

**UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA**

**AGREGADO DE SABORIZANTES A UNA SOLUCIÓN DE BROMURO DE
POTASIO PARA CANINOS Y SU EFECTO SOBRE LA ACEPTABILIDAD**

“por”

Br. Caterin GONZÁLEZ PERDOMO

Br. Joanna OLIVERA ARAÚJO

Br. Victoria RUIZ RICO

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**

2023

PÁGINA DE APROBACIÓN

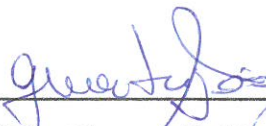
Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:



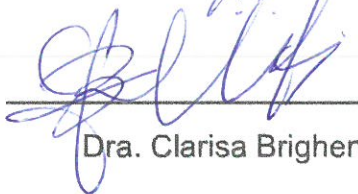
Dra. Q.F. Catherine Fagúndez

Segundo miembro (Tutor)



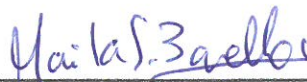
Dra. Gimena Feijóo (DMTV; MSc)

Tercer miembro:



Dra. Clarisa Brighenti

Cuarto miembro (Co-tutor)



Lic. Maila Barcellos

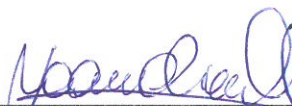
Fecha:

1 de Marzo, 2023

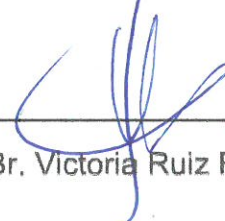
Autores:



Br. Caterin González Perdomo



Br. Joanna Olivera Araújo



Br. Victoria Ruiz Rico

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, queremos agradecerles a nuestras familias por su apoyo incondicional y ser un pilar fundamental durante toda la carrera.

A nuestros amigos, a los de siempre y a los que nos regaló la FVet.

A la Dra. Gimena Feijóo y Lic. Maila Barcellos por sus enseñanzas y buena disposición durante todo el proceso de investigación.

Al Dr. Gonzalo Suárez y MSc. Valerie Cayssials por su colaboración al momento de realizar el análisis estadístico de este trabajo.

A las funcionarias del Servicio de Farmacia del Centro Hospital Veterinario por permitirnos desarrollar nuestro trabajo experimental y recibirnos con amabilidad.

A Oriana, Luna, Panchi, Nestor, Dolly, Salvador, Thor, Timón, Nacho, Miguita y a todos sus tutores por abrirnos las puertas de sus hogares para que este trabajo se lleve adelante.

Finalmente, a la Facultad de Veterinaria de la UdelaR, a sus funcionarios docentes y no docentes que fueron parte de nuestro aprendizaje y nos formaron como profesionales.

Caterin dedica este trabajo a su padre, que durante todos estos años le brindó su apoyo incondicional y que hoy día sigue firme confiando en que llegará a la meta. A su madre, luchadora incansable que hasta el último día de su vida le enseñó que jamás se bajan los brazos. A su marido, compañero de muchas horas de llantos, risas, logros y fracasos. A su hijo, Emiliano, el mayor regalo de la vida.

Joanna agradece a su madre, sostén que día a día la impulsa a seguir adelante. Y le regala este último trabajo a su mentor, su mayor respaldo desde el primer día en este largo camino, su padre.

Victoria agradece a su abuela Hetty por su eterno cariño y palabras de aliento.

TABLA DE CONTENIDO

PÁGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	5
RESUMEN	6
SUMMARY	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	10
2.1. Convulsiones	10
2.2. Tratamiento anticonvulsivante	10
2.3. Bromuro de potasio	11
2.4. Fenobarbital	13
2.5. Palatabilidad en caninos	13
2.6. Estudios sobre palatabilidad en medicamentos.	15
3. HIPÓTESIS	17
4. OBJETIVOS	17
4.1. Objetivo general	17
4.2. Objetivos Específicos	17
5. MATERIALES Y MÉTODOS	18
5.1. Selección de animales	18
5.2. Formulación magistral de KBr	19
5.3. Formulación experimental de KBr	19
5.3.1 Elección de sabores	19
5.3.2 Método de elaboración	19
5.4. Cuestionarios	19
5.5. Diseño experimental	20
5.6 Análisis de datos	21
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	23
6.1. Factores de interferencia	26
7. CONCLUSIONES	28
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
9. ANEXOS	34
9.1. Cuestionario inicial	34

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Población de estudio	18
Tabla 2. Cuestionario de evaluación	20
Tabla 3. Preguntas seleccionadas	22
Tabla 4. Análisis de la comparación entre semanas	23
Tabla 5. Análisis de asociación comparando S2 vs S4 para la Pregunta 3	24
Tabla 6. Análisis de asociación comparando S3 vs S4 para la Pregunta 2	24
Tabla 7. Análisis de asociación comparando S2 vs S4 para la Pregunta 2	25
Tabla 8. Análisis de asociación comparando S1 vs S2 para la Pregunta 6	26
Tabla 9. Análisis de asociación comparando S1 vs S3 para la Pregunta 6	26
Figura 1. Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivantes.....	11

RESUMEN

El Servicio de Farmacia del Centro Hospital Veterinario (Facultad de Veterinaria – UdelaR) elabora una formulación magistral de bromuro de potasio (KBr) en solución, la cual es utilizada en el tratamiento de las convulsiones en los caninos. La terapéutica anticonvulsivante debe realizarse de manera crónica, con una frecuencia de una o dos veces al día y normalmente esta debe ser administrada de forma forzada o en combinación con alimentos apetecibles para que sea aceptada, lo cual genera incomodidad tanto para el tutor como para el paciente. La palatabilidad de un medicamento es un pilar fundamental para la correcta adhesión a un tratamiento crónico, que para evaluarla se realizan pruebas de aceptación y preferencia. Es así que los objetivos de esta tesis fueron comparar la aceptabilidad de los saborizantes manzana verde y dulce de leche agregados a la formulación magistral de KBr, estableciendo la aceptación en términos de menor rechazo de cada saborizante por separado, así como también comprobar de forma indirecta, a través de la aceptabilidad, si existe un saborizante de mayor preferencia. Para ello, se seleccionaron 10 pacientes caninos, sin distinción de sexo, raza, ni edad, que padecían crisis convulsivas y eran medicados con KBr en solución elaborada exclusivamente en el Servicio de Farmacia. El ensayo experimental tuvo una duración total de 4 semanas, cada una de ellas correspondiendo a un tratamiento, entendiéndose a éste como las diferentes formulaciones entregadas en cada instancia (Semana 1: KBr original; Semana 2: KBr manzana verde; Semana 3: KBr original; Semana 4: KBr dulce de leche). Se utilizó un cuestionario con preguntas dicotómicas, completado por el tutor durante 3 días consecutivos en cada semana. Con las respuestas obtenidas de estos cuestionarios se realizó el análisis de los datos utilizando el Test exacto de Fisher. Los resultados permitieron concluir que la incorporación de los saborizantes no produjo cambios estadísticamente significativos en cuanto a la aceptación voluntaria del medicamento por parte de los animales. Sin embargo, se obtuvo un menor rechazo cuando el KBr fue saborizado con dulce de leche, entendiéndose así que presentó una mejor aceptación por parte del paciente. Contar con un mayor número de animales, la utilización de otros saborizantes y un diseño del estudio experimental con diferentes secuencias de tratamientos permitiría establecer con mayor certeza el saborizante de mayor aceptación.

Palabras clave: Palatabilidad, Aceptación voluntaria.

SUMMARY

The Pharmacy Service of the Veterinary Hospital Centre (School of Veterinary – UdelaR) elaborates a magistral formula of potassium bromide (KBr) in solution, which is used for the treatment of convulsions in canines. Anticonvulsant therapy must be carried out chronically, with a frequency of once or twice a day, and it must normally be administered in a forced way or in combination with palatable food to be accepted. This generates discomfort for both the guardian and the patient. The palatability of a medicine is a mainstay for the correct adherence to a chronic treatment, and acceptance and preference tests are carried out to evaluate it. Thus, the objectives of this thesis were to compare the acceptability of green apple and caramel flavourings added to the KBr master formula, establishing the acceptability in terms of lower rejection of each flavouring separately. As well as testing indirectly, through acceptability, whether there is a more preferred flavouring. For this purpose, 10 canine patients who suffered from convulsions and were medicated with KBr in a solution prepared exclusively in the Pharmacy Service were selected, regardless of sex, breed or age. The experimental trial had a total duration of 4 weeks, each of them corresponded to one treatment, which means one different formula given in each instance (week 1: original KBr; week 2: green apple KBr; week 3: original KBr; week 4: caramel KBr). The guardian had to complete a questionnaire with dichotomous questions during 3 consecutive days of each week. With the answers obtained from these questionnaires, data analysis was performed using Fisher's exact test. The results allow us to conclude that the incorporation of the flavourings did not produce statistically significant changes in the voluntary acceptance of the medication by the animals. . However, less rejection was obtained when KBr was flavoured with caramel, meaning that it presented a better acceptance by the patient. A larger number of animals, the use of other flavourings and an experimental study design with different treatment sequences would allow us to establish with greater certainty the most acceptable flavouring.

Keywords: Palatability, Voluntary acceptance.

1. INTRODUCCIÓN

Las convulsiones son alteraciones paroxísticas y transitorias de la actividad cerebral que se caracterizan por un inicio repentino, un final espontáneo y una tendencia a perpetuarse en el tiempo. La zona del cerebro en la cual se generan siempre es la misma y está localizada en el prosencéfalo (Dessal, 2019). Constan de 4 fases principales bien descritas en el humano, pero difíciles de diferenciar en los animales, las cuales son: fase prodrómica, aura o fase pre-ictal, ictus y fase post-ictal (Nelson y Couto, 2010). Es posible clasificar las convulsiones en 3 tipos: generalizadas, parciales y parciales con generalización secundaria (Bollinger-Schmitz y Kline, 2000).

Durante el manejo terapéutico de los animales que padecen convulsiones el médico veterinario debe tener ciertas consideraciones, tales como el estado de salud general, el estilo de vida del tutor, las limitaciones económicas y la practicidad del régimen terapéutico. El Fenobarbital (Fb) y el bromuro de potasio (KBr) han sido por muchos años los fármacos de elección en el tratamiento de las convulsiones en medicina veterinaria, debido a su amplia disponibilidad y su precio accesible (Bhatti et al., 2015). El bromuro, existe como sal de potasio (KBr) y en forma de sal sódica (NaBr). El KBr puede utilizarse tanto como monodroga o combinado con Fb. Esta combinación busca lograr un efecto sinérgico en aquellos caninos con convulsiones no controladas, aunque en ocasiones es necesario disminuir la dosis de Fb para evitar la aparición de efectos adversos (Bhatti et al., 2015). En Uruguay está disponible el KBr en forma de comprimidos y solución. Esta última se elabora como formulación magistral, hace más de 15 años en el Servicio de Farmacia del Centro Hospital Veterinario (Facultad de Veterinaria – UdelaR) a un costo sensiblemente menor en comparación a los comprimidos que son elaborados por laboratorios registrados.

El sabor salino, amargo y picante (National Center for Biotechnology Information, 2023) que presenta esta formulación disminuye su palatabilidad y por tanto la aceptabilidad por parte del paciente, siendo esta su principal desventaja. Se considera que un fármaco es no palatable cuando debe ser administrado por vía oral de forma forzada o siendo mezclado con alimentos (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2014). A nivel internacional existen estudios sobre palatabilidad de fármacos realizados en caninos. A modo de ejemplo, en el año 2007, en un trabajo realizado por el laboratorio Pfizer® se estudió la preferencia y aceptación en relación a comprimidos palatables y masticables de dos antiinflamatorios no esteroideos. En dicho trabajo se destacó la importancia de la palatabilidad de los medicamentos y su relación con el cumplimiento de la dosificación especialmente en terapias crónicas como el manejo del dolor (Payne-Johnson, Maitland, Tilt y Gossellin, 2007). A su vez se establece que un medicamento palatable puede ser la diferencia entre un tratamiento efectivo y uno que no sea completado adecuadamente (Chávez y Liao, 2019).

Teniendo en cuenta que la palatabilidad es un componente fundamental en la administración de cualquier fármaco, pero aún más en aquellos que deben administrarse en tratamientos crónicos como es el caso del KBr, se hace necesario mejorar su sabor. Es por esta razón que se buscó mediante este ensayo experimental

facilitar la administración del KBr en solución por medio del agregado de saborizantes a la formulación magistral.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Convulsiones

Las convulsiones son la manifestación clínica de una descarga paroxística de las neuronas ubicadas en la corteza cerebral (Ettinger y Feldman, 2002). Estas se caracterizan por un inicio repentino, un final espontáneo y una tendencia a perpetuarse en el tiempo. Dentro de las características clínicas se identifican 4 fases diferentes: fase prodrómica, aura, período ictal y período post-ictal (Nelson y Couto, 2010). Según Bollinger-Schmitz y Kline (2000), es posible clasificar las convulsiones en 3 tipos: generalizadas, parciales y parciales con generalización secundaria, siendo las primeras las que se presentan con mayor frecuencia. De acuerdo con su etiología, es posible clasificarlas de diferentes formas: en extracraneales e intracraneales. Para un diagnóstico preciso, De Risio et al. (2015) elaboraron una propuesta de consenso donde el abordaje diagnóstico contiene 2 pasos fundamentales: el primero es establecer si el signo clínico que manifiesta el animal es realmente una crisis epiléptica o se trata de un trastorno paroxístico diferente, y el segundo se basa en identificar la causa subyacente de la crisis realizando la paraclínica correspondiente. El término epilepsia idiopática hace referencia a un trastorno cuya causa no es posible identificar, ya sea intracraneal o extracraneal y donde su origen es presuntamente genético.

En la clínica de pequeños animales las convulsiones son una causa frecuente de consulta. Por tal motivo, se realizó un relevamiento entre los años 2005 y 2010 en la Unidad de Neurología del Hospital de Facultad de Veterinaria (UdelaR), lo que dió como resultado que la frecuencia de convulsiones fluctuó entre 7% - 23% en la consulta neurológica y de 0,4 % - 2 % en la consulta de medicina general (Feijóo, Rodríguez-Serpa, Fumagalli, Cardozo y Delucchi, 2011).

2.2. Tratamiento anticonvulsivante

El inicio del tratamiento anticonvulsivo está indicado teniendo en cuenta ciertas consideraciones: en pacientes que manifiestan al menos dos crisis convulsivas en cluster, si presentan al menos una serie de convulsiones que se extiendan durante 5 minutos o más, si aumenta la frecuencia o la gravedad de las crisis. Una vez tomada la decisión de comenzar con el tratamiento es importante plantearse objetivos realistas, ya que resulta improbable controlar por completo las convulsiones cuando se trata de epilepsia idiopática (Nelson y Couto, 2010). Por lo tanto, en general, el principal objetivo de un tratamiento anticonvulsivo se basa en reducir hasta un mínimo aceptable la frecuencia, duración y gravedad de las crisis (Bollinger-Schmitz y Kline, 2000). La comunicación con el tutor es de vital importancia, dado que el régimen terapéutico es diario y probablemente de por vida. Se debe informar que serán necesarias reevaluaciones de forma frecuente y que existe la posibilidad de que surjan emergencias, tales como el estatus epiléptico (Podell, 1996).

El uso de fármacos anticonvulsivantes es sin duda la base de la terapia, no obstante, existen ciertos factores que deben tenerse en cuenta previo a la elección de los mismos. Los factores inherentes al fármaco incluyen la posología, efectos adversos, interacciones medicamentosas y margen de seguridad. Por otra parte, los factores relacionados al paciente abarcan la etiología y frecuencia de las convulsiones, y comorbilidades como insuficiencia renal, hepática o trastornos gastrointestinales. Finalmente, la rutina del hogar y las limitaciones económicas son parte de los factores vinculados a los tutores. Si bien en la actualidad existen estudios sobre la efectividad y seguridad de otros fármacos, como el Levetiracetam, Gabapentina y Pregabalina para el tratamiento de las convulsiones, el Fb y el KBr continúan siendo las drogas de primera elección debido a su amplia disponibilidad y precio accesible (Bhatti et al., 2015). Los fármacos mencionados anteriormente presentan diferentes mecanismos de acción (Ver Figura 1).

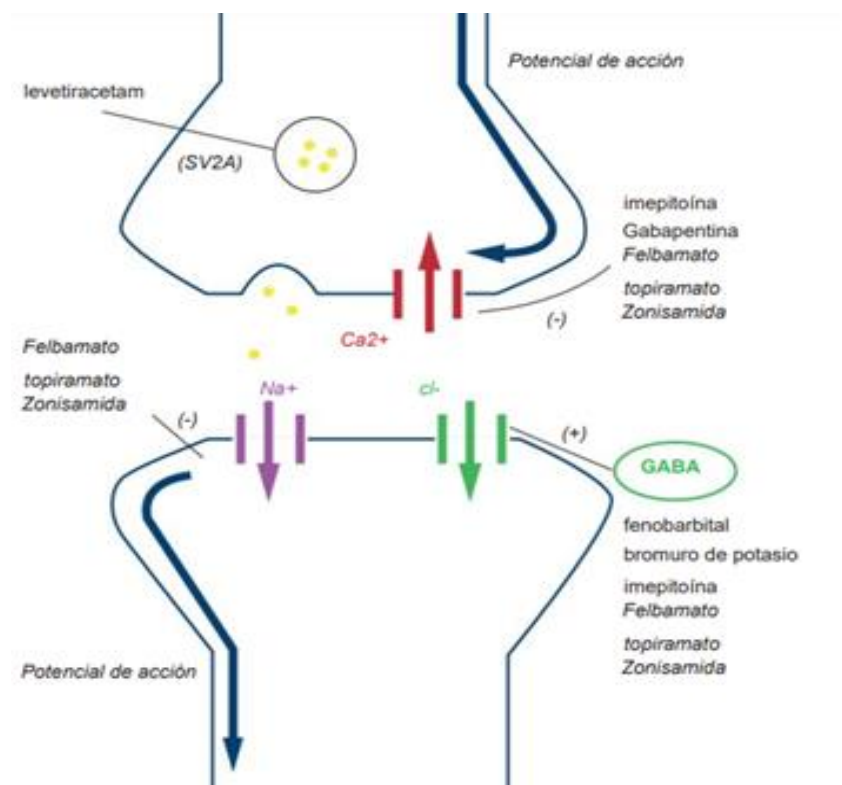


Figura 1: Mecanismo de acción de los fármacos anticonvulsivantes. Fuente: Skovola et al., 2021.

2.3. Bromuro de potasio

El bromuro de potasio (KBr) fue reportado en 1857 en Medicina Humana como tratamiento anticonvulsivo y no fue hasta 1876 que se comenzó a utilizar en animales.

Aún se describe su uso para el tratamiento de crisis convulsivas refractarias en niños, pero su utilidad en humanos cayó en desuso en el siglo XX debido a su alta toxicidad y la aparición de nuevas drogas anticonvulsivas. En caninos, tradicionalmente, se ha utilizado el KBr en combinación con Fb aun cuando el mismo se encuentra dentro de su ventana terapéutica, sin embargo se ha incrementado su uso como monoterapia (Baird-Heinz, Van Schoick, Pelsor, Ranivand y Hungerford, 2012; Dowling, 1994).

Si bien no se conoce con exactitud el mecanismo de acción del KBr, parece estar estrechamente relacionado con el neurotransmisor inhibitor GABA y los canales de cloro presentes en las neuronas. Es capaz de aumentar el umbral convulsivo cuando es combinado con otras drogas de actividad GABAérgica, presentando así un efecto sinérgico pudiendo reducir a la mitad la dosis de Fb (Dowling, 1994). Los iones de bromuro difunden fácilmente a través de los canales neuronales debido a su pequeño tamaño y por cada 3 iones de bromuro ingresan solo 2 iones de cloro (ver Figura 1). Este pasaje de iones al espacio intracelular tiene como resultado una hiperpolarización post-sináptica, lo cual reduce la excitabilidad neuronal y aumenta el umbral de las convulsiones (Skovola et al., 2021).

En cuanto a su farmacocinética, el KBr presenta una biodisponibilidad de aproximadamente 46% una vez administrado vía oral (Bhatti et al., 2015). Presenta una estructura química sencilla, por lo que no se une a proteínas plasmáticas y tampoco sufre metabolismo hepático, lo cual hace que sea el anticonvulsivante de elección cuando el paciente a tratar padece disfunción hepática. Su principal ruta de eliminación es vía renal mediante filtración glomerular, donde sufre reabsorción tubular en competencia con el cloro, por lo tanto, la concentración de KBr en sangre está en estrecha relación con el consumo de sal. La dieta puede alterar la concentración sérica del anticonvulsivante, por lo tanto, un incremento en la ingesta de sal ocasiona un aumento en la concentración bromuro (Goiz-Márquez et al., 2008).

Para comenzar el tratamiento con KBr como monodroga la dosis inicial recomendada es de 30 a 40 mg/kg cada 12 / 24 horas vía oral. En caso de ser utilizado como terapia complementaria, por ejemplo, con Fb, la dosis indicada es de 20 mg/kg cada 12 / 24 horas. Las concentraciones de KBr se estabilizan aproximadamente a los 3 meses de iniciado el tratamiento, dado que presenta una vida media de eliminación considerablemente larga (Bhatti et al., 2015; Dowling, 1994). Cuando se requiere llegar a altas concentraciones en un corto periodo de tiempo, es posible utilizar una dosis de carga: 600 mg/kg por vía oral divididas durante 48 horas más una dosis de mantenimiento de 30 mg/kg/día (Skovola et al., 2021). Es importante monitorear las concentraciones séricas de KBr 3 meses después de haber comenzado con el tratamiento o luego de realizar una modificación en la dosis (Bhatti et al., 2015). Una vez alcanzado el estado estacionario y si el paciente ha permanecido 6 meses libre de convulsiones, es posible que el clínico opte por reducir la dosis de Fb (Dowling, 1994).

Los principales efectos adversos incluyen: polidipsia, con o sin poliuria, polifagia, letargo, ataxia, desorientación y delirio, los cuales se ven potenciados cuando se administra en forma conjunta con Fb. A su vez, a raíz de la polifagia se han reportado casos de cuerpos extraños alojados en el tracto gastrointestinal por ingestión de desechos (Bhatti et al., 2015; Podell y Fenner, 1993). Es posible prevenir estos efectos adversos si se administra el KBr con alimento y fraccionando la dosis diaria. Están descritas también reacciones idiosincrásicas menos frecuentes, tales como: agresividad, hiperactividad, pancreatitis, tos persistente, conjuntivitis y dermatitis

eritematosa (Bhatti et al., 2015; Dowling, 1994)). A pesar de esto, el KBr es considerado una droga relativamente segura y se encuentra contraindicada solamente en pacientes con patologías renales de base (Goiz-Márquez et al., 2008).

2.4. Fenobarbital

El Fenobarbital (Fb), pertenece a la familia de los barbitúricos y es considerado el fármaco anticonvulsivante de primera elección dada su buena tolerancia y además se encuentra disponible en diferentes formulaciones (Bhatti et al., 2015; Podell, 1996). Presenta un éxito terapéutico que ronda entre 60% - 80% en los caninos con epilepsia idiopática (Goiz-Marquez, Caballero, Solís y Sumano, 2008). Con respecto a su mecanismo de acción se conoce que tiene efecto sobre los receptores inhibidores GABA permitiendo el ingreso de cloruro con la consecuente hiperpolarización de la membrana post-sináptica (Feliu-Pascual y Zanoquera, 2016).

Su dosis varía en un rango de 2,5 - 5 mg/kg cada 12 horas vía oral. Se debe monitorear a las 2 semanas de iniciado el tratamiento para determinar su concentración plasmática mínima y luego de forma rutinaria evaluar las concentraciones de Fb cada 6 meses (Bhatti et al., 2015; Chrisman, Mariani, Platt y Clemmons, 2003; Nelson y Couto, 2010).

Desde el punto de vista farmacocinético la biodisponibilidad tras su administración vía oral es de aproximadamente 95%, las concentraciones séricas máximas se alcanzan 4 a 8 horas post administración, presenta unión a proteínas plasmáticas de un 45%, su eliminación es a través de la orina, atraviesa la placenta y tiene efecto teratogénico. A pesar de ser un fármaco con amplio margen terapéutico, el Fb es un potente inductor enzimático por lo tanto está contraindicado en casos de insuficiencia hepática (Bhatti et al., 2015). La hepatotoxicidad se determina cuando existe un incremento de las concentraciones séricas de Fosfatasa alcalina (FAS), Alanina transaminasa (ALT), ácidos biliares; así como una disminución de las concentraciones de albúmina sérica, nitrógeno y colesterol (Dowling, 1999). A su vez, el uso de Fb también está asociado a varios efectos adversos normalmente leves y temporales, como lo son la sedación, ataxia, poliuria, polidipsia y polifagia o incluso hiperexcitabilidad y agresividad (Skovola, Cherubini y Ferrini, 2021).

Por otro lado, puede ser necesario incorporar a la terapia otro fármaco anticonvulsivo, por ejemplo, KBr, cuando el Fb solo no es capaz de controlar las crisis convulsivas. Se ha demostrado por medio de estudios que la terapia complementaria con KBr en pacientes refractarios disminuye la frecuencia y gravedad de las convulsiones (Skovola et al., 2021).

2.5. Palatabilidad en caninos

La palatabilidad es un término ambiguo y la misma está relacionada a la facilidad con que se acepta un alimento. Esto depende tanto de las propiedades sensoriales del mismo como de la base genética, el entorno y las experiencias previas del individuo.

El significado más comúnmente aceptado es cuando un alimento resulta agradable al paladar (Forbes, 2010; Tobie, Perón y Larose, 2015). Por otro lado, Aldrich y Koppel (2015) exponen la palatabilidad como la sensación al momento de consumir un alimento, la cual está determinada por el sabor, apariencia, tamaño y consistencia de determinada sustancia. El olfato, el gusto y la textura de una sustancia son las modalidades sensitivas esenciales que se complementan para la aceptación y preferencia de un alimento (Haupt, Hintz y Shepherd, 1978).

La sensación que surge al estimular las papilas gustativas ubicadas en la cavidad oral está descrita por el gusto, mientras que el olor interactúa con los receptores olfativos alojados en la cavidad nasal (Aldrich y Koppel, 2015). Está bien documentado en cuanto a la fisiología del gusto que las diferentes regiones de la lengua poseen una sensibilidad distinta para cada sabor. Se demostró que la región anterior de la lengua de los caninos es notablemente más sensible a las sales, mientras que la región posterior de la misma responde con más intensidad a los sabores dulces (Garvin, Robb y Simon, 1988).

Los principales receptores gustativos son: dulce, agrio, salado, amargo y umami, siendo este último un sabor salado único presente en diferentes sustancias alimenticias, tales como: verduras, mariscos, carnes y quesos. A diferencia de los gatos, es posible clasificar a los caninos como omnívoros, no obstante, estos muestran una fuerte preferencia por la carne cuando se la compara con una dieta a base de cereales. Los sabores que se consideran palatables en los caninos son la proteína animal, las carnes emulsionadas, los aminoácidos, las grasas animales y los azúcares. En contraste, están aquellos sabores que afectan negativamente la palatabilidad como los que presentan las proteínas y aceites vegetales, vitaminas, minerales y fármacos de sabor amargo. Esto último se debe a que los sabores amargos y picantes son fuertemente rechazados por los caninos (Thombre, 2004).

En cuanto al olfato Haupt et al. (1978) establecen que el sistema olfatorio de los caninos está altamente desarrollado y juega un papel fundamental, especialmente en la búsqueda de alimentos y aparentemente en la determinación de las preferencias alimentarias de los individuos. El sentido del olfato es indispensable para hacer distinciones entre carnes de diferentes tipos pero por sí solo no puede respaldar una preferencia alimentaria, por ejemplo, entre la carne y los sabores dulces.

En caninos se describen una serie de indicadores de palatabilidad en alimentos, estos incluyen un consumo voraz, vocalizaciones, hurgar basureros y robar comida o incluso manifestar comportamiento agresivo cuando está cerca del plato (Knight y Satchell, 2021). Por otro lado, Callon, Cargo-Froom, DeVries y Shoveller, (2017) utilizan otros factores como indicadores de palatabilidad, ellos son mover la cola, lamido de belfos o lamer el plato cuando termina de consumir. A pesar de esto, es necesario investigar aún más sobre las señales corporales de los animales y cómo se vinculan cuando se está frente a un sabor que les resulta agradable. Esta tarea no resulta sencilla debido a la gran variedad de razas, tamaños, edades y cantidad de tutores que presentan las mascotas (Koppel, 2014).

2.6. Estudios sobre palatabilidad en medicamentos.

Cuando se habla de palatabilidad, es un término que se ha limitado principalmente a la industria de los alimentos en animales de compañía, teniendo un enfoque únicamente nutricional. Sin embargo, con el correr de los años ha incrementado la necesidad de hacer énfasis en la palatabilidad de los productos farmacéuticos para que estos resulten más apetecibles. Los tutores, para lograr la administración de un medicamento no palatable, ya sea en comprimidos o en solución, implementan diferentes técnicas. Los métodos más comúnmente usados incluyen: esconder el medicamento en un alimento sabroso, colocar el comprimido en la base de la lengua y cerrar la boca del animal o mediante una jeringa forzar el consumo de una solución (Thombre, 2004). Se debe tener en cuenta que con estos métodos aumenta significativamente el riesgo de lesión y estrés tanto para el tutor como para la mascota (Visser, Walsh, King, Sture y Caneva, 2022).

La palatabilidad de un medicamento puede influir en la adhesión al tratamiento. Es por lo que desarrollar productos sabrosos implica una ventaja para la mascota y el tutor, más aún en el caso de enfermedades crónicas que requieren dosificaciones frecuentes durante períodos prolongados (Adenot y Abdelhakim, 2022). En Medicina Humana se define el término cumplimiento de la medicación a la adhesión a un tratamiento prescrito, mientras que en Medicina Veterinaria, se define como el grado en que los tutores se adhieren a las indicaciones cuando se les receta una medicación a sus mascotas (Grave y Tanem, 1999). Se ha estudiado el grado de adhesión a un tratamiento por parte de los tutores de caninos y este presenta una gran variabilidad. Los motivos del incumplimiento terapéutico incluyen: régimen de dosificación poco práctico y resistencia por parte de los caninos a ser medicados (Sivén et al., 2017). Por lo tanto, es de esperar que una formulación farmacéutica que se administre fácilmente aumente el cumplimiento del tutor (Traas et al., 2010).

Una incorrecta selección de los excipientes o su inadecuada cantidad pueden provocar un sabor indeseable, por lo tanto, es necesario asegurar que un medicamento contenga concentraciones adecuadas de ingredientes activos y de excipientes. Existen diferentes metodologías para enmascarar un sabor desagradable en los medicamentos: formulación de tabletas de rápida disolución, barreras físicas, modificaciones químicas y de solubilidad, y las dispersiones sólidas. Incorporar a la formulación aminoácidos, edulcorantes y saborizantes también es una alternativa para lograr una mayor palatabilidad (Adenot y Abdelhakim, 2022).

Al aplicar la palatabilidad en la elaboración de productos farmacéuticos de Medicina Veterinaria se aseguraría que éstos sean lo suficientemente apetecibles como para lograr la aceptación voluntaria de los animales. Se entiende por aceptación voluntaria a la disposición del animal en cuestión, de consumir en forma consciente y espontánea el fármaco ofrecido ya sea del comedero, del piso o de la mano de su tutor. Para considerar la aceptación como voluntaria, la ingestión debe ser completa en un plazo máximo de 2 minutos. Se puede definir como no aceptación, si al menos uno de los siguientes eventos ocurre: consumo completo del medicamento con una demora

mayor a 2 minutos, ingestión parcial, regurgitación, expulsión del producto o rehusarse a consumirlo (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2014).

Los estudios de palatabilidad, ya sea para evaluar alimentos o medicaciones, utilizan 2 tipos de pruebas diferentes: de aceptación y de preferencia. La prueba de aceptación consiste en evaluar si existe o no consumo voluntario de una formulación farmacéutica y la prueba de preferencia evalúa la elección entre 2 formulaciones. Los estudios de aceptación consisten en ofrecer un medicamento por animal y se puede realizar bajo diferentes formatos: una prueba de un solo tratamiento o como un estudio cruzado con varios grupos de tratamientos. Dado que no existe un procedimiento estandarizado para evaluar la aceptación de un medicamento, los distintos trabajos utilizan diferentes metodologías. La principal ventaja que presenta la prueba de aceptación es que establece una medida directa del cumplimiento por parte del animal para ingerir el medicamento ofrecido. Por otro lado, los estudios de preferencia consisten en presentarle a cada animal 2 formulaciones diferentes de forma simultánea y su principal objetivo es determinar la palatabilidad relativa de los productos testeados (Aldrich y Koppel, 2015).

Contar con un diseño de estudio claro y que excluya la mayor cantidad de variables es fundamental para obtener datos comparables ya que existen factores que pueden influir en los resultados de una prueba de palatabilidad. Estos incluyen la interacción tutor-mascota, preferencias individuales y experiencias previas con ciertos sabores. A pesar de que estos factores pueden influenciar los resultados son difíciles de excluir del estudio (Petry, Fourie y Wolken, 2014). La metodología del ensayo puede inducir un sesgo y alterar los resultados cuando se evalúa la palatabilidad de un medicamento. La elección de la población de estudio es crucial por diversos motivos. En primer lugar, existe una diferencia entre la utilización de animales domésticos y aquellos criados con fines experimentales (Adenot y Abdelhakim, 2022). Las mascotas viven en un ambiente variado y han transitado por experiencias previas más complejas en comparación con animales de laboratorio (Haupt y Smith, 1981). Por otro lado, se recomienda que los estudios de palatabilidad incluyan diferentes razas, dado que de forma anecdótica los caninos de talla pequeña resultan más "quisquillosos" cuando se alimentan, a diferencia de las razas de mayor porte que son más voraces y esto puede influir en el resultado final (Petry et al., 2014). La inclusión de caninos con diversos tamaños y pesos genera una población más representativa y ayuda a disminuir el sesgo (Adenot y Abdelhakim, 2022).

3. HIPÓTESIS

La formulación magistral de KBr, en general, no presenta buena aceptación en pacientes caninos, por lo tanto, su combinación con un saborizante generará un consumo más fácil y apetecible.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general

Comparar la aceptabilidad de dos saborizantes diferentes, manzana verde y dulce de leche, agregados a la formulación magistral de KBr.

4.2. Objetivos Específicos

- a) Establecer la aceptación de cada saborizante agregado.
- b) Comprobar de forma indirecta, a través de la aceptabilidad, si existe un saborizante de mayor preferencia.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Selección de animales

Previo a seleccionar a los participantes, el presente trabajo fue aprobado por la Comisión de Ética para el uso de animales de la Facultad de Veterinaria, número #998.

Los factores de inclusión en el presente trabajo fueron que se tratara de pacientes caninos y que estuvieran bajo tratamiento anticonvulsivo con la formulación magistral de KBr en solución realizada exclusivamente en el Servicio de Farmacia del Centro Hospital Veterinario (Facultad de Veterinaria – UdelaR). Algunos de ellos recibían su seguimiento médico por parte de la Policlínica de Neurología de Pequeños Animales del Centro Hospital Veterinario perteneciente a la Facultad de Veterinaria y otros provenían de Clínicas Veterinarias particulares. Como factor de exclusión se tomó en cuenta aquellos pacientes que eran medicados con KBr en comprimidos.

Del total de candidatos seleccionados para el presente trabajo, que cumplían con las condiciones para participar, no todos llegaron a formar parte del mismo. Algunos de ellos debido a que los tutores no aceptaron la propuesta por diversos motivos y otros porque fallecieron previo al inicio del ensayo. Por lo tanto, la población de estudio final quedó establecida en 10 pacientes caninos de diversos sexos, razas y edades que padecían crisis convulsivas y eran medicados con KBr en solución (ver Tabla 1). De ellos, 6/10 (60%) eran de raza pura dentro de las cuales se encontraban algunas de las descritas en la bibliografía como predispuestas a sufrir convulsiones; ellas son Caniche, Boxer, Labrador Retriever, Pastor alemán (Pellegrino, 2014). Con respecto a las edades se dividieron en franjas etarias según la etapa de la vida en la que se encontraban: cachorros (hasta el año de vida), adultos jóvenes (a partir del año hasta cumplir los 7 años) y adultos mayores (a partir de los 7 años). A 5/10 (50%) de los animales se los medicaba con KBr como monodroga y al otro 50%, se les administraba KBr en combinación con Fb.

Tabla 1. Población de estudio

VARIABLE	
SEXO	
Hembra	5 (50%)
Macho	5 (50%)
RAZA	
Indefinida	4 (40%)
Pura	6 (60%)
EDADES (AÑOS)	
0-1	1 (10%)
1-7	8 (80%)
7-10	1 (10%)

5.2. Formulación magistral de KBr

La formulación magistral de KBr es una solución acuosa preparada a una concentración de 250 mg de soluto por mL de solución. Su composición consta del principio activo KBr en polvo puro (grado de pureza superior a 99%), junto a los siguientes excipientes: metilparabeno, propilparabeno (conservantes), carboximetilcelulosa (espesante) y agua destilada. El proceso completo de su preparación, envasado, rotulado y dispensado se realiza en el Servicio de Farmacia del Centro Hospital Veterinario.

5.3. Formulación experimental de KBr

5.3.1 Elección de sabores

Se seleccionaron dos saborizantes dulces, manzana verde y dulce de leche elaborados por el Laboratorio Aromacos (Dominal S.A.).

5.3.2 Método de elaboración

Las formulaciones experimentales consistieron en el agregado de sacarina, ciclamato de sodio y los saborizantes seleccionados, manzana verde y dulce de leche a la formulación magistral. Para ambos saborizantes se añadió la máxima concentración sugerida por el fabricante, 15 mL.

Su fraccionamiento se realizó en frascos de 100 mL con tapa rosca y de color ámbar, a una concentración de 250 mg/mL. Los mismos fueron etiquetados con el nombre del paciente, un número de lote de referencia interna exclusivo de este trabajo, el número de la semana del ensayo y sin especificar la formulación contenida. Todas las formulaciones fueron realizadas por nosotras en las instalaciones de la Farmacia del Centro Hospital Veterinario, bajo supervisión de las técnicas responsables.

5.4. Cuestionarios

Se elaboraron dos cuestionarios:

El primero, al cual llamamos *cuestionario inicial*, constaba de dos partes. Una parte con 24 preguntas abiertas (ver Anexo 9.1) cuyo fin fue recabar información referente al paciente, a su trastorno convulsivo y a la forma rutinaria que tiene el tutor para administrarle el anticonvulsivante; y otra parte con 14 preguntas dicotómicas (sí / no) realizadas con el objetivo de registrar la respuesta o reacción del animal al momento de la administración del KBr durante nuestra visita.

El segundo, llamado *cuestionario de evaluación*, contenía solamente la parte de las 14 preguntas dicotómicas (ver Tabla 2). Su finalidad fue recabar información acerca

de la respuesta pre y post administración durante tres días consecutivos de cada semana y era completado por el tutor sin nuestra presencia.

Tabla 2. Cuestionario de evaluación

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
1) ¿Se esconde antes o después de administrarle el Bromuro?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
2) ¿Toma la dosis completa sin forzarlo?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
3) Si la respuesta anterior es sí, ¿Demora más de 2 minutos en tomar?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
4) ¿Se resiste cerrando la boca al momento de la administración?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
5) ¿Muerde la jeringa o cuchara durante la administración?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
6) ¿Tuvo que mezclar el Bromuro con algún alimento para administrarlo?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
7) Si se administra con comida, ¿rechaza el alimento cuando está mezclado con la medicación?	SI / NO	SI / NO	SI / NO

Luego de la administración

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
8) ¿Presenta salivación?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
9) ¿Vomita o tiene náuseas?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
10) ¿Sacude la cabeza?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
11) ¿Realiza movimientos con la lengua?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
12) ¿Busca tomar agua?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
13) ¿Busca comer?	SI / NO	SI / NO	SI / NO
14) ¿Restriega el hocico contra el piso?	SI / NO	SI / NO	SI / NO

5.5. Diseño experimental

Se realizó una adaptación en base a las directrices propuestas por la Guideline on the demonstration of palatability of veterinary medicinal products (Committee for Medicinal

Products for Veterinary Use, 2014). El estudio se llevó a cabo en el domicilio de los participantes, con una duración total de 4 semanas correspondiendo cada una de ellas a un tratamiento (formulaciones experimentales y originales), donde fueron evaluados durante 7 días. El testeó fue realizado alternando la fórmula original y las 2 fórmulas experimentales de acuerdo con un cronograma previamente establecido: semanas 1 y 3 correspondían al KBr original (sin sabor), la semana 2 KBr saborizado con manzana verde y semana 4 KBr saborizado con dulce de leche.

Para cada semana se dejó un frasco con la dosificación necesaria para 7 días, el rotulado de los mismos no especificaba qué sabor contenía con el fin de protocolizar el muestreo de todos los pacientes, comenzando con la fórmula original. De esta forma también se evitó que los tutores pudieran continuar con algún sabor por el cual notaran preferencia, alterando así la metodología.

Al iniciar el ensayo, se realizó una entrevista en el domicilio de cada paciente explicándole al tutor el cronograma a seguir y se les entregó para firmar un consentimiento donde aceptaron participar voluntariamente, pudiendo desistir cuando ellos lo considerasen pertinente o necesario. En esta oportunidad, nosotras también completamos las 24 preguntas abiertas del cuestionario inicial y dejaron registro de lo observado respondiendo las preguntas dicotómicas al comenzar con la administración de la fórmula original. A su vez, indicaron al tutor la forma en que debía responder el cuestionario de evaluación, el cual a efectos prácticos se realizó durante los últimos 3 días de cada tratamiento.

Una vez finalizado el cuestionario inicial y antes de la administración, se le solicitó al tutor que le aproximara al hocico del animal, el frasco abierto de KBr, para registrar su respuesta frente al estímulo olfativo del medicamento.

5.6 Análisis de datos

Del universo de preguntas existentes en los cuestionarios, se seleccionaron para el análisis sólo aquellas que se consideraron más relevantes a la hora de la evaluación, y que fueron renombradas como Pregunta 1 a 6 (ver Tabla 3). Con las mismas se buscó determinar la aceptabilidad de cada formulación en términos de menor rechazo.

Tabla 3. Preguntas seleccionadas

Pregunta 1 (P1)	¿Se esconde antes o después de administrarle el KBr?
Pregunta 2 (P2)	¿Toma la dosis completa sin forzarlo?
Pregunta 3 (P3)	¿Se resiste cerrando la boca al momento de la administración?bere
Pregunta 4 (P4)	¿Presenta salivación?
Pregunta 5 (P5)	¿Sacude la cabeza?
Pregunta 6 (P6)	¿Realiza movimientos con la lengua?

Con las respuestas obtenidas en los 3 días de cada semana del ensayo se determinó cuál de ellas predominaba (SI/NO) y se les adjudicó el valor 1 a las respuestas SÍ y el valor 0 a las respuestas NO, con la finalidad de facilitar el ingreso de los datos al sistema. El análisis estadístico se realizó utilizando el test exacto de Fisher, mediante el software estadístico computacional R (R Core Team, 2021).

Se intentó establecer si existía asociación entre la variable controlada (sabores ofrecidos) vs variable respuesta (Éxito / Fracaso). Se consideró un éxito a toda respuesta que fuese un SI y fracaso un NO, teniendo en cuenta el proceso de Bernoulli. (Rodriguez, 2010).

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la Tabla 4 se muestran los resultados del análisis de la comparación entre semanas con los valores de p obtenidos luego de realizado el análisis por pregunta.

Tabla 4. Análisis de la comparación entre semanas

	S1-S2		S2-S3		S3-S4		S1-S3		S2-S4	
	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR
P1	1	0.46	1	1	1	1	1	0.46	1	1
P2	1	1.47	1	1.47	0.17	0.18	0.66	2.16	0.35	0.27
P3	0.66	0.46	1	1.47	1	1.47	1	0.68	0.65	2.16
P4	1	2.16	1	1	1	1	1	2.16	1	1
P5	1	2.16	0.58	0.17	1	1.67	1	0.60	1	0.46
P6	0.58	3.61	1	1.52	1	1	0.30	5.48	1	1.52

* $p = p\text{-value}$; OR = odds ratio

*Semana 1 (S1): KBr original; semana 2 (S2): manzana verde; semana 3 (S3): KBr original; semana 4 (S4): dulce de leche.

*Intervalo de confianza del 95%, nivel de significancia $p \leq 0.05$.

Para establecer la aceptación voluntaria de un medicamento, es importante tener en cuenta el comportamiento del animal antes, durante y después de recibir el tratamiento (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2014). Teniendo presente que cualquier actitud que retrase el consumo de este es considerada como una posible no aceptación, se plantearon las siguientes interrogantes: si el animal se escondía antes o después de administrar el KBr (P1) y si se resistía cerrando la boca al momento de la administración (P3). En cuanto a la P1 observamos que la variable respuesta a lo largo de todas las semanas presentó frecuencias distribuidas de forma aleatoria y con valores de p iguales a 1 indicando la ausencia de asociación con la variable controlada. En la P3 se obtuvieron resultados similares, excepto en la comparación de las semanas 2 y 4, donde se evaluaron el KBr manzana verde y el KBr dulce de leche (ver Tabla 5). Los resultados mostraron que el 60% rechazó el consumo de la medicación cuando el KBr era saborizado con manzana verde, mientras que disminuye al 40% cuando el saborizante utilizado fue dulce de leche. Por tanto, no se puede aseverar que haya una asociación entre las variables, dado que el valor de p es igual a 0.65.

Tabla 5. Análisis de asociación comparando S2 vs S4 para la Pregunta 3

	ÉXITO	FRACASO
Semana 2 (KBr manzana verde)	6	4
Semana 4 (KBr dulce de leche)	4	6

*éxito: si / fracaso: no

En el caso de la pregunta 2 (P2), los tutores debían evaluar si los animales tomaban la dosis completa sin forzarlo. Respecto a este punto, el Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2014) establece que la aceptación voluntaria, o sea el consumo total de un producto, es aquella que se produce en menos de 2 minutos sin forzar al animal. En la Tabla 6, se observa que el 80% de los animales consumió la totalidad de la dosis sin oponerse cuando el saborizante testeado fue dulce de leche. El valor obtenido de p de 0,17 no nos permite afirmar que existe una asociación estadísticamente significativa entre las variables, pero sí establece una tendencia hacia una mejor aceptación del sabor dulce de leche. Este resultado se explica porque al contar con una población de 10 participantes, el análisis carece de potencia para establecer si efectivamente hay significancia en este resultado. En los diferentes estudios encontrados con referencia a la palatabilidad y aceptación de medicamentos se observó que estos manejan poblaciones más amplias. Mientras que Chávez y Liao, (2019) evalúa a 30 caninos en su ensayo, Payne-Johnson et al. (2007) y Halos et al. (2015) utilizan 46 y 115 animales respectivamente. Este aparente menor rechazo hacia el sabor dulce de leche también se observó durante la comparación entre las semanas 2 y 4 (ver Tabla 7), donde el 50% consumió sin ser forzado el KBr manzana verde mientras que el 80% lo hizo de la misma forma con el KBr dulce de leche. En este caso el valor de p obtenido fue de 0.35.

Tabla 6. Análisis de asociación comparando S3 vs S4 para la Pregunta 2

	ÉXITO	FRACASO
Semana 3 (KBr sabor original)	4	6
Semana 4 (KBr dulce de leche)	8	2

*éxito: si / fracaso: no

Tabla 7. Análisis de asociación comparando S2 vs S4 para la Pregunta 2

	ÉXITO	FRACASO
Semana 2 (KBr manzana verde)	5	5
Semana 4 (KBr dulce de leche)	8	2

*éxito: si / fracaso: no

En la pregunta 4 (P4), los tutores evaluaron si sus mascotas presentaban salivación una vez medicados. Chávez y Liao, (2019) afirman que cuando los medicamentos no son palatables, tanto sean en comprimidos como en solución, resultan rechazados e incluso llegan a producir sialorrea intensa y en algunos casos provocan la emesis. En nuestro estudio, a lo largo de todas las semanas se observó homogeneidad de proporciones y una distribución aleatoria en la variable respuesta, además de valores de p iguales a 1 de forma consistente en todas las comparaciones. Por ende, no es posible establecer ninguna asociación.

Las preguntas 5 (P5) y 6 (P6) fueron formuladas teniendo en cuenta que al igual que los humanos, los caninos también muestran agrado o desagrado por un sabor mediante señales corporales, tales como realizar movimientos con la lengua o con la cola y dilatación de pupilas (Koppel et al., 2015). Por medio de la P5 se evaluó como señal corporal que manifiesta desagrado la existencia de movimientos de cabeza luego de ser administrada la medicación. Se concluyó que no se encontraron resultados estadísticamente significativos. En la P6 se obtuvieron 2 resultados a destacar, por un lado, el 90% de los animales presentaron movimientos de lengua con el KBr original respecto al 70% que realizó lo mismo con KBr manzana verde (ver Tabla 8). Por otra parte, al comparar ambos KBr sabor original en las semanas 1 y 3 (ver Tabla 9), se obtuvieron resultados del 90% y 60% respectivamente. Esta disminución en el porcentaje se explicaría por un efecto de arrastre el cual se define como el efecto que se va trasladando de un tratamiento experimental a otro. Esto impide determinar si el resultado del ensayo se debe a un efecto de arrastre o a los tratamientos en sí mismos.

Específicamente, dentro de los efectos de arrastre, es el efecto de práctica, el que permite mejorar los resultados obtenidos dado que los animales pasaron previamente por la misma experiencia del KBr original (Statologos, 2022). En resumen, los caninos tienden a realizar más movimientos con la boca cuando el KBr no está saborizado. Los valores de p alcanzados fueron 0.58 para la primera comparación y 0.30 para la segunda.

Tabla 8. Análisis de asociación comparando S1 vs S2 para la Pregunta 6

	ÉXITO	FRACASO
Semana 1 (KBr sabor original)	9	1
Semana 2 (KBr manzana verde)	7	3

*éxito: si / fracaso: no

Tabla 9. Análisis de asociación comparando S1 vs S3 para la Pregunta 6

	ÉXITO	FRACASO
Semana 1 (KBr sabor original)	9	1
Semana 3 (KBr sabor original)	6	4

*éxito: si / fracaso: no

6.1. Factores de interferencia

Si bien se recomienda que la evaluación definitiva se realice en el hogar del paciente (Thombre, 2004), el principal contratiempo que se presentó en esta tesis de grado fue la emergencia sanitaria vivida a causa de la pandemia por COVID-19. Las medidas instauradas limitaron drásticamente la cantidad de visitas que se podían realizar al domicilio de los pacientes al igual que su duración. Como consecuencia, casi la totalidad de las evaluaciones quedaron en manos de los tutores, pudiendo provocar cierta falta de imparcialidad en las observaciones.

No obstante, las recomendaciones sugeridas por Thombre, según Halos et al. (2015) existe la posibilidad de que para este tipo de ensayos se utilicen laboratorios de investigación neutrales que permiten llevar a cabo de forma imparcial y estandarizada el estudio, con personal capacitado que lleva a cabo las pruebas de aceptabilidad para poder obtener resultados objetivos (Payne-Johnson et al., 2007). Allí los animales son trasladados días previos al comienzo de la investigación, logrando una aclimatación al ambiente, pero este tipo de modelo puede ser un factor de interferencia al cambiar la rutina del animal y presentar factores externos que puedan permitir alteraciones en su comportamiento. Además, como establece Payne-Johnson et al. (2007) estas pruebas de aceptabilidad deben ser realizadas por personal capacitado para poder obtener resultados objetivos.

Dewsbury, DeDonder, Rezac y Cernicch (2019), al igual que otros autores, realizaron sus investigaciones sobre palatabilidad en animales criados en un ambiente

controlado y adaptados previamente para este tipo de ensayos. A pesar de esto, Houpt y Smith (1981) afirman que los animales de compañía habitan en un entorno más variado y complejo en comparación con los animales de laboratorio y que este factor puede influenciar la preferencia por un sabor u otro.

Otros factores tales como la raza, evolución de la enfermedad, condicionamiento y experiencias previas con el sabor de un producto pueden afectar directamente la aceptación voluntaria de un medicamento (Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, 2014). Es importante señalar también que los tutores juegan un rol fundamental en cuanto a la preferencia de los sabores de los animales de compañía ya que estos son los que proveen los alimentos que ingiere el animal de forma diaria (Thombre, 2004). Respecto a esto, con el fin de facilitar su administración, a 2 de los pacientes se les mezclaba la solución de KBr con alimentos que consumían habitualmente, los 8 restantes recibían el medicamento sin agregados.

Asimismo, Thombre (2004), menciona que el sabor es determinante en la aceptación y consumo de un alimento o sustancia, al igual que el olfato. En un principio, estaba previsto que se registrara la respuesta olfativa aproximando el frasco con el KBr al hocico del animal, pero por varias razones esto no fue posible. Citando algunas de ellas, podemos decir que no todos los tutores cumplieron con esta indicación, uno de los pacientes padecía rinitis crónica y otros se mostraban apáticos ante nuestra presencia.

Nuestros resultados también pudieron verse afectados debido a los saborizantes seleccionados. Es conocido que los caninos presentan preferencia por los sabores salados a base de carne vacuna, cerdo y cordero (Houpt y Smith, 1981). Bajo este concepto, existen productos veterinarios tales como NexGard® y Bravecto®, para los cuales fueron utilizados sabores salados como estofado de res e hígado de cerdo respectivamente (Halos, Carters, Solanki, Stanford y Gross, 2015). Siguiendo este lineamiento, inicialmente se intentó saborizar la solución magistral de KBr con jamón y panceta. Sin embargo, esto no fue posible debido a que los únicos saborizantes salados comerciales a los cuales tuvimos acceso eran fabricados en base oleosa, mientras que la formulación magistral de KBr es elaborada en base acuosa. Al realizar las preparaciones se obtuvieron mezclas heterogéneas en las cuáles se distinguían claramente dos fases a simple vista y sus componentes no se mezclaron de manera uniforme, por lo cual fueron descartadas. Esto nos dejó como opción incorporar sabores dulces formulados en base acuosa, tales como manzana verde y dulce de leche. A pesar de esto, sería posible encontrar en el mercado la opción de emulsiones de sabor salado que logren enmascarar el sabor amargo del KBr y que sean compatibles con la solución acuosa.

Por último, otros factores que interfirieron en nuestro ensayo fueron el limitado número de participantes lo cual estableció una baja potencia del test estadístico y el diseño experimental planteado. Respecto al diseño, todos los animales transitaron las 4 semanas del estudio de forma continua, siguiendo el mismo cronograma y por lo tanto la secuencia incorporada fue la misma para todos. Este hecho nos enfrentó con el factor de carry over o efecto de arrastre. Por lo tanto, rediseñando el estudio, con diferentes secuencias de tratamientos y combinaciones de estas, se lograría eliminar este efecto y explicar los resultados sin su interferencia.

7. CONCLUSIONES

No se obtuvieron datos estadísticamente significativos con el agregado de saborizantes a una solución de KBr que permitan establecer la aceptabilidad de las nuevas formulaciones por parte de los caninos.

Sin embargo, obtuvimos una tendencia a un menor rechazo del KBr saborizado con dulce de leche y de forma indirecta una mayor preferencia por este.

Repitiendo el ensayo con un mayor número de animales para aumentar la potencia del análisis, utilizando otros saborizantes y rediseñando el estudio se podría establecer de manera más certera el saborizante con menor rechazo y por tanto se podría llegar a deducir de manera indirecta la preferencia por alguno de ellos.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adenot, C.C., y Abdelhakim, H. E. (2022). Palatability assessment of oral dosage forms for companion animals: A systematic review. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 77, 103841.

Aldrich, G. C., y Koppel, K. (2015). Pet food palatability evaluation: a review of standard assay techniques and interpretation of results with a primary focus on limitations. *Animals*, 5(1), 43-55.

Baird-Heinz, H.E., Van Schoick, A.L., Pelsor, F.R., Ranivand, L., y Hungerford L.L. (2012). A systematic review of the safety of potassium bromide in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 240(6), 705-715.

Bhatti, S.F.M., De Risio, L., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V.M., Tipold, A., ... Volk, H.A. (2015). International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Veterinary Research*, 11 (176), 2-16.

Bollinger-Schmitz, K., y Kline, K. (2000). An Overview of Canine Idiopathic Epilepsy for the Small Animal Practitioner. *Iowa State University Veterinarian*, 62(1), 23-29.

Callon, M.C., Cargo-Froom, C., DeVries, T. J., y Shoveller, A. K. (2017). Canine food preference assessment of animal and vegetable ingredient-based diets using single-pan tests and behavioral observation. *Frontiers in Veterinary Science*, 4, 154.

- Chávez, L.A., y Liao, V.P., (2019). *Palatabilidad de una suspensión oral a base de amoxicilina y ácido clavulánico en caninos*. Recuperado de <https://www.agrovetmarket.com/investigacion-salud-animal/pdf-download/palatabilidad-de-una-suspension-oral-a-base-de-amoxicilina-y-acido-clavulanico-en-caninos#:~:text=90%25-La%20soluci%C3%B3n%20oral%20a%20base%20de%20amoxicilina%20y%20%C3%A1cido%20clavul%C3%A1nico,infecciones%20sensibles%20al%20principio%20activo.>
- Chrisman, C., Mariani, C., Platt, S., y Clemmons, R. (2003). *Manual de Neurología práctica*. Barcelona: Multiméfica.
- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. (2014). *Guideline on the demonstration of palatability of veterinary medicinal products*. Londres: European Medicines Agency.
- De Risio, L., Bhatti, S., Muñana, K., Penderis, J., Stein, V., Tipold, A., ... Volk, H. A. (2015). International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Veterinary Research*, 11(1), 1-11.
- Dessal, F. (2019). *Neurología felina*. Buenos Aires: Inter-méfica.
- Dewsbury, D., DeDonder, K. D., Rezac, D. J., y Cernicchiaro, N. (2019). A complete cross-over design evaluating canine acceptance of Carprieve® and Rimadyl® carprofen chewable tablets in healthy dogs. *BMC Veterinary Research*, 15(1), 1-8.
- Dowling, P.M. (1994). Management of canine epilepsy with phenobarbital and potassium bromide. *The Canadian Veterinary Journal*, 35(11), 724.
- Dowling, P.M. (1999). Update on therapy of canine epilepsy. *The Canadian Veterinary Journal*, 40(8), 595.
- Ettinger, S.J., y Feldman, E.C. (2002). *Tratado de medicina interna veterinaria* (5ª ed.). Buenos Aires: Inter-méfica.
- Feijóo, G., Rodríguez-Serpa, C., Fumagalli, F., Cardozo, R., y Delucchi, L. (2011). Convulsiones: Estudio retrospectivo de casos clínicos atendidos en Facultad

- de Veterinaria en pacientes caninos y felinos (2005 - 2010). En *7° Jornadas Técnicas Veterinarias* (pp.125-126). Montevideo: Facultad de Veterinaria.
- Feliu-Pascual, A. L., y Zanoguera, L. V. (2016). Estado epiléptico y convulsiones en serie: manejo efectivo. *Argos: Informativo Veterinario*, (180), 40-46.
- Forbes, J. M. (2010). Palatability: principles, methodology and practice for farm animals. *CABI Reviews*, 5(052), 1-15.
- Garvin, J. L., Robb, R., y Simon, S. A. (1988). Spatial map of salts and saccharides on dog tongue. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 255(1), 117-122.
- Goiz-Márquez, G., Caballero Chacón, S., Solís Ortiz, H., y Sumano López, H. (2008). Epilepsia en perros. Universidad Nacional Autónoma de México. *Veterinaria México*, 39(3), 279-321.
- Grave, K., y Tanem, H. (1999). Compliance with short-term oral antibacterial drug treatment in dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 40(4), 158-162.
- Halos, L., Carithers, D.S., Solanki, R., Stanford, H., y Gross, S.J. (2015). Preference of Dogs between Two Commercially Available Oral Formulations of Ectoparasiticide Containing Isoxazolines, Afoxolaner or Fluralaner. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 5, 25-29.
- Haupt, K. A., Hintz, H. F., y Shepherd, P. (1978). The role of olfaction in canine food preferences. *Chemical Senses*, 3(3), 281-290.
- Haupt, K.A., y Smith, S. L. (1981). Taste preferences and their relation to obesity in dogs and cats. *The Canadian Veterinary Journal*, 22(4), 77-81.
- Knight, A., y Satchell, L. (2021). Vegan versus meat-based pet foods: Owner-reported palatability behaviours and implications for canine and feline welfare. *PLoS one*, 16(6), e0253292.
- Koppel, K. (2014). Sensory analysis of pet foods. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(11), 2148-2153.

Koppel, K., Monti, M., Gibson, M., Alavi, S., Donfrancesco, B. D., y Carciofi, A. C. (2015). The effects of fiber inclusion on pet food sensory characteristics and palatability. *Animals*, 5(1), 110-125.

National Center for Biotechnology Information (2023). PubChem Compound Summary for CID 253877, Potassium bromide. Retrieved February 15, 2023 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Potassium-bromide>.

Nelson, R.W., y Couto, C.G. (2010). *Medicina interna de pequeños animales* (4ª ed.). Barcelona: Elsevier.

Payne-Johnson, M., Maitland, T.P., Tilt, N., y Gossellin, J. (2007). An evaluation of the relative palatability of two commercial oral tablet formulations of carprofen and meloxicam in dogs using acceptance and preference tests. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 158(10), 519-524.

Pellegrino, F. C. (2014). Clasificación de la epilepsia y síndromes epilépticos: una tarea pendiente para la medicina veterinaria. *Anales de Veterinaria de Murcia*, 30, 45-61.

Petry, G., Fourie, J., y Wolken, S. (2014). Comparison of the palatability of a new Flavoured Drontal® plus tablet (Drontal® plus treat 10 kg) and Milbemax® chewable tablets when presented to privately owned dogs. *Open Journal of Veterinary Medicine*, 4, 163-169

Podell, M., y Fenner, W. R. (1993). Bromide therapy in refractory canine idiopathic epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 7(5), 318-327.

Podell, M. (1996). Seizures in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 26(4), 779-809.

R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing [Software]. Viena: R Foundation for Statistical Computing. Recuperado de URL <https://www.R-project.org/>.

Rodriguez, M. R. (2010). Importancia de la Distribución Binomial y de Poisson. *Cap&Cua*, 3(1), 6-5

- Sivén, M., Savolainen, S., Rönttilä, S., Männikkö, S., Vainionpää, M., Airaksinen, S., ... Juppola, A. M. (2017). Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: an e-survey of cat owners. *Veterinary Record*, 180(10), 250-250.
- Skovola, E., Cherubini, G. B., y Ferrini, S. (2021). Alternative drugs to phenobarbital in canine epileptic patients. *Companion Animal*, 26(5), 1-11.
- Statologos. (2022). *Efectos de arrastre: definición y ejemplo*. Recuperado de <https://statologos.com/efecto-de-arrastre/>
- Thombre, A.G. (2004). Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Advance Drug Delivery Reviews*, 56(10),1399-1413.
- Tobie, C., Péron, F., & Larose, C. (2015). Assessing food preferences in dogs and cats: a review of the current methods. *Animals*, 5(1), 126-137.
- Traas, A. M., Fleck, T., Ellings, A., Mahabir, S., Stuebner, K., Brown, D. C., ... McCall, R. (2010). Ease of oral administration and owner-perceived acceptability of triglyceride oil, dissolving thin film strip, and gelatin capsule formulations to healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 71(6), 610-614.
- Visser, M., Walsh K., King, V., Sture, G., y Caneva, L. (2022). Acceptance of oclacitinib maleate (Apoquel®) chewable tablets in client-owned dogs with allergic and atopic dermatitis. *BMC Veterinary Research* 18,103.

9. ANEXOS

9.1. Cuestionario inicial

Fecha: _____

Paciente: _____

- 1) ¿Qué le gusta comer?
- 2) ¿Qué no le gusta comer?
- 3) ¿Convive con otras mascotas en la casa? ¿Cuántos? ¿Cuáles?

Con respecto a la administración de Bromuro de potasio (KBr):

- 4) ¿Hace cuánto tiempo que toma KBr?
- 5) ¿Le gusta tomar el KBr?
- 6) ¿Siempre tomó KBr para tratar las convulsiones o comenzó con otra medicación y luego se cambió a KBr?
- 7) ¿Siempre tomó KBr en presentación líquida o probó también en comprimidos? En caso de haber cambiado a presentación líquida, ¿Cuál fue el motivo?
- 8) ¿Bebe más agua ahora que antes de haber empezado a tomar la medicación?
- 9) ¿Come más ahora que antes de haber empezado a tomar la medicación?
- 10) ¿Ha notado algún efecto colateral que lo relacione a la toma de KBr (Ej. aumento o disminución de peso, somnolencia, ansiedad, temblor, agresividad, alergia)?
- 11) En caso de convivir con otras mascotas. A la hora de la administración, ¿lo hace en presencia de éstas?
- 12) ¿Se administra el KBr directamente o mezclado con algún alimento/bebida?

Sobre las convulsiones:

- 13) ¿Cuándo comenzaron?
- 14) ¿Cada cuánto tiempo se presentaban antes de iniciar con el tratamiento de KBr?
- 15) ¿Cada cuánto tiempo se presentan actualmente con el tratamiento con KBr?
- 16) ¿Cuánto duran los episodios?
- 17) ¿Qué hace el animal durante la convulsión? ¿Cuáles son los síntomas?
- 18) ¿Específicamente, el animal se orina o defeca durante la convulsión?
- 19) ¿Cuánto tiempo demora en recuperarse completamente y volver a la normalidad luego de finalizado el episodio?
- 20) ¿Qué hace el tutor durante el episodio de convulsión del paciente? (Ej. trata

de tranquilizarlo, le habla, lo acaricia, lo abraza, lo toma en brazos, lo deja solo)

21) ¿Cuándo fue el último episodio?

22) ¿A qué hora del día fue?

23) ¿Qué estaba haciendo el animal antes del episodio?

24) ¿En este momento, las convulsiones están controladas? O sea, ¿Han desaparecido o disminuido en frecuencia o intensidad?