

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE VETERINARIA**

**USO DE AMANTADINA EN LA TERAPIA  
ANTIÁLGICA DE CANINOS CON DOLOR CRÓNICO**

**“por”**

**Henry AGUIAR ARRIOLA  
Miguel Angel PANZA PASCALE**

TESIS DE GRADO presentada como uno de  
los requisitos para obtener el título de Doctor  
en Ciencias Veterinarias  
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD Ensayo Experimental

**MONTEVIDEO  
URUGUAY  
2020**

## PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

---

Dra. Florencia Sollier

Segundo miembro (Tutor):

---

Dra. Nadia Crosignani

Tercer miembro:

---

Dra. Daniela Izquierdo

Cuarto miembro (Co-tutor):

---

Msc. Ignacio Alcántara

Fecha:

viernes 13 de noviembre, 2020

Autores:

---

Br. Henry Aguiar Arriola

---

Br. Miguel Angel Panza Pascale

## **AGRADECIMIENTOS**

A la facultad de veterinaria y todos sus docentes por formarnos en lo académico y como personas.

A nuestra tutora Nadia Crosignani y co-tutor Ignacio Alcántara por enseñarnos y brindarnos todo su apoyo en el transcurso de este trabajo.

A los docentes y no docentes de la cátedra de Farmacología por ayudarnos en etapas claves del trabajo.

Al equipo multidisciplinario integrantes del área terapia del dolor.

A los funcionarios de Biblioteca, por siempre tener una respuesta rápida y efectiva a nuestras inquietudes, a la sección préstamos por la gran paciencia.

A Ruffa, Luca, Sarni, Rex, Simona, Daddy, Mateo y Lucky que colaboraron y fueron excelentes pacientes para que este trabajo se llevará adelante, a cada uno de los tutores que se comprometieron con la tarea y siempre nos recibieron con buena disposición.

A nuestras familias por el apoyo incondicional y ser pilar fundamental de todo el proceso de formación.

A nuestros amigos, por estar presentes y acompañarnos en esta etapa de aprendizaje.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS.....	6
RESUMEN.....	7
SUMMARY.....	8
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....</b>	<b>11</b>
2.1. <u>Dolor</u> .....	11
2.1.1. Clasificación del dolor.....	11
2.1.2. Fisiología.....	11
2.1.2.1. Sensibilización periférica y central.....	12
2.1.2.2. Receptores NMDA.....	13
2.1.3. Consecuencias del dolor.....	13
2.1.4. Dolor crónico.....	14
2.1.4.1. Reconocimiento y evaluación del dolor.....	15
2.2. <u>Osteoartrosis</u> .....	16
2.2.1. Generalidades.....	16
2.2.2. Fisiopatología.....	16
2.2.3. Signos clínicos.....	17
2.2.4. Diagnóstico.....	17
2.2.5. Tratamiento.....	18
2.3. <u>Amantadina</u> .....	19
2.3.1. Generalidades.....	19
2.3.2. Antecedentes.....	19
2.3.3. Farmacodinamia.....	20
2.3.4. Farmacocinética.....	20
2.3.5. Posología.....	21
2.3.6. Efectos adversos.....	21
2.3.7. Interacciones.....	21

<b>3. HIPÓTESIS</b> .....	22
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	22
4.1. <u>Objetivo general</u> .....	22
4.2. <u>Objetivos particulares</u> .....	22
<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	23
5.1. <u>Selección de pacientes</u> .....	23
5.2. <u>Anamnesis y examen clínico</u> .....	23
5.3. <u>Inicio de la terapia</u> .....	23
5.4. <u>Fármaco utilizado</u> .....	24
5.5. <u>Procesamiento de datos y análisis estadístico</u> .....	24
<b>6. RESULTADOS</b> .....	25
6.1. <u>Reseña y periodo de evaluación</u> .....	25
6.2. <u>Anamnesis y examen clínico</u> .....	26
6.3. <u>Cuestionarios</u> .....	26
6.4. <u>Análisis de datos</u> .....	27
6.5. <u>Análisis estadístico</u> .....	29
<b>7. DISCUSIÓN</b> .....	30
<b>8. CONCLUSIONES</b> .....	32
<b>9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	33
<b>10. APÉNDICE</b> .....	37
<b>11. ANEXOS</b> .....	38
11.1. Cuestionario sobre calidad de vida de su animal (Índice de dolor crónico de Helsinki, HCPI).....	38
11.2. Escala Analógica Visual (VAS).....	40
11.3. Breve Inventario de dolor canino (CBPI).....	41

## LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
<b>Tabla 1:</b> Consecuencias fisiopatológicas del dolor.....	13
<b>Tabla 2:</b> Descripción de pacientes y periodo de ensayo .....	26
<b>Tabla 3:</b> Hallazgos más relevantes en anamnesis y signos clínicos expresado en porcentaje sobre el total de pacientes.....	27
<b>Tabla 4:</b> Valores de las medianas del total de pacientes, para cada escala en el transcurso del tiempo.....	27
<b>Tabla 5:</b> Datos recabados en el total de los cuestionarios.....	38
<b>Figura 1:</b> Vías del dolor.....	12
<b>Figura 2:</b> Ciclo fisiopatológico de la osteoartritis.....	17
<b>Figura 3:</b> Estructura química de la amantadina .....	19
<b>Figura 4.</b> Índice Helsinki en gráfico de cajas y bigotes (izquierda) y gráfico de líneas (derecha) con los valores de caninos tratados con amantadina 4 mg/kg BID durante 30 días (n=8).....	28
<b>Figura 5:</b> Escala VAS dolor en gráfico de cajas y bigotes (izquierda) y gráfico de líneas (derecha) con los valores de caninos tratados con amantadina 4 mg/kg BID durante 30 días (n=8).....	29
<b>Figura 6:</b> Escala VAS locomotor en gráfico de cajas y bigotes (izquierda) y gráfico de líneas (derecha) con los valores de caninos tratados con amantadina 4 mg/kg BID durante 30 días (n=8).....	29
<b>Figura 7:</b> Escala CBPI en gráfico de cajas y bigotes (izquierda) y gráfico de líneas (derecha) con los valores de caninos tratados con amantadina 4 mg/kg BID durante 30 días (n=8).....	30

## RESUMEN

El dolor crónico es un trastorno complejo y de múltiples causas, entre la que se destaca la osteoartrosis (OA) principalmente en pacientes de edad avanzada. En la actualidad se dispone de diversos tratamientos, donde los AINEs figuran como fármacos de primera elección, presentando contraindicaciones en su uso a largo plazo. Es así que el objetivo de este trabajo fue generar un precedente en el uso de amantadina en administración monodroga en el manejo del dolor crónico en caninos. La amantadina es un antagonista de los receptores NMDA situados en el cuerno dorsal medular, con mínimos efectos adversos reportados. En consideración se seleccionaron 8 caninos, sin distinción de sexo ni raza, que padecían dolor crónico causado por OA, sin presentar otra patología clínicamente diagnosticada; a los cuales se le administró amantadina a dosis de 4 mg/kg cada 12 horas por un periodo de 30 días. Para evaluar la respuesta al tratamiento se utilizaron escalas validadas para la cuantificación de la calidad de vida y del dolor crónico en canino como lo son índice de Helsinki, VAS dolor, VAS locomotor y CBPI, siendo completada por los tutores cada 3 días. Los resultados obtenidos de estos cuestionarios presentaron una tendencia a la baja en los valores de las medianas, siendo menos evidente en los pacientes que comenzaron con puntajes más elevados. Se concluyó que la terapia unimodal con amantadina, a dosis de 4 mg/kg cada 12 horas durante 30 días, en caninos con OA, no registró un efecto positivo con valor estadístico para los 8 pacientes caninos evaluados, sin cambios significativos en la calidad de vida y obteniendo resultados muy dispersos en la muestra.

Palabras claves: Caninos, Dolor crónico, Osteoartrosis, Amantadina, NMDA.

## **SUMMARY**

Chronic pain is a complex disorder with multiple causes, among which osteoarthritis (OA) stands out, mainly in elderly patients. At present, various treatments are available, where NSAIDs are listed as first-line drugs, which present contraindications in their long-term use. The objective of this work was to generate a precedent in the use of amantadine as a unimodal therapy in the management of chronic pain in canines. Amantadine is an antagonist of NMDA receptors located in the medullary dorsal horn, with minimal reported adverse effects. In consideration, 8 canines were selected, without distinction of sex or breed, suffering from chronic pain caused by OA, without another clinically diagnosed pathology; to which amantadine was administered at a dose of 4 mg/kg every 12 hours for a period of 30 days. To evaluate the response to treatment, validated scales were used to quantify quality of life and chronic pain in canines, such as Helsinki index, pain VAS, locomotor VAS and CBPI, being completed by the owner every 3 days. The results obtained from these questionnaires showed a downward trend in the values of the medians, which are less evident in the patients who started with higher scores. It was concluded that unimodal therapy with amantadine, at a dose of 4 mg/kg every 12 hours for 30 days, in canines with OA, did not register a positive effect with statistical value for the 8 canine patients evaluated, without significant changes in quality of life and obtaining much dispersed results in the sample.

Keywords: Canines, Chronic pain, Osteoarthrosis, Amantadine, NMDA.

## 1. INTRODUCCIÓN

El dolor se puede definir como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial (International Association for the Study of Pain, 1979). Muchos de los pacientes caninos experimentan diferentes tipos de dolor a lo largo de sus vidas, siendo el dolor crónico el más prevalente en las últimas etapas, ya sea por causas neoplásica o por patologías degenerativas osteoarticulares (Lindley y Watson, 2015).

La enfermedad degenerativa articular (EDA) u osteoartrosis (OA) se ha definido como un trastorno no inflamatorio de las articulaciones móviles, caracterizado por el deterioro del cartílago articular y por la neoformación de hueso en las superficies y márgenes de las articulaciones. Aunque la OA tiene un componente inflamatorio, no se caracteriza por la afluencia de células inflamatorias observadas en otras enfermedades articulares (Renberg, 2005; Fossum, 2009; Fox, 2017). Es la causa número uno de dolor crónico en perros, principalmente los mayores de 4 años, de razas grandes (> 25 kg), o perros con sobrepeso u obesidad (Fox, 2010). Una vez diagnosticada la enfermedad no tiene cura, pero se busca un tratamiento antiálgico para el paciente con el fin de brindarle una mejor calidad de vida (Rychel, 2010).

El signo más prominente de dolor en el miembro con osteoartrosis es la claudicación. Las vocalizaciones no son frecuentes en pacientes con dolor por OA, sin embargo, se ven signos sugerentes de disconfort, incluyendo reluctancia al ejercicio o al subir y bajar escaleras, letargia, inapetencia o anorexia, cambios en el comportamiento, lamido de la articulación afectada, inquietud y posición anómala para orinar, llevando a una posible atrofia muscular (Piermattei, 2016; Fox, 2017).

Para la evaluación del dolor se utilizan escalas validadas para cada especie (índice de dolor crónico de Helsinki o HCPI, Breve Inventario de dolor canino o CBPI), las que aportan datos sobre calidad de vida, motricidad y grado de dolor; siendo estas las herramientas más objetivas para evaluar dolor crónico de origen osteoarticular (Beale, 2005).

La OA en caninos puede ser tratada de forma médica, conservadora y/o quirúrgica. Dentro del tratamiento médico se encuentra el uso de AINEs como principal exponente, pero estos pueden causar disturbios fisiopatológicos cuando se emplean en terapias prolongadas, es así que la amantadina surge como una potencial alternativa para el tratamiento del dolor crónico (Rychel, 2010).

La amantadina es bien tolerada por perros y gatos, y puede ser una buena opción en el tratamiento a largo plazo, donde ya está instaurado un proceso de neuromodulación central ("wind up"). El fármaco es antagonista de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) localizados en el cuerno dorsal medular, los cuales son responsables de la amplificación de la señal dolorosa, cuando son estimulados de manera crónica por la liberación de glutamato de la terminal aferente (Johnston y col, 2008). En estudios previos se han reportado efectos benéficos cuando se utiliza la amantadina en terapias multimodales, en combinación con AINEs como el meloxicam (Lascelles y col 2008; KuKanich, 2013).

Se busca por medio de un ensayo experimental generar un precedente en el hospital de facultad de Veterinaria, UdelaR, y para el resto de la comunidad veterinaria, ya que no hay evidencia científica para el uso de amantadina como monodroga en la terapia antiálgica. Para ello se emplea un modelo de pacientes caninos que padecen dolor crónico de origen osteoarticular. De este modo se abarcan varias temáticas, desde el bienestar animal, hasta la ética profesional y su relación con el manejo del dolor.

## 2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### 2.1. Dolor

Existen variadas definiciones de dolor, pero pocas de ellas se pueden aplicar a la medicina veterinaria, ya que la mayoría contemplan el carácter emocional y subjetivo del proceso doloroso, puntos que no se pueden evaluar directamente en veterinaria dado que los animales no se pueden comunicar verbalmente. Es así que, en términos amplios, el dolor se puede definir como una experiencia sensorial que frecuentemente, pero no siempre, está asociada con un daño de tejidos o nervios (Gaynor y Muir, 2009).

Los términos dolor y sufrimiento se utilizan normalmente como sinónimos, pero es más seguro reconocerlos como experiencias separadas. El dolor es la experiencia sensorial; el sufrimiento es la experiencia emocional que con frecuencia está asociado a la sensación de dolor (Lindley y Watson, 2015).

#### 2.1.1. Clasificación del dolor

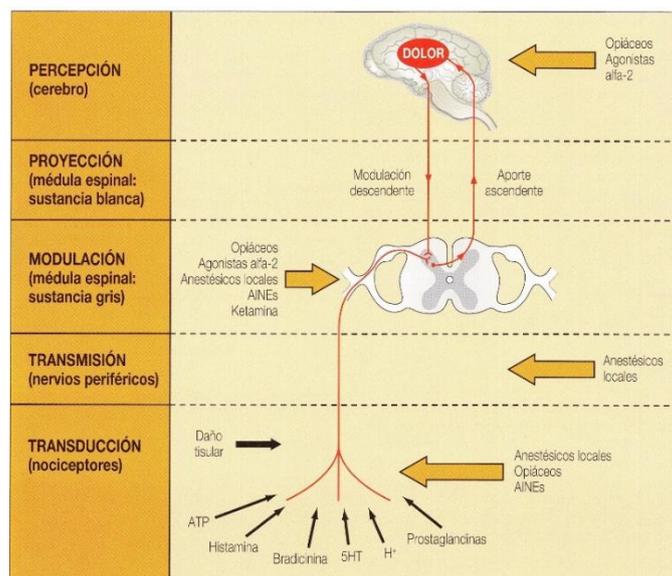
En la bibliografía se describen numerosos criterios para clasificar el dolor. De acuerdo con su fisiopatología el dolor puede ser: nociceptivo, que es el producido por una lesión tisular que desencadena la liberación de sustancias químicas que estimulan directamente a los nociceptores; neuropático, debido a la lesión de alguna porción del sistema nervioso, mixto cuando se combinan los dos anteriores e idiopático cuando no se puede determinar la causa (Moreno y Prada, 2004).

El dolor nociceptivo se divide, de acuerdo con la localización de la lesión que lo produce, en: somático y visceral. El dolor somático es superficial cuando la lesión causante del dolor se localiza en la piel, o en el tejido subcutáneo, y profundo en el caso de los dolores del sistema óseo-músculo-articular. El dolor visceral es aquel que tiene su origen en las vísceras de las cavidades craneana, torácica o abdominal. El dolor neuropático se divide en periférico, si la lesión afecta los nervios periféricos, y central, cuando la lesión altera alguna estructura del neuroeje (Moreno y Prada, 2004).

La clasificación según el tiempo se basa en el curso de síntomas y generalmente se divide en aguda, crónica y en ocasiones como recurrente. Muchas veces esta división temporal entre aguda y crónica es arbitraria. (Fox, 2010).

#### 2.1.2. Fisiología

La nocicepción es un proceso secuencial que incluye la transducción, transmisión, modulación y percepción consciente del estímulo doloroso. La transducción involucra la conversión del estímulo nocivo en señales eléctricas a través de los nociceptores periféricos. Esta señal viaja por fibras mielinizadas (A $\delta$ ) y fibras C no mielinizadas hasta el asta dorsal de la médula espinal, constituyendo el proceso de transmisión del impulso eléctrico (neurona de primer orden o aferente primaria) (Lemke, 2004; Lindley, 2015).



**Figura 1:** Vías del dolor.  
Fuente: Lindley y Watson, 2015.

En la médula espinal se produce la modulación. Aquí las fibras nociceptivas A $\delta$  y C liberan neurotransmisores excitatorios, como glutamato y aspartato, y neuropéptidos que se unen a los receptores de las neuronas de segundo orden en el asta dorsal. Es así que el glutamato se une a receptores ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) y los neuropéptidos a receptores de neuroquinina, desencadenando potenciales de acción postsinápticos (Lemke, 2004; Moreno y Prada, 2004). Estos potenciales de acción llegan hasta neuronas de tercer orden en el encéfalo que integran las señales medulares y las proyectan al área subcortical y cortical, donde el estímulo doloroso se percibe de forma consciente (Gaynor y Muir, 2009).

#### 2.1.2.1. Sensibilización periférica y central

En la periferia, la lesión de los tejidos provoca la liberación de mediadores inflamatorios (ion hidrógeno, bradiquinina, histamina, 5-hidroxitriptamina, prostanoïdes, ATP, leucotrienos) que producen una sensibilización de los nociceptores ante estímulos tanto nocivos como no nocivos, fenómeno que es conocido como sensibilización periférica (Lindley y Watson, 2015).

La sensibilización central sucede cuando existe una estimulación mantenida de los nociceptores periféricos que llevan a cambios en la función y actividad de las neuronas situadas en el asta dorsal de la médula espinal, desencadenando en un aumento de la respuesta de dichas neuronas ante estímulos existentes como también estímulos previos, por debajo del umbral (Lindley y Watson, 2015), fenómeno conocido como "wind up" (Moreno, 2004). El suceso crucial en este proceso parece ser la activación, por parte del glutamato, de los receptores AMPA lo que lleva a una activación progresiva de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Lemke, 2004). La activación de estos receptores se relaciona con el dolor crónico (Johnston y col., 2008).

### 2.1.2.2. Receptores NMDA

Normalmente, el receptor de NMDA permanece bloqueado por el ion magnesio en individuos que no presentan dolor crónico. Sin embargo, una vez que se activa el receptor NMDA, se produce el desplazamiento del magnesio y la entrada de iones de sodio y calcio a las neuronas de segundo orden, que activan varias cascadas de señalización de segundo mensajero, aumentando la excitabilidad de la neurona de proyección en el asta dorsal medular, provocando un aumento de la sensación de dolor. En la actualidad, se sabe que numerosos medicamentos actúan como antagonistas del receptor NMDA (Lemke, 2004; Norkus, 2015).

### 2.1.3. Consecuencias del dolor

**Tabla 1:** Consecuencias fisiopatológicas del dolor.

Fuente del dolor	Signos
Cardiovascular	Taquicardia, hipertensión, vasoconstricción, incremento del trabajo cardiaco y consumo de oxígeno.
Sistema Respiratorio	Hipoxia, hipercapnia, atelectasia, alteración en la ventilación/perfusión, predisposición a infecciones pulmonares.
Aparato gastrointestinal	Náuseas, vómitos, íleo.
Renal	Oliguria, retención urinaria.
Extremidades	Dolor músculo esquelético, movilidad limitada.
Endocrino	Inhibición vagal: incremento de la actividad adrenérgica, incremento del metabolismo, aumento del consumo de oxígeno.
SNC	Ansiedad, sedación, fatiga.
Inmunológico	Inmunodepresión.

Referencia: SNC, sistema nervioso central.

Fuente: Adaptado de Gaynor y Muir, 2009.

El dolor puede llevar a diversas consecuencias negativas en diversos sistemas. A continuación, se detallan algunos de estos:

**Sistema cardiocirculatorio:** los estados de dolor provocan una estimulación del sistema nervioso simpático, que a su vez desencadena la liberación de catecolaminas. Estas dan lugar al aumento de la contractilidad cardiaca, aumento de la frecuencia, llegando a la taquicardia, y a la constricción de los vasos periféricos. Estos fenómenos traen como consecuencia aumento de la presión arterial, con el consecuente aumento en la poscarga. La estimulación de la actividad cardiaca aumenta el consumo de oxígeno del miocardio (Erhardt y Henke, 2004).

Tracto gastrointestinal: un síntoma importante del dolor pertinaz es la inapetencia, que es causada de forma directa por el dolor, y de forma indirecta por la disminución de la motilidad intestinal debida entre otras cosas, por la estimulación simpática. El enlentecimiento de la motilidad gastrointestinal también retarda la evacuación del estómago lo que fundamentalmente puede conllevar el riesgo de vómitos (Erhardt y Henke, 2004).

Metabolismo Hormonal: el propio organismo está capacitado para producir un analgésico endógeno, la  $\beta$ -endorfina, que ejerce un importante efecto analgésico. Un valor elevado de  $\beta$ -endorfina se considera un parámetro índice del dolor y del estrés. Debido a un dolor permanente, también aumenta la liberación de hormona antidiurética (Erhardt y Henke, 2004).

Estado inmunológico: el dolor o una analgesia inadecuada dan lugar a una reacción de estrés con aumento de los valores de cortisol y catecolaminas. Esta situación, unida a la estimulación del sistema nervioso autónomo, provoca inmunosupresión generalizada (Erhardt y Henke, 2004).

Comportamiento: el dolor permanente causa alteraciones del comportamiento como agitación, depresión, evitar el contacto (“escondarse”; sobre todo los gatos) y agresividad, puede llevar incluso a la automutilación de las partes dolorosas. El comportamiento es la principal herramienta para el diagnóstico del dolor en animales, por ser el único conjunto de signos que valida para ello (Erhardt y Henke, 2004).

#### 2.1.4. Dolor crónico

No hay consenso general sobre la definición de dolor crónico. En la práctica clínica, a menudo es difícil determinar cuando el dolor agudo se ha vuelto crónico (Fox, 2010). El dolor crónico es un trastorno complejo, muchas veces no reconocido en pacientes veterinarios. En medicina humana se define el dolor crónico como aquel que persiste por un periodo de tiempo de uno, tres o seis meses. En veterinaria en lugar de un tiempo establecido se define como el dolor que se extiende más allá del periodo esperado de curación, capaz de causar daños neurofisiológicos en el paciente (Greene, 2010; Norkus, 2015).

El dolor crónico puede provocar respuestas anormales de la vía del dolor como hiperalgesia (respuesta aumentada a un estímulo normalmente doloroso) o alodinia (percepción dolorosa de un estímulo normalmente no doloroso) (Greene, 2010).

Una progresión de dolor agudo a crónico podría considerarse en tres etapas o fases principales, involucrando diferentes mecanismos neurofisiológicos, dependiendo de la naturaleza y del tiempo del estímulo que lo origina. Estas tres fases incluyen: el procesamiento de un estímulo nocivo breve, las consecuencias de la estimulación nociva prolongada (lo que lleva a daño tisular e inflamación periférica) y las consecuencias del daño neurológico, incluidas las neuropatías periféricas y los estados de dolor central (Fox, 2010).

Otra característica asociada con la fisiopatología del dolor crónico está relacionada con la plasticidad del sistema nervioso. Con la activación prolongada de las vías del dolor, aumentada por la sensibilización, la plasticidad neural resulta en la degeneración y remodelación de sinapsis y ganglios con brote colateral entre las células nerviosas. Pueden ocurrir cambios en la función neuronal, lo que resulta en la producción de sustancias transmisoras del dolor por parte de células que anteriormente no lo hacían (Tranquilli y col., 2001; Greene, 2010).

#### 2.1.4.1. Reconocimiento y evaluación del dolor

Hasta el momento no hay un conjunto de parámetros físicos, ni una unidad de medida, capaces de establecer un punto de corte preciso en el cual por encima la calidad de vida es aceptable, y por debajo no (Lindley y Watson, 2015). El dolor es considerado actualmente como el quinto signo vital. Para poder tratarlo hay que mensurarlo y de esta forma evaluar la necesidad y el resultado del tratamiento (Gaynor y Muir, 2009).

Siguiendo los pasos de medicina humana, en las últimas décadas en veterinaria se ha tratado de generar cuestionarios específicos para cada enfermedad, creando así cuestionarios sobre calidad de vida para su uso en animales con osteoartrosis, enfermedades medulares, oncológicas y cardíaca. Así mismo hay que contemplar el factor individual y la gran variedad de razas caninas con sus diferentes características. En medicina humana el propio paciente suele ser la persona que responde el cuestionario, no siendo posible en niños pequeños, enfermos mentales, o pacientes críticos. En estos casos la calidad de vida es determinada por otra persona allegada, tales como padres, cónyuges u otros cuidadores. En medicina veterinaria siempre la respuesta de los cuestionarios es por parte de los tutores (Lindley y Watson, 2015).

El índice de Helsinki es una adaptación al español del índice de dolor crónico para tutores de perros con OA desarrollado por el equipo de Hielm-Björkman (2009). Este índice fue testado para su versión finlandesa, permitiendo la valoración de la respuesta al tratamiento en perros con OA basándose en la percepción de calidad de vida general del paciente según el tutor. Consta de 11 preguntas con 5 opciones, cuya puntuación va de 0 (ausencia de dolor) a 4 (dolor crónico severo), considerando como el score final la suma de los puntos de cada respuesta que resultará entre un valor mínimo de 0 y un máximo de 44. Es un cuestionario que el tutor fácilmente puede aplicar a cualquier canino en su ambiente cotidiano (Hielm-Björkman y col., 2009; Norkus, 2015).

Otro tipo de escalas son las escalas visuales análogas (VAS por su sigla en inglés). Estas escalas son un sistema de puntuación subjetivo, de fácil aplicación y con un amplio margen de elección que proporcionan una idea general de respuesta al tratamiento. Consisten en una línea recta horizontal de 100 mm de longitud, cuyos extremos presentan términos descriptivos específicos de la característica a evaluar. Es sobre dicha línea que se le solicita al tutor dibujar una cruz o línea perpendicular en la posición que mejor describe la característica a valorar, considerando la descripción de cada extremo. La VAS de dolor permite determinar la intensidad del mismo, considerando el extremo izquierdo (0) la ausencia de dolor y el derecho (100) el peor dolor posible (Mich y Hellyer, 2010). La VAS de locomoción evalúa movilidad,

cuyo extremo izquierdo (0) indica ausencia de dificultad en la locomoción (camina normal) y el extremo derecho (100) indica la dificultad más severa de locomoción (ausencia de apoyo) (Hielm-Björkman y col., 2009).

La escala desarrollada por Brown, o Breve Inventario de dolor canino (CBPI por su sigla en inglés) es un índice de dolor crónico previamente validado para perros (Brown y col. 2008). Reúne una puntuación numérica para la severidad del dolor y la interferencia del dolor con la función. Los tutores de las mascotas se encargan de colocar la puntuación a cada sección en una escala que va de 0 a 10 (desde "sin dolor" o "no interfiere" hasta "dolor extremo" o "interfiere completamente"). De la sumatoria de un total de 10 secciones, resulta un score, que está determinado por la percepción del propietario y el comportamiento del perro en los últimos 7 días. Las puntuaciones se pueden comparar en el tiempo, para la severidad del dolor, el deterioro funcional y la calidad de vida, por lo tanto, pueden ser útiles para evaluar la respuesta a la terapia. (Norkus, 2015).

## 2.2. Osteoartrosis

### 2.2.1. Generalidades

La enfermedad degenerativa articular (EDA) u osteoartrosis es una degeneración no inflamatoria y no infecciosa del cartílago articular que se acompaña de formación de hueso en los márgenes sinoviales y de fibrosis del tejido blando periarticular (Renberg, 2005; Fossum, 2009), incluyendo membrana sinovial, hueso subcondral, músculo, tendón y ligamento. Aunque se clasifica como no inflamatoria, este trastorno se asocia a un proceso inflamatorio inicial, para luego hacerse continuo de bajo grado (Johnston y col., 1998; Fox, 2010).

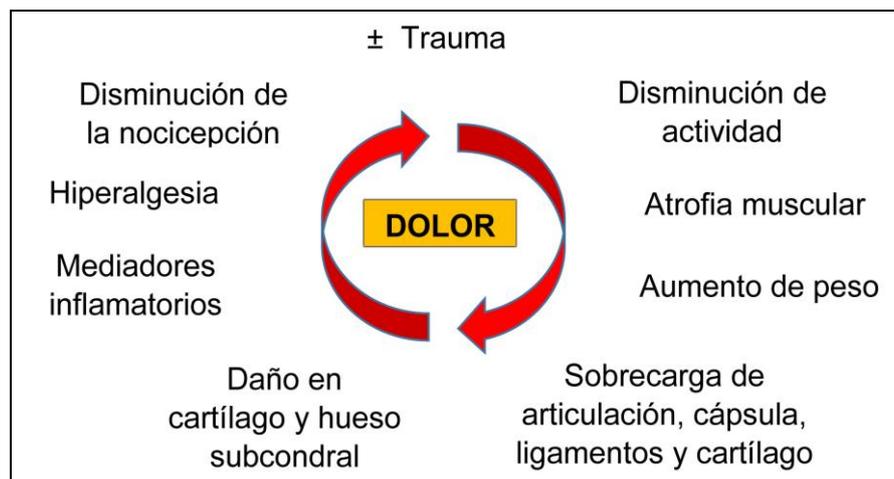
La OA afecta a uno de cada cinco perros adultos en Estados Unidos. Aunque la condición tiende a ser sobrerrepresentada en perros mayores y pesados, puede afectar a cualquier perro, principalmente los mayores de 4 años, de razas grandes (> 25 kg), o perros con sobrepeso u obesidad. La OA con frecuencia es secundaria a cualquier fuerza anormal en articulaciones normales (ej. traumatismo, inestabilidad), o fuerzas normales sobre articulaciones anormales (por ej. displasia, trastornos del desarrollo) (Fox, 2017).

### 2.2.2. Fisiopatología

El proceso de la enfermedad implica varios eventos que interactúan para formar un ciclo de autoperpetuación y progresión. Con mayor frecuencia, la OA comienza con una alteración de la capa superficial del cartílago articular, y este daño físico inicia alteraciones bioquímicas que resultan en la degradación de los tejidos articulares (Renberg, 2005).

Los cambios patológicos que ocurren en la articulación afectada resultan en discapacidad y signos clínicos de dolor. Es una condición compleja que involucra múltiples interacciones bioquímicas y biomecánicas (Fox, 2017).

Tomando en cuenta que el cartílago articular es aneural, la causa de dolor reside en las estructuras periarticulares. La fuente de dolor en la articulación es multifactorial, incluyendo estimulación directa de los receptores en la cápsula articular y el hueso, por parte de las citoquinas del proceso inflamatorio y degenerativo; compresión de la cápsula articular por la distensión (efusión), estimulación física del hueso por la carga anormal y estimulación física del músculo, ligamentos y tendones. El hueso subcondral contiene fibras nerviosas amielínicas que se incrementan en número en la OA, y son continuamente estimuladas por el aumento de la presión, contribuyendo al dolor difuso pero consistente. En humanos, se cree que la OA es responsable del aumento de la presión intraósea, lo que puede contribuir al dolor crónico (Fox, 2017).



**Figura 2:** Ciclo fisiopatológico de la osteoartrosis.  
Fuente: Adaptado de Fox, 2017.

### 2.2.3. Signos clínicos

El dolor es el signo clínico más frecuentemente asociado con OA. La manifestación clínica de dolor es la claudicación. Las vocalizaciones no son frecuentes en pacientes con dolor por OA, sin embargo, se ven signos sugerentes de disconfort, incluyendo reluctancia al ejercicio o al subir y bajar escaleras, letargia, inapetencia o anorexia, cambios en el comportamiento, lamido de la articulación afectada, inquietud y posición anómala para orinar; lo que puede llevar a atrofia muscular (Fox, 2017). El perro con osteoartrosis agrava el cuadro doloroso con el frío, el clima húmedo o el cambio de actividad física (Piermattei, 2016).

### 2.2.4. Diagnóstico

El diagnóstico de la OA puede hacerse reuniendo datos de la reseña, historia clínica, anamnesis, examen físico y a través de hallazgos radiográficos. Esta información incluye raza, edad, sexo, identificación del propietario y de la o las extremidades involucradas, descripción de la claudicación o anormalidad de la marcha, cronología del problema, eficacia de los tratamientos probados y variabilidad con el clima, el ejercicio y ocurrencias de recaídas (Piermattei, 2016).

El examen ortopédico debe ser de rutina en toda evaluación, y debe hacerse en conjunto con un examen neurológico (cuando sea apropiado), para discriminar causas neurológicas de claudicación (Fox, 2017).

Un examen ortopédico sistemático completo es esencial y se puede realizar en pocos minutos. Debe incluir inspección estática, dinámica y palpación de los miembros anteriores y posteriores, buscando alteraciones anatómicas y/o funcionales. Se realiza flexión, extensión, tensión colateral, abducción y aducción de cada articulación desde distal a proximal, palpando huesos y vientres musculares, dejando por último al miembro afectado (McLaughlin, 2000; Beale, 2005; Rychel, 2010).

Los cambios radiográficos incluyen distensión de la cápsula articular, osteofitos, espacios articulares estrechos y esclerosis del hueso subcondral en casos severos (Beale, 2005; Fox, 2017). Si la OA es secundaria a la inestabilidad articular, los tejidos blandos adyacentes pueden hipertrofiarse, causando engrosamiento detectable en la radiografía (Beale, 2005).

Los signos radiológicos en la mayoría de los casos no se correlacionan con los puntajes obtenidos en las escalas de dolor, por lo tanto, los cambios patológicos observados, no predicen la gravedad de la sintomatología, ni el score de dolor (Hjelm-Björkman y col. 2003).

#### 2.2.5. Tratamiento

Una vez diagnosticada la enfermedad, no tiene cura, pero se busca un tratamiento antiálgico para el paciente con el fin de brindarle una mejor calidad de vida (Rychel, 2010). Muchos de los tratamientos instaurados en animales derivan de la comparación con humanos (Lindley y Watson, 2015).

Al tratar la OA, los objetivos son controlar el dolor, recuperar la función de la articulación, prevenir la destrucción del cartílago, evitar la fibrosis para preservar el rango de movimiento, controlar la inflamación, prevenir los cambios óseos subcondrales y la formación de osteofitos, mantener un ambiente bioquímico fisiológico dentro de la articulación y preservar la viscosidad del fluido sinovial (McLaughlin, 2000). El control del dolor es el primer paso y el más importante de la terapia (Johnston y col., 2008; Rychel, 2010; Fox, 2017).

Existen diversas alternativas en cuanto al tratamiento de la OA. Según Houlton y col. (2012), el tratamiento conservador de la OA consiste en control de peso, control del ejercicio, fisioterapia, suplementación nutricional, tratamiento médico con fármacos que modifican síntoma y fármacos que modifican estructuras. Dentro del tratamiento no conservador se describe el quirúrgico, el que se debe considerar cuando el dolor o la función no obtiene ninguna mejora con medidas convencionales razonables (Piermattei, 2002). Por la compleja neurobiología del dolor crónico, es razonable creer que una terapia multimodal es la mejor opción para su tratamiento (Johnston y col., 2008; Lascelles y col., 2008).

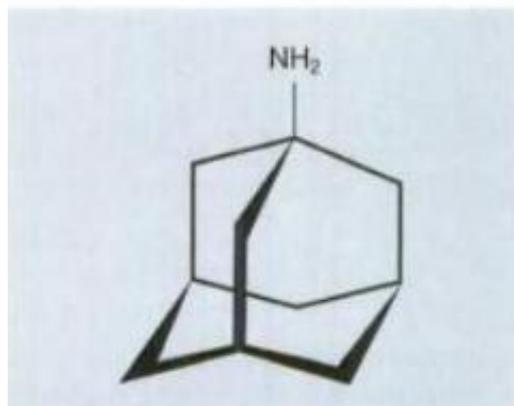
Según Fox (2017) el tratamiento médico consiste en tres partes: AINEs, condroprotectores, y tratamiento con adyuvantes. Los AINEs son el tratamiento más frecuentemente recomendado para la OA. La popularidad de estas drogas se atribuye a que son efectivas a la hora de mitigar el dolor y que son relativamente fáciles de administrar (Johnston y col., 2008). Hay evidencia de efectos secundarios gastrointestinales, renales y hepáticos, lo que podría ser una potencial complicación teniendo en cuenta que los tratamientos serán prolongados y por lo general en pacientes gerontes (población con posibles enfermedades concurrentes) (Renberg, 2005).

Hay un renovado interés en la medicina humana y veterinaria en el uso de antagonistas de receptores NMDA, como analgésicos complementarios en pacientes con estados de dolor crónico; tal como la amantadina (Egger y col., 2014).

### 2.3. Amantadina

#### 2.3.1. Generalidades

La amantadina es una amina tricíclica primaria, simétrica hidrosoluble, derivada sintética del adamantano (Rodríguez y col., 2006; Salazar y col., 2010).



**Figura 3:** Estructura química de la amantadina.  
Fuente: Salazar y col., 2010.

#### 2.3.2. Antecedentes

W.L. Davies describió por primera vez este agente en 1964, y ese mismo año fue aprobada por la FDA (food and drug administration) para el tratamiento de la influenza por virus A en humanos adultos. En 1977 R.S. Scwab comunicó la inesperada mejoría sintomática en pacientes con enfermedad de Parkinson (Salazar y col., 2010). Desde entonces se ha utilizado en diferentes patologías por ejemplo para reducir la discinesia en la enfermedad del Parkinson y algunos síndromes dolorosos (Lamont, 2008; Lascelles y col, 2008; Grubb, 2010). No hay formulaciones veterinarias aprobadas por la FDA disponibles (KuKanich, 2013).

En humanos el uso de amantadina disminuye el consumo de opioides en el postoperatorio y reduce el dolor en neuralgia postherpética (KuKanich, 2013). Un estudio indica que la administración perioperatoria de amantadina disminuye el desarrollo de dolor crónico postoperatorio (Egger y col., 2014). Sin embargo, Eisenberg y col. (2007), concluyeron que la administración de amantadina en mujeres que se someten a cirugía mamaria con ALND (dissección de ganglios linfáticos axilares), no previene el desarrollo del síndrome de dolor postmastectomía.

La sensibilidad de los virus de la gripe equina a la amantadina fue demostrada por primera vez por Bryans y col. (1966). Los resultados demuestran que las cepas contemporáneas de la gripe equina, aunque variables, son sensibles a la inhibición de la amantadina y la rimantadina (Bryans y col. 1966; Rees y col., 1997). Un estudio realizado en gatos por Sioa y col. (2011), sugiere que la amantadina podría disminuir la dosis antinociceptiva de oximorfona en algunos pacientes.

Lascelles y col. (2008) realizaron un trabajo en el cual se empleó la combinación de meloxicam y amantadina para el tratamiento antiálgico de la OA en 31 caninos, obteniendo una mejoría en la actividad física al cabo del tratamiento durante 21 días, en comparación al tratamiento solo con meloxicam. En 2014 Madden y col. realizaron un reporte de caso, utilizando la combinación de meloxicam y amantadina como tratamiento del dolor neuropático en un canino politraumatizado por accidente automovilístico. A los 14 días de tratamiento se constata mejoría en el dolor evaluado mediante CBPI.

### 2.3.3. Farmacodinamia

La amantadina es un antagonista competitivo de los receptores NMDA situados en el cuerno dorsal medular (Johnston y col., 2008; Lascelles y col., 2008; Madden y col., 2014). También se considera como un agonista dopaminérgico débil, con escasa actividad muscarínica, ya que incrementa la liberación e inhibe la recaptación de la dopamina en el sistema nervioso. Asimismo, es un agente antiviral anti-ARN, con actividad *in vitro* contra numerosos virus, pero con eficacia clínica solo demostrada frente al de la gripe A. (Salazar y col., 2010).

No se espera que la amantadina proporcione efectos analgésicos utilizándola como droga única, pero puede aumentar los efectos analgésicos de los AINEs, opioides, o gabapentina/pregabalina (KuKanich, 2013).

### 2.3.4. Farmacocinética

La farmacocinética de la amantadina se ha descrito de manera incompleta en perros; estudios en caninos indican que es altamente absorbida después de la administración oral (KuKanich, 2013; Egger y col., 2014). La concentración máxima alcanzada en perros recibiendo la medicación vía oral a dosis 2,8 mg/kg, es de 275 ng/ml a las 2,6 horas, con una vida media de 4,96 horas (Norkus y col., 2014).

Según los estudios de excreción urinaria en 2 perros, aproximadamente el 10% se metaboliza a N-metilalamantadina, y la vida media de la amantadina fue de 5 horas, después de 30 mg/kg. No hay estudios que evalúen la actividad farmacodinámica de dicho metabolito (KuKanich, 2013).

En perros, la amantadina es eliminada por los riñones con mínima transformación hepática, y deben considerarse dosis reducidas en pacientes con enfermedad renal (Egger y col., 2014).

### 2.3.5. Posología

En un estudio tras la administración de amantadina a dosis de 50 mg/kg cada 24 horas en perros y por un periodo de 30 días, se comprobó que había cantidades insignificantes del fármaco en muestra de tejido recogida 24 horas después de la última administración, con esto se concluyó que la amantadina se elimina dentro de las 24 horas. Debido a la corta vida media, puede ser necesario su administración cada 12 horas (KuKanich, 2013). Según Norkus (2015), la dosis recomendada es de 3 a 5 mg/kg cada 12 horas.

### 2.3.6. Efectos adversos

Los efectos secundarios de la amantadina incluyen diarrea y agitación leve, (Egger y col., 2014), pudiendo desarrollar ansiedad, inquietud y sequedad de boca a medida que la dosis diaria se aproxima a 6 mg/kg o si hay alteración de la excreción renal. A dosis de 15 mg/kg por vía oral aparecen cambios conductuales en perros y gatos (Gaynor, 2009). No se han realizados estudios específicos sobre la seguridad del uso de amantadina en perros, pero no resultó letal a dosis de 50 mg/kg cada 24 horas (KuKanich, 2013).

### 2.3.7. Interacciones

Se ha demostrado en humanos que la amantadina tiene interacciones farmacológicas con otras sustancias, pudiendo incrementar los efectos secundarios de los anticolinérgicos y de la levodopa. Interacciona con IMAO (fenelzina), antiarrítmicos (quinidina), antipalúdicos (quinina), diuréticos (triamtereno y tiazidas), antihistamínicos (dexclorfeniramina) (Salazar y col., 2010).

### **3. HIPÓTESIS**

La amantadina utilizada a una dosis de 4 mg/kg BID durante 30 días resulta eficaz como droga única para el tratamiento del dolor crónico en perros.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1. Objetivo general**

Estudiar el uso de 4 mg/kg BID de amantadina durante 30 días en la terapia antiálgica para el manejo del dolor crónico por osteoartrosis en perros, empleando la modalidad ensayo experimental.

#### **4.2. Objetivos particulares**

- a) Determinar el tiempo de inicio de acción analgésica de la amantadina en perros con dolor crónico en modelo de osteoartrosis.
- b) Evaluar el dolor y movilidad de los pacientes durante los 30 días de duración del tratamiento.
- c) Evaluar cambios en la calidad de vida de los pacientes tratados.

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio fue aprobado por la Comisión de Ética para el Uso de Animales de la Facultad de Veterinaria, número #453. Los tutores de los pacientes dieron su consentimiento firmado respecto a la autorización para que sus mascotas participaran de este trabajo.

El ensayo fue realizado en la Facultad de Veterinaria y fuera de la misma, a través de los tutores y clínicas particulares colaboradoras. Se llevó a cabo bajo la tutoría de la Dra. Nadia Crosignani, profesora adjunta del Área de Farmacología y Msc. Ignacio Alcántara como co-tutor, docente de la Unidad de Bioestadística.

### 5.1. Selección de pacientes

Se seleccionaron 8 pacientes caninos, sin distinción de raza ni de sexo, que cumplieron con la totalidad de los siguientes criterios:

- Presentar dolor crónico de origen osteoarticular, con por lo menos dos meses de evolución.
- No presentar otras enfermedades sistémicas clínicamente diagnosticadas.

Los siguientes criterios se tomaron como motivo de exclusión, siendo suficiente uno de ellos para apartar al canino del proyecto:

- Animales que se estuvieran mudando de domicilio o introducción de nuevos animales al hogar.
- Animales que estuvieran recibiendo adyuvantes analgésicos o antiinflamatorios, 3 semanas previas al inicio del experimento.
- Pacientes que no presentaron un tutor responsable, capaz de administrar la medicación indicada y de responder de forma constante los cuestionarios entregados.

### 5.2. Anamnesis y examen clínico

Luego de seleccionar a los potenciales pacientes por los criterios de selección y exclusión, pasaron por una etapa de evaluación individual que consistió en una exhaustiva anamnesis y un examen clínico, utilizando técnicas semiológicas para detectar y localizar patología osteoarticular. A su vez se evaluó el perfil de cada tutor y el compromiso asumido, siendo pilar fundamental para el trabajo. Se realizó radiografía para descartar posibles patologías de resolución quirúrgica o de origen neoplásico.

Una vez seleccionados los pacientes, se procedió a la evaluación según las escalas de dolor (VAS locomotor, VAS dolor, índice de Helsinki, CBPI) completadas por los tutores (ver anexo).

### 5.3. Inicio de la terapia

Culminada la etapa de evaluación se coordinó el inicio de la terapia. Los tutores completaron los cuestionarios del día 0 y administraron la primera cápsula vía oral de

amantadina a dosis de 4 mg/kg cada 12 horas. Se continuó en igual posología durante 30 días ininterrumpidos, conjuntamente o no con la alimentación.

Se le explicó a cada tutor que los cuestionarios (escalas de dolor) debían completarse rigurosamente cada 3 días (D<sub>0</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>6</sub>, D<sub>9</sub>, D<sub>12</sub>, D<sub>15</sub>, D<sub>18</sub>, D<sub>21</sub>, D<sub>24</sub>, D<sub>27</sub>, D<sub>30</sub>) por la misma persona, en su ambiente cotidiano. Cada cuestionario que se respondió fue archivado para que los tutores no se sintieran influenciados por los datos anteriores.

#### 5.4. Fármaco utilizado

Se utilizó amantadina<sup>1</sup> (clorhidrato de amantadina), manipulada en Homeopatía Matías González, pasando de comprimidos de 100 mg a cápsulas con la cantidad exacta en miligramos para el peso de cada paciente; la cual se entregó en el domicilio de cada tutor junto con los cuestionarios de evaluación de dolor. Estos se explicaron al detalle pregunta por pregunta, evacuando dudas e inquietudes que le fueron surgiendo.

#### 5.5. Procesamiento de datos y análisis estadístico

Una vez finalizados los cuestionarios por parte de todos los tutores, se continuó con su procesamiento. Para el índice de Helsinki se realizó la sumatoria total del puntaje asignado en cada respuesta, obteniendo resultados entre 0 y 44. En el caso de la escala CBPI a cada respuesta le corresponde un número del 0 al 10, por lo cual se procedió a la sumatoria total de las respuestas, resultando valores comprendidos entre 0 y 100. Para las escalas de VAS dolor y VAS locomotor se procedió midiendo la distancia del 0 a la cruz (marca realizada por los tutores) en milímetros y otorgándole dicho valor como puntaje.

Los datos resultantes fueron tabulados, y expresados en gráficos de líneas y diagrama de cajas y bigotes para su interpretación. Para el análisis estadístico se utilizó el test de Kruskal Wallis (KW), ya que el mismo se emplea para comparar muestras cuya característica evaluada es de escala ordinal. Empleando dicho test se comparó la diferencia de puntaje obtenido al día 0 con el día 30 de tratamiento y también la diferencia para el día 0 en comparación con el día 6. Para llevar a cabo dicho estudio se empleó el programa informático R (R Core Team, 2020).

---

<sup>1</sup> Mantidan, comprimidos de 100mg, Laboratorio Eurofarma, Industria Brasileira.

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Reseña y periodo de evaluación.

En la tabla 5 se describen los datos referidos a la reseña y período de evaluación. De un total de 12 caninos evaluados, 8 cumplieron con los criterios de selección y exclusión. La media etaria se situó en  $13,3 \pm 1,9$  años (media  $\pm$  DE). Del total, 5 fueron machos (62.5%), y las 3 restantes hembras (37.5%), respecto a las razas, hubo un 37.5% de mestizos (n=2), un 25% Ovejero Alemán (n=2), un 25% Labradores Retriever (n=2) y un 12.5% Dachshund (n=1). El peso promedio fue de  $24,5 \pm 10,8$  Kg (media  $\pm$  DE). De acuerdo al período de ensayo 6 pacientes fueron evaluados entre los meses de Octubre/Noviembre (primavera), 1 se evaluó entre Noviembre/Diciembre (primavera) y el último paciente tuvo su evaluación entre Mayo/Junio (otoño).

**Tabla 2:** Descripción de pacientes y periodo de ensayo.

	Nombre	Raza	Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Periodo de ensayo
Animal 01	Ruffa	Ovejero Alemán	Hembra	12	30	27/10/2017-26/11/2017
Animal 02	Simona	Ovejero Alemán	Hembra	12	33	27/10/2017-26/11/2017
Animal 03	Mateo	Labrador Retriever	Macho	12	37	24/10/2017-23/11/2017
Animal 04	Rex	Labrador Retriever	Macho	**14	25	21/10-2017-20/11/2017
Animal 05	Sarni	*S.R.E	Macho	**13	32.5	1/11/2017-30/11/2017
Animal 06	Lucky	*S.R.E	Hembra	16	7.7	10/5/2018-9/6/2018
Animal 07	Daddy	*S.R.E	Macho	14	20.3	29/11/2017-18/12/2017
Animal 08	Lucas	Dachshund	Macho	**13	10.8	26/10/2017 - 25/11/2017

Referencias: \*Sin raza específica \*\*Edad estimada

## 6.2. Anamnesis y examen clínico

La anamnesis consistió en un interrogatorio realizado a los tutores, enfocada a la dolencia en cuestión, seguido de un minucioso examen clínico; cuyo resultado se detallan en la tabla 6.

**Tabla 3:** Hallazgos más relevantes en anamnesis y signos clínicos expresado en porcentaje sobre el total de pacientes.

<b>Anamnesis</b>	
Dificultad al echarse o incorporarse	62.5%
Renuncia a saltar	87.5%
Cambios de conducta	75%
Incapacidad de descansar con comodidad	87.5%
<b>Signos clínicos</b>	
Claudicación	100%
Dolor a la manipulación	87.5%
Atrofia Muscular	75%
Menor radio de movimiento	50%

## 6.3. Cuestionarios

De un total de 352 cuestionarios entregados (4 cuestionarios por cada paciente, por cada día de evaluación), se recabaron 340, los restantes 12 cuestionarios no fueron entregados por parte de los tutores. Dichos cuestionarios corresponden al día 6 del paciente Mateo y al día 27 y 30 del paciente Lucas.

**Tabla 4:** Valores de las medianas del total de pacientes, para cada escala en el transcurso del tiempo.

	Día 0	Día 3	Día 6	Día 9	Día 12	Día 15	Día 18	Día 21	Día 24	Día 27	Día 30
<b>Índice Helsinki</b>	27,5	27	21	21,5	22	22,5	21,5	17,5	17,5	20	20
<b>VAS Dolor</b>	52,5	42	41	36,5	40,5	41	41	40	31	30	30
<b>VAS Locomotor</b>	52	48	36	39	38,5	33	38	40,5	36	34	27
<b>CBPI</b>	56	53	43	45	45	44,5	43	39,5	37,5	50	46

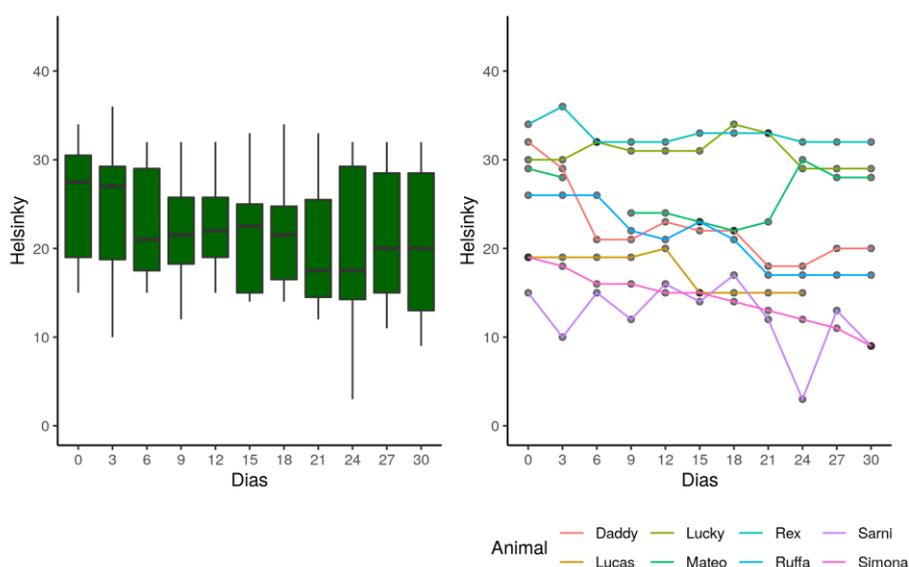
#### 6.4. Análisis de datos

Al observar los gráficos de caja y bigote para cada escala se pudo apreciar que no hay una gran diferencia comparando las medianas de los días 0 y 30. En el caso del gráfico que representa la escala de Helsinki, CBPI y VAS locomotor se pudo visualizar un descenso del valor de la mediana al día 6 del estudio, mientras que en VAS dolor no se aprecia esa diferencia.

En todas las escalas de dolor, para cada paciente, se apreció una gran dispersión de los valores durante los 30 días del ensayo siendo menos marcado al inicio del tratamiento. Esto también se evidenció al ver que los bigotes se alejan en gran medida de las cajas.

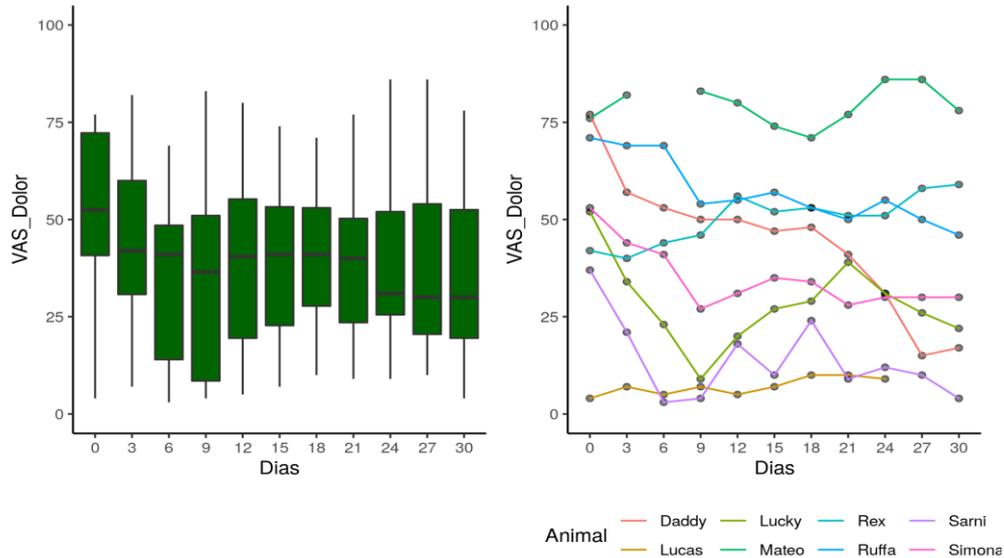
Los siguientes gráficos muestran la evolución del puntaje obtenido en las escalas en los 30 días de tratamiento. En todos los casos el panel izquierdo muestra las respuestas del conjunto de los animales y el de la derecha las trayectorias individuales.

Para el índice Helsinki (figura 3) se observó que todos los pacientes presentaron un valor final menor que el inicial, en término de valor absoluto. Los pacientes con puntajes más altos al inicio de la terapia, presentaron menor disminución del puntaje final.



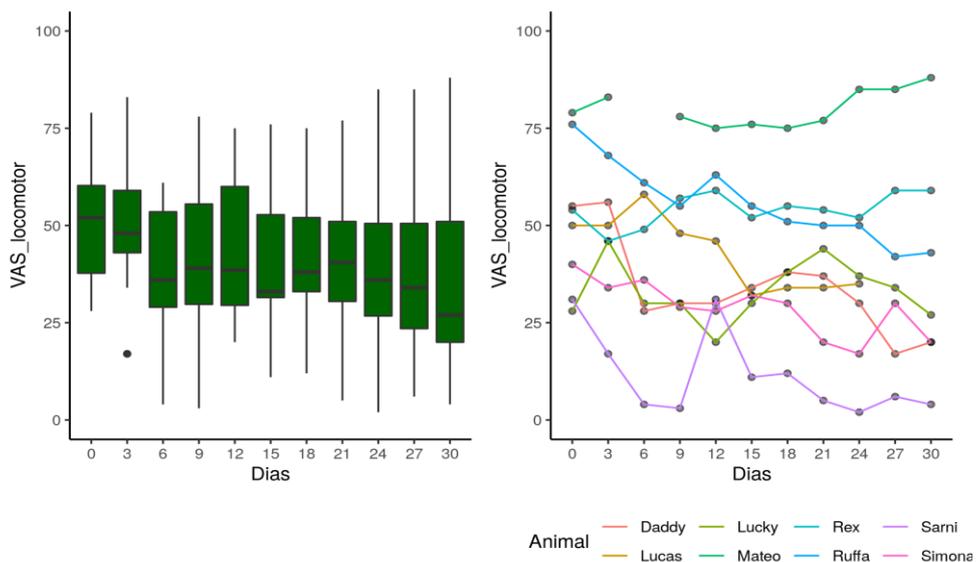
**Figura 4.** Índice de Helsinki en gráfico de cajas y bigotes (izquierda) y gráfico de líneas (derecha) con los valores de caninos tratados con amantadina 4 mg/kg BID durante 30 días (n=8).

En la valoración del dolor mediante la escala VAS (figura 4), 5 pacientes obtuvieron un valor final menor que el inicial (Daddy, Lucky, Sarni, Ruffa y Simona), y en los 3 casos restantes el valor al día 30 fue mayor que al día 0 de tratamiento. Además, en las tendencias generales se observó una caída entre el tiempo 0 y los restantes.



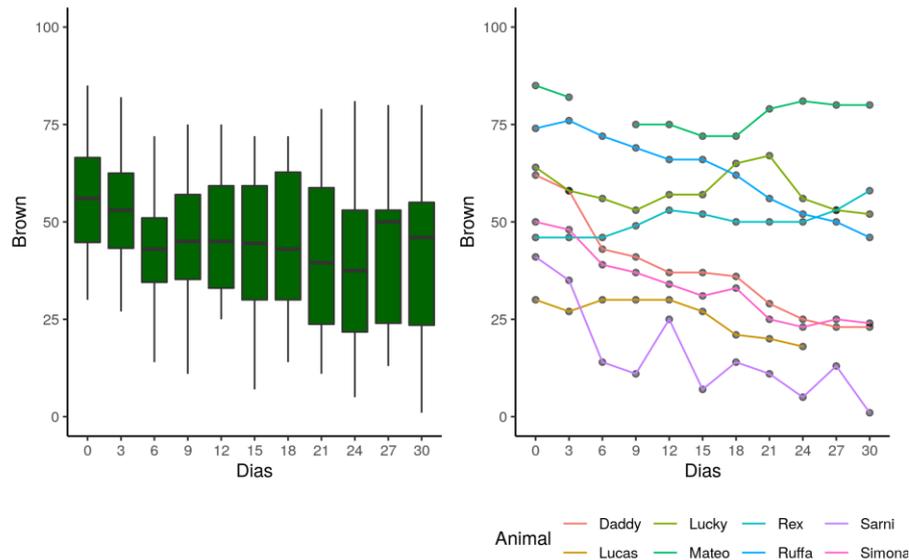
**Figura 5:** Escala VAS dolor en gráfico de cajas y bigotes (izquierda) y gráfico de líneas (derecha) con los valores de caninos tratados con amantadina 4 mg/kg BID durante 30 días (n=8).

En el caso de la escala VAS locomotor (Figura 5), fueron 6 los pacientes que obtuvieron valoración final menor a la inicial (Daddy, Lucky, Sarni, Lucas, Ruffa y Simona), y 2 los que presentaron un aumento en este score.



**Figura 6:** Escala VAS locomotor en gráfico de cajas y bigotes (izquierda) y gráfico de líneas (derecha) con los valores de caninos tratados con amantadina 4 mg/kg BID durante 30 días (n=8).

Los valores obtenidos en la escala CBPI (figura 6) son similares a los anteriores: tendencias generales fueron de disminución conforme pasa el tiempo, donde 7 pacientes (Daddy, Lucky, Sarni, Lucas, Mateo, Ruffa y Simona) presentaron valor final menor al inicial y solo uno con valor mayor al día 30 de tratamiento.



**Figura 7:** Escala CBPI en gráfico de cajas y bigotes (izquierda) y gráfico de líneas (derecha) con los valores de caninos tratados con amantadina 4 mg/kg BID durante 30 días (n=8).

## 6.2. Análisis estadístico

Según el cálculo del test Kruskal Wallis no se encontró diferencia estadística significativa entre el día 0 y el día 30 de tratamiento para todas las escalas: Helsinki ( $P = 0,2959$ ,  $\alpha=0.05$ ), VAS dolor ( $P=0,3248$ ,  $\alpha= 0.05$ ), VAS locomotor ( $P =0,2026$ ,  $\alpha= 0.05$ ) y CBPI ( $P =0,2239$ ,  $\alpha=0.05$ ).

Lo mismo ocurrió comparando el día 0 con el día 6 de tratamiento, donde se obtuvieron los siguientes resultados: Helsinki ( $P=0,5593$ ,  $\alpha=0.05$ ), VAS dolor ( $P=0,1828$ ,  $\alpha= 0.05$ ), VAS locomotor ( $P=0,2712$ ,  $\alpha= 0.05$ ) y para la escala de CBPI ( $P=0,1642$ ,  $\alpha=0.05$ ).

## 7. DISCUSIÓN

Con el fin de lograr un precedente para el uso de amantadina como monodroga en la terapia de dolor crónico, es que en este ensayo experimental se involucran perros con OA. En consideración para este estudio se seleccionaron 8 caninos, sin distinción de sexo, ni de raza, a los cuales se le administró amantadina por un período de 30 días. De los 12 perros que se habían preseleccionado, cuatro fueron excluidos al iniciar el estudio por distintas causas, siendo ellas: osteosarcoma, lesión de ligamento cruzado y terapias analgésicas concomitantes.

Un correcto diagnóstico clínico comienza con una reseña del individuo, una anamnesis detallada y un EOG exhaustivo; es aquí donde se pueden recabar información valiosa, no solo del estado de salud del paciente, sino también del grado de compromiso del tutor (Lindley y Watson, 2015). Datos como reticencia al movimiento, lentitud al levantarse o echarse con cuidado, cambios de conducta son algunos de los hechos relatados por los tutores a la hora de describir el comportamiento de sus mascotas, lo cual suele ser un indicativo de dolor (Beale, 2005). Dada la incapacidad del animal de poder expresarse verbalmente y sumado a la dificultad que representa la evaluación del dolor (Ettinger y Feldman, 2007; Greene. 2010), es que en este trabajo se complementa con una serie de cuestionarios que aportan datos sobre calidad de vida, movilidad y grado de dolor. Solo en algunos pacientes se realizó radiografía para complementar el diagnóstico, ya que como expone Hielm-Björkman y col. (2003) la radiografía no predice la gravedad de la sintomatología ni el score de dolor.

La parte práctica de este trabajo se llevó a cabo en un extenso periodo de tiempo, abarcando varias estaciones del año. Uno de los pacientes recibió la medicación en los meses de mayo y junio, observándose un aumento en la puntuación entre los días 15 y 21 de tratamiento, coincidiendo con el relato de la propietaria de que fueron los días más fríos y húmedos. Esto es relevante ya que, como menciona Piermattei (2002), el clima frío y húmedo agrava los problemas osteoarticulares, y con ello los tutores perciben un aumento de dolor en sus mascotas. Para descontar la variable climática se recomienda evaluar a todos los pacientes en un mismo periodo de tiempo.

Los cuestionarios del día 0 fueron completados por los tutores en presencia de los investigadores, explicando pregunta por pregunta, para que todos los entiendan de la misma manera y así unificar los criterios a la hora de responder. El hecho de que el índice de Helsinki no se haya creado originalmente en español puede suponer algunos errores de comprensión o interpretación por parte de los tutores (Hielm-Björkman y col. 2009).

Otra limitante importante del índice de Helsinki es que solicita información relacionada con el estado actual del perro en lugar de un estado promedio del perro durante un período de tiempo. Esto puede resultar en un amplio rango de variabilidad de puntaje dependiendo de si un perro está teniendo un "buen día o un "mal día", según el clima o la actividad (Piermattei, 2016; Brown, 2017). En nuestro trabajo esto se hace evidente en el caso de "Sarni", donde hay gran variación en el valor obtenido cada tres días. Coincidiendo con Norkus (2015), en que promediar el índice en el transcurso de una semana puede permitir resultados más confiables.

En un estudio de caso realizado por Madden y col., (2014) se concluyó que la amantadina en combinación con meloxicam tuvo un descenso en el puntaje de la escala CBPI al día 14 de tratamiento. En nuestro trabajo obtuvimos una tendencia a la baja general en el puntaje de las escalas al día 6 de tratamiento, esto se podría explicar por el inicio de acción de la amantadina, no encontrándose evidencia estadística significativa.

Al depender en su totalidad de la voluntad de los tutores para responder los cuestionarios, en este modelo experimental nos encontramos con la dificultad a la hora de obtener los datos del paciente Luca del día 27 y 30 de tratamiento y de Mateo del día 6, lo que se expresa como un dato no disponible (NA) en las tablas, pudiendo verse afectados los resultados finales.

Según Norkus (2015), en un estudio farmacocinético realizado en perros de raza greyhound la dosis recomendada es de 3 a 5 mg/kg cada 12 horas debido a la rápida eliminación, mientras que Lascelles (2008) en un estudio anterior empleó la dosis de 3 a 5 mg/kg cada 24 horas. En nuestro ensayo se utilizó la amantadina a dosis de 4 mg/kg cada 12 horas.

Con respecto a los efectos adversos muchos autores comentan que la amantadina es bien tolerada y que no se observan efectos adversos (Norkus, 2014), mientras que otros reportan diarrea y agitación leve (Egger y col., 2014). Gaybor (2009) plantea que utilizando amantadina a dosis de 15 mg/kg por vía oral aparecen cambios conductuales en perros y gatos. A lo largo de los 30 días de duración de nuestro ensayo ningún tutor reportó efectos secundarios mencionados por la bibliografía, ni de otro tipo.

Concordamos con Johnston y col (2008) y Lascelles y col. (2008) en que, por la compleja neurobiología del dolor crónico, es razonable creer que una terapia multimodal para su tratamiento es la mejor opción. Esta descrito que la amantadina puede potenciar los efectos analgésicos de los AINEs, opioides, o gabapentina/pregabalina (KuKanich, 2013). En un estudio realizado por Lascelles y col (2008) se asoció la amantadina con meloxicam, obteniéndose resultados beneficiosos. KuKanich, (2013) avala la misma combinación, pero cuestiona la frecuencia de administración de la amantadina, recomendando cada 12 horas.

## **8. CONCLUSIONES**

La administración de 4 mg/kg cada 12 horas de amantadina durante 30 días en perros como terapia única para el dolor crónico provocado por OA, no produjo analgesia ni mejora en la calidad de vida.

A raíz de los datos obtenidos en esta tesis de grado podemos concluir que se ha generado un precedente para el uso de la amantadina como monodroga en el tratamiento del dolor crónico por OA. En su uso como droga única no se observan beneficios, pero asociada puede llegar a ser una buena opción de tratamiento a largo plazo, siendo que presenta pocos efectos adversos, teniendo un gran potencial de combinación. Esto podría considerarse en futuros trabajos experimentales, donde se utilicen placebos, grupos control y la asociación con otros fármacos. Es también posible que sea necesario considerar mayor número de animales para poder tener nuevas conclusiones, dado que, como es esperable para el dolor crónico, la muestra tuvo gran dispersión y variabilidad en los puntajes de las escalas a lo largo del estudio.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Abercromby R, Innes J, May C. (2013). Artritis. En: Houlton JEF, Cook JL, Innes JF, Langley-Hobbs SJ. BSAVA Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales. Barcelona, Ediciones S, pp. 111-151.
- 2) Beale BS. (2005). Orthopedic problems in geriatric dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 35: 655–674.
- 3) Brown DC. (2017). The canine brief pain inventory. User guide. Disponible en: <http://www.vet.upenn.edu/docs/default-source/VCIC/canine-bpi-user's-guide-2017-07> Fecha de consulta: 22/09/2020.
- 4) Brown DC, Boston RC, Coyne JC, Farrar JT. (2007). Development and psychometric testing of an instrument designed to measure chronic pain in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res*; 68: 631-637.
- 5) Brown DC, Boston RC, Coyne CJ, Farrar JT. (2008). Ability of the canine brief pain inventory to detect response to treatment in dogs with osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*; 233:1278-1283.
- 6) Cruz JI, Algé V. (2001). El dolor en los pequeños animales: bases neuroanatómicas, reconocimiento y tratamiento. *Consulta Difus Vet*; 78:63-70.
- 7) Eisenberg E, Pud D, Koltun L, Loven D. (2007). Effect of early administration of the N-methyl-d-aspartate receptor antagonist amantadine on the development of postmastectomy pain syndrome: a prospective pilot study. *J Pain*; 8:223–229.
- 8) Erhardt W, Henke J. (2004). Control del dolor en pequeños animales y mascotas. Barcelona, Masson; 144p.
- 9) Ettinger SJ, Feldman EC. (2007). Tratado de medicina Interna veterinaria enfermedades perro y el gato. 6ª ed. Madrid, Elsevier, V. 1; 912 p.
- 10) Fossum TW. (2009). Cirugía en pequeños animales. 3a ed. Barcelona. Elsevier. 1632 p.
- 11) Fox SM. (2010). Chronic Pain in Small Animal Medicine. London, Manson; 256p.
- 12) Fox SM, Millis D. (2010). Multimodal management of canine osteoarthritis. Barcelona, Masson; 96p.
- 13) Fox SM. (2017). Multimodal management of canine osteoarthritis. 2ª ed, Portland, Taylor & Francis; 158p
- 14) Egger CM, Love L, Doherty T. (2014). Pain management in veterinary practice. Ames, Wiley-Blackwell; 464p.

- 15) Gaynor JS, Muir WW III. (2009). Handbook of veterinary pain management. 2<sup>a</sup> ed. St. Louis, Elsevier; 641 p.
- 16) Greene SA. (2010). Chronic pain: Pathophysiology and treatment implications. *Top Companion Anim Med*; 25:5-9.
- 17) Grubb T. (2010). What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain?. *Top Companion Anim Med*; 25:10-19.
- 18) Hielm-Björkman AK, Kuusela E, Liman A, Markkola A, Saarto E, Huttunen P, Leppäluoto J, Tulamo RM, Raekallio M. (2003). Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*; 222:1552-1558.
- 19) Hielm-Björkman AK, Rita H, Tulamo RM. (2009). Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *Am J Vet Res*; 70:727-734.
- 20) Houlton JEF, Cook JL, Innes JF, Langley-Hobbs SJ. (2012). Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales. Barcelona. Ediciones S. 596 p
- 21) IASP Subcommittee on Taxonomy. (1979). International Association for the Study of Pain, Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain*; 6:247-252.
- 22) Johnston SA, McLaughlin RM, Budsberg SC. (2008). Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 38:1449-1470.
- 23) Johnston SA, Hardie EM, Rendano VT. (1998). Management of canine osteoarthritis: current options. Congress of the world small animal veterinary association. Buenos Aires, Argentina. 56 p.
- 24) Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*; 7:33–42.
- 25) KuKanich B. (2013). Outpatient oral analgesics in dogs and cats beyond nonsteroidal antiinflammatory drugs: an evidence-based approach. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 43:1109-1125.
- 26) Lamont L A. (2008). Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 38:1187-1203.
- 27) Lascelles BDX, Gaynor JS, Smith ES, Roe SC, Marcellin-Little DJ, Davidson G, Boland E, Carr J. (2008). Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *J Vet Intern Med*; 22:53–59.

- 28) Lemke KA. (2004). Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Can Vet J*; 45:405-413.
- 29) Lindley S, Watson P. (2015). Manual de rehabilitación y cuidados paliativos en pequeños animales. Barcelona. Ediciones S. 554p
- 30) Madden M, Gurney M, Bright S. (2014). Amantadine, an n-methyl-d-aspartate antagonist, for treatment of chronic neuropathic pain in a dog. *Vet Anaesth Analg*, 41:438–441.
- 31) Mathews K, Kronen PW, Lascelles D, Nolan A, Robertson S, Steagall PV, Wright B, Yamashita K. (2014). Guidelines for recognition, assessment and treatment of pain. *J Small Anim Pract*; 55:10-68.
- 32) McLaughlin R. (2000). Management of chronic osteoarthritic pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 30:933-49.
- 33) Mich P, Hellyer P. (2010). Clinical pain identification, assessment, and management. En: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine: Disease of the dog and the cat*. 7ª ed. St. Louis, Saunders Elsevier, pp. 48-63.
- 34) Moreno C, Prada DM. (2004). Fisiopatología del dolor clínico. Disponible en: <http://www.acnweb.org/guia/g3cap2.pdf> Fecha de consulta: 22/03/2020.
- 35) Norkus C, Rankin D, Warner M, Kukanich B. (2014). Pharmacokinetics of oral amantadine in greyhound dogs. *J Vet Pharmacol Therap*; 38:305-308.
- 36) Norkus CL. (2015). Chronic pain management for the companion animal. En: Goldberg ME, Shaffran N. (2015). *Pain management for veterinary technicians and nurses*. Ames, John Wiley & Sons, pp. 125-146.
- 37) Otero P. Manejo del dolor agudo y crónico en pequeños animales. Disponible en: [http://veterinariosenweb.com/campus/cdvl/memorias/material/43\\_dolor.pdf](http://veterinariosenweb.com/campus/cdvl/memorias/material/43_dolor.pdf) Fecha de consulta: 22/03/2020.
- 38) Renberg WC. (2005). Pathophysiology and management of arthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 35:1073–1091
- 39) Rodríguez-Nóvoa S, Jiménez-Nácher I, Barreiro P. (2006). Antivirales. *Medicine*. 9(59):3830-3837.
- 40) Rychel JK. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Top Companion Anim Med.*; 25:20-25.
- 41) Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. (2010). *Tratado de psicofarmacología bases y aplicación clínica*. 2ª ed. Madrid. Medica Panamericana. 948p.

- 42) Siao KT, Pypendop BH, Escobar A, Stanley SD, Ilkiw JE. (2011). Effect of amantadine on oxymorphone-induced thermal antinociception in cats. *J Vet Pharmacol Ther.* 35:169-74.
- 43) Tranquilli WJ, Grimm KA, Lamont LA. (2001). *Manual de consulta rápida Tratamiento del dolor en pequeños animales.* Barcelona. Multimédica. 580p.
- 44) Decamp CE, Johnston SA, Dejardin LM, SchaeferBrinker SL. (2016) *Piermattei and Flo's Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair.* 5ª ed. St. Louis, Saunders, 880 p.
- 45) Piermattei DL, Flo GL, DeCamp CE. (2007). Examen ortopédico y herramientas de diagnóstico. En: Piermattei DL, Flo GL, DeCamp CE. *Manual de ortopedia y reparación de fracturas en pequeños animales.* 4ª ed., Buenos Aires, Intermédica, pp 3-24.

## 10. APENDICE

Helsinki	D0	D3	D6	D9	D12	D15	D18	D21	D24	D27	D30
Ruffa	26	26	26	22	21	23	21	17	17	17	17
Simona	19	18	16	16	15	15	14	13	12	11	9
Mateo	29	28	NA	24	24	23	22	23	30	28	28
Rex	34	36	32	32	32	33	33	33	32	32	32
Sarni	15	10	15	12	16	14	17	12	3	13	9
Lucky	30	30	32	31	31	31	34	33	29	29	29
Daddy	32	29	21	21	23	22	22	18	18	20	20
Luca	19	19	19	19	20	15	15	15	15	NA	NA
Mediana	27,5	27	21	21,5	22	22,5	21,5	17,5	17,5	20	20

VAS Dor	D0	D3	D6	D9	D12	D15	D18	D21	D24	D27	D30
Ruffa	71	69	69	54	55	57	53	50	55	50	46
Simona	53	44	41	27	31	35	34	28	30	30	30
Mateo	76	82	NA	83	80	74	71	77	86	86	78
Rex	42	40	44	46	56	52	53	51	51	58	59
Sarni	37	21	3	4	18	10	24	9	12	10	4
Lucky	52	34	23	9	20	27	29	39	31	26	22
Daddy	77	57	53	50	50	47	48	41	31	15	17
Lucas	4	7	5	7	5	7	10	10	9	NA	NA
Mediana	52,5	42	41	36,5	40,5	41	41	40	31	30	30

Vas Locomocao	D0	D3	D6	D9	D12	D15	D18	D21	D24	D27	D30
Ruffa	76	68	61	55	63	55	51	50	50	42	43
Simona	40	34	36	29	28	32	30	20	17	30	20
Mateo	79	83	NA	78	75	76	75	77	85	85	88
Rex	54	46	49	57	59	52	55	54	52	59	59
Sarni	31	17	4	3	31	11	12	5	2	6	4
Lucky	28	46	30	30	20	30	38	44	37	34	27
Daddy	55	56	28	30	30	34	38	37	30	17	20
Lucas	50	50	58	48	46	32	34	34	35	NA	NA
Mediana	52	48	36	39	38,5	33	38	40,5	36	34	27

Brown	D0	D3	D6	D9	D12	D15	D18	D21	D24	D27	D30
Ruffa	74	76	72	69	66	66	62	56	52	50	46
Simona	50	48	39	37	34	31	33	25	23	25	24
Mateo	85	82	NA	75	75	72	72	79	81	80	80
Rex	46	46	46	49	53	52	50	50	50	53	58
Sarni	41	35	14	11	25	7	14	11	5	13	1
Lucky	64	58	56	53	57	57	65	67	56	53	52
Daddy	62	58	43	41	37	37	36	29	25	23	23
Lucas	30	27	30	30	30	27	21	20	18	NA	NA
Mediana	56	53	43	45	45	44,5	43	39,5	37,5	50	46

**Tabla 5:** Datos recabados en el total de los cuestionarios.  
Referencia: NA = Sin datos.

## 11. ANEXOS

### 11.1. Cuestionario sobre calidad de vida de su animal (Índice de dolor crónico de Helsinki, HCPI)

Nombre del animal \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_  
Numero de control \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Propietario \_\_\_\_\_

Marque con una X una respuesta para cada pregunta: aquella que mejor explica el estado de ánimo de su animal.

#### 1- Estado de **ánimo**

muy activo\_\_\_ activo\_\_\_ ni activo ni deprimido\_\_\_ deprimido\_\_\_  
muy deprimido\_\_\_

#### 2- El animal **juega**

Con muchas ganas\_\_\_ con ganas\_\_\_ con menos ganas\_\_\_  
con muchas menos ganas\_\_\_ no salta\_\_\_

#### 3- El animal **llora de dolor**

Nunca\_\_\_ raramente\_\_\_ a veces\_\_\_ frecuentemente\_\_\_  
muy frecuente\_\_\_

#### 4- El animal **camina**

Con mucha facilidad\_\_\_ con facilidad\_\_\_ con dificultad\_\_\_ con mucha dificultad\_\_\_  
no camina\_\_\_

#### 5- El animal **trota** (anda de prisa)

Con mucha facilidad\_\_\_ con facilidad\_\_\_ con dificultad\_\_\_ con mucha dificultad\_\_\_  
no trota\_\_\_

#### 6- El animal **galopa** (corre)

Con mucha facilidad\_\_\_ con facilidad\_\_\_ con dificultad\_\_\_ con mucha dificultad\_\_\_  
no galopa\_\_\_

7- El animal **salta**

Con mucha facilidad\_\_\_ con facilidad\_\_\_ con dificultad\_\_\_ con mucha dificultad\_\_\_  
no salta\_\_\_

8- El animal **se acuesta**

Muy fácilmente\_\_\_ fácilmente\_\_\_ razonablemente\_\_\_ difícilmente\_\_\_  
muy difícilmente\_\_\_

9- El animal **se levanta** de estar acostado

Muy fácilmente\_\_\_ fácilmente \_\_\_ razonablemente\_\_\_ difícilmente\_\_\_  
muy difícilmente\_\_\_

10-Después de un **largo descanso**, el animal **se mueve**

Muy fácilmente\_\_\_ fácilmente\_\_\_ razonablemente\_\_\_ difícilmente\_\_\_  
muy difícilmente\_\_\_

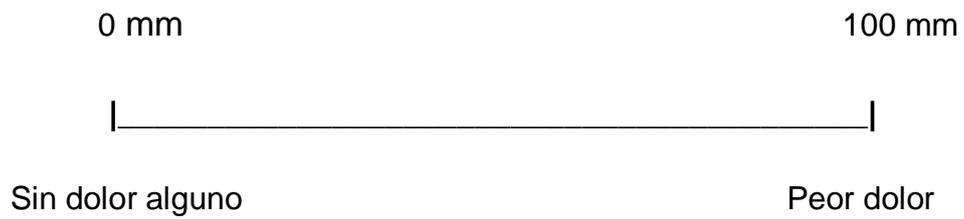
11-Después de un **esfuerzo físico o un esfuerzo intenso**, el animal **se mueve**

Muy fácilmente\_\_\_ fácilmente\_\_\_ razonablemente\_\_\_ difícilmente\_\_\_  
muy difícilmente\_\_\_

## 11.2. Escala Analógica Visual (VAS)

En las dos líneas abajo marque de 0 a 100 el valor correspondiente al grado de dolor y de locomoción de su perro:

### **Dolor:**



### **Locomoción:**



### 11.3. Breve Inventario de dolor canino (BIDC)

#### **Descripción del dolor:**

Clasifique el dolor de su perro

1. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe EL PEOR DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DIAS

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Sin dolor

Dolor extremo

2. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe EL MENOR DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DIAS

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Sin dolor

Dolor extremo

3. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe LA MEDIA DEL DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DIAS

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Sin dolor

Dolor extremo

4. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe COMO ESTA AHORA

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

Sin dolor

Dolor extremo

## Descripción de la función:

Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe como, durante los últimos 7 días, EL DOLOR INTERFIRIÓ en su perro con relación a:

5. Actividad en general:

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere Completamente

6. Placer por la Vida:

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere Completamente

7. Capacidad de levantarse luego de estar acostado:

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere Completamente

8. Capacidad de caminar:

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere Completamente

9. Capacidad de correr:

0  1  2  3  4  5  6  7  8  9  10

No interfiere

Interfiere Completamente

10. Capacidad de subir (por ejemplo, escalones, la vereda en el paseo)

0    1    2    3    4    5    6    7    8    9    10

No interfiere

Interfiere Completamente

**Impresión general:**

11. Llene el espacio ovalado al lado de la respuesta que mejor describe la calidad de vida general de su perro en los últimos 7 días

Mala    Razonable    Buena    Muy buena    Excelente