

Amantadina; seguridad y control del dolor postquirúrgico en perros

¹Negrete, Morales. E.G; ¹Salgado, Páramo. D; ¹García, Escoto. V; ¹González, Rojas. L.A; ¹Soto, Pérez. M; ¹Estrada, Cárdenas. F; ²Gutiérrez, Arenas. D.A; ²Arredondo, Castro. M.

¹Estudiante de Medicina veterinaria y zootecnia de la Universidad de Guanajuato

²Departamento de Medicina veterinaria y zootecnia de la Universidad de Guanajuato División de Ciencias de la Vida, carretera Irapuato-Silao km9, Ex Hacienda copal, Irapuato. Gto. Mx. CP: 36824.

Resumen

Originalmente la amantadina se utiliza para tratamiento de enfermedades virales en humanos, actualmente, se ha empleado para tratar el dolor crónico degenerativo en perros y gatos. Con el objetivo de evaluar su inocuidad y eficacia en perros con dolor agudo, se seleccionaron 16 hembras caninas para realizar cirugía electiva, estas se dividieron en dos grupos (n=8) pacientes con amantadina, (n=8) pacientes con placebo, 24 horas antes de iniciar el procedimiento quirúrgico y siete días posteriores a la administración del tratamiento se realizaron pruebas de laboratorio (hemograma y química sanguínea). Se observó diferencia significativa $P \leq 0.05$ en los analitos urea, creatinina, fosfatasa alcalina. Valor de medias pretratamiento, 2.56, 107.37, 50.62, respectivamente y postratamiento 1.51, 46.18 y 122.68. Los propietarios de los pacientes resolvieron diariamente el cuestionario de Glasgow y Melbourne. Reportaron el 66% con dolor nulo, el 27% dolor medio y únicamente el 7% con dolor intenso. Para la segunda escala un 34% dolor leve o nulo, el 62% con dolor moderado, únicamente el 4% con dolor severo, no se observó ningún caso de dolor insoportable. La administración de 10 mg/kg de amantadina (amantadol) vía oral cada 24 horas por 7 días no tiene un efecto negativo al utilizarse en perros y tiene eficacia al emplearlo como tratamiento para pacientes con dolor agudo.

Palabras clave: Inocuidad, dolor agudo, eficacia, cirugía.

Introducción

La amantadina es una amina tricíclica, fue descrita por primera vez en 1964 por W.L. Davies. Mismo año se aprobó para tratar la influenza del virus tipo A en humanos adultos (Afuiar y Panza, 2020). Se considera antiviral por el efecto que tiene de bloquear la etapa inicial de la replicación viral; cuando la partícula viral ingresa a la célula, se forma un endosoma, que tiene un pH ácido de 5, el canal de protones está formado por la proteína M2 que transporta protones al interior del virión, por la naturaleza lipofílica de este fármaco capaz de atravesar la membrana del endosoma e interrumpir la liberación del virión en la célula (Araujo et al., 2020). Mismo autor reportó el uso de este fármaco para el control del coronavirus SARS COV-2.

Para la medicina veterinaria puede tener utilidad clínica contra algunas enfermedades virales; la tesis reportada por Contreras y Galván (2010) demostraron el uso de la amantadina como agente antiviral para Distemper canino. Así mismo se ha utilizado este fármaco para diferentes patologías en perros y en gatos: Johnston et al, (2008), Mencionan su uso en el tratamiento de la Osteoartritis por su capacidad de interacción con los receptores NMDA; Lascelles et al, (2008), concluyen que este fármaco es una terapia útil para manejar el dolor en combinación con un AINE en la Osteoartritis canina; Shipley et al, (2020); demostraron la eficacia para el tratamiento del dolor en gatos con Osteoartritis; Niella et al, (2020), utilizaron la amantadina para controlar el dolor agudo en hembras caninas post cirugía electiva. Esto porque

el fármaco promueve un antagonismo no competitivo de los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA y puede ser útil para disminuir no solo el dolor, sino también para reducir el uso de analgésicos en el período posquirúrgico (Marinus et al., 2011). Hoy en día el tratamiento efectivo para las diferentes enfermedades es importante, así como el beneficio de no generar alteraciones colaterales por el uso de este, por lo antes descrito el objetivo del presente trabajo es evaluar el efecto inocuo de la amantadina y la eficacia del manejo del dolor postoperatorio en perros.

Materiales y Métodos

La investigación se realizó en la Universidad de Guanajuato, campus Irapuato-Salamanca. Se utilizaron 16 hembras caninas sin raza definida, se dividieron en dos grupos (n=8), se realizó cirugía electiva (ovariohisterectomía), previo a la cirugía se evaluó por medio de examen clínico orientado a problemas del estado fisiológico de cada paciente confirmando bienestar y salud de estos. Para complementar al examen físico se realizaron evaluaciones pre y postquirúrgicas hematológicas, esto permitió conocer y evaluar la inocuidad del tratamiento; se recolectó 6ml de sangre periférica, de estos se colocaron 3ml en tubos vacutainer con EDTA y 3 ml en tubos con gel separador, estas se tomaron con el siguiente orden: 24 horas antes de aplicar el tratamiento postquirúrgico y los 7 días después de la administración de amantadina, las muestras fueron identificadas, se colocaron en hieleras y se enviaron al laboratorio de patología ubicado en el municipio de León, Gto. para realizar hemograma (hematocrito, hemoglobina, hritrocitos, VGM, CGMH, reticulocitos y plaquetas) y química sanguínea de siete elementos (glucosa, urea, creatinina, AST, ALT, FA y fósforo). A los pacientes del grupo uno se administró vía oral 10mg/kg de amantadina 24 horas antes de iniciar la cirugía, posteriormente se continuó con el tratamiento durante siete días con la misma dosis inicial, durante el proceso quirúrgico se empleó el siguiente plan anestésico: Lidocaína vía endovenosa a una dosis de 2mg/kg al 2%, combinación de midazolam 3.5 mg/kg, ketamina 0.5 mg/kg y xilacina 4 mg/kg, propofol a dosis de inducción a 2 mg/kg, después de llegar a una anestesia inducida se utiliza una dosis de mantenimiento 1 mg/kg. Los pacientes del grupo dos recibieron suspensión base agua vía oral 24 horas antes del tratamiento y posterior a la cirugía se realizó el seguimiento con el tratamiento inicial para considerarlo un placebo y poder hacer la comparación.

Evaluación del dolor por la escala de Glasgow y Melbourne: Los propietarios de cada paciente se capacitaron para realizar las evaluaciones, que fueron enviadas a través de la plataforma de *Microsoft Forms*.

Los datos fueron analizados mediante la prueba T-Student para muestras relacionadas dentro de los tratamientos y posteriormente se realizó comparación de medias por medio de T-Student para muestras independientes, previo al análisis se evaluó la normalidad de distribución con la prueba Shapiro Wilk con un intervalo de confianza del 95%. Para la identificación de la eficacia, se realizó el análisis de Likert. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico *statal package for the social science* 22.

Resultados

De las hembras caninas seleccionadas después de medicar por siete días con 10mg/kg de amantadina vía oral no presentaron signos clínicos aparentes durante este tiempo (vómito, diarrea, anorexia, depresión), estas continuaron con su medicación con antibiótico y limpieza de la herida cada 24 horas. La comparación de medias de los diferentes analitos dentro de los tratamientos se muestra en el Cuadro 1. En las pacientes con amantadina se observó diferencia significativa $P \leq 0.05$ en los analitos HCT, Hb, Eritrocitos, VGM, CGMH, Glucosa, Urea, Creatinina, FA y neutrófilos para los pacientes que no recibieron amantadina muestran diferencia significativa en CGMH. Posterior al análisis entre tratamientos, se realizó comparación de medias por T-Studentt para muestras independientes con un intervalo de confianza del 95% de las pruebas de laboratorio (Hemograma y química sanguínea) de las hembras caninas de los datos después de los 7 días de tratamiento con y sin amantadina donde se observó diferencia estadística significativa en el analito creatinina con una media de 89.25 mientras que con amantadina tiene el 46.1875 como se observa en el Cuadro 2.

Los propietarios de los pacientes resolvieron diariamente el cuestionario de Glasgow y Melbourne a través de la plataforma *Microsoft Forms*. Estos datos se observan en la Figura 1. La primera escala se observó el 66% de los pacientes con dolor nulo, el 27% dolor medio y únicamente el 7% con dolor intenso. Para la segunda escala un 34% dolor leve o nulo, el 62% con dolor moderado, únicamente el 4% con dolor severo, y no se observó ningún caso de dolor insoportable.

Cuadro 1. Analitos, referencias y comparación de medias por T-Student para muestras relacionadas entre tratamiento, pacientes tratados con amantadina y sin amantadina

Analito	Valores de referencia	Valor de medias con amantadina		Desviación estándar	Valor de P	Valor de medias sin amantadina		Desviación estándar	Valor de P
		Pre	Pos			Pre	Pos		
HCT	0.37-0.55 L/L	0.6088	0.4931	0.05716	0.001*	0.5736	0.5775	0.03815	0.789
Hb	120-180 g/L	199.6250	165.3125	20.85141	0.002*	190.6250	197.8750	15.59991	0.230
Eritrocitos	5.5-8.5x10 ¹² /L	9.8750	7.4187	1.13056	0.000*	8.3500	8.7250	1.02783	0.336
VGM	60-77 fl	61.5000	66.3125	3.16157	0.004*	68.50	65.8750	6.04595	0.259
CGMH	320-360 g/L	327.8750	335.4375	8.78081	0.045*	332.8750	342.3750	8.73417	0.018*
Glucosa	3.38-6.88 mmol/L	7.0375	12.6213	3.50113	0.003*	5.3037	4.7925	2.23462	0.538
Urea	2.5-6.6 mmol/L	2.5625	1.5125	0.84177	0.010*	4.1000	3.3750	1.35831	0.175
Creatinina	≤132μ mol/L	107.3750	46.1875	22.99369	0.000*	89.6250	89.2500	16.72413	0.951
AST	≤55U/L	54.1250	47.1875	18.76630	0.330	44.8750	53.8750	26.64046	0.371
ALT	≤70U/L	56.7500	40.1875	28.8288	0.148	40.7500	43.5000	5.36523	0.190
FA	≤185 U/L	50.6250	122.6875	65.92	0.018*	155.3750	185.1250	66.06220	0.243
Fosforo	0.80-1.80 mg/dL	1.1225	1.2375	0.36233	0.399	1.5375	1.2338	0.48911	0.122
Leucocitos	6.0-17.0 x10 ⁹ /L	17.5125	10.8000	8.08481	0.051	11.8375	12.8375	3.55929	0.453
Neutrofilos	3.0-11.5	11.1500	7.9500	3.26059	0.027*	9.1875	9.4750	4.211	0.416
Linfocitos	1.0-4.8	3.7625	1.8000	3.67926	0.175	2.7250	2.1725	1.62737	0.369
Eosinofilos	≤0.9	2.4000	0.8250	1.91517	0.053	0.1750	0.5625	0.6833	0.53

HCT=Hematocrito; Hb=Hemoglobina; VGM= Volumen corpuscular medio; CGMH= Concentración media de hemoglobina modular; AST= Aspartato aminotransferasa; ALT= Alanino aminotransferasa; FA=Fosfatasa Alcalina.

Cuadro 2. Analitos, referencias y comparación de medias por T-Student para muestras independientes después de siete días con amantadina y sin amantadina

Analito	Valor de referencia	Valor de medias con amantadina	Valor de medias sin amantadina	Valor de P
		Pos	Pos	
HCT	0.37-0.55 L/L	0.4931	0.5775	0.338
Hb	120-180 g/L	165.3125	197.8750	0.312
Eritrocitos	5.5-8.5x10 ¹² /L	7.4187	8.7250	0.604
VGM	60-77 fl	66.3125	65.8750	0.881
CGMH	320-360 g/L	335.4375	342.3750	0.385
Glucosa	3.38-6.88 mmol/L	12.6213	4.7925	0.329
Urea	2.5-6.6 mmol/L	1.5125	3.3750	0.096
Creatinina	≤132μ mol/L	46.1875	89.2500	0.000*
AST	≤55U/L	47.1875	53.8750	0.124
ALT	≤70U/L	40.1875	43.5000	0.819
FA	≤185 U/L	122.6875	185.1250	0.140
Fosforo	0.80-1.80 mg/dL	1.2375	1.2338	0.767
Leucocitos	6.0-17.0 x10 ⁹ /L	10.8000	12.8375	0.075
Neutrofilos	3.0-11.5	7.9500	9.4750	0.162
Linfocitos	1.0-4.8	1.8000	2.1725	0.472
Eosinofilos	≤0.9	0.8250	0.5625	0.398

HCT=Hematocrito; Hb=Hemoglobina; VGM= Volumen corpuscular medio; CGMH= Concentración media de hemoglobina modular; AST= Aspartato aminotransferasa; ALT= Alanino aminotransferasa; FA=Fosfatasa Alcalina.

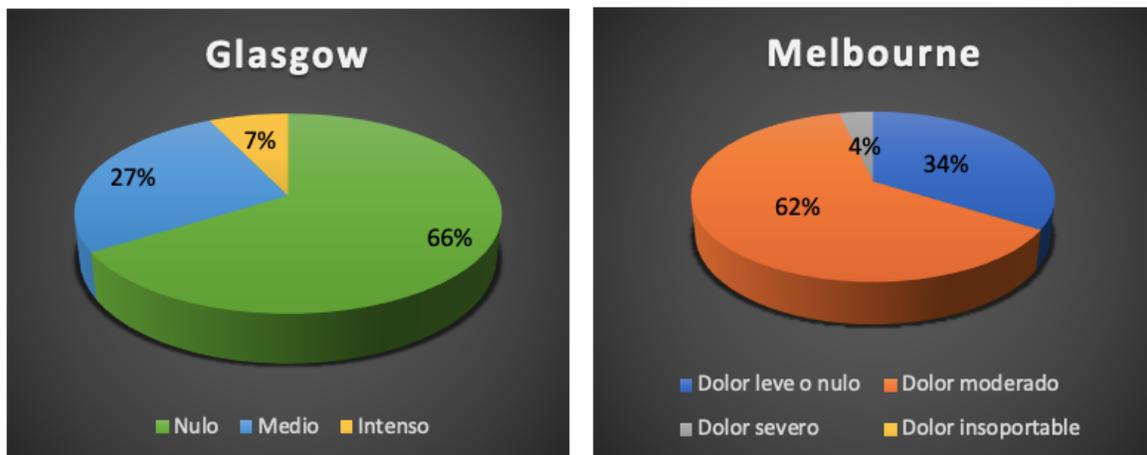


Figura 1. Evaluación del dolor en perros tratados con amantadina durante siete días.

Discusión

La deshidratación es un factor que influye en el aumento del porcentaje de hematocrito y la concentración de proteínas plasmáticas, esto se refleja en el aumento de VGM en la evaluación del hemograma y coincide con lo reportado en este trabajo, así como explica por qué antes de iniciar la toma y envío de muestras los pacientes recorrieron un promedio de 70km, en el segundo muestreo se aseguró que los pacientes estuvieran a temperatura ambiente para evitar un cambio fisiológico, esto lo podemos observar a la toma del día 7 con amantadina y en el segundo proceso, pacientes que no recibieron amantadina se aseguraron estas condiciones, para prevenir los cambios antes mencionados (Acevedo y Ramírez, 2010). Ruiz et al., (2009) menciona que a las 24 horas postcirugía los perros tienden a disminuir células hematológicas con un 9.17%, esto es diferente a la evaluación de este estudio, que después de 7 días los valores se comportan de manera normal.

La urea es el principal producto final del metabolismo proteico y es excretada en su mayor parte por la orina (Zotta et al., 2009). Se ha sugerido que la disminución de urea puede ser signo de un pronóstico favorable, debido a que indica una función renal normal con excreción adecuada. De acuerdo con Ballcells (2001), la disminución de urea ocurre cuando existen cambios en la hidratación, cuando el paciente se somete a sobrehidratación rápida con tratamiento diurético e hidratación endovenosa. Esto se observó al día 7 postratamiento, pero sin el uso de fármacos diuréticos.

El valor de la creatinina sérica no constituye un criterio que refleje el mismo grado de función renal en todos los pacientes, al estar influenciada por una serie de factores como: el grupo racial, el tipo de dieta y el uso de ciertos medicamentos, entre otros elementos de conocida influencia (Seller et al., 2013). La reducción de la creatinina en este caso se puede asociar a la poliuria presente por la sobrehidratación intravenosa o bien por el uso de la amantadina.

No se conoce una razón por la cual haya aumento de glucosa tras el tratamiento con amantadina, sin embargo, un factor predictor importante para las alteraciones de la glucosa es el índice de masa corporal (IMC) base. Un estudio determinó que un IMC alto al inicio del tratamiento se relaciona con mayores índices de alteración de la glucosa (Galindo *et al.*, 2016). Al igual los factores conductuales del paciente y el estilo de vida son determinantes tanto de causa del problema como del éxito del tratamiento (Bersh, 2006). De tal manera el aumento significativo de glucosa puede ser un indicativo de que el excipiente del fármaco contiene endulzantes para disfrazar el sabor desagradable.

Los principales moduladores de la respuesta inflamatoria son los leucocitos (Kumar *et al.*, 2012) principalmente los que tienen acción fagocitaria (neutrófilos) se ha sugerido que son las principales células encargadas de llegar al sitio de la lesión y una vez activados, pueden tener varios sistemas microbicidas, dentro de las que destacan liberación de enzimas proteolíticas de sus gránulos y la creación de redes de DNA que son trampas extracelulares de este (Abbas et al., 2012), los perros que se trataron con amantadina antes de iniciar el tratamiento mostraron una media de 11.15, estadísticamente fue diferente al día 7 con un valor de 7.95, esto se explica que los pacientes tuvieron una cicatrización favorable.

Los efectos adversos conocidos con el uso de la amantadina en animales domésticos son muy limitados, pero se tiene registro de cambios conductuales con dosis de 15 mg/kg, presentando ciertos efectos adversos como disfunción cardíaca, edema de pulmón, neurotoxicidad, hipertermia, disfunción renal y ansiedad (Plumb, 2010), los cambios antes mencionados no se observaron en perros al utilizar 10mg/kg cada 24 horas por 7 días.

El mecanismo de acción para el control del dolor se basa en que la amantadina estimula a los receptores de NMDA a ocupar conformaciones cerradas y sus interacciones con el receptor NMDA (antagonismo no competitivo) hacen que sea particularmente eficaz para inhibir las respuestas de NMDA durante las despolarizaciones prolongadas que acompañan a las agresiones neurológicas, como las que pueden ocurrir en el dolor crónico (Lascelles *et al.*, 2008). El área de medicina veterinaria se desconoce la incidencia del dolor crónico en perros, pero se reconoce cada vez más como un problema importante por lo que es vital conocer la fisiología entera de este y conocer las alternativas farmacológicas que hoy en día ofrecen eficacia y disponibilidad. Puede ser útil para disminuir no solo el dolor, sino también el uso de analgésicos en el período postquirúrgico (Blanpied *et al.*, 2005). Tiene propiedades inhibitoras en la modulación de estímulos nociceptivos somáticos y viscerales y se cree que es una alternativa segura y eficaz para el manejo del dolor posoperatorio (Rashwan y Abdelmawgound, 2013), igual los autores señalados mencionan que previamente se ha demostrado que la amantadina es beneficiosa durante la cirugía, esto al reducir el tiempo de inducción, la dosis de Propofol, así como los requerimientos anestésicos y analgésicos intraoperatorios en comparación con el placebo en pacientes mujeres durante la cirugía de abdominoplastia, esto es similar a lo reportado en este trabajo con la eficacia del manejo del dolor postoperatorio en perros, se sugiere seguir realizando exámenes para evaluar la eficacia en la disminución de los requerimientos anestésicos. Así mismo se ha utilizado este fármaco para diferentes patologías en perros y en gatos: Johnston *et al.*, (2008), mencionan el uso de amantadina en el tratamiento de la Osteoartritis por su capacidad de interacción con los receptores NMDA, esto coincide con lo observado en el manejo del dolor agudo post cirugía. Lascelles *et al.*, (2008), concluyen que este fármaco es una terapia útil para manejar el dolor en combinación con un AINE en la Osteoartritis canina, esto difiere a este trabajo al observar manejo del dolor con el uso de la amantadina como único tratamiento, esto se debe a el uso o el aumento de los mg/kg de la amantadina, Niella *et al.*, (2020) utilizaron 5mg/kg mientras que en este trabajo se duplico la dosis encontrando eficacia; Shipley *et al.*, (2020); demostraron la eficacia para el tratamiento del dolor en gatos con Osteoartritis, por lo que con este trabajo se considera importante analizar el uso en el tratamiento del dolor agudo en la misma especie descrita por este autor.

Conclusiones

La administración de 10 mg/kg de amantadina vía oral cada 24 horas por 7 días no tiene un efecto negativo al utilizarse en perros para tratamiento de dolor agudo. Es eficaz para tratar el dolor causado por una cirugía electiva. Se sugiere seguir realizando pruebas para confirmar la eficacia que tiene para el tratamiento de diferentes patologías que transcurre el dolor.

Bibliografía

- Acevedo, S., y Ramírez, M. (2010). Diagnóstico de policitemia absoluta como posible causa de episodios convulsivos en un perro. *Revista MVZ Córdoba*, 15(3).
- Aguiar Arriola, H., y Panza Pascale, M. A. (2020). Uso de amantadina en la terapia antiálgica de caninos con dolor crónico
- Araújo, R., Aranda, M. J. D., y Aranda, Abreu. GE. (2020). Amantadine treatment for people with COVID-19. *Archives of medical research*, 51(7), 739.
- Ballcells, G.A. *La clínica y el laboratorio* 18a Edición, Editorial Masson, México, 2001.
- Bersh, S. (2006). La obesidad: aspectos psicológicos y conductuales. *Revista colombiana de psiquiatría*, 35(4), 537-546.

- Contreras, M.A. y Galván, I. (2010). El uso de la amantadina en el tratamiento del distemper canino : estudio de caso [Tesis que para obtener el título de Médico Veterinario Zootecnista].
- Di Carlo, MB., y Gómez, AG., Madalena, LB, Facio, ML, Pizzolato, M., Negri, GA. (2007). Utilidad de la fosfatasa alcalina urinaria como marcador precoz de lesión tubular renal. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 41 (3), 369-377.
- Galindo, J. R., y Orellana, M. (2016). Metabolic effects of psychotropics.
- Johnston, S. A., McLaughlin, R.M., Budsberg, S.C., (2008). Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 38:1449-1470.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., y Aster, J. C. (2010). Patología estructural y funcional. Robbins e Contran: bases patológicas das doenças, 7, 1504.
- Lascelles, B. D. X., Gaynor, J. S., Smith, E. S., Roe, S. C., Marcellin, L, D. J., Davidson, G y Carr, J. (2008). Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 53-59.
- Marinus, J., Moseley, G.L., Birklein, F., Baron, R., Maihöfner, C., Kingery, W.S., y Hilten, J.J. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):637-48.
- Niella, R. V., Sena, A. S., Corrêa, J. M. X., Soares, P. C. L. R., Pinto, T. M., Junior, A. C. S. y de Lavor, M. S. L. (2020). Preemptive effect of amantadine as adjuvant in postoperative analgesia of ovariectomy in dogs. *Research, Society and Development*, 9(11).
- Ruiz, J. D., Zapata, J., Londoño, C., Sánchez, R., y Peña, J. (2009). Evaluación del efecto de cuatro protocolos anestésicos y cirugía de ovariectomía lateral sobre hemograma en hembras caninas. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 4(1), 25-37.
- Seller, G., Herrera, M. E., Maynar, J., Sánchez, J. A., Marinho, A. do Pico, J. L. (2013). Estimating kidney function in the critically ill patients. *CritCare Res Pract*. 10:12-8.
- Shipley, H., Flynn, K., Tucker, L., Wendt, H. E., Baldo, C., Almeida, D., Allweiler, S. y Guedes, A. (2020). Owner evaluation of quality of life and mobility in osteoarthritic cats treated with amantadine or placebo. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(6), 568-574.
- Zotta, E., Ochoa, F., Levy, N., e Ibarra, C. (2009). El manejo de la urea y su mecanismo de adaptación durante la enfermedad renal. *Nefrología diálisis y trasplante*. 29(1), 35-40.