

LA FLUNIXIN MEGLUMINA DISMINUYE LOS SIGNOS DE DOLOR PERI-OPERATORIO EN PERRAS SOMETIDAS A OVARIOHISTERECTOMÍA.

Flunixin Meglumine Decreases Perioperative Signs of Pain in Bitches Undergoing Ovariohysterectomy.

Maribel J. Bravo, Hermes Bravo y Nelson L. Daló

Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Decanato de Ciencias Veterinarias, Barquisimeto, Venezuela.

E-mail: maribelbravomata@gmail.com. Telf: 0058-251-2592618 y 2592422

RESUMEN

Existe un cúmulo de evidencias sobre la utilidad de administrar analgésicos antes de la cirugía (analgesia preventiva) en animales. El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de flunixin meglumina (FM) administrado antes de la cirugía sobre los signos de dolor peri-operatorio en perras sometidas a ovari-histerectomía (OVH). Se utilizó la escala de medición de dolor de la Universidad de Melbourne para medir los signos y grado de dolor. Se usaron dos grupos de animales, uno que conformaba el grupo experimental, el cual fue pretratado con FM antes de la cirugía y el grupo control o no tratado. El grupo experimental mostró valores de mediana menores que el grupo control durante el trans-operatorio y post-operatorio inmediato, lo que representa menor grado de dolor en los animales pretratados con FM. En la interpretación del valor total de la escala, se observó que los animales del grupo experimental presentaron dolor leve a moderado y los del grupo control, dolor leve a severo. En el grupo control, la frecuencia cardíaca aumentó significativamente durante el trans-operatorio ($116,87 \pm 29,61$ lat/min) y post-operatorio inmediato ($133,94 \pm 29,82$ lat/min) con respecto al pre-operatorio ($98,3 \pm 21,0$ lat/min); mientras que el grupo experimental no presentó aumentos de la frecuencia cardíaca. Estos resultados sugieren que el uso de FM como analgesia preventiva en OVH reduce el grado de dolor en perras y podría mejorar la analgesia durante el período peri-operatorio.

Palabras clave: Dolor, flunixin meglumina, analgesia preventiva.

ABSTRACT

There are a great number of evidences about the usefulness of analgesic drug administration before the surgery (preventive analgesia) in animals. The aim of this work was to determine the effect of flunixin meglumine (FM) administered before the surgery upon the perioperative signs of pain in bitches that underwent ovariohysterectomy (OVH). The signs and levels of pain were measured using the scale of the University of Melbourne. Two groups were used, the experimental group which was treated with FM and control group. The experimental group showed median values lower than the control group, which indicated less level of pain during the trans-operative period and immediately after surgery. According to total values of the scale, animals in experimental group showed light to moderate levels of pain, whereas light to severe pain levels were found in control. Also in control group, the heart frequency increased during the trans-operative period (116.87 ± 29.61 beat/min) and immediately after surgery (133.94 ± 29.82 beat/min), when they were compared with the pre-operative period (98.3 ± 21.0 beat/min); in contrast, animals in the experimental group did not show heart frequency increment. These results suggest that the use of FM in preventive analgesia during OVH reduces the level of pain in bitches and it may improve the analgesia during the perioperative period.

Key words: Pain, preventive analgesia, flunixin meglumine.

INTRODUCCIÓN

En estudios experimentales se ha observado que los estímulos nocivos conllevan a hiperexcitabilidad aguda a nivel de la médula espinal [1] por lo que es preferible prevenir el dolor

que tratarlo, cuando ya están establecidas estas consecuencias neurofisiológicas [2]. El bloqueo del estímulo nocivo antes de la incisión quirúrgica produce mejor analgesia trans-operatoria y post-operatoria, con menores requerimientos sucesivos de analgésicos [12].

La administración de analgésicos antes de los procedimientos quirúrgicos reduce la cantidad de anestésico necesario para producir y mantener el nivel de anestesia [4]. El mecanismo de acción de los analgésicos anti-inflamatorios no-esteroidales (AINES) se basa en la inhibición de las ciclooxigenasas bloqueando la formación de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos); los cuales, conjuntamente a la histamina, serotonina y bradicinina son las sustancias endógenas que sensibilizan las terminaciones dolorosas periféricas, participan en el mecanismo de la fiebre a nivel hipotalámico y son los mediadores químicos más destacados en la inflamación [5, 11]. Los AINES más novedosos como el carprofen y el ácido dihidroguaiarético son capaces de inhibir la síntesis de leucotrienos, teniendo un doble mecanismo de acción: vascular y celular [21].

Se ha postulado que estos fármacos inhiben el acoplamiento de estímulo y respuesta en las células más abundantes en la inflamación aguda: los neutrófilos. De ésta forma, inhiben su activación en respuesta a estímulos solubles (quimioatrayentes) o a complejos inmunológicos; además, estos anti-inflamatorios a escala periférica, bloquean la activación adrenérgica, estimulan la vía del óxido nítrico-GMPc a nivel periférico e inhiben las citocinas [5].

La flunixin meglumina (FM) es un analgésico de uso oral o parenteral de alta potencia analgésica, que puede ser utilizado como alternativa a los agentes opioides [7], con la ventaja de que no induce dependencia y se consigue sin las restricciones de los narcóticos. Se le ha usado con éxito en la terapéutica del choque séptico, porque inhibe las prostaglandinas y leucotrienos liberados por efecto de toxinas bacterianas y endotoxinas. Disminuye la acidosis láctica, reestablece presión sanguínea y atenúa el daño a los endotelios capilares [20]. En los caninos, es un potente inhibidor de la migración de polimorfonucleares *in vitro*. Esto sugiere que parte de la acción anti-inflamatoria de la FM puede ser atribuida a la inhibición del reclutamiento de polimorfonucleares [17]. En caninos, tiene una vida media de distribución de 0,55 horas y una vida media de eliminación de 3,7 horas. El efecto llega a su pico a las dos horas y puede durar de 12 a 36 horas [7].

Se han desarrollado escalas de valoración y reconocimiento del dolor animal para medir la eficacia de los analgésicos. La escala de medición de dolor de la Universidad de Melbourne se considera acertada y confiable para valorar el dolor en caninos [3]. La misma se basa en la medición de cambios fisiológicos y conductuales que son indicativos de dolor y puede ser útil en la actividad cotidiana del clínico para medir el dolor peri-operatorio, que incluye los periodos pre-, trans- y post-operatorio.

Los AINES se han utilizado tradicionalmente durante el periodo post-operatorio, pero poca información existe sobre su utilidad cuando se aplican en el periodo pre-operatorio. El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto de la administración pre-operatoria de FM sobre los signos de dolor peri-operatorio en perras sometidas a ovariectomía (OVH), utilizando la escala de medición de dolor de la Universidad de Melbourne.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se realizó en el Hospital Veterinario "Dr. Humberto Ramírez Daza" del Decanato de Ciencias Veterinarias de la Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Barquisimeto, Venezuela. Se utilizaron 20 perras mestizas, entre 1 a 6 años de edad con ovariectomía (OVH) programada. Se dividieron en dos grupos de 10 animales cada uno: grupo control y grupo experimental.

Previo a la cirugía se realizó examen clínico y de laboratorio para verificar el buen estado de salud de las pacientes. Las cirugías se realizaron bajo el siguiente protocolo de anestesia: premedicación con maleato de acepromacina (Promace®, Fort Dodge), 0,25 mg / Kg y anestesia con tiopental sódico (Nesdonal®, Laboratorio Palenzona) 17 mg / Kg, tanto para inducción como para el mantenimiento de la anestesia. Un grupo de 10 animales (grupo experimental) fue pre-tratado con FM (Fynadine® Schering Plough) 1,1 mg / Kg por vía intramuscular 2 horas antes de la cirugía, y al grupo control se le administró el mismo volumen de solución fisiológica 2 horas antes de la cirugía. Tanto al grupo control como al experimental, se le administró FM inmediatamente después de culminada la cirugía. Ambos grupos fueron tratados en el post-operatorio con una dosis de 1,1 mg / Kg de FM cada 12 horas por 3 días, a partir del momento de finalización de la cirugía.

Técnica de medición de las variables

La frecuencia cardíaca fue medida con un estetoscopio, comenzando 5 minutos antes de la incisión quirúrgica, luego cada 10 minutos durante el acto quirúrgico y en el post-operatorio inmediato que corresponde a los 30 minutos transcurridos después de la cirugía. La frecuencia respiratoria fue medida con estetoscopio intraesofágico cada 10 minutos, comenzando 5 minutos antes de la cirugía y terminando 30 minutos después de la misma; ambos datos se promediaron para cada tiempo de cirugía (pre-, trans- y post-operatorio). Se determinó, por observación, la presencia o no, de salivación y dilatación pupilar durante los periodos pre-, trans- y post-operatorio inmediato. Las variables conductuales se midieron en el periodo post-operatorio una vez que el animal recuperó la consciencia, durante un lapso de 24 horas con revisiones de los animales cada 2 horas. Se utilizó la escala de medición de dolor de la Universidad de Melbourne (TABLA I) [3].

Cada descriptor tiene un valor que indica el grado de dolor: 0= Sin dolor, 1= Dolor leve, 2= Dolor moderado, 3= Dolor

TABLA I
ESCALA DE MEDICIÓN DE DOLOR DE LA UNIVERSIDAD DE MELBOURNE Fuente: (Firth y Haldane, 1999)/
PAIN MEDITION SCALE FROM MELBOURNE COLLEGE Source: (Firth y Haldane, 1999)

Categoría	Descriptor	Escala
Variables fisiológicas	-Dilatación pupilar	2
	-Pupila normal	0
	-Porcentaje de incremento de la frecuencia cardiaca con respecto a valores pre operatorios:	
	<20%	0
	>20%	1
	>50%	2
	>100%	3
	-Porcentaje de incremento de la frecuencia respiratoria con respecto a valores pre operatorios:	
	<20%	0
	>20%	1
Variables conductuales	>50%	2
	>100%	3
	-Salivación	2
	-No salivación	0
Respuesta a la palpación	Sin cambios	0
	Reacción al ser tocado	2
	Reacción antes de ser tocado	3
Actividad Motora	Descanso: Dormido	0
	Semiconsciente	0
	Despierto	1
	Inquieto dando vueltas	3
	Comiendo	0
Estatus mental	Sumiso	0
	Sociable	1
	Cauteloso	2
	Agresivo	3
Postura	Se protege el área afectada (posición fetal)	2
	Recumbencia lateral	0
	Recumbencia esternal	1
	Sentado o parado	1
	Moviéndose	1
	Postura anormal	2
Vocalización	No vocaliza	0
	Vocaliza cuando lo tocan	2
	Vocalización intermitente	2
	Vocalización continua	3

severo [3]. Los valores de cada descriptor fueron promediados de acuerdo al número de mediciones realizadas durante 24 horas. Los valores obtenidos en cada variable se sumaron y se obtuvo el valor total de la escala para cada paciente. El valor mínimo posible de la sumatoria de la escala es el 0 y el máximo 24. El valor igual a cero (0) indica ausencia de dolor, entre 1 – 8 indica dolor leve, entre 9 –15 indica dolor moderado y entre 16 – 24 dolor severo.

Análisis estadístico

Se realizó mediante pruebas no paramétricas, análisis descriptivo de los valores de la escala y prueba de comparación de medias en el caso de los valores de frecuencia cardíaca y respiratoria durante los periodos pre-, trans- y post-operatorio inmediato. Las medias fueron consideradas significativas con una $P \leq 0,05$ [19, 20].

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el análisis no paramétrico realizado mediante la prueba U de Mann Whitney [19], se obtuvieron diferencias significativas ($P < 0,049$) en los valores de frecuencia cardíaca y respiratoria obtenidos en la escala de dolor durante el período trans-operatorio entre los animales del grupo experimental y los del grupo control, observándose mayor grado de dolor en los animales control.

Se realizó un análisis descriptivo de los valores de cada una de las variables por separado y se encontraron diferencias significativas que pudieran atribuirse a la utilización de FM antes de la cirugía. En primer lugar, los valores de la mediana, la cual es una medida centralizada de un conjunto de datos que miden grado o rangos [20], presentaron una tendencia muy diferente entre los grupos estudiados (TABLA II). Se observó una mayor cantidad de valores superiores a 0 (cero) en el grupo control y una mayor cantidad de valores iguales a 0 (cero) en el grupo experimental. Esta diferencia se observó principalmente en las variables fisiológicas, las cuales fueron medidas durante el trans-operatorio y post-operatorio inmediato (FIGS. 1 y 2).

Por otra parte, al realizar la interpretación del valor total de la escala para cada grupo, se observó que los animales del grupo pre-tratado con FM experimentaron dolor leve a moderado y los tratados sólo después de la cirugía presentaron dolor leve a severo (TABLA III).

El análisis porcentual de los valores totales de la escala para cada grupo, mostró que en el grupo pre-tratado con FM hubo un 30% de animales que mostraron dolor leve y un 70% dolor moderado, mientras que en el grupo control un 40% de los animales experimentaron dolor leve, 40% dolor moderado y un 20% presentaron dolor severo.

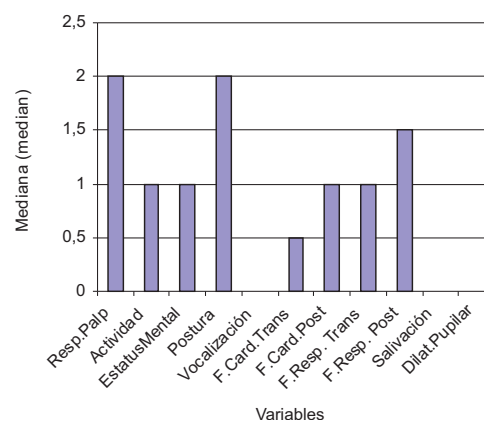


FIGURA 1. MEDIANA DE LAS VARIABLES DEL GRUPO CONTROL. PREDOMINIO DE VALORES MAYORES A CERO (0) EN LAS VARIABLES MEDIDAS /MEDIAN OF THE VARIABLES FROM CONTROL GROUP. THE CONTROL GROUP SHOWED MEDIAN VALUES GREATER THAN CERO (0).

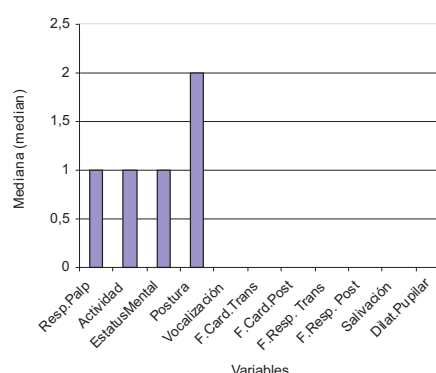


FIGURA 2. MEDIANA DE LAS VARIABLES DEL GRUPO EXPERIMENTAL. PREDOMINIO DE VALORES IGUALES A CERO (0), MENORES QUE LOS DEL GRUPO CONTROL/ MEDIAN OF THE VARIABLES FROM EXPERIMENTAL GROUP. THE EXPERIMENTAL GROUP SHOWED MEDIAN VALUES LOWER THAN THE CONTROL GROUP.

**TABLA II
VALORES DE MEDIANA DE LAS VARIABLES /MEDIAN OF THE VARIABLES**

Variables Conductuales	Grupo Control	Grupo Experimental
Respuesta a la palpación (Resp. Palp.)	2	1
Actividad	1	1
Estatus mental	1	1
Postura	2	2
Vocalización	0	0
Variables Fisiológicas		
Frecuencia cardíaca en el Trans-operatorio (F.Card. Trans.)	0,5	0
Frecuencia Cardíaca en el Post-operatorio (F. Card. Post.)	1	0
Frecuencia Respiratoria en el trans-operatorio (F. Resp. Trans.)	1	0
Frecuencia Respiratoria en el Post-operatorio (F. Card. Post.)	1,5	0
Salivación	0	0
Dilatación Pupilar (Dilat. Pupilar)	0	0

TABLA III
RANGOS MÍNIMO Y MÁXIMO DE GRADO DE DOLOR
SEGÚN LA ESCALA DE MELBOURNE /MAXIMUM AND
MINIMUM RANK OF LEVELS OF PAIN ACCORDING TO SCALE
OF MELBOURNE.

Rango	Grupo Experimental	Grupo Control
Mínimo	3 (Dolor Leve)	3 (Dolor Leve)
Máximo	15 (Dolor Moderado)	24 (Dolor Severo)

Comparaciones de media de frecuencia respiratoria y cardiaca

No existen diferencias significativas entre la frecuencia cardiaca y respiratoria en los periodos pre-, trans- y post-operatorio en el grupo experimental, que fue tratado con FM antes de la cirugía. Sin embargo, se observan diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia cardiaca entre el periodo post-operatorio con respecto al pre-operatorio ($P < 0,022$) y al trans-operatorio ($P < 0,013$) en el grupo control, que fue tratado con FM sólo después de la cirugía, observándose que 9 de las 10 perras del grupo control presentaron aumentos de la frecuencia cardiaca durante el post-operatorio ($133,94 \pm 29,82$ lat/min) y trans-operatorio ($116,87 \pm 29,61$ lat/min) con respecto al pre-operatorio ($98,3 \pm 21,0$ lat/min).

Los resultados del análisis descriptivo de los datos sugieren que la FM disminuye la percepción de estímulos nociceptivos en los periodos en que el animal se encuentra bajo los efectos de la anestesia, cuando todavía el proceso inflamatorio y sus consecuencias no se han instaurado. Estos resultados coinciden con un estudio donde la administración de medetomidina antes de la inducción de la anestesia redujo la dosis requerida de tiopental y halotano, además de proveer analgesia postoperatoria hasta 90 minutos después de la OVH en perras [15].

En el grupo experimental no se observó dolor severo, a diferencia del grupo control, lo que indica que desde el punto de vista clínico se pudo evidenciar un efecto analgésico superior en el grupo pre-tratado con FM. Varios investigadores han encontrado ventajas en el uso de AINES antes de los procedimientos quirúrgicos, por ejemplo el meloxicam y ketoprofeno resultaron más eficaces que el opioide butorfanol en el control del dolor en las primeras 20 horas del post-operatorio en cirugía abdominal en perros [13]. En humanos, la administración pre-operatoria de ibuprofeno o ketorolac reduce el grado del dolor post-operatorio con respecto a pacientes tratados a partir del mismo día de la cirugía [14].

Los aumentos de la frecuencia cardiaca y respiratoria en un animal anestesiado, es un indicativo muy acertado de que el animal está experimentando dolor o más específicamente, que está percibiendo estímulos nociceptivos [3, 9]. En base a esto, los animales pre-tratados con FM experimentaron menos dolor en el trans-operatorio y post-operatorio inmediato com-

parado con el grupo control, ya que su frecuencia cardiaca no aumentó significativamente.

Algunos AINES han resultado más efectivos que otros como controladores de dolor post-operatorio y varios estudios han demostrado estas diferencias. Por ejemplo, el carprofen resultó más eficaz que el ketoprofeno en el control de dolor post-operatorio en cirugía ortopédica [6]. Esto indica que el tipo de cirugía puede tener una influencia importante en la eficacia del analgésico y debe escogerse el más adecuado en cada caso.

La FM no disminuyó completamente el dolor en estos animales, quizás porque el dolor es una sensación que llega desde diversas vías nerviosas e incluye mediadores químicos diferentes y es poco probable que un solo tipo de fármaco sea completamente efectivo. La terapia multimodal o múltiple, en la cual se administran varios tipos de fármacos analgésicos por diferentes vías resulta en una mayor reducción del dolor en el peri-operatorio [8, 10, 16]. Los estudios que se realicen en este campo indicarán las combinaciones de analgésicos más eficaces para disminuir el dolor en estos pacientes.

CONCLUSIÓN

La administración pre-operatoria de FM disminuyó los signos de dolor en perras sometidas a OVH durante los periodos trans-operatorio y post-operatorio inmediato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] AIGÉ, V.; CRUZ, J. El dolor en los pequeños animales. Bases neuroanatómicas, reconocimiento y tratamiento. **Cons. Difus. Vet.** 9: 63-70. 2001.
- [2] BARRILE, A.; PÉREZ, H. Ketoprofeno en la medicación pre-anestésica para legrado uterino bajo anestesia general endovenosa. Decanato de Medicina. Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Barquisimeto, Venezuela. **Bol. Méd. de Postgr.** XVII (2): 69-79. 2001.
- [3] FIRTH, A.; HALDANE, S. Development of scale to evaluate postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 214: 651-659. 1999.
- [4] FOX, S.; JOHNSTON, S. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 210: 1493-1498. 1997.
- [5] GOODMAN, A.; HARDMAN, J.; LIMBIRD, L.; MOLINOFF, P.; RUDDON, R. Analgésicos-Antipiréticos y Antiinflamatorios, y Fármacos Antigotosos. **Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.** Vol I, McGraw- Hill Interamericana. México. 661- 666 pp. 1996.
- [6] GRISNEAUX, E.; PIBAROT, P.; DUPUIS, J.; BLAIS, D. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 215:1105-1110. 1999.

- [7] HANSEN, B.; HARDIE, E. Prescription and use of analgesic in dogs and cats in a veterinary teaching hospital: 258 cases (1983-1989). **J. Am. Vet. Med. Assoc.** 202:1484-1494. 1992.
- [8] HARTRICK, C. Multimodal postoperative pain management. **Am. J. Health Syst. Pharm.** 61:S4-10. 2004.
- [9] HOLTON, L.; SCOUT, E.; NOLAN, A.; REID, J.; WELSH, E. Relationship between physiological factors and clinical pain in dogs scored using a numerical rating scale. **J. Small Anim. Pract.** 39: 469-474. 1998.
- [10] JOSHI, G. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. **Anesthesiol. Clin. North America** 23:185-202. 2005.
- [11] KATZUNG, B. Analgésicos opiodes y antagonistas. **Farmacología básica y clínica**. McGraw-Hill Interamericana. México. 590 pp. 1999.
- [12] LASCELLES, B.; CRIPPS, P.; JONES, A.; WATERMAN, A. Efficacy and kinetic of carprofen administered preoperatively or postoperatively for the prevention of pain in dogs undergoing ovariohysterectomy. **Vet. Surg.** 27: 568-582. 1998.
- [13] MATHEWS, K.; PETTIFER, G.; FOSTER, R.; McDONELL, W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. **Am. J. Vet. Res.** 62: 882-888. 2001.
- [14] PEARLMAN, B.; BOYATZIS, S.; DALY, C.; EVANS, R.; GOUVOUSSIS, J.; HIGHFIELD, J.; KITCHINGS, S.; LIEW, V.; PARSONS, S.; SERB, P.; TSENG, E.; WALLIS, C. The analgesic efficacy of ibuprofen in periodontal surgery: A multicentre study. **Aust. Dent. J. Ict.** 42: 328-334. 1997.
- [15] ROMSING, J.; OSTEGAARD, D.; WALKER, S.; VALENTIN, N. Analgesic efficacy and safety of preoperative versus postoperative ketorolac in pediatric tonsillectomy. **Acta Anaesthesiol. Scand.** 42: 770-775. 1998.
- [16] STEPHENS, J.; PASHOS, C.; HAIDER, S.; WONG, J. Making progress in the management of postoperative pain: a review of the cyclooxygenase 2-specific inhibitors. **Pharmacother.** 24:1714-1731. 2004.
- [17] STROM, H.; THOMSEN, M. Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on canine neutrophil chemotaxis. **J. Vet. Pharmacol. Ther.** 13: 186-191. 1990.
- [18] STEEL, R; TORRIE, J. Comparaciones de dos medias muestrales. **Bioestadística. Principios y procedimientos**. McGraw-Hill Interamericana. Bogotá. 91-94 pp. 1985.
- [19] STEEL, R; TORRIE, J. Pruebas no paramétricas. **Bioestadística. Principios y procedimientos**. McGraw-Hill Interamericana. Bogotá. 528-529 pp. 1985.
- [20] SUMANO, H.; OCAMPO, L. Analgésicos. **Farmacología Veterinaria**. McGraw-Hill Interamericana. México. 492-503 pp. 1997.
- [21] SUMANO, H.; OCAMPO, L. Analgésicos no narcóticos. **Farmacología Veterinaria**. McGraw-Hill Interamericana. México. 777 pp. 2006.