manifestaciones presentes los pacientes se dividieron en dos grupos, con y sin signos de dolor aparente. Los parámetros tenidos en cuenta para clasificarlos fueron: presencia de vocalización, no atribuible a la fase de excitación involuntaria del SNC, actitud y facies de dolor: nistagmo, salivación, lamido de la zona intervenida, agresividad y resistencia a las maniobras así como también alteraciones cardio-circulatorias y respiratorias, por encima de las que se registran durante la superficialización anestésica (más de un 25% de los valores registrados antes de la intervención).

Todos los pacientes recibieron ketoprofeno por vía endovenosa al finalizar la cirugía y luego de la extubación. En todos los casos esta última se realizó a los 6 ± 4 minutos de suspendido el suministro del anestésico.

La población fue dividida en dos grupos. El primer grupo (n=21) recibió ketoprofeno a razón de 2 mg/kg i.v (KET2). El segundo grupo (n=36) recibió ketoprofeno a razón de 0,25 mg/kg i.v (KET025).





Fueron excluidos del estudio los pacientes en los que se registraron hipotensiones severas o sangrado excesivo durante la cirugía. Estos individuos no recibieron AINEs en el postoperatorio.

Todos los pacientes fueron vigilados en la sala de recuperación entre 30 y 120 minutos. La vigilancia consistió en el cuidado de los signos vitales, la detección de efectos colaterales atribuibles a la técnica anestésica empleada y la ponderación del tratamiento analgésico empleado en el postoperatorio.

Resultados

Durante el procedimiento quirúrgico no se observaron diferencias significativas en las variables estudiadas como respuesta a la manipulación, aún cuando ésta fue intensa como por ejemplo la ligadura del pedículo ovárico o el pasaje de un clavo a través de la cortical del hueso, en ninguno de los grupos.

La filtración glomerular se mantuvo por encima de 0,5 ml/kg/hr en todos los pacientes que recibieron el tratamiento. Dos pacientes (9.5%) del grupo KET2, ambos sometidos a cirugía abdominal, mostraron trastornos renales (oliguria) durante las primeras 24 hr del postoperatorio.

Se detectaron 13 (61%) y 24 (66%) pacientes en el grupo KET2 y KET025 respectivamente con signos de dolor al final de la cirugía, al expirar el efecto de los anestésicos generales y antes de la administración del ketoprofeno (Figura 1). Se recuerda que tanto los anestésicos generales utilizados como el fentanilo carecen de efectos analgésicos residuales.

Se registro una disminución de los signos de dolor presentes en todos los pacientes medicados con ketoprofeno tanto a 2mg/kg como a 0,25 mg/kg, al cabo de los 2 ± 3 minutos post administración. La analgesia fue satisfactoria (sin signos de dolor evidente) en 11 (85%) y 21 (87.5%) pacientes de los grupos KET2 y KET025 respectivamente (Figura 2). Solo 2 y 3 pacientes de los grupos KET2 y KET025 respectivamente, conservaron signos de dolor luego de los primeros diez minutos de administrado el ketoprofeno. En éstos la analgesia fue reforzada con dosis de rescate a base de derivados

opiáceos, butorfanol o anestésicos locales. En este último caso se utilizó ropivacaína al 0,2%.

Se registraron vómitos en 3 y 4 pacientes de los grupos KET2 y KET025 respectivamente, dentro de las primeras 3 horas del postoperatorio. Es importante destacar que los pacientes vomitadores no habían recibido tranquilizantes mayores en la premedicación y que respondieron satisfactoriamente al tratamiento con metoclopramida.

La estación y el deambular se recuperaron, siempre y cuando los pacientes no hubieran recibido combinaciones con marcada acción sedante, dentro de los 120 minutos de terminada la anestesia en ambos grupos.

Todos los pacientes recuperaron la capacidad de deambular, alimentarse y orinar por sus propios medios dentro de las primeras 24 horas de concluida la cirugía. Ningún paciente demoró más de 48 horas en defecar.

Discusión

Nuestro estudio demuestra que el ketoprofeno es efectivo para el tratamiento del dolor postoperatorio tanto a 2 mg/kg como a 0,25 mg/kg, siempre por vía intravenosa.

El ketoprofeno ha sido reportado como una opción en el tratamiento del dolor agudo tanto en caninos como en felinos. Son también numerosos los reportes que demuestran una acción sinérgica entre esta droga y los derivados del opio, tanto agonistas puros (morfina, fentanilo) como agonistas-antagonistas (buprenorfina, butorfanol).

Si bien la presencia de efectos colaterales es poco frecuente, con el uso de la dosis de 2 mg/kg se registraron trastornos en la filtración renal y con 0,25 mg/kg se mantuvo el efecto analgésico pero sin la presentación de efectos secundarios. Es cierto que la casuística del presente trabajo es baja para afirmar que fue el tratamiento con el ketoprofeno el responsable del trastorno. La mayoría de trabajos sugieren, al discutir sobre este punto, que estos efectos secundarios están más asociados al desarrollo del evento quirúrgico que al uso de los AINEs¹. Sobre todo por que el resto de las drogas utilizadas pueden también





traer aparejado, como efecto colateral a la hipotensión, trastornos renales de igual magnitud.

Es sabido que los AINEs disminuyen la síntesis de prostaglandinas y que a nivel de la autoregulación del flujo renal, estas contribuyen significativamente. Ante la disminución de estos prostanoídeos la capacidad del riñón para evitar la hipoperfusión y consecuente hipoxia es menor. Se debe tener en cuenta que los desequilibrios hemodinámicos pueden ser evitados conservando el correcto balance hídrico del paciente y evitando hipotensiones severas.

Los AINES también disminuyen la agregación plaquetaria y aumentan el sangrado perioperatorio. En nuestro trabajo no se observó en ninguna de las dos dosis probadas un aumento significativo, desde el punto de vista clínico, del sangrado postoperatorio.

Los trastornos gastrointestinales (gastritis, úlceras y sangrado) son otros de los efectos colaterales de este grupo de drogas, pero estos solo se presentan luego de tratamientos prolongados. La aparición de vómitos, en algunos de los pacientes estudiados, se interpreta como consecuencia de las drogas utilizadas en el protocolo anestésico y/o las maniobras realizadas durante la cirugía.

Si bien el principal mecanismo de acción del ketoprofeno es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas a nivel periférico, se postula que el rápido comienzo de la acción analgésica es debido al mecanismo central del fármaco (inhibición de la COX en el sistema nervioso central). El corto período de latencia observado en nuestras experiencias podría ser explicado por lo antedicho.

La excelente recuperación de los pacientes, la supresión de los signos evidentes de dolor luego de la administración de la droga, el corto período de internación, así como también la rápida recuperación de las funciones fisiológicas (alimentación, defecación, micción) respaldan la metodología de implementar un tratamiento analgésico en el postoperatorio inmediato de manera de evitar que el dolor se presente sensibilizando al organismo y haciéndolo más resistente a la terapia

La mayor parte de los reportes, así como las especificaciones del fabricante, sugieren el uso de una dosis de 2 mg/kg para el tratamiento del dolor perioperatorio. Consideramos como mejor alternativa, dentro del estricto marco de nuestra experiencia, una dosis menor. Sustentamos nuestra sugerencia en el hecho de que a 0,25 mg/kg no se observaron trastornos renales y se conservó el efecto analgésico. Por otro lado la eficacia analgésica del AINE estudiado a solo una octava parte de la dosis sugerida podría explicarse en que el ketoprofeno presenta la característica estructural de poseer un carbono asimétrico o quiral, lo cual le permite existir bajo la forma de dos enantiómeros R y S. Dichos isómeros presentan una característica metabólica interesante, conocida como mecanismo de inversión quiral. Este proceso permite la transformación selectiva y unidireccional del enantiómero R (inactivo) a S (activo), siendo el canino una de las especies que mejor realiza este proceso. De esta manera y merced al citado mecanismo la activación de las formas R, presentes en el preparado comercial, aumentaría la biodisponibilidad de la forma activa (S) y por lo tanto la eficacia del tratamiento.

Es muy importante destacar que en todos los casos el protocolo anestésico priorizó la analgesia, como quedo demostrado en la no alteración de los parámetros monitoriados durante la cirugía. Esto redundo en lo que se ha dado en llamar analgesia preventiva (pre-emptive analgesia) la cual evita la sensibilización central, facilitando el tratamiento del dolor a posteriori.

Si bien no fue motivo de este estudio probar la droga luego de la implementación de protocolos deficientes en analgesia, sabemos que el despertar en estos individuos es doloroso, convulsionado y prolongado. También abundan signos de descompensación hemodinámica, alteraciones respiratorias e hipotermia. Estos pacientes suelen ser sumamente "resistentes" a los protocolos analgésico aún con drogas de gran eficacia como los morfínicos. Por eso enfatizamos el concepto de que es mas efectivo el





tratamiento del dolor, cuanto éste se instaura antes que la noxa.
 Por último recalcamos de que la analgesia del procedimiento se logra como resultado tanto de las drogas utilizados como de las maniobras realizadas. Un manejo imprudente y agresivo de los tejidos se traduce invariablemente en un postquirúrgico con dolor difícil de tratar.

Grupo	KET2	KET025
Ovariectomía	3 casos	5 casos
OVH (piómetra)	7 casos	10 casos
Exploratoria	1 casos	4 casos
Tumor mamario	6 casos	5 casos
Extracción dental	0 casos	3 casos
Osteosíntesis	1 caso	6 casos
Ruptura de lig. Cruzados	0 casos	2 casos
Biopsia de hueso	2 casos	1 caso

Tabla I: Distribución de casos por patología quirúrgica.

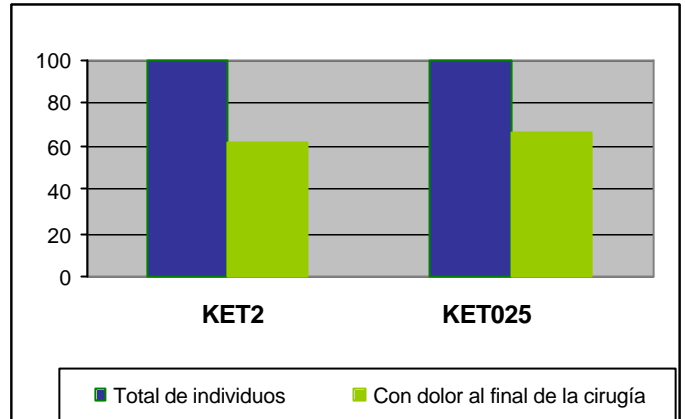


Figura 1: relación entre el total de individuos y la presencia de dolor al final de la cirugía.

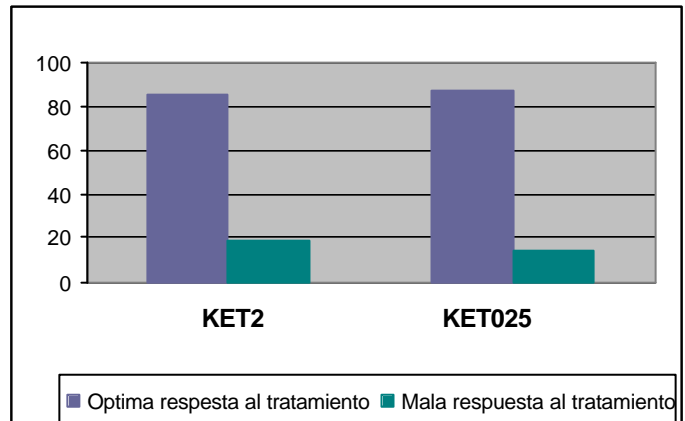


Figura 2: respuesta al tratamiento con ketoprofeno a 2 y 0,25 mg/kg i.v. posterior a la intervención quirúrgica

Conclusión

El ketoprofeno aporta una predecible y eficaz analgesia, cuando se administra a 0,25 mg/kg por vía i.v, con un corto período de latencia. Estas características la convierten en una opción para el tratamiento del dolor postoperatorio, siempre y cuando el paciente haya tenido un correcto aporte analgésico durante la cirugía.





Agradecimientos

Agradecemos a las autoridades del Laboratorio

Merial, Argentina, Servicio Técnico por el apoyo y la colaboración prestada.

Bibliografía

1.- **FLECKNELL, P; WATERMEN-PEARSON.** 2000. Pain management in animal.

2.- **LANDONI, M. F.; LEES, P.** (1999), Jornada de Manejo Farmacológico de la Inflamación en Animales Domésticos. Facultad de Ciencias Veterinarias Universidad de Buenos Aires.

3.- **MATTHEWS, N** Mayo 1999. The veterinary clinics of North America. Small Animal Practice. Clinical Anesthesia.

4.-**WILLER, JC. De BROUCHER, T. BRUSSEL, B. ROBY-BRAMI A, HARREWYN JM.** Central effect of ketoprofen in humans: electrofisiological evidence for a supraespenal mechanism in a double-blind and cross-over study. Pain 1989; 38:1-7.

5.-**PADDLEFORDR. R.** Manual of Small Animal Anesthesia in Cap. II, second edition, 1999. W. B. Saunders Company.

6.-**LUMB & JONES'**, Veterinary Anesthesia in chapter 8^a, by Williams & Wilkins, Waverly Company, third edition. 1996

7.-**JOHNSTON, S. A.; BUDSBERG, S. C.,** (1997) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice, 27(4): 841-862.

8.-**AUBRUN, F. LANGERON, O. HEITZ, D. CORIAT, P . RIOU, B.** 2000. Randomised,

placebo-controlled study of the posoperative analgesic effect of ketoprofen after spinal fusion surgeru. Acta Anesthesiol Escand. 44: 934-939

9.-**LEWIS, J.R.** 1967 Evaluation of new analgesics (butorphanol and nalbuphine). JAMA 243: 1465-1468.

10.-**MURRAY, D. M.; BRATER, C. D.,**(1993) Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Annual Rev. Pharmacology Toxicology , 32: 435-465.

11.-**MATHEWS, K.** Julio 2000. The veterinary clinics of North America. Small Animal Practice. Management of Pain.

12.-**LANDONI, M.F.; SORACI, A. L.; DELATOUR, P.; LEES, P.** (1997), Enantioselective behaviour of used drugs used in domestic animals: a review. Journal of Veterinary Pharmacology Therap., 20: 1-16.

13.-**CASTRO, E; SORACI, A.; FOGEL, F.; TAPIA, O.** (2000), Chiral Inversion of R (-) fenoprofen and ketoprofen enantiomers in cats. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 23:265-271

14.-**MURRAY, D. M.; BRATER, C. D.,**(1993) Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Annual Rev. Pharmacology Toxicology , 32: 435-465.

