

Controversias con el uso de algunos fármacos comúnmente utilizados.

Dr. en C. Marco Antonio De Paz Campos^{1,4}.
Dr. en C. Julio Chávez Monteagudo^{2,4}
Dr. en C. José Antonio Ibanovich Camarillo^{3,4}

1. Farmacología, Analgesia y Medicina Interna. Profesor de Tiempo Completo. Hospital de Pequeñas Especies. Facultad de Estudios Superiores, Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México. UNAM.
2. Anestesiología, Analgesia y Urgencias. Profesor de Tiempo Completo. Hospital de Pequeñas Especies. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. Universidad Nacional Autónoma de México. UNAM.
3. Anestesiología y Analgesia. Profesor de Tiempo Completo. Hospital de Grandes Especies. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Autónoma del Estado de México. UAEM.
4. Colegio Mexicano de Anestesiología y Analgesia Veterinaria.

1. Uso de los coloides.

El término coloide se refiere a sustancias con alto peso molecular que no atraviesan fácilmente las membranas capilares. Históricamente estas macromoléculas, cargadas negativamente, se han recomendado para aumentar la presión oncótica intravascular al atraer agua del intersticio y aumentar su permanencia en el espacio vascular, favoreciendo el aumento del volumen plasmático.

El uso de los coloides (hetastarch, pentastarch, dextrans) administrados en combinación con cristaloides en pacientes con deshidratación grave, choque y reanimación ha sido una indicación común, sin embargo, un estudio en perros hipoalbuminémicos no encontró cambios significativos en la presión osmótica coloidal del plasma cuando se administró hetastarch a una tasa de infusión constante (Borrelli *et al.*, 2020), mientras que otro estudio, también llevado a cabo en perros, ha revelado que los coloides están asociados con una menor supervivencia y la producción de daño renal (Hayes *et al.*, 2016). El uso de coloides, igualmente, se han relacionado con hemodilución y coagulopatías en perros (disminución de la adhesión plaquetaria, aumento de la fibrinólisis, disminución de los niveles circulantes del factor de von Willebrand y disminución del FVIII) (Morris *et al.* 2016; Gauthier *et al.* 2015).

Diversos estudios y meta-análisis llevados a cabo en medicina humana han mostrado mayores riesgos relacionados con la disfunción renal y la mortalidad en pacientes sépticos y en estado crítico, lo que ha llevado a la restricción del uso de coloides en estas poblaciones de pacientes por parte de las autoridades reguladoras europeas. (Adamik *et al.*, 2015;)

Conclusiones:

Actualmente no existe un consenso para el uso de coloides en perros y gatos, su utilización debe ser evaluada detenidamente por los médicos tomando en cuenta sus riesgos y beneficios, se requieren más estudios para determinar como influyen la concentración, sustitución molecular, peso molecular y técnica de administración del coloide.



El Hetastarch es una de las soluciones coloides más utilizadas.

2. Diuréticos en la enfermedad renal aguda

Los pacientes con enfermedad renal aguda pueden presentar oliguria (producción de orina menor a 2ml/kg/hora) o anuria, que suelen tratarse con fluidos intravenosos y diuréticos, sin embargo se deben considerar los siguientes puntos con el uso de estos fármacos:

Furosemida. Diurético de asa, aunque puede aumentar la producción de orina por su acción sobre los túbulos renales, no aumenta la tasa de filtración glomerular, ni se ha demostrado que mejore el desenlace de la enfermedad.

Manitol. En el pasado, se recomendó como una opción para aumentar la diuresis osmótica, sin embargo, los estudios no han demostrado que el manitol sea más efectivo que la expansión de volumen con líquidos sola. (Langston, 2017; McClellan 2006).

Dopamina. La dopamina usada a ritmo de infusión constante de dosis baja se usó en el pasado para aumentar la producción de orina en animales oligúricos o anúricos. Estimula 2 tipos de receptores de dopamina (DA-1 y DA-2) además de los receptores adrenérgicos α y β . En perros sanos, provoca un aumento del flujo sanguíneo renal y del volumen de orina; La tasa de filtración glomerular, aumenta o no cambia. Las dosis más altas de dopamina pueden provocar efectos adversos graves, como taquiarritmias, vasoconstricción e hipertensión. En humanos, basados en varios meta-análisis que no lograron mostrar un efecto clínico beneficioso en la supervivencia o necesidad de diálisis (Sigrist, 2007; Kellum y Decker 2001; Friedrich *et al.* 2005) por lo que se ha desaconsejado su utilización. Hay poca documentación sobre la eficacia de la dopamina en perros y gatos con enfermedad renal aguda, por lo que no se recomienda su uso para aumentar la producción de orina en estos casos.

Conclusiones:

Ningún diurético ha demostrado beneficiar la función renal durante la enfermedad renal aguda, empero, la furosemida tiene un valor terapéutico en estos pacientes al aumentar la producción de orina, permitiendo continuar la fluidoterapia intravenosa para corregir los desequilibrios ácido-base y electrolíticos, evitando la sobrecarga de volumen. Un estudio mostró que una dosis de carga de 0.66 mg/kg seguida de una infusión de velocidad continua a 0.66 mg/kg/h fue más eficaz que la dosificación intermitente para producir diuresis en perros normales (Adin *et al.* 2003). Una dosis en infusión de 0.5 a 1 mg/kg/h es el protocolo actualmente recomendado para pacientes con enfermedad renal aguda. (Ross, 2014; Langston, 2017). ▶

3. Combinación Antiinflamatorios no Esteroidales (AINEs)-Omeprazol

Los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, son prescritos de forma rutinaria junto con los AINEs para reducir los efectos adversos gastrointestinales que éstos provocan. Esta recomendación se ha realizado durante mucho tiempo, incluso aparece en diversas guías de medicina humana, donde se recomienda en diversos usos.

Análisis llevados a cabo del uso conjunto de ambos fármacos en humanos, durante las últimas dos décadas, han señalado una disminución de los eventos adversos del tracto gastrointestinal superior, pero se ha reportado una mayor frecuencia de daño en el tracto gastrointestinal inferior (Marlicz, 2014; Sostres *et al* 2013; Bjarnason y Hayllar 1993).

El daño a nivel intestinal producido por los AINEs se presenta, aún con los AINEs selectivos de COX2 (Mainer *et al.* 2007), demostrando que esta isoenzima juega un papel importante en el mantenimiento de la integridad y curación de las úlceras a nivel intestinal (Halter *et al.* 2001).

Se han postulado diversos mecanismos para la generación del daño a nivel intestinal: su pKa ácido que daña el borde de cepillo de los enterocitos, aumento de la permeabilidad intestinal (Utzeri y Usai, 2017; Bjarnason y Takeuchi, 2009) y alteración de la microbiota (Wallace *et al.* 2011). Este último factor se puede ver respaldado por un estudio realizado en perros que señala que el uso conjunto de carprofeno y omeprazol indujo disbiosis y aumento de la inflamación intestinal, en un período tan corto como 7 días en 6 perros de experimentación (Gwee, 2018).

Conclusiones:

La combinación AINEs-omeprazol de forma rutinaria no está recomendada.

Para disminuir los efectos adversos de los AINEs se recomienda una adecuada selección de los pacientes (evitar en pacientes con comorbilidades como enfermedades renales, deshidratación, insuficiencia hepática, enfermedad cardíaca debilitante, historia previa de úlcera gastrointestinal), usar racionalmente en poblaciones susceptibles (edad avanzada) y seleccionar adecuadamente el fármaco y régimen posológico (duración de tratamiento, dosis mínima efectiva en uso prolongado).

No se cuenta con información acerca de si la modificación en el pH estomacal producida por el omeprazol altera la farmacocinética y por lo consiguiente eficacia de los AINEs.

4. Uso del factor estimulante de colonias granulocíticas humanas en el tratamiento del parvovirus

Dentro de la patogenia de la enteritis parvoviral, uno de los hallazgos más frecuentes y significativos es la neutropenia, atribuida a la destrucción de células progenitoras granulopoyéticas en la médula ósea y otros órganos linfoproliferativos y a la alta demanda de neutrófilos en el tracto gastrointestinal inflamado. La neutropenia prolongada se asocia a sepsis y muerte. El factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), es una citosina liberada por los linfocitos y macrófagos en respuesta a varios mediadores pro inflamatorios (factor de necrosis tumoral, interleucina 1 y 3, interferón gamma). Actúa como factor de crecimiento clave para la generación, diferenciación y salida de neutrófilos maduros de la médula ósea, también juega un papel importante aumentando la funcionalidad de los neutrófilos incluyendo su quimiotaxis, citotoxicidad y fagocitosis. Existen dos tipos de G-CSF usados en perros:

- El recombinante humano (rhG-CSF) conocido como filgrastim (Neupogen®, Roche)
- El recombinante canino, (rcG-GSF) usado únicamente en la investigación.

Estudios realizados en perros han encontrado un aumento del G-CSF endógeno que mejora los conteos de neutrófilos en infección parvoviral experimental (Cohn *et al.* 1999), sin embargo, los escasos estudios llevados a cabo con factor estimulante de colonias granulocíticas humanas (filgrastim) tienen resultados contradictorios, dos de ellos, no mostraron una mejoría en el conteo de neutrófilos, tiempo de hospitalización o supervivencia (Mischeke *et al.* 2001; Rewerts *et al.* 1998), mientras que otro estudio demuestra un incremento en el conteo de neutrófilos en una pequeña población de perros infectados con parvovirus después de la administración del rhG-CSF. (Kraft y Kuffer 1995).

Por otro lado existen dos estudios llevados a cabo con factor estimulante de origen canino, en uno de ellos se llegan a conclusiones equivocadas (Duffy *et al.* 2010) al señalar que el uso del rcG-GSF es un tratamiento efectivo, ya que provoca un aumento en el conteo de neutrófilos significativo y una disminución en el tiempo de hospitalización; pero no toma en cuenta la muerte de cuatro sujetos del grupo tratado que fallecieron y fueron eliminados del estudio, en comparación con el grupo control donde no se reportó ningún deceso, produciendo un sesgo estadístico relevante. Tampoco se realizan pruebas estadísticas que indiquen si las muertes tienen significancia estadística, atribuible al tratamiento. ▶

El otro estudio con rcG-GSF reporta que no hubo un incremento en el número de neutrófilos, pero si incrementaron los monocitos y linfocitos (Armenise *et al.* 2019).

Conclusiones:

Debido a los escasos estudios clínicos, los resultados contradictorios y lo costosos del tratamiento, no se recomienda el uso del Filgrastim para tratar la neutropenia en pacientes caninos con enteritis parvoviral.



El factor estimulante de colonias granulocíticas humano como Filgrastim, rhG-CSF (Neupogen®, Roche)



No existen evidencias contundentes del beneficio de el factor estimulante de colonias granulocíticas humano en perros con parvovirus.

5. Buprenorfina vía transmucosal oral en el gato

La vía transmucosal oral (OTM) supone la administración de los fármacos depositándolos en la cavidad oral para que puedan ser absorbidos por el drenaje venoso de la mucosa oral, altamente irrigada, el pH alcalino de la boca (8-8.5) favorece la absorción de los fármacos.

La porción deglutida y eliminada a través de la espuma, pueden generar variaciones en la biodisponibilidad.

Esta vía de administración tiene algunas ventajas, al requerir menor manejo, ser rápida, indolora y evitar el metabolismo hepático de primer paso, sin embargo está limitada por el vómito y se debe tener precaución por la broncoaspiración cuando se presenta salivación excesiva.



Los fármacos que pueden administrarse por esta vía son los siguientes:

Fármaco	Vía	Indicaciones
Buprenorfina	OTM	Analgesia
Tiletamina/zolacepam	OTM	Sedación/analgesia
Ketamina	OTM	Sedación/analgesia
Dexmedetomidina	OTM	Sedación/analgesia
Medetomidina	OTM	Sedación/analgesia
¿Acepromacina?	OTM	No bien documentada en gatos
Meloxicam	OTMSpray	Analgésico

La buprenorfina es una base débil, pK 8.24 esto favorece su porción no ionizada y por lo tanto su absorción en la boca. En un inicio se sobre-estimo su absorción sistémica al analizar la sangre venosa de la yugular, (34-67%) ya que la perfusión de la mucosa oral drena a esta vena, sin embargo análisis posteriores de muestras tomadas en la carótida determinan una biodisponibilidad del 20 al 52%. ▶

En cuanto a su efecto algunos estudios marcan un efecto analgésico similar al que se obtiene mediante inyección intravenosa (Robertson *et al*, 2005), mientras que otros señalan menor efecto analgésico que las vías intravenosa e intramuscular en hembras sometidas a esterilización (Giordano *et al*, 2010) y un menor efecto sedante en combinación con dexmedetomidina vía OTM en comparación con la misma combinación vía intramuscular (Santos *et al* 2010). Cabe hacer mención que la enfermedad oral no afecta la efectividad analgésica e incluso puede ser incorporada en protocolos multimodales para padecimientos como gingivostomatitis crónica felina (Stathopoulou, 2018). Las dosis normalmente recomendadas por esta vía van de 0.01 mg/kg (Giordano *et al* 2010) hasta dosis altas de 0.12 mg/kg en gatos sanos (Doodnaught *et al*, 2017). ▷

Conclusión:

Los efectos analgésicos de la buprenorfina son más consistentes y homogéneos por la vía intramuscular e intravenosa, sin embargo debido a su facilidad de aplicación la vía OTM puede contemplarse, sin embargo, se debe realizar un seguimiento en la intensidad del dolor e instaurar las medidas necesarias en caso de analgesia insuficiente. ■

Bibliografía

Adamik KN, Yozova ID, Regenscheit N. Controversies in the use of hydroxyethyl starch solutions in small animal emergency and critical care. *J Vet Emerg Crit Care*. 2015 Jan-Feb;25(1):20-47.

Adin DB, Taylor AW, Hill RC, Scott KC, Martin FG. Intermittent bolus injection versus continuous infusion of furosemide in normal adult greyhound dogs. *J Vet Intern Med*. 2003 Sep-Oct;17(5):632-6.

Armenise A, Trerotoli P, Cirone F, De Nitto A, De Sario C, Bertazzolo W, Pratelli A, Decaro N. Use of recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor to increase leukocyte count in dogs naturally infected by canine parvovirus. *Vet Microbiol*. 2019 Apr;231:177-182.

Bjarnason I, Hayllar J. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*. 1993;104(6):1832-1847

Bjarnason I, Takeuchi K. Intestinal permeability in the pathogenesis of NSAID-induced enteropathy. *J Gastroenterol*. 2009;44 Suppl 19:23-29

Borrelli A, Maurella C, Lippi I, Ingravalle F, Botto A, Tarducci A, Bruno B. Evaluation of the effects of hydroxyethyl starch (130/0.4) administration as a constant rate infusion on plasma colloid, osmotic pressure in hypoalbuminemic dogs. *J Vet Emerg Crit Care*. 2020 Sep;30(5):550-557.

Cohn LA, Rewerts RM, McCaw D, et al. Plasma granulocyte-colony stimulating factor concentrations in neutropenic, parvoviral-enteritis infected puppies. *J Vet Intern Med* 1999;13:581-6.

Doodnaught GM, Monteiro BP, Benito J, Edge D, Beaudry F, Pelligand L, Steagall P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling after subcutaneous, intravenous and buccal administration of a high-concentration formulation of buprenorphine in conscious cats. *PLoS One*. 2017 Apr 26;12(4):e0176443.

Duffy A, Dow S, Ogilvie G, et al. Hematologic improvement in dogs with parvovirus infection treated with recombinant canine granulocyte-colony stimulating factor. *J Vet Pharmacol Ther* 2010;33:352-6.

Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, Beyene J. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med*. 2005 Apr 5;142(7):510-24.

Giordano T, Steagall PV, Ferreira TH, Minto BW, de Sá Lorena SE, Brondani J, Luna SP. Postoperative analgesic effects of intravenous, intramuscular, subcutaneous or oral transmucosal buprenorphine administered to cats undergoing ovariohysterectomy. *Vet Anaesth Analg*. 2010 Jul;37(4):357-66.

Gauthier V, Holowaychuk MK, Kerr CL, Bersenas AM, Wood RD. Effect of synthetic colloid administration on coagulation in healthy dogs and dogs with systemic inflammation. *J Vet Intern Med*. 2015 Jan;29(1):276-85.

Gwee KA, Goh V, Lima G, Setia S. Coprescribing proton-pump inhibitors with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: risks versus benefits. *J Pain Res*. 2018 Feb 14;11:361-374.

Halter F, Tarnawski A, Schmassmann A, Peskar B. Cyclooxygenase 2: implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut*. 2001;49(3):443-453

Hayes G, Benedicenti L, Mathews K. Retrospective cohort study on the incidence of acute kidney injury and death following hydroxyethyl starch (HES 10% 250/0.5/5:1) administration in dogs (2007-2010). *J Vet Emerg Crit Care*. 2016 Jan-Feb;26(1):35-40.

Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2001 Aug;29(8):1526-31.

Langston C. Acute kidney injury. en: Ettinger S.J. Feldman E.C. Cote Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and cat. 8a. edición. Elsevier, St Louis (MO)2017: 4650-4685.

Kraft W, Kuffer M. Treatment of severe neutropenia in dogs and cats with filgrastim. *Tierarztl Prax* 1995;23:609-13

Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(9):1040-1045.

Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(12):1699-1709.

McClellan JM, Goldstein RE, Erb HN, Dykes NL, Cowgill LD. Effects of administration of fluids and diuretics on glomerular filtration rate, renal blood flow, and urine output in healthy awake cats. *Am J Vet Res*. 2006 Apr;67(4):715-22.

Mischke R, Barth T, Wohlsein P, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) on leukocyte count and survival rate in dogs with parvoviral enteritis. *Res Vet Sci* 2001;70:221-5.

Morris BR, deLaforcade A, Lee J, Palmisano J, Meola D, Rozanski E. Effects of in vitro hemodilution with crystalloids, colloids, and plasma on canine whole blood coagulation as determined by kaolin-activated thromboelastography. *J Vet Emerg Crit Care*. 2016 Jan-Feb;26(1):58-63.

Robertson SA, Lascelles BD, Taylor PM, Sear JW. PK-PD modeling of buprenorphine in cats: intravenous and oral transmucosal administration. *J Vet Pharmacol Ther*. 2005 Oct;28(5):453-60.

Ross L.A. Medical management of acute kidney injury. en: Bonagura J.D. Twedt D.C. Current veterinary therapy XV. Elsevier Saunders, Philadelphia 2014: 868-871

Santos LC, Ludders JW, Erb HN, Basher KL, Kirch P, Gleed RD. Sedative and cardiorespiratory effects of dexmedetomidine and buprenorphine administered to cats via oral transmucosal or intramuscular routes. *Vet Anaesth Analg*. 2010 Sep;37(5):417-24.

Sigrist NE. Use of dopamine in acute renal failure. 2007. June; 17(2):117-126

Sostres C, Gargallo CJ, Lanás A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S3. 14.

Stathopoulou TR, Kouki M, Pypendop BH, Johnston A, Papadimitriou S, Pelligand L. Evaluation of analgesic effect and absorption of buprenorphine after buccal administration in cats with oral disease. *J Feline Med Surg*. 2018 Aug;20(8):704-710.

Utzeri E, Usai P. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs on intestinal permeability and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017;23(22):3954-3963

Wallace JL, Syer S, Denou E, et al. Proton pump inhibitors exacerbate NSAID-induced small intestinal injury by inducing dysbiosis. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1314-1322.e1-e