

Comparación de la respuesta al dolor después de la inyección subcutánea de tres formulaciones en caninos

Lucero Cusi-Ccoyllur Flores Lava*, Sandra Mónica Krklec Torres**, Ada Pilar Lescano Cuya**

* Supervisor de Investigación – Animales Menores y Farmacovigilancia en Agrovet Market S.A, **Asistente de Sanidad – Animales Menores y Farmacovigilancia en Agrovet Market S.A

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar y comparar la respuesta de dolor local tras la administración subcutánea de una formulación novedosa¹ (que incorpora alcohol bencílico como excipiente), una formulación comercial² (que utiliza metacresol como excipiente), ambas a base de maropitant, y suero fisiológico como control negativo. Todos los tratamientos fueron administrados a condiciones de refrigeración entre 0 °C y 8 °C en caninos. Se trabajó con 11 caninos de diferentes razas y sexos, mayores a un año y con un peso superior a 1 kg, sanos a la evaluación clínica; en un estudio doble ciego aleatorizado. Se aplicó el mismo volumen de cada producto en cada individuo, una formulación por semana, con al menos siete días entre tratamientos. El dolor a la inyección fue evaluado por dos observadores ciegos utilizando una escala analógica visual (VAS) al momento de la inyección y una escala descriptiva simple (EDS) a los dos minutos posterior a la inyección. Se registraron los signos clínicos asociados a la inyección, así como la evaluación veinticuatro horas posteriores. Las puntuaciones de la EDS mostraron una concordancia moderada entre observadores ($\kappa = 0.58$, 75.76%). En el análisis de la escala VAS, la transformación logarítmica permitió realizar un ANOVA, que reveló que los factores de sujeto, período y tratamiento no tienen un impacto significativo en el dolor percibido. La formulación novedosa¹ mostró valores más bajos en la escala VAS en comparación con los otros grupos del estudio. Por otro lado, el análisis de las puntuaciones de EDS indicó que los factores de sujeto, período y tratamiento tampoco afectan el dolor posterior a la inyección. La formulación novedosa¹ y el control negativo presentaron menores valores en la escala EDS en comparación con la formulación comercial². Además, la formulación comercial² y el control negativo, no provocaron inflamación. En conclusión, la formulación novedosa¹ fue menos dolorosa y causó menos molestias tras su aplicación en comparación con las demás formulaciones estudiadas, lo que lo convierte en una opción viable.

Palabras clave: Maropitant, subcutáneo, caninos.

Abstract

The objective of this study was to evaluate and compare the local pain response after subcutaneous administration of a novel formulation¹ (incorporating benzyl alcohol as an excipient), a commercial formulation² (using metacresol as an excipient), both based on maropitant, and saline solution as a negative control. All treatments were administered under refrigerated conditions between 0°C and 8°C in canines. The study involved 11 healthy dogs of different breeds and sexes, over one year old and weighing more than 1 kg, in a double-blind randomized trial. The same volume of each product was administered to everyone, with one formulation per week and at least seven days between treatments. Pain at injection was evaluated by two blinded observers using a visual analogue scale (VAS) at the time of injection and a simple descriptive scale (SDS) two minutes after injection. Clinical signs associated with the injection were recorded, as well as a follow-up evaluation 24 hours later. The SDS scores showed moderate agreement between observers ($\kappa = 0.58$, 75.76%). In the VAS scale analysis, logarithmic transformation allowed for ANOVA, which revealed that subject, period, and treatment factors did not have a significant impact on perceived pain. The novel formulation¹ showed lower VAS scores compared to the other study groups. On the other hand, analysis of SDS scores indicated that subject, period, and treatment factors also did not affect post-injection pain. The novel formulation¹ and the negative control presented lower values on the SDS compared to the commercial formulation². Additionally, the commercial formulation² and the negative control did not cause inflammation. In conclusion, the novel formulation¹ was less painful and caused less discomfort after application compared to the other formulations studied, making it a viable option.

Keywords: Maropitant, subcutaneous, canines.

¹ Zemethis® 1% es una solución inyectable a base de maropitant. Zemethis® 1% es una marca registrada de Agrovet Market S.A. en Perú.

² Cerenia® es una solución inyectable a base de maropitant. Cerenia® es una marca registrada de Zoetis S.L. en Perú.

1. Introducción

El maropitant es un antagonista altamente específico del receptor NK1 que bloquea la acción de la sustancia P, inhibiendo su unión al sistema nervioso central, dicha sustancia es el neurotransmisor clave implicado en los vómitos. El efecto antiemético generado, es usado para prevenir náuseas o vómitos asociados al movimiento, enfermedades gastrointestinales, medicamentos, etc (Willard, 2015).

La administración subcutánea de maropitant provoca dolor leve e irritación en el punto de inyección, esto es debido al almacenamiento a temperatura ambiente del producto, ocasionando la alteración del complejo ciclodextrina (Papich, 2016). Los estudios sugieren que la cantidad de maropitant libre aumenta con la temperatura, provocando mayor dolor a la inyección; sugiriendo que la administración del producto a temperaturas frías puede reducir o eliminar significativamente el dolor (Narishetty *et al.*, 2009). Los factores que pueden influir en el dolor asociado con la administración subcutánea de maropitant incluyen la viscosidad del medicamento, el pH del fármaco, el volumen de la inyección y la respuesta individual del animal.

El metacresol como preservante (Cerenia®) ha sido asociado al dolor tras una inyección subcutánea en perros y gatos. Recientemente se ha usado el alcohol bencílico, que posee propiedades anestésicas locales reduciendo el dolor a la inyección. En el estudio realizado por Deckers (2018) comparan los preservantes de maropitant a una temperatura aproximada de 4°C y 25°C, concluyendo que el uso del alcohol bencílico refrigerado y a temperatura ambiente es significativamente menos doloroso que el uso de metacresol como preservante.

2. Objetivos

Comparar la respuesta al dolor y la presentación de reacciones adversas después de una inyección subcutánea de tres formulaciones en caninos.

3. Lugar de Estudio

Albergue canino "Can Martin" ubicado en el distrito de Cieneguilla, provincia y departamento

de Lima; con una altura promedio de 300 msnm.

4. Fecha de Estudio y duración

El estudio se llevó a cabo desde junio hasta agosto del 2024, tuvo una duración 3 meses.

5. Materiales y Métodos

5.1. Diseño experimental

El estudio tuvo un diseño doble ciego aleatorizado. La aleatorización se realizó usando una tabla de números aleatorios. Cada perro recibió tres inyecciones subcutáneas de 0.1 ml/kg de cada formulación, con al menos siete días entre períodos de tratamiento. Se probaron dos formulaciones diferentes de solución inyectable de maropitant a una dosis de 10 mg/kg, y un tratamiento a base de solución salina. Cada formulación se evaluó en condición de refrigeración entre 0 °C y 8 °C.

Se administró el mismo volumen de dosis durante los tres períodos de tratamiento, según el peso vivo. Los productos se administraron mediante inyección subcutánea utilizando una aguja hipodérmica calibre 23 G x 25 mm entre las escápulas (aproximadamente a 2,5 cm de la columna). Se realizó la asepsia de la zona con alcohol líquido al 90% y con algodón, con movimiento horario, se insertó la aguja debajo de la piel y después de aproximadamente dos segundos se inyectó el producto. El administrador anunció cuándo se dosificaron los productos y abandonó el lugar de trabajo inmediatamente después de la dosificación.

Dos veterinarios evaluaron de forma independiente el dolor de la inyección, cegados a la asignación del tratamiento. Inmediatamente después de que el administrador anunció la inyección del producto, el dolor se calificó utilizando una escala visual analógica (VAS), colocando una línea vertical que corta una escala de línea de 10 cm de largo, siendo 0 ningún dolor y 10 el peor dolor posible (Anexo N°1). Luego se observó al perro durante dos minutos, después de lo cual se le asignó una puntuación de escala descriptiva simple (EDS), con puntuaciones que oscilaban entre 0 (sin dolor) y 3 (reacción grave) (Anexo N°2).

¹Zemethis® 1% es una solución inyectable a base de maropitant. Zemethis® es una marca registrada de Agrovit Market S.A. en Perú.

²Cerenia® es una solución inyectable a base de maropitant. Cerenia® es una marca registrada de Zoetis S.L. en Perú.

También se registró los signos clínicos específicos observados inmediatamente y posterior a la inyección. Veinticuatro horas después de la aplicación, se revisó el lugar de la inyección para detectar hinchazón y/o dolor a la palpación.

5.2. Animales de estudio

Se seleccionaron 11 animales de un albergue canino, ambos sexos, distintas razas, mayores a un año y con un peso superior a 1 kg, sanos a la evaluación clínica.

5.3. Tratamientos

- **Grupo A:** Solución inyectable de administración subcutánea a base de 1% de maropitant¹ equivalente a 10 mg/ml, que usa alcohol bencílico como excipiente.
- **Grupo B:** Solución inyectable de administración subcutánea a base de 1% de maropitant², equivalente a 10 mg/ml, que usa metacresol como excipiente.
- **Grupo C:** Cloruro de sodio al 0.9%

Para el cálculo de la dosis total administrada, los animales fueron pesados con una balanza electrónica.

6. Evaluación del tratamiento

Se calculó el índice de kappa para determinar la confiabilidad interobservador de las puntuaciones de la EDS, y se calculó el coeficiente de correlación de Spearman para evaluar la concordancia entre los observadores en las puntuaciones VAS.

Se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para analizar las puntuaciones VAS, con los siguientes términos especificados como efectos fijos en el modelo: sujeto dentro de la secuencia, período y tratamiento. Se utilizó una transformación logarítmica de las puntuaciones VAS (media de los dos observadores) para ajustar el modelo ANOVA. Se utilizó medias de mínimos cuadrados como estimación de las medias de tratamiento. Las puntuaciones de la EDS e inflamación se analizaron mediante un modelo de regresión logística, con los mismos

términos especificados en el modelo como efectos fijos.

7. Resultados

Las puntuaciones de la EDS revelaron que la concordancia entre los observadores fue del 75.76%, con un índice de kappa de 0.58, lo que indica una concordancia moderada. En el análisis de las puntuaciones VAS, la correlación fue de 57.47%.

Se hizo una aproximación a la normalidad de las variables promedio de las puntuaciones VAS mediante la transformación logarítmica. Se procedió a realizar ANOVA tomando en cuenta el sujeto dentro de la secuencia, período y tratamiento. Se determinó que no hubo diferencias significativas entre los efectos fijos del modelo entre los grupos de estudio.

Se procedió a realizar una regresión múltiple para las puntuaciones EDS, tomando en cuenta el sujeto dentro de la secuencia, período y tratamiento. Se determinó que no es estadísticamente significativo la influencia de los efectos fijos del modelo entre los grupos de estudio.

Para la variable inflamación se pudo determinar que los lotes no influyen en la presentación de inflamación.

8. Evaluación de reacciones adversas

Veinticuatro horas posteriores a la aplicación de los inyectables, se observó inflamación en el lugar de inyección en 2 perros del grupo A (un animal con inflamación leve y un animal con inflamación moderada). Por otro lado, los grupos B y C no generaron inflamación en los animales tratados.

A la palpación no se evidenció dolor, ni calor, ni rubor del área afectada, solamente la hinchazón en el lugar de inyección, variando de tamaño entre cada animal.

9. Conclusiones

- El grupo A generó menos dolor durante la aplicación del producto, presentando la puntuación más baja en la escala VAS.

¹Zemethis® 1% es una solución inyectable a base de maropitant. Zemethis® es una marca registrada de Agrovit Market S.A. en Perú.

²Cerenia® es una solución inyectable a base de maropitant. Cerenia® es una marca registrada de Zoetis S.L. en Perú.

- Los grupos A y C generaron menos dolor después de la aplicación del producto, presentando las puntuaciones más bajas en la EDS.
- Los grupos B y C no generaron reacción adversa en el punto de aplicación del producto en los animales del estudio.

10. Autores del RF

AgrovetMARKET



Cusi Flores
Supervisor de Investigación
Animales Menores y
Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

AgrovetMARKET



Sandra Krklec
Asistente de Investigación
Animales Menores y Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

AgrovetMARKET



Ada Lescano
Asistente de Investigación
Animales Menores y Farmacovigilancia
Agrovet Market S.A.

11. Referencias Bibliográficas

Deckers N, Ruigrok CA, Verhoeve HP, Lourens N. 2018. Comparison of pain response after subcutaneous injection of two maropitant formulations to beagle dogs. Vet Rec Open. Feb 17;5(1):e000262. doi: 10.1136/vetreco-2017-000262. PMID: 29531751; PMCID: PMC5845409.

Narishetty ST, Galvan B, Coscarelli E, Aleo M, Fleck T, Humphrey W, McCall RB. 2009. Effect of refrigeration of the antiemetic Cerenia (maropitant) on pain on injection. Vet Ther. 10(3):93-102. PMID: 20037963

Papich M. 2016. Maropitant Citrate. Saunders Handbook of Veterinary Drugs. 4th edition. Ed, W.B.Saunders. 473-475.

Willard M. 2015. Chapter 162, Antiemetics and Prokinetics. Small Animal Critical Care Medicine. 2nd edition. Ed(s) Silverstein D y Hooper K. Ed, W.B.Saunders. 854-858.

12. Anexos

Anexo N°1. Escala visual analógica (VAS) del dolor.

Dolor extremadamente intenso

Dolor severo

Dolor moderado

Dolor leve

Dolor muy leve

Perro sin dolor

Anexo N°2. Escala descriptiva simple (EDS)

ESCALA DESCRIPTIVA SIMPLE	
Score	Descripción
0	Sin reacción a la inyección
1	Reacción leve (espasmos en piel, mirar el lugar de inyección, lamer o rascarse una sola vez el lugar de inyección)
2	Reacción moderada (lamido o rascado repetido, vocalización breve, salto o estremecimiento)
3	Reacción grave (aullidos prolongados, esconderse o dar vueltas con la cola metida o agresión)

Anexo N°3. Animales de estudio durante la aplicación.

