



Universidad de Guanajuato

Campus Irapuato-Salamanca

División de Ciencias de la Vida

Medicina Veterinaria y Zootecnia

Inocuidad de la amantadina evaluada mediante hallazgos bioquímicos y hemograma en perras con dolor agudo

Trabajo de TESIS

Que para obtener el grado de
Médico Veterinario Zootecnista

PRESENTA

Lizzette de Jesús López Cabrera

Co-dirigido por

**M. en C. Mauricio Arredondo Castro
Dr. Fidel Ávila Ramos**

Revisores

**Dr. José Antonio Hernández Marín
Dra. Diana Angélica Gutiérrez Arenas**

Irapuato, Guanajuato; noviembre 2021.

Dedicatorias

A mis padres a quienes les debo todo lo que soy junto con cada uno de mis logros, por nunca haberme dejado sola apoyándome en cada uno de mis locos proyectos, dándome fuerza para continuar aun cuando sentía que no puedo continuar, por motivarme a ser mejor, a nunca darme por vencida y a nunca dejar de soñar.

Agradecimientos

Agradezco a la Universidad de Guanajuato mi *alma matter* por permitirme estar dentro de sus instalaciones y abrirme las puertas a un mundo lleno de conocimiento, lo cual fue fundamental para mi desarrollo de habilidades profesionales.

Agradezco al laboratorio CHINOIN por el financiamiento de esta investigación, por brindarme la oportunidad de participar y demostrar las habilidades adquiridas durante mis estudios.

A todos y cada uno de mis profesores por compartir sus conocimientos para enseñarme todo lo que se y más, por sus consejos y constante guía para hacer de mí tanto una mejor persona como profesionista; pero sobre todo les agradezco por su entrega y dedicación en cada clase, enseñándome en cada momento el verdadero valor del esfuerzo para alcanzar mis metas.

A mi directores y codirector de tesis: M en C Mauricio Arredondo Castro y Dr. Fidel Ávila Ramos por haber confiado en mí brindándome su apoyo incondicional para desarrollar esta investigación, por su enorme paciencia y tiempo al guiarme en la elaboración de esta tesis, motivándome siempre a superarme en cada paso.

A mis compañeros de clase por todos los momentos inolvidables que vivimos juntos, por su cariño y amistad a lo largo de los años. Y a ti querida amiga, te agradezco por tu apoyo, amistad más sincera, por todo lo que me has enseñado e inspirarme a ser mejor.

Resumen

La amantadina se utiliza para tratamiento de enfermedades virales en humanos, y en la actualidad, se ha empleado para tratar el dolor crónico degenerativo en perros y gatos. Con el objetivo de evaluar la inocuidad de la amantadina mediante hallazgos bioquímicos y hemograma en perras con dolor agudo, se seleccionaron 16 hembras caninas para realizar cirugía electiva, estas se asignaron aleatoriamente a dos tratamientos (n=8) pacientes con amantadina, (n=8) pacientes con placebo; 24 horas previas al procedimiento quirúrgico y siete días posteriores a la administración del tratamiento, se les realizaron pruebas de laboratorio (hemograma y química sanguínea). Se observó diferencia ($P \leq 0.05$) en los valores promedios pretratamiento de los analitos urea, creatinina, fosfatasa alcalina (2.56, 107.37, 50.62, respectivamente) y postratamiento (1.51, 46.18 y 122.68, respectivamente). La administración de 10 mg/kg de amantadina (amantadol) vía oral cada 24 horas por 7 días no tiene un efecto negativo al utilizarse como tratamiento para controlar el dolor agudo en hembras caninas.

Palabras clave: Amantadol, analitos, cicatrización, hembras caninas, química sanguínea.

Índice	Pág.
Dedicatorias	a
Agradecimientos	b
Resumen	i
Lista de figuras.....	viii
Lista de cuadros.....	viii
I. Introducción	1
II. Revisión de literatura	3
2.1. Inocuidad.....	3
2.2. Amantadina	3
2.3. Farmacodinámica.....	3
2.4. Farmacocinética	4
2.5. Intoxicación	4
2.6. Eficacia.....	4
2.7. Dolor.....	5
2.7.1. Agudo	5
2.7.2. Crónico	6
2.7.3. Quirúrgico.....	6
2.7.4. Patológico.....	6
2.8. Hemograma.....	7

2.8.1. Hematocrito (Hct)	7
2.8.1.1. Valores altos	8
2.8.1.2. Valores bajos	8
2.8.2. Concentración de la Hemoglobina	8
2.8.2.1. Valores altos	9
2.8.2.2. Valores bajos	9
2.8.3. Concentración de la hemoglobina corpuscular media (CMHC)	9
2.8.3.1. Valores altos	10
2.8.3.2. Valores bajos	10
2.8.4. Hemoglobina corpuscular media (HCM)	10
2.8.4.1. Valores altos	11
2.8.4.2. Valores bajos	11
2.8.5. Volumen corpuscular medio (VCM)	11
2.8.5.1. Valores altos	11
2.8.5.2. Valores bajos	12
2.8.6. Eritrocitos	12
2.8.6.1. Valores altos	13
2.8.6.2. Valores bajos	13
2.8.7. Leucocitos	14
2.8.7.1. Granulocitos	15

2.8.7.1.1.	Neutrófilos.....	15
2.8.7.1.1.1.	Valores altos.....	16
2.8.7.1.1.2.	Valores bajos.....	17
2.8.7.1.2.	Eosinófilos	17
2.8.7.1.2.1.	Valores altos.....	18
2.8.7.1.2.2.	Valores bajos.....	19
2.8.7.1.3.	Basófilos	19
2.8.7.1.3.1.	Valores altos.....	19
2.8.7.1.3.2.	Valores bajos.....	20
2.8.7.2.	Agranulocitos	20
2.8.7.2.1.	Monocitos	20
2.8.7.2.1.1.	Valores altos.....	21
2.8.7.2.1.2.	Valores bajos.....	21
2.8.7.2.2.	Linfocitos.....	21
2.8.7.2.2.1.	Valores altos.....	22
2.8.7.2.2.2.	Valores bajos.....	22
2.8.8.	Plaquetas	22
2.8.8.1.	Valores altos	23
2.8.8.2.	Valores bajos	23
2.9.	Perfil renal	24

2.9.1. Riñón.....	24
2.9.1.1. Descripción anatómica	24
2.9.1.2. Función del riñón.....	24
2.9.1.3. Pruebas de funcionamiento renal.....	26
2.9.1.3.1. Urea	26
2.9.1.3.1.1. Valores altos.....	26
2.9.1.3.1.2. Valores bajos.....	26
2.9.1.3.2. Creatinina	27
2.9.1.3.2.1. Valores altos.....	27
2.9.1.3.2.2. Valores bajos.....	27
2.10. Perfil hepático	28
2.10.1. Hígado.....	28
2.10.1.1. Descripción anatómica	28
2.10.1.2. Función de hígado.....	29
2.10.1.3. Pruebas de funcionamiento hepático.....	30
2.10.1.3.1. Alanina aminotransferasa (ALT).....	30
2.10.1.3.1.1. Valores altos.....	30
2.10.1.3.1.2. Valores bajos.....	30
2.10.1.3.2. Aspartato aminotransferasa (AST)	30
2.10.1.3.2.1. Valores altos.....	31

2.10.1.3.2.2. Valores bajos.....	31
2.10.1.3.3. Bilirrubina.....	31
2.10.1.3.3.1. Valores altos.....	32
2.10.1.3.3.2. Valores bajos.....	32
2.10.1.3.4. Albumina.....	32
2.10.1.3.4.1. Valores altos.....	32
2.10.1.3.4.2. Valores bajos.....	32
2.10.1.3.5. Fosfatasa alcalina.....	33
2.10.1.3.5.1. Valores altos.....	33
2.10.1.3.5.2. Valores bajos.....	33
III. Hipótesis	34
IV. Objetivos	34
4.1. General.....	34
4.2. Específicos	34
V. Planteamiento del problema	35
VI. Justificación.....	36
VII. Materiales y métodos	37
7.1. Macrolocalización	¡Error! Marcador no definido.
7.2. Microlocalización.....	37
7.3. Animales y tratamientos experimentales.....	37

7.4.	Toma de muestras	38
7.5.	Análisis estadístico	39
VIII.	Resultados	40
IX.	Discusión.....	43
X.	Conclusión	47
XI.	Literatura citada.....	48

Lista de Figuras

		Página
1	Comparación de los eritrocitos de un canino (izquierda) y de un felino (derecha).	13
2	Neutrófilos circulantes de perro	16
3	Eosinófilos circulantes de perro	18
4	Basófilos circulantes de perro	19
5	Monocitos circulantes de perro	20
6	Linfocito reactivo circulante de perro	21
7	Riñones izquierdo y derecho de perro con la cápsula renal (cara dorsal)	25
8	Representación de la ubicación anatómica de los riñones de perro	25
9	Representación del hígado de perro	29

Lista de Cuadros

		Página
1	Analitos, referencias y comparación de medias por <i>T-Student</i> para muestras relacionadas entre tratamiento, pacientes tratados con amantadina y sin amantadina	41
2	Analitos, referencias y comparación de medias por <i>T-Student</i> para muestras independientes después de siete días con amantadina y sin amantadina	42

I. Introducción

La amantadina es un fármaco antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos N-Metil-D-Aspartato (NMDA) cuya actividad antiviral fue descubierta por W.L. Davies en 1964, posteriormente en 1966, fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos de América para implementarlo en el tratamiento del virus de la influenza tipo-A en humanos adultos (Binh *et al.*, 2020). Así mismo, para 1969 Scwab manifestó los efectos antiparkinsonianos que posee la amantadina al observar mejoría significativa en los síntomas que presentaban los pacientes con enfermedad de Parkinson (Aguar y Panza, 2020).

De acuerdo con Fisher *et al.* (2000) la amantadina posee efectos analgésicos en humanos que padecen dolor neuropático crónico; no obstante, también se ha demostrado que su implementación disminuye no solo el riesgo de presentar dolor crónico postoperatorio, sino que también reduce significativamente el consumo de opioides. Por otro lado, en un estudio realizado por Lascelles *et al.* (2008) se señala que el uso de este fármaco en combinación con un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) como meloxicam, presenta mejor efecto analgésico en casos de pacientes caninos con osteoartritis sobre los que son tratados únicamente con meloxicam.

Estudios más recientes muestran que la amantadina presenta efectos adversos en algunos pacientes humanos (Avendaño *et al.*, 2012); sin embargo, no existen estudios que demuestren el grado de este fármaco en animales (Conteras y Galván, 2010). Por lo anterior, el objetivo de la presente investigación fue evaluar la

inocuidad de la amantadina mediante hallazgos bioquímicos y hemograma en perras con dolor agudo.

II. Revisión de literatura

2.1. Inocuidad

Se define como la característica de una sustancia, alimento u objeto para garantizar su incapacidad de generar un daño a un individuo cuando estos sean preparados, aplicados, usados o ingeridos (Mejía, 2021). Dicho término es mayormente utilizado en la industria alimentaria, sin embargo, desde el punto de vista farmacológico la inocuidad si bien hace alusión a la atoxicidad de un medicamento, el termino se encuentra más relacionado con los efectos que puede llegar a ocasionar cuando se administra incorrectamente (Dahir *et al.*, 2015).

2.2. Amantadina

La amantadina es una amina tricíclica, hidrosoluble, estable y derivada sintéticamente del adamantano, a su vez, es un fármaco no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Morales, 2016).

2.3. Farmacodinamia

Originalmente se utilizó como un fármaco antiviral para el tratamiento de la infección por virus de la influenza A en humanos gracias al descubrimiento de W.L. Davies en 1964, que, si bien aún no se conoce del todo su mecanismo de acción, algunas teorías sostienen que la amantadina bloquee la interacción del virus de la influenza con las células hospedadoras al no permitir su entrada por la membrana celular (Contreras y Galván, 2010). Después Schwab *et al.* (1969) descubrieron que la amantadina tiene efectos antiparkinsonianos al observar una rápida y significativa disminución de los síntomas mostrados por pacientes que padecían la enfermedad

de Parkinson, puesto que, actúa inhibiendo la captura de dopamina y norepinefrina, mejorando así la rigidez muscular y la acinesia (Fisher *et al.*, 2000).

2.4. Farmacocinética

La farmacocinética de la amantadina aún no se encuentra completamente establecida, sin embargo, tras su administración vía oral es bien absorbida en el tracto gastrointestinal de los caninos con una vida media de 20 h en suero, se fija principalmente en tejidos, principalmente pulmones y cerebro. Su excreción es por filtración glomerular mediante la orina y muy poco en la leche de los caninos (Aguiar y Panza, 2020).

2.5. Intoxicación

En medicina veterinaria no se tienen estudios sobre el grado de inocuidad que posee la amantadina en los perros, todas las investigaciones han sido en humanos. En humanos se han encontrado algunos efectos adversos tras la ingestión de la amantadina como son: visión borrosa, convulsiones, alucinaciones, fiebre, escalofríos, incoordinación, balbuceo, ansiedad e irritabilidad (Contreras y Galván, 2010).

Por su parte Avendaño *et al.* (2012) mostraron un caso clínico de una mujer de 64 años que presentó edema corneal bilateral tras su tratamiento de amantadina para su enfermedad de Parkinson.

2.6. Eficacia

Siao *et al.* (2011) señalaron que la amantadina al ser un antagonista no competitivo del NMDA en conjunto con los opioides genera un buen nivel de analgesia en el

tratamiento de dolor crónico, disminuyendo el uso de los opioides. Este medicamento se ha utilizado en casos de pacientes caninos con dolor crónico por osteoartritis que en conjunto con el uso de analgésicos no esteroideos (AINES) se ha demostrado que se tienen buenos resultados analgésicos (Lascelles *et al.*, 2008).

Otro estudio reciente elaborado por Vieira *et al.* (2020) mencionan que el uso de la amantadina es una buena opción para generar un efecto analgésico postoperatorio en hembras caninas con intervención por ovariectomía, debido a que inhibe los estímulos nociceptivos.

2.7. Dolor

El término de dolor se define de acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como una experiencia desagradable tanto sensorial como emocional que se puede relacionar con un daño tisular real o potencial, sin embargo, en medicina veterinaria la manifestación del dolor depende no solo de aspectos biológicos, sino, también de algunas variables como la raza, especie, edad, tamaño, contexto social, entorno y experiencias previas al dolor (Otero, 2005).

2.7.1. Agudo

El dolor agudo es aquel cuya duración es relativamente corta, que no supera las dos semanas, es comúnmente ocasionado por lesiones o traumatismos tisulares el cual disminuye a medida que los tejidos van cicatrizando. Cabe aclarar que el término de agudo hace referencia solo a la durabilidad del dolor y no a su intensidad (Mathews y Mandelker, 2009).

2.7.2. Crónico

El dolor crónico es aquel que resulta de un estímulo nocivo constante y persistente que tiende a ocasionar alteraciones en los receptores neurológicos, así como en la sensibilización de los individuos que lo padecen, se considera de duración crónica si excede las tres semanas. Su manejo debe realizarse en forma multidisciplinaria y multimodal para lograr efectos benéficos (Aigé y Cruz, 2001).

2.7.3. Quirúrgico

El dolor postoperatorio es aquel que se presenta en los pacientes que son sometidos a un procedimiento quirúrgico y sus complicaciones, es caracterizado por ser dolor agudo, predecible y se puede evitar. Este tipo de dolor puede afectar negativamente la calidad de vida y recuperación de los pacientes si no es controlado adecuadamente, aumentando por ende el riesgo a desarrollar complicaciones postquirúrgicas, así como el de desarrollar dolor crónico (Pérez-Guerrero *et al.*, 2017). Afortunadamente hoy en día existe un gran avance en el desarrollo tanto de nuevos fármacos como de nuevas técnicas para el manejo de dolor postoperatorio (Ribera *et al.*, 2012).

2.7.4. Patológico

También llamado dolor neuropático se define como una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva en el Sistema Nervioso Periférico (SNP) o central (SNC), caracterizado por presentar dolor ante estímulos que habitualmente no son dolorosos (Cruciani y Nieto, 2006).

En los últimos años ha aumentado el interés de la aplicación de los análisis clínicos veterinarios en el diagnóstico de patología o alteraciones que pueden causar daños en pequeñas especies.

2.8. Hemograma

Es el examen de laboratorio más frecuentemente solicitado como estudio complementario para la orientación diagnóstica y evaluación de los pacientes, con la finalidad de obtener la valoración del estado general de salud de los pacientes valores y aspectos morfológicos de las poblaciones de leucocitos, eritrocitos y plaquetas (Torrens, 2015). Entre los parámetros que se analizan en este estudio se encuentra el hematocrito (Hct), concentración de la hemoglobina (Hb), concentración de la hemoglobina corpuscular media (CHCM), el volumen corpuscular medio (VCM), el recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas (Becker, 2001).

2.8.1. Hematocrito (Hct)

El valor hematocrito (Hct) o también conocido como índice de hematocrito es la fracción que ocupan los eritrocitos con respecto al total de la sangre de un individuo, cuya unidad de medida es litro por litro (L/L). Existen intervalos de referencia sobre el valor hematocrito de los caninos previamente ya establecidos el cual es de 0.37 a 0.55 L/L (Bush, 1999), cabe señalar que es importante considerar que dicho intervalo de referencia puede llegar a variar dependiendo de la raza, edad y sexo de los perros, tal es el caso de ciertas razas como el Caniche, Pastor Alemán, Dachshund, Chihuahua, Dálmata y Beagle que debido a su nerviosismo el valor del hematocrito se ve aumentado. A su vez, las hembras durante la gestación muestran

un descenso sobre el hematocrito debido a un incremento en el volumen sanguíneo (Esqueche, 2019).

2.8.1.1. Valores altos

Un incremento significativo en los valores del hematocrito puede ser consecuente a una deshidratación por la pérdida de agua por factores patológicos, una reducción en la ingesta de agua o bien por un ejercicio exhaustivo, también el estrés causado por el miedo o la excitación de los perros puede proporcionarnos incrementos. La policitemia absoluta puede ser otra de las causas que si bien es rara y se puede encontrar en algunos pacientes (Paz, 2019).

2.8.1.2. Valores bajos

La disminución en el valor del hematocrito puede deberse en la mayoría de los casos a una anemia, sin embargo, también puede observarse al final de la gestación o durante una incorrecta toma de la muestra al ocasionar hemolisis (Donoso, 2013).

2.8.2. Concentración de la Hemoglobina

La hemoglobina es una proteína propia de los glóbulos rojos que se encarga de transportar el oxígeno a todos los tejidos; una disminución considerable de esta conlleva a una hipoxia tisular que trae consigo importantes repercusiones para los pacientes (Fragío *et al.*, 2009).

La concentración de hemoglobina se define como la cantidad de hemoglobina que se encuentra en un determinado volumen de sangre cuyas unidades de medida es en gramos por decilitro (g/dl). El intervalo de referencia para la mayoría de las razas

de perros es de 12-18 g/dl, aunque este puede verse alterado por factores como la raza, edad y sexo de los caninos (Alvarado y Patiño, 2017).

2.8.2.1. Valores altos

Un aumento en los valores de la hemoglobina puede ser por diversas razones entre las que se encuentra la deshidratación, el miedo o excitación de los pacientes, el shock al ocasionar una extravasación de líquidos hacia los tejidos por una contracción esplénica, el ejercicio intenso, el uso de esteroides y la policitemia absoluta (Fragío *et al.*, 2009).

2.8.2.2. Valores bajos

Un descenso en los valores de la hemoglobina puede indicar en su mayoría una anemia ya sea de tipo regenerativa o no regenerativa, que pueden ser ocasionadas a su vez por secuestros, hemolisis o hemorragias; por otra parte, se puede observar una disminución transitoria en los valores de la hemoglobina después de las sedaciones, así como también al termino de las gestaciones tanto de hembras caninas como felinas (Morales, 2010).

2.8.3. Concentración de la hemoglobina corpuscular media (CMHC)

Es una medida de la hemoglobina que indica el peso que posee dicha hemoglobina en un decilitro (cien mililitros) de eritrocitos, su unidad de expresión en g/dL es de 32 a 36 g/dL como rango normal de concentración de la hemoglobina corpuscular media en perros (Alvarado y Patiño, 2017).

2.8.3.1. Valores altos

Un valor alto en la concentración de la hemoglobina corpuscular indica en la mayoría de los casos un error en la determinación de la concentración de la hemoglobina o bien del hematocrito debido a que no es posible que las células posean una cantidad de hemoglobina mayor a la máxima, aunque si bien es cierto que se pueden presentar ligeros aumentos cuando se presentan una cantidad considerable de esferocitos, los cuales son células que se encuentran en las anemias hemolíticas inmunomediadas. Otra de las causas de un aumento de los valores es la hemolisis (González y Carzoli, 2019).

2.8.3.2. Valores bajos

En otro aspecto las células que poseen un contenido reducido de hemoglobina se llaman hipocrómicas, mayormente se tratan de los reticulocitos. Dentro de las causas de una disminución en la concentración de hemoglobina se encuentran las deficiencias de hierro, deficiencia de piridoxina, deficiencia de proteínas y en algunos casos por la hipocromía hereditaria (Fragío *et al.*, 2009).

2.8.4. Hemoglobina corpuscular media (HCM)

Este analiza el contenido de hemoglobina presente en los eritrocitos, aunque tiende a ser menos exacta que la concentración de la hemoglobina corpuscular (CMHC), puesto que su forma de determinación es menos precisa; se expresa en picogramos (pg). Conocer este parámetro es de poca utilidad, no obstante, posee una variación proporcional con el volumen corpuscular medio (VCM) y en casos donde la variación se muestre desproporcionadamente se tiende a suponer un error en el recuento de eritrocitos.

Su intervalo de referencia en los perros es de 19.5 a 24.5 pg (Arellano y Saavedra, 2019).

2.8.4.1. Valores altos

Un valor alto en este parámetro es indicativo de un error en la determinación de la hemoglobina o bien en todo el hemograma, otra de las causas para dicho aumento es la hemolisis (Morales, 2010).

2.8.4.2. Valores bajos

Dentro de las causas para dicha disminución se encuentra la deficiencia de hierro, vitamina B12, deficiencia de piridoxina o anemia con presencia de reticulocitos (Fragío *et al.*, 2009).

2.8.5. Volumen corpuscular medio (VCM)

Es una medida que indica el tamaño de los eritrocitos y representa el volumen de un solo eritrocito cuya medida de expresión es en femtolitros (fL). El intervalo normal de referencia es de 60 a 70 fL (Morales, 2010).

2.8.5.1. Valores altos

El incremento en los valores del volumen corpuscular medio implica que las células se encuentran anormalmente grandes, conocidas como macrocitos; encontrando en su mayoría células inmaduras como los reticulocitos y los glóbulos rojos nucleados. Dentro de las razones para encontrar dicho aumento están la reticulocitosis en anemias regenerativas, el hipertiroidismo, que los eritrocitos estén nucleados o bien por la macrocitosis hereditaria en algunas razas como los Caniches, Galgos y Alaska Malamut (López, 2017).

2.8.5.2. Valores bajos

Las células que se encuentran anormalmente pequeñas son llamadas microcíticas que en su mayoría son consecuencia de una deficiencia de hierro, aunque la deficiencia de piridoxina también ocasionaría un descenso en los valores del volumen corpuscular medio, así como factores como la edad y la raza de los perros (Montoya y Andrés, 2002).

2.8.6. Eritrocitos

De acuerdo con Nieto, (2017) son células sanguíneas de forma bicóncava formadas en la médula ósea que miden de 6.0 a 7.0 μ . Su principal función es la de transportar oxígeno a todos los tejidos y extraer dióxido de carbono, para que esto sea posible, los eritrocitos poseen una proteína soluble llamada hemoglobina que permite dicho intercambio.

El recuento eritrocitario de un hemograma se define como la cantidad existente de eritrocitos por litro, cuyas unidades de expresión son los millones por litro ($10^{12}/L$) o en millones por μL ($10^{12} \mu L$). El rango de referencia para eritrocitos en caninos es de 5.5 a 8.5 $\times 10^{12}/L$, aunque se ve influenciado igualmente por la raza, edad y sexo de estos (Bush, 1999).

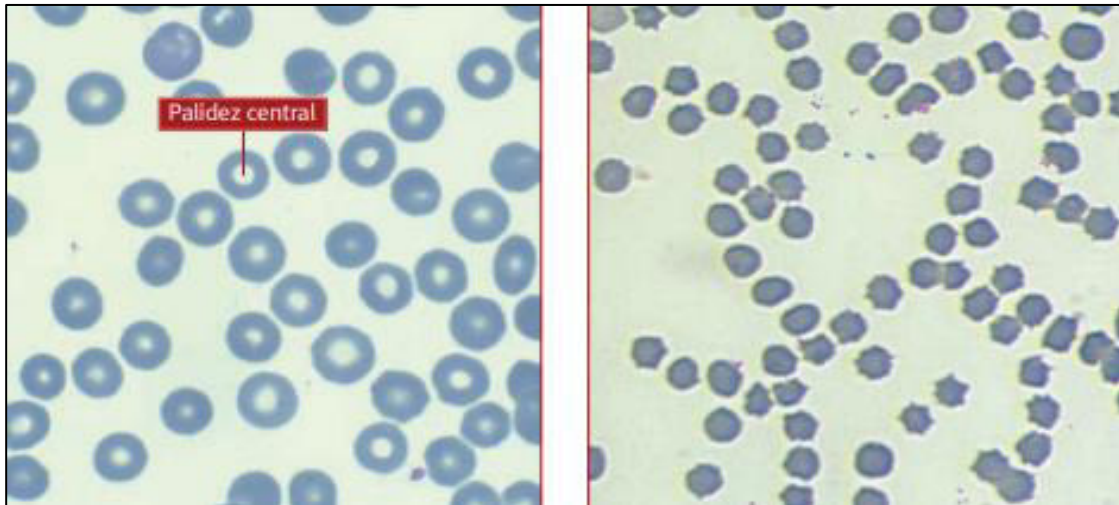


Figura 1. Comparación de los eritrocitos de un canino (izquierda) y de un felino (derecha). (Morales, 2009).

2.8.6.1. Valores altos

Son diversas las razones que ocasionan un incremento en los valores de los eritrocitos, cuando se obtienen valores altos tanto de eritrocitos como de hemoglobina y del valor del hematocrito se dice que se tiene una eritrocitosis, que de acuerdo con su etiología se puede clasificar en eritrocitosis transitoria, relativa y absoluta (Morales, 2009).

La eritrocitosis transitoria es la más común de las tres y es ocasionada por una deshidratación al verse disminuido el volumen sanguíneo, la transitoria es consecuente al miedo o excitación que experimenta un individuo y ya por último la eritrocitosis absoluta es seguida en casos de hipoxia tisular o problemas renales (Pérez *et al.*, 2019).

2.8.6.2. Valores bajos

La disminución de eritrocitos que en conjunto con el descenso del hematocrito y la hemoglobina da origen a la anemia, quien, a su vez, se clasifica en regenerativa y

no regenerativa. Las anemias regenerativas son aquellas donde se observa una respuesta activa por parte de la médula ósea para la producción de eritrocitos, encontrando policromasia con reticulocitosis en los resultados de laboratorio (Scodellano *et al.*, 2006), esta regeneración indica pérdidas de sangre por razones extramedulares por hemorragias o hemolisis como en el caso de infecciones por *Mycoplasma spp*, *Mycoplasma haemocanis*, *Babesia spp* y *Anaplasma spp*. Por otro lado, las anemias no regenerativas son aquellas en las que no se observa alguna respuesta por parte de la médula ósea para la producción de eritrocitos, los resultados de laboratorio no muestran reticulocitos presentes, las causas son tanto medulares como extramedulares como lo son las rickettsias y algunos virus caninos (Grandía *et al.*, 2019).

El final de la gestación en las hembras caninas también ocasiona un bajo nivel de eritrocitos (Morales, 2010).

2.8.7. Leucocitos

Son células que circulan en la sangre en un número más pequeño que los eritrocitos cuya función principal es la defensa del organismo ante las agresiones de agentes biológicos o extraños. Dentro de las propiedades que poseen los leucocitos se encuentra la diapédesis mediante la cual pueden salir de los capilares sin dañarse, el realizar movimientos ameboides para transportarse a los tejidos donde se requieran, la capacidad de fagocitar patógenos y la producción de anticuerpos. Existen diversos tipos de leucocitos, los cuales se clasifican en granulocitos y agranulocitos; dentro del primer grupo se encuentran los neutrófilos, basófilos y

eosinófilos, mientras que dentro de los agranulocitos están los linfocitos y monocitos (Ramírez, 2006).

El recuento leucocitario es la cantidad total de leucocitos existentes en un determinado volumen de sangre, sus unidades de medida son los mil millones por litro ($10^9/L$) con un intervalo de referencia de 6 a $17 \times 10^9/L$ en caninos (Pedrozo *et al.*, 2010).

Al recuento anormalmente alto de leucocitos se le denomina leucocitosis, quien puede ser consecuencia de la presencia de infecciones bacterianas, peritonitis, inflamaciones graves, lupus eritematoso sistémico y la gestación. Por otro lado, una disminución significativa de leucocitos o también conocida como leucopenia es ocasionada por infecciones virales, anafilaxis o neoplasias en la medula ósea (Coppo, 2019).

2.8.7.1. Granulocitos

2.8.7.1.1. Neutrófilos

Son glóbulos blancos pertenecientes al grupo de los granulocitos, también llamados polimorfonucleares debido a los múltiples lóbulos que poseen en su núcleo, son circulares con una medida de 12.0–15.0 μ de diámetro y son la primera línea de defensa al ser los más predominantes de los leucocitos. Se clasifican en neutrófilos maduros o segmentados y los neutrófilos en banda o inmaduros (Morales, 2003).

Al ser la primera línea de defensa, los neutrófilos son los primeros en acudir a los puntos de inflamación para generar una respuesta ante los patógenos presentes mediante la fagocitosis de estos, a su vez, son capaces de secretar citosinas

proinflamatorias e inmunomoduladores para el reclutamiento y estimulación de las funciones de otras células (Davey *et al.*, 2011).

De acuerdo con Añasco (2017), en caninos el intervalo para los valores de neutrófilos segmentados es de 3 a 11.5 x 10⁹/L, mientras que para los inmaduros o en banda es de 0 a 0.3 x 10⁹/L.

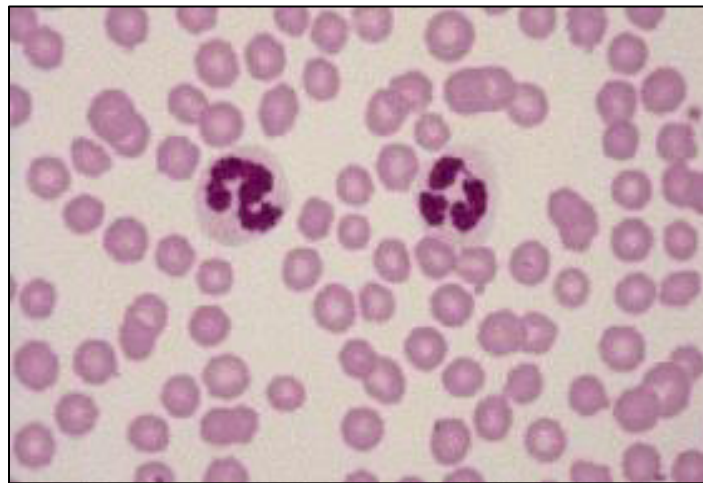


Figura 2. Neutrófilos circulantes de perro (Rebar, 2003).

2.8.7.1.1.1. Valores altos

La neutrofilia llamada así al incremento inusual de neutrófilos circulantes puede ser por causas tanto fisiológicas como patológicas, en el primero de los casos se presenta una neutrofilia transitoria en respuesta al estrés de los animales, la cual desaparece en pocas horas; mientras que en los casos donde dicho incremento no es de origen fisiológico puede ser indicativo de inflamaciones agudas, infecciones o secundaria a niveles altos de glucocorticoides (Coppo, 2019).

Al incremento de la producción de neutrófilos en banda o inmaduros por parte de la médula ósea se le conoce como desviación a la izquierda, caso contrario, al

incremento de la cantidad de neutrófilos segmentados circulantes se le conoce como desviación a la derecha (Martin *et al.*, 2019).

2.8.7.1.1.2. Valores bajos

La neutropenia en muchos casos es ocasionada por un aumento en la demanda tisular para contrarrestar infecciones y la incapacidad para remplazarlos. Sin embargo, también es indicativa de infecciones crónicas bacterianas, infecciones virales, lupus eritematoso sistémico, neoplasias de medula ósea, shock anafiláctico y desordenes linfoproliferativos (Aldaz y García, 2015).

2.8.7.1.2. Eosinófilos

Este tipo de leucocito se encuentra en menor cantidad en la sangre, se caracteriza por sus distintivos gránulos citoplasmáticos color rojo-anaranjado y una vida media que varía desde unos minutos a unas horas. En el perro los eosinófilos son de forma circular con una significativa variación de tamaños, si bien es cierto que una de sus funciones es ser bactericida, desempeñan un papel más fundamental en las reacciones de hipersensibilidad, procesos asmáticos y las infecciones por parásitos. Su intervalo de referencia para los valores de eosinófilos circulantes en perros es de 0.1 a $1.25 \times 10^9/L$ (Rebar, 2003).

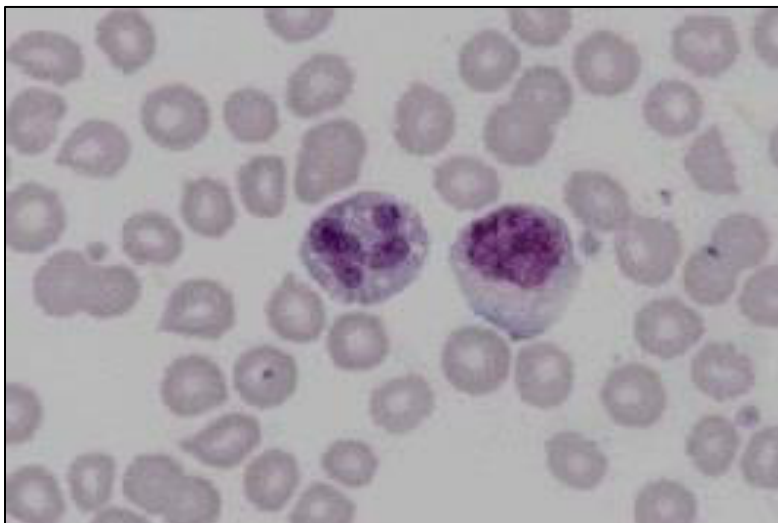


Figura 3. Eosinófilos circulantes de perro (Rebar, 2003).

2.8.7.1.2.1. Valores altos

La eosinofilia está asociada en su mayoría al daño tisular crónico donde se desencadena una serie de reacciones para dar lugar a un proceso de hipersensibilidad, como es el caso de las alergias a vacunas, alergias alimentarias, ectoparásitos y otros antígenos; en algunos casos también se llega a presentar dicho incremento en casos de hiperplasia quística ovárica en hembras caninas (Sánchez *et al.*, 2018).

No obstante, la eosinofilia también es secundaria a la infección por parásitos, especialmente por los helmintos que migran a través de los tejidos (Cruz *et al.*, 2006).

2.8.7.1.2.2. Valores bajos

Una eosinopenia se presenta en casos de estrés agudo y crónico debido a la liberación de glucocorticoides endógenos, hiperadrenocorticismo y la administración de corticosteroides para el control de la inflamación o el prurito (Catillo *et al.*, 2006).

2.8.7.1.3. Basófilos

Son glóbulos blancos escasos en la sangre circulante de perros y gatos, poseen una vida media de 10 a 12 días, miden alrededor de 10 a 18 μ y se caracterizan por poseer un citoplasma de color lavanda con núcleos verdaderamente segmentados, cabe destacar que los basófilos no son células fagocitarias, sin embargo, debido a que sus granulocitos poseen histamina y heparina su papel sigue siendo esencial en el proceso inflamatorio. Su función principal es promover procesos de hipersensibilidad. Debido a que este tipo de célula es escasa su valor de referencia es 0, por lo que el hallazgo de un solo basófilo es significativo (Cuno, 2017).

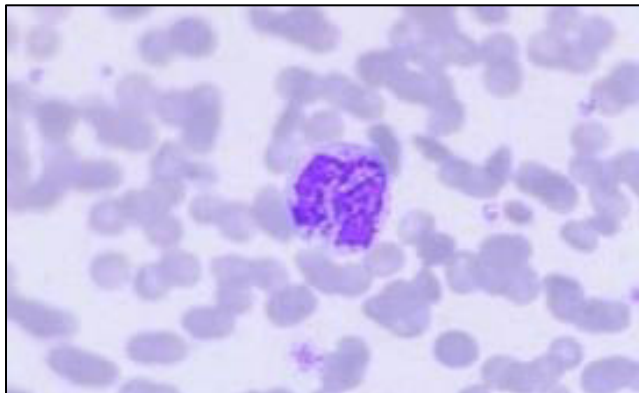


Figura 4. Basófilos circulantes de perro (Rebar, 2003).

2.8.7.1.3.1. Valores altos

La basófila es comúnmente acompañada de una eosinofilia indicativa de procesos alérgicos, aunque también se encuentra en enfermedades respiratorias crónicas,

infecciones inflamatorias purulentas localizadas, leucemia basofílica e hiperlipoproteinemia (Gómez y Gutiérrez, 2019).

2.8.7.1.3.2. Valores bajos

En perros no se reconoce una basopenia debido a que es normal no encontrar ningún basófilo circulante en sangre (Bush, 1999).

2.8.7.2. Agranulocitos

2.8.7.2.1. Monocitos

Son la segunda línea de defensa del organismo que al migrar fuera del torrente sanguíneo a los tejidos donde se requieran se diferencian en tres tipos de células, macrófagos, células epitelioides y células inflamatorias gigantes multinucleadas. Poseen varias funciones importantes, entre las que destacan la fagocitosis de agentes extraños o microorganismos patógenos y su participación en la presentación de antígenos a los linfocitos T en la respuesta inmune. Se encuentran en poca cantidad en la sangre y sus valores de referencia son de 0.15 a $1.35 \times 10^9/L$ (Cuno, 2017).

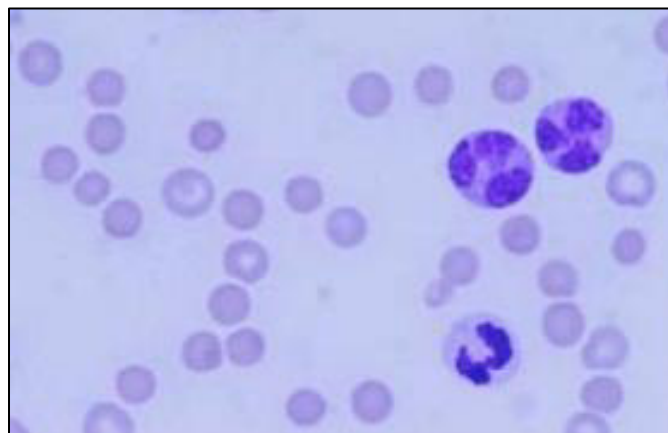


Figura 5. Monocitos circulantes de perro (Rebar, 2003).

2.8.7.2.1.1. Valores altos

La monocitosis es resultado de efectos esteroidales como en el hipoadrenocorticismo, administración de esteroides y estrés, aunque también se presenta en casos de inflamación e infección aguda y crónica; otros casos donde se encuentran monocitosis son en los procesos neoplásicos de tipo maligno y endotoxemia (Sánchez y Navarro, 2004).

2.8.7.2.1.2. Valores bajos

Debido a que los valores de los monocitos son muy bajos no se reconoce una monocitopenia (Tambillo, 2019).

2.8.7.2.2. Linfocitos

Son los leucocitos que se encargan de la respuesta humoral mediada por anticuerpos, son de forma circular y miden de 9.0 a 12.0 μ de diámetro con un núcleo grande. Estos se dividen en linfocitos T y linfocitos B; los linfocitos T responden a antígenos de hongos, trasplantes, células neoplásicas y patógenos intracelulares, mientras que los linfocitos B responden a antígenos extracelulares. Su intervalo de referencia en caninos es de 1 a 4.8 x 10⁹/L (Rebar, 2003).



Figura 6. Linfocito reactivo circulante de perro (Rebar, 2003).

2.8.7.2.2.1. Valores altos

La linfocitosis puede ser consecuente al miedo o el estrés de los individuos, en casos de leucemia linfocítica, infecciones crónicas, autoinmunes, hipoadrenocorticismos y linfosarcoma (Añasco, 2017).

2.8.7.2.2.2. Valores bajos

La linfopenia es indicativa de hiperadrenocorticismos, estrés, administración de esteroides, infección sistémica aguda, insuficiencia renal crónica, enfermedades autoinmunes, alteraciones en la médula, neoplasias y deficiencia de vitamina B12 (Segura *et al.*, 2017).

2.8.8. Plaquetas

Son fragmentos procedentes de una célula precursora de la médula ósea llamada megacariocito, dichas plaquetas intervienen en los procesos hemostáticos o de coagulación sanguínea de los individuos debido a que poseen la capacidad de adherirse al endotelio del tejido vascular dañado formando así, un trombo plaquetario primario; también son capaces de actuar como andamio para el depósito de fibrina (Gómez y Gutiérrez, 2019).

Las plaquetas se desarrollan en aproximadamente cinco días a partir de células germinales en megacariocitos de la médula ósea, para después fragmentarse y liberarse en la sangre, poseen una vida media de ocho a nueve días para posteriormente ser eliminadas en el bazo, en el perro el rango de referencia es de 15.000 a 500.000 μ /L (Fragio, 2002).

2.8.8.1. Valores altos

La trombocitosis es el aumento en la concentración de plaquetas en sangre periférica, se clasifica en trombocitosis esencial, secundaria y fisiológica; la primera de estas es un trastorno mieloproliferativo generando un aumento de plaquetas persistente que en su mayoría se le atribuye a una mutación genética, mientras que la trombocitemia secundaria es indicativo de neoplasias, trastornos gastrointestinales, enfermedades inmunomediadas, hemorragias, deficiencia de hierro, traumas o por una esplenectomía; por otro lado la trombocitosis fisiológica es ocasionada por estrés, ejercicio o excitación (Wittwer, 2021).

2.8.8.2. Valores bajos

Al descenso significativo de los valores plaquetarios se le denomina trombocitopenia, esta se caracteriza por presentar hemorragias superficiales en mucosas y piel, como bien son las petequias y equimosis, aunque también se llegan a presentar epistaxis, melena y hematuria (Pérez *et al.*, 2012).

De acuerdo con su etiología las trombocitopenias se pueden clasificar en desordenes de producción, aumento de la destrucción y trombocitopenias inmunes; entre las causas más frecuentes de estas se encuentran un fallo medular primario, leucemias, metástasis de tumores, Purpura Trombótica Trombocitopénica (PTT), hemangiomas, linfomas, fibrosis, lupus eritematoso sistémico e infecciones por virus o bacterias (Fulcaní y Julio, 2016).

El área de química sanguínea tiene importancia por ofrecer la información adicional para realizar el diagnóstico clínico más preciso que conducirá al tratamiento específico, en este estudio se encuentran el perfil renal y hepático principalmente.

2.9. Perfil renal

2.9.1. Riñón

2.9.1.1. Descripción anatómica

Son un par de órganos de forma semejante a un frijol de color marrón rojizo que se encargan de filtrar y eliminar mediante la orina los desechos metabólicos y toxinas de la sangre, anatómicamente se encuentran de forma bilateral retroperitonealmente sobre la pared dorsal de la cavidad abdominal, encontrando al riñón derecho más cranealmente que el izquierdo (König y Liebich, 2012). Con respecto a su ubicación topográfica el riñón derecho se encuentra ubicado entre las vértebras lumbares 1^a a 3^a estrechamente relacionado con el hígado en su polo craneal, con el techo de la cavidad abdominal en su cara dorsal, ventral con el duodeno y caudalmente con el ovario derecho en el caso de las hembras; por otro lado, el riñón izquierdo se localiza entre la 2^a a 4^a vértebra lumbar siendo este más móvil al no estar unido a ninguna estructura, se relaciona en su polo craneal con el estómago, dorsalmente con el techo de la cavidad abdominal, ventral con el colon descendente y caudal con el ovario izquierdo en las hembras (Segado y Toscano, 2020).

2.9.1.2. Función del riñón

La principal función es la filtración de sangre, excreción de los desechos del metabolismo, recuperación y recirculación de moléculas, la producción de hormonas para la regulación de la presión arterial, regulación del equilibrio hídrico, equilibrio electrolítico y equilibrio ácido-base (Pérez, 2009).

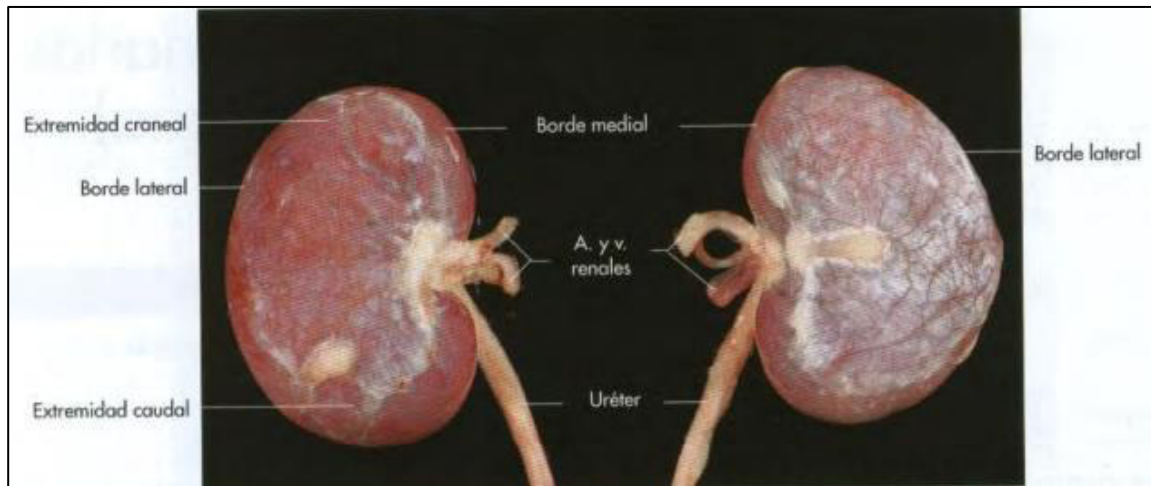
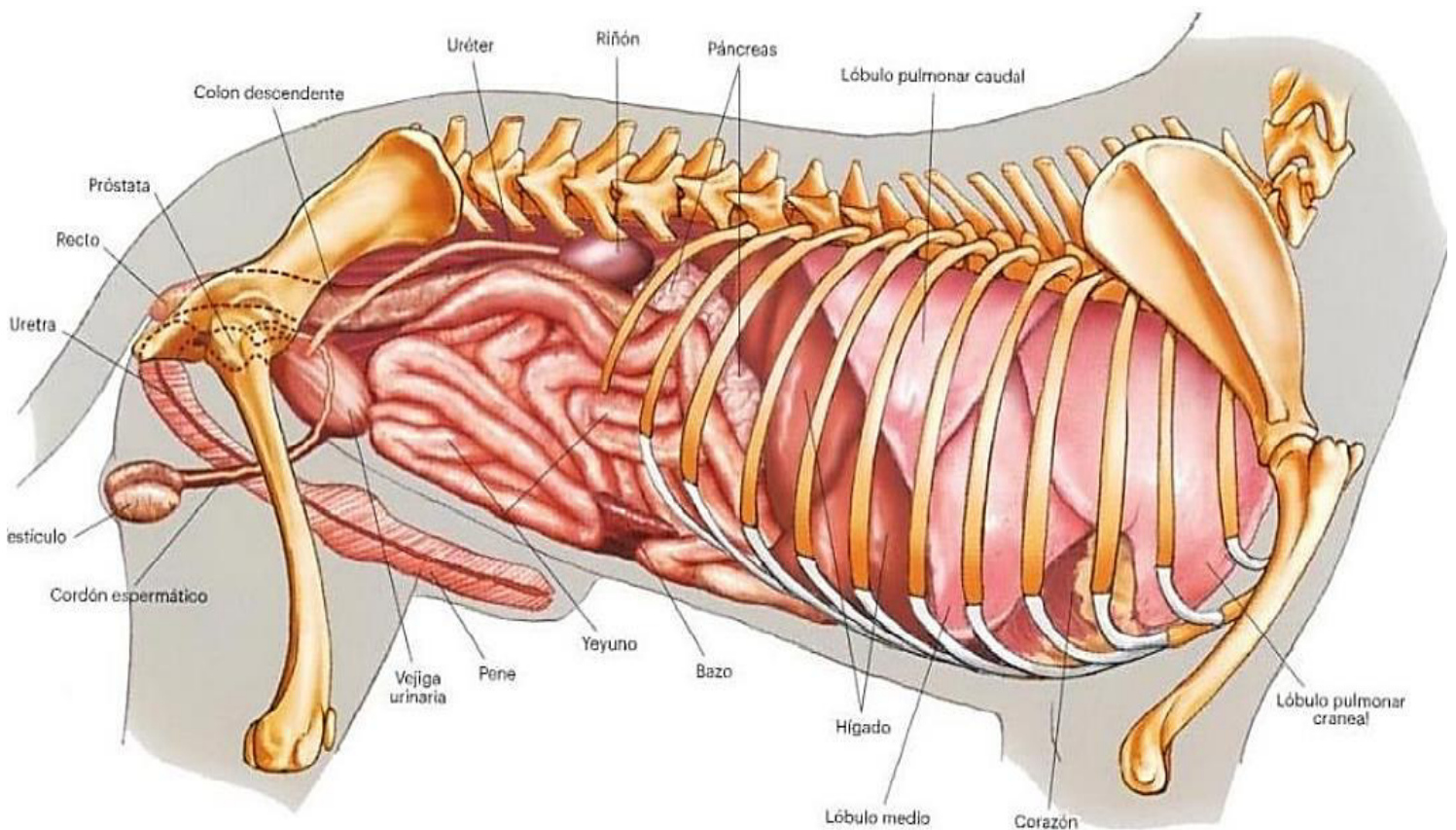


Figura 7. Riñones izquierdo y derecho de perro con la capsula renal (cara dorsal) (König y Liebich, 2012).

Figura 8. Representación de la ubicación anatómica de los riñones de perro. (McCracken y Kainer, 2016).



2.9.1.3. Pruebas de funcionamiento renal

2.9.1.3.1. Urea

Es un compuesto que se sintetiza en el hígado a partir del amoniaco que resulta del catabolismo de los aminoácidos procedentes de proteínas exógenas, la cual es excretada casi únicamente por riñones, aunque las bacterias del intestino son capaces de degradar cantidades significativas de urea en amoniaco para posteriormente ser reciclado en el hígado y convertirse nuevamente en urea (Rodrigo, 2017).

Cabe mencionar que la estimación de los parámetros de la urea es un deficiente estimador de la filtración glomerular y función renal, puesto que para que exista valores significativamente altos se necesitaría una disfunción del 75% en ambos riñones. El rango de referencia en caninos es de 2.5 a 6.6 mmol/L (Coppo, 2019).

2.9.1.3.1.1. Valores altos

Un incremento en los valores de la urea es indicativo de una insuficiencia renal, la cual es detectable cuando alrededor del 75% de los dos riñones dejan de funcionar; aunque la deshidratación, el shock, hipoadrenocortisismo, dieta alta en proteínas, infecciones, isquemias, rupturas de uretra o vejiga u obstrucción uretra también proporcionan incrementos en los valores de urea (Cortadella, 2010).

2.9.1.3.1.2. Valores bajos

Un descenso significativo es consecuente de dietas bajas en proteínas, poliuria o polidipsia en casos de diabetes mellitus o síndrome de Cushing, la aplicación de algunos fármacos como los corticosteroides y diuréticos, o bien una insuficiencia renal crónica (García, 2020).

2.9.1.3.2. Creatinina

Es un compuesto formado por la degradación del ácido orgánico nitrogenado y creatina, la cual es producida por aminoácidos en riñón, hígado y páncreas; la creatinina es considerada un producto de desecho de la actividad muscular, es detectable en la sangre y es eliminada por la orina mediante su filtrado libre en el glomérulo del riñón. Cabe mencionar que la determinación de los valores de creatinina sérica es el estudio de elección para evaluar la función y filtración de los riñones, puesto que alteraciones en los parámetros indican deficiencias en la filtración (Guerra y Bolívar, 2018).

Su realización sirve tanto en el diagnóstico como en el control de enfermedades renales agudas y crónicas; en caninos el parámetro de referencia es de 0.5 a 1.6 mg/dL (Coppo, 2019).

2.9.1.3.2.1. Valores altos

El incremento en los valores de la creatinina ocurre por una insuficiencia renal cuando más del 75% de los dos riñones deja de funcionar, esto puede ser de origen pre-renal, renal o post-renal. A su vez, un incremento en la actividad muscular, traumatismos musculares y el hipertiroidismo ocasionan niveles altos de creatinina en sangre (Tepán, 2017).

2.9.1.3.2.2. Valores bajos

El decremento de creatinina sérica es causado por una insuficiencia hepática, una dieta hiperproteica, miositis o traumas musculares. Sin embargo, también existen causas pre-renales y renales, dentro de la primera se encuéntrala gestación en las hembras o una sobrecarga de volumen debido a una expansión de volumen;

mientras que las causas renales son por una hiperfiltración glomerular (Amado y Amado, 2020).

2.10. Perfil hepático

2.10.1. Hígado

2.10.1.1. Descripción anatómica

El hígado es considerado el órgano metabólico más importante puesto que es el encargado de metabolizar los hidratos de carbono, proteínas y grasas; este se encuentra posicionado en la porción intratorácica de la cavidad abdominal justo detrás del diafragma y pesa el 3% del peso corporal en el perro (König y Liebich, 2012). Está dividido en cuatro lóbulos: izquierdo, derecho, craneal y caudal; el lóbulo izquierdo se encuentra orientado hacia la izquierda de la línea media subdividiéndose en lóbulo lateral izquierdo y medial izquierdo, el lóbulo derecho está orientado hacia la derecha de la línea media y se subdivide en lóbulo medial derecho y lateral derecho, el lóbulo craneal está en el plano medio parcialmente fusionado con el lóbulo medial derecho, en medio de estos dos lóbulos se encuentra la vesícula biliar y el lóbulo caudal está conformado por los procesos caudal y papilar (Nyland *et al.*, 2016).

Se encuentra delimitado cranealmente con el diafragma, ventralmente con el ligamento falciforme, caudalmente por el riñón izquierdo, central con el estómago y el bazo a la izquierda (Grossman y Sisson, 2000).

2.10.1.2. Función de hígado

Son muchas las funciones que desempeña el hígado puesto que desempeña un papel fundamental en la regulación de múltiples procesos metabólicos y regula la mayor parte de los componentes químicos de la sangre (Kelly, 2002). Otero y Sierra (2003), señalan que dentro de las funciones que posee el hígado se encuentra la producción de bilis para transportar desechos y degradar grasas en el intestino delgado en la digestión, la producción de proteínas plasmáticas, producción de colesterol, la transformación de amoníaco nocivo en urea, procesamiento de la hemoglobina para que su contenido de hierro pueda ser utilizado, depura fármacos y sustancias nocivas, regula la coagulación sanguínea y se encarga de la lisis de eritrocitos viejos y defectuosos.

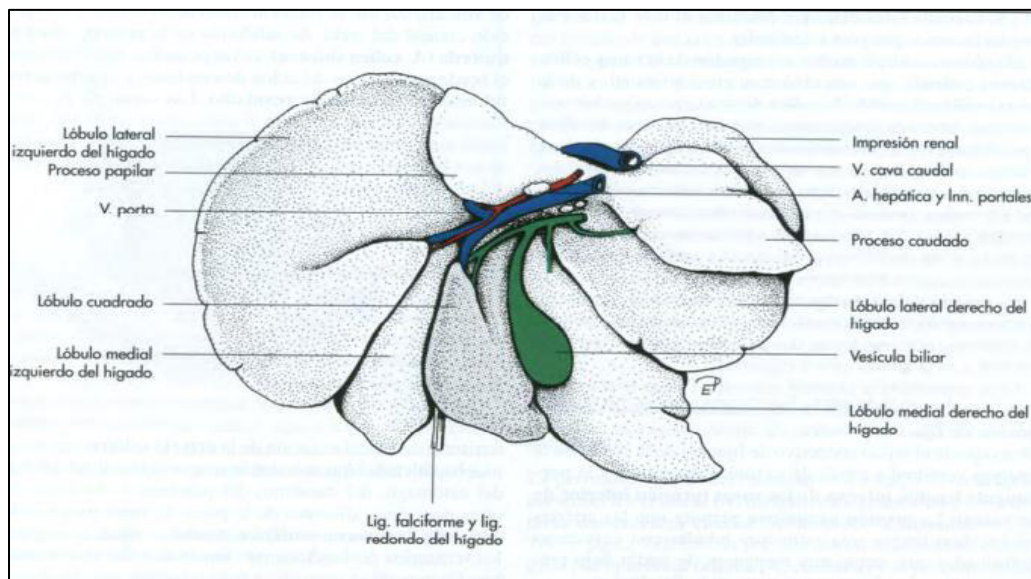


Figura 9. Representación del hígado de perro (König y Liebich, 2012).

2.10.1.3. Pruebas de funcionamiento hepático

2.10.1.3.1. Alanina aminotransferasa (ALT)

Es también llamada Transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) y es una enzima cuya función es catalizar la transferencia del grupo α -amino de la alanina hacia el ácido α -zetoglutámico y formar ácido pirúvico y glutámico. Dicha enzima se encuentra en el citoplasma de los hepatocitos de los animales con una vida media de 2-5 días en caninos, se utiliza como indicador de la presencia o no de una lesión hepática, no obstante, no señala el origen del daño. En caninos el valor de referencia es de <70 U/l (Mujica, 2021).

2.10.1.3.1.1. Valores altos

La elevación de los niveles de esta enzima indica daño hepatocelular por procesos inflamatorios, infecciones por *Leptospira* o hepatitis canina, cirrosis hepática, pancreatitis, por **metabolizar fármacos**, hipotiroidismo, lipidosis hepática, Cushing, falla congestiva cardiaca, neoplasia o traumas (García, 2020).

2.10.1.3.1.2. Valores bajos

Los valores bajos de ALT carecen de significado clínico (Otero y Sierra, 2003).

2.10.1.3.2. Aspartato aminotransferasa (AST)

Es también conocida como Transaminasa glutámica oxalacética (GOT) y es una enzima con la función de catalizar la transferencia del grupo α -amino del ácido aspártico al ácido α -zetoglutámico para formar ácido oxalacético y glutámico. Está localizada en la mitocondria y citoplasma de los animales con una vida media de 5-12 h, siendo específica de tejido músculo esquelético, hígado, músculo cardiaco,

eritrocitos y células epiteliales renales. Los valores normales en suero van de 10 a 62 u/L (Mujica, 2021).

2.10.1.3.2.1. Valores altos

Caninos que padecen necrosis hepática tienden a presentar hasta 30 veces incrementados los valores de AST, sin embargo, también puede ser indicativo de procesos inflamatorios, infecciones, hepatitis crónica, cirrosis, desordenes metabólicos, falla congestiva cardiaca, neoplasia y traumatismos (Flores, 2018).

2.10.1.3.2.2. Valores bajos

No poseen significado clínico (Tepán, 2017)

2.10.1.3.3. Bilirrubina

Es producto de la degradación de hemoglobina en el sistema retículo endotelial para después unirse a albumina y transportarse al hígado; esta bilirrubina es conocida como libre o bilirrubina incompleta, cabe mencionar que la bilirrubina no conjugada es insoluble en plasma y al unirse con la albumina se incrementa su solubilidad en plasma, posteriormente es conjugada en el hígado con el ácido glucorónico y es excretada hacia el intestino por vía biliar para ser metabolizada por la flora bacteriana y ayudar en la degradación de grasas (Otero y Sierra, 2003). La bilirrubina total es la suma de la bilirrubina libre y la bilirrubina conjugada, es utilizada para determinar anormalidades en la función del hígado y vesícula biliar. En caninos el valor normal de bilirrubina es de 0.1 a 0.5 mg/dL (Flores, 2018).

2.10.1.3.3.1. Valores altos

Entre las causas de un aumento en los valores de bilirrubina se encuentra la hemolisis, hemorragia interna, presencia de hemoparásitos, anemia hemolítica inmunomediada, colangiohepatitis bacteriana, *Leptospira*, hepatitis crónica, analgésicos no esteroideos, neoplasias o lipidosis hepática (Taj-Taj y Lilia, 2001).

2.10.1.3.3.2. Valores bajos

No poseen importancia clínica (García, 2020).

2.10.1.3.4. Albumina

Es una proteína que se sintetiza solo en el hígado y es la principal proteína en la actividad osmótica coloidea del plasma. La albumina permite que se mantenga el líquido dentro del torrente sanguíneo sin que se infiltre a otros tejidos y transporta varias sustancias como vitaminas, hormonas y enzimas. Está estrechamente influenciada por factores externos como la nutrición, concentración de potasio y las hormonas. Su valor de referencia es de 2.2 a 4.0 g/dL (Mujica, 2021).

2.10.1.3.4.1. Valores altos

Se observan en deshidratación, shock, hemoconcentración, azotemia pre-renal, y hemolisis (Taj-Taj y Lilia, 2001).

2.10.1.3.4.2. Valores bajos

Los valores bajos pueden ser ocasionados por fallas en la producción de albumina o por pérdida de esta; dentro de las fallas se encuentran; enfermedades hepáticas, atrofia, cirrosis, neoplasias, por desnutrición o parásitos (García, 2020).

2.10.1.3.5. Fosfatasa alcalina

Es una enzima que hidroliza el enlace éster fosfórico entre un grupo fosfato y un radical orgánico, se encuentra en la membrana celular siendo específico de riñón, hígado y hueso, requiere un pH alcalino con cofactores. Es indicadora de enfermedad hepática. Su producción y liberación puede ser tanto por factores fisiológicos como patológicos. El rango de referencia en caninos es de <185 u/L (Mujica, 2021)

2.10.1.3.5.1. Valores altos

Es consecuente a terapia de glucocorticoides, anticonvulsivos o barbitúricos, al hiperadrenocorticismismo, colestasis intrahepática, un flujo de bilis alterado, lipidosis hepática diabetes mellitus, neoplasias, inflamaciones, fracturas o raquitismo (Pérez *et al.*, 2016).

2.10.1.3.5.2. Valores bajos

No poseen importancia clínica (Otero y Sierra, 2003).

III. Hipótesis

La administración de amantadina es inocua en perras con dolor agudo al evaluar hemograma y química sanguínea.

IV. Objetivos

4.1. General

Evaluar la inocuidad de la amantadina mediante hallazgos bioquímicos y hemograma en 16 hembras caninas con dolor agudo.

4.2. Específicos

Determinar los niveles de hematocrito, hemoglobina, eritrocitos, VGM, CGMH, reticulocitos, plaquetas y sólidos totales mediante un hemograma en perras tratados con amantadina.

Identificar y comparar los valores de glucosa, urea, creatinina, AST, ALT, FA y fósforo mediante química sanguínea de siete elementos en perras tratados con amantadina.

V. Planteamiento del problema

El daño tisular que se ocasiona durante un procedimiento quirúrgico ocasiona varias respuestas a nivel del sistema nervioso central como: sensibilización periférica y central, disminución del umbral de las vías nociceptivas y un aumento en la respuesta de las neuronas espinales; es por ello, que el umbral del dolor de los pacientes se ve significativamente disminuido. El objetivo de la analgesia es evitar el sufrimiento de los animales estabilizando al paciente al normalizar las funciones fisiológicas y evitando así un shock neurogénico (Martínez, 2014).

Las razones por las que el veterinario debe controlar el dolor de sus pacientes no son sólo humanitarias y éticas, sino también se basan en limitar las graves consecuencias fisiopatológicas derivadas de un estímulo doloroso. El dolor no controlado provoca distrés, prolonga el tiempo de recuperación y hospitalización, dificulta el proceso cicatricial (Aigé y Cruz, 2001).

VI. Justificación

La amantadina promueve un antagonismo no competitivo de los receptores glutamatérgicos de tipo NMDA (N-Metil-D-Aspartato) y puede ser útil para disminuir no solo el dolor, sino también el uso de analgésicos en el período posquirúrgico (Marinus *et al.*, 2011).

Se ha demostrado que la amantadina es beneficiosa durante la cirugía, esto al reducir el tiempo de inducción, la dosis de propofol, así como los requerimientos anestésicos y analgésicos intraoperatorios en comparación con el placebo en pacientes mujeres durante la cirugía de abdominoplastia (Rashwan y Abdelmawgound, 2013).

En otro estudio, se reportó que, la amantadina administrada a perros que recibían meloxicam, produjo una mejora adicional en el alivio del dolor en comparación con el placebo; la diferencia en la puntuación del dolor resultó significativa después de 21 días de la administración de este fármaco (Lascelles *et al.*, 2008).

VII. Materiales métodos

7.1. Macrolocalización

El presente estudio se realizó en el municipio de Irapuato, Guanajuato, localizado a los 101°20'48" O, y a los 20°40'18" N, a una altitud de 1730 msnm. Con temperatura que varía de 7.0°C a 32°C, con promedio de 19°C y precipitación media de 692 mm anuales. El mes más cálido registrado es mayo y el más frío es enero (Enciclopedia de Los Municipios y Delegaciones de México, 2019). Irapuato colinda al norte con los municipios de Guanajuato y Silao, al sur con Abasolo y Pueblo Nuevo, al este con Salamanca y al oeste con Romita.

7.2. Microlocalización

La investigación se realizó en la clínica de Pequeñas Especies de la Universidad de Guanajuato, División de Ciencias de la Vida (DICIVA) campus Irapuato-Salamanca ex Hacienda el Copal km 9 carretera Irapuato-Silao, AP 311, Colonia Centro, CP 36500, Irapuato, Guanajuato.

7.3. Animales y tratamientos experimentales

Se utilizaron 16 hembras caninas sin raza definida con peso promedio de 5 kg, las cuales se asignaron aleatoriamente a dos tratamientos. A todas las hembras se les realizó un proceso quirúrgico electivo (ovariohisterectomía) en dos fases, la primera en mayo y la segunda, en junio. Previo a la cirugía, se realizó examen clínico orientado a problemas, para evaluar el estado fisiológico de cada paciente, y confirmar su estado de salud y bienestar.

A los pacientes del tratamiento uno (n= 8) se les administraron vía oral amantadina (Amantadol) 10 mg/kg de peso corporal, 24 horas antes de iniciar la cirugía, y después de ésta, el tratamiento durante siete días con la misma dosis inicial. Durante el proceso quirúrgico se empleó el siguiente plan anestésico: Lidocaína al 2% vía endovenosa a una dosis de 2 mg/kg de peso, combinación de 3.5 mg de midazolam / kg de peso, 0.5 mg de ketamina / kg de peso y 4 mg / kg de xilacina, propofol a dosis de inducción a 2 mg/kg de peso; y después de llegar a una anestesia inducida, se utilizó una dosis de mantenimiento 1 mg de propofol / kg de peso.

Los pacientes del tratamiento dos (n= 8) recibieron suspensión a base agua (placebo) vía oral 24 horas antes del tratamiento y, posterior a la cirugía, se realizó el seguimiento con el tratamiento inicial para considerarlo como placebo y realizar la comparación.

7.4. Toma de muestras

Se realizaron evaluaciones pre y postquirúrgicas hematológicas, para conocer la inocuidad del tratamiento. Primero, se rasuró la zona cervical para identificar la vena yugular. Luego, se recolectaron 6 mL de sangre periférica con jeringa hipodérmica, se colocaron 3 mL en tubos vacutainer con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) y 3 mL en tubos con gel separador, de acuerdo con el siguiente orden: 24 h antes de aplicar el tratamiento postquirúrgico y a los 7 días posteriores a la administración de la amantadina.

Las muestras de cada paciente se identificaron y se colocaron en hieleras para enviarlas al laboratorio de patología ubicado en el municipio de León, Guanajuato,

con el objetivo de realizar hemograma (hematocrito, hemoglobina, eritrocitos, volumen corpuscular medio (VGM), concentración media de hemoglobina modular (CGMH), reticulocitos, plaquetas y sólidos totales) y química sanguínea de siete elementos (glucosa, urea, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST), Alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) y fósforo).

7.5. Análisis estadístico

Los datos se registraron en una hoja de Microsoft Excel, después se realizó un análisis longitudinal para variables cuantitativas numéricas, para determinar diferencia significativa pre y post cirugía. Se utilizó la prueba *T-Student* para muestras relacionadas. Para determinar diferencia entre tratamientos poscirugía se realizó *T-Student* para muestras independientes. Previo al análisis se evaluó la normalidad de distribución de datos con la prueba Shapiro Wilk con un intervalo de confianza del 95%. En todos los casos se consideró una $P \leq 0.05$ como nivel de significancia, todos los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico *statal package for the social science* 22.

VIII. Resultados

De las hembras caninas que se utilizaron en la presente investigación no presentaron signos clínicos anormales durante este tiempo (vómito, diarrea, anorexia, depresión), estas continuaron con su medicación con antibiótico y limpieza de la herida cada 24 horas. La comparación de medias de los diferentes analitos dentro de los tratamientos se muestra en el Cuadro 1. En las pacientes del tratamiento uno se observó diferencia $P \leq 0.05$ en los analitos Hct, Hb, eritrocitos, VGM, CGMH, glucosa, urea, creatinina, FA y neutrófilos. Para las hembras del tratamiento dos se observaron diferencias ($P \leq 0.05$) solo en CGMH. se observó diferencia ($P \leq 0.05$) en el analito creatinina (Cuadro 2).

Cuadro 1. Analitos, referencias para muestras relacionadas entre tratamientos.

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

*diferencia (P≤0.05) HCT=Hematocrito; Hb=Hemoglobina; VGM= Volumen corpuscular medio; CGMH= Concentración media de hemoglobina modular; AST= Aspartato aminotransferasa; ALT= Alanino aminotransferasa; FA=Fosfatasa Alcalina, Pre=pretratamiento, Post=postratamiento

Cuadro 2. Analitos, referencias para muestras independientes después de siete días con y sin amantadina

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

*diferencia (P≤0.05) HCT=Hematocrito; Hb=Hemoglobina; VGM= Volumen corpuscular medio; CGMH= Concentración media de hemoglobina modular; AST= Aspartato aminotransferasa; ALT= Alanino aminotransferasa; FA=Fosfatasa Alcalina.

IX. Discusión

La deshidratación es un factor para que aumente el porcentaje de hematocrito y la concentración de proteínas plasmáticas, con esto se refleja el aumento de VGM en la evaluación del hemograma (Paz-Guillén, 2019), esto coincide con lo obtenido en el presente estudio y se explica por qué antes de iniciar la toma de muestras sanguíneas y envío de estas, los pacientes recorrieron un promedio de 70km, al segundo muestreo se aseguró que los pacientes estuvieran a temperatura ambiente el cual no permitió que se elevara el Htc y con esto evitar un cambio fisiológico como la deshidratación, esto lo podemos observar a la toma del día siete con amantadina y en el segundo proceso, pacientes que no recibieron amantadina se aseguraron estas condiciones, para prevenir los cambios antes mencionados (Acevedo y Ramírez, 2010). Ruiz *et al.* (2009) mencionaron que a las 24 horas postcirugía los perros tienden a disminuir células hematológicas con 9.17%, lo cual difiere con los valores obtenidos en el presente estudio, que después de siete días los valores se comportan de manera normal.

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

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

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

Los principales moduladores de la respuesta inflamatoria son los leucocitos (Kumar *et al.*, 2010) principalmente los que tienen acción fagocitaria (neutrófilos). Se ha sugerido que son las principales células encargadas de llegar al sitio de la lesión y, una vez activados, pueden tener varios sistemas microbicidas, dentro de las que destacan liberación de enzimas proteolíticas de sus gránulos y la creación de redes de DNA que son trampas extracelulares de este (Comas, 2020), en el presente estudio, es posible que la diferencia de leucocitos favoreció a los pacientes para presentar pronta cicatrización.

Los efectos adversos conocidos con el uso de la amantadina en animales domésticos son muy limitados, pero se tiene registro de cambios conductuales con dosis de 15 mg/kg, como disfunción cardíaca, edema de pulmón, neurotoxicidad, hipertermia, disfunción renal y ansiedad (Plumb, 2010), lo anterior, no se observó en las perras en el presente estudio, al utilizar 10 mg de amantadina / kg de peso, cada 24 horas durante 7 días.

El mecanismo de acción para el control del dolor, se basa en que la amantadina estimula a los receptores de NMDA para ocupar conformaciones cerradas y sus interacciones con dichos receptores (antagonismo no competitivo), haciendo que sea particularmente eficaz para inhibir las respuestas de NMDA durante las despolarizaciones prolongadas que acompañan a las agresiones neurológicas, como las que pueden ocurrir en el dolor crónico (Lascelles *et al.*, 2008). En medicina veterinaria se desconoce la incidencia del dolor crónico en perros, pero se reconoce cada vez más como un problema importante; por lo cual, es vital conocer la fisiología entera del dolor crónico en perros y conocer las alternativas farmacológicas que hoy en día ofrecen eficacia y disponibilidad. La administración de amantadina puede ser útil para disminuir no solo el dolor, sino también el uso de analgésicos en el período postquirúrgico (Blanpied *et al.*, 2005). La amantadina tiene propiedades inhibitoras en la modulación de estímulos nociceptivos somáticos y viscerales y se cree que es una alternativa segura y eficaz para el manejo del dolor posoperatorio (Rashwan y Abdelmawgound, 2013). Se ha demostrado que la amantadina es beneficiosa durante la cirugía, esto al reducir el tiempo de inducción, la dosis de propofol, así como los requerimientos anestésicos y analgésicos intraoperatorios en

comparación con el placebo en pacientes mujeres durante la cirugía de abdominoplastia (Blanpied *et al.*, 2005; Rashwan y Abdelmawgound, 2013), lo cual coincide con lo obtenido en el presente estudio en relación con la eficacia del manejo del dolor postoperatorio en perras, por lo que se sugiere seguir realizando exámenes para evaluar la eficacia en la disminución de los requerimientos anestésicos. Así mismo se ha utilizado este fármaco para diferentes patologías en perros y gatos. Johnston *et al.* (2008), mencionaron el uso de amantadina en el tratamiento de la osteoartritis por su capacidad de interacción con los receptores NMDA, esto coincide con lo observado en el manejo del dolor agudo postcirugía. Lascelles *et al.* (2008), concluyeron que este fármaco es una terapia útil para manejar el dolor en combinación con un AINE en la osteoartritis canina, lo cual difiere con lo encontrado en el presente estudio al observar manejo del dolor con el uso de la amantadina como único tratamiento, esto se debe al uso o al aumento de la dosis de la amantadina. Niella *et al.* (2020) utilizaron 5 mg de amantadina / kg de peso, mientras que, la dosis utilizada en el presente estudio se duplicó. Shipley *et al.* (2020) demostraron la eficacia para el tratamiento del dolor en gatos con osteoartritis, por lo que, con los resultados obtenidos en el presente estudio, se considera importante analizar el uso en el tratamiento del dolor agudo con diferentes dosis de amantadina.

X. Conclusión

Los estudios de las drogas que se utilizan para tratamiento de diferentes patologías y alteraciones de los perros son importantes para establecer la inocuidad y seguridad en la administración de estas. En las hembras caninas que, se trataron con amantadina para controlar el dolor agudo, no tuvieron alteraciones en los analitos del hemograma y la química sanguínea después de la administración de este fármaco por siete días. Por lo tanto, se considera inocua en perros.

XI. Literatura citada

- Acevedo, S., y Ramírez, M. (2010). Diagnóstico de policitemia absoluta como posible causa de episodios convulsivos en un perro. *Revista MVZ Córdoba*, 15(3):2245-2251.
- Aguiar, A. H., y Panza, P. M. A. (2020). Uso de amantadina en la terapia antiálgica de caninos con dolor crónico. Tesis doctoral. Universidad de la República. Monterrey, Uruguay, 11-43.
- Aigé, V., y Cruz, J. I. (2001). El dolor en los pequeños animales. Bases neuroanatómicas, reconocimiento y tratamiento. *Consulta de difusión Veterinaria*. 9(78): 63.
- Aldaz Cárdenas, J. W., y García-Díaz, J. R. (2015). Perfil hematológico y bioquímico de perros infectados experimentalmente con diferentes variantes de parvovirus canino tipo 2 (PVC-2) en la provincia Bolívar, Ecuador. *Revista de Salud Animal*, 37(3), 173-182.
- Alvarado, D. P. G., y Patiño, M. J. L. (2017). Perfil hematológico de referencia en perros en el cantón Cuenca. Reporte de Tesis de licenciatura. Universidad de Cuenca Cuenca, Ecuador, 18-51.
- Amado, D.A. y Amado, S.J. (2020). ¿Debemos prestar más atención a la creatinina baja? *Elsevier*, 67(7), 486-492.
- Añasco, C. C. A. (2017). Perfil hematológico en perros a 3,825 metros de altitud con gastroenteritis viral en su fase inicial. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional del Altiplano Puno. Puno, Perú, 19-29.
- Arellano, I. N. A., y Saavedra, L. A. T. (2019). Valores hematológicos relacionados con la presencia de Ehrlichia en perros. Trabajo de titulación de licenciatura. Universidad de Guayaquil. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Guayaquil. Guayaquil, 38-45.
- Avendaño-Cantos, E.M., Celis-Sánchez, J., Mesa-Varona, D., Gálvez-Martínez, J., López-Arroquia, E. y González del Valle, F. (2012). Toxicidad corneal por amantadina. *Archivos de la sociedad Española de Oftalmología*, 87(9): 290-293.
- Ballcells, G.A. (2001). *La clínica y el laboratorio*. Editorial Masson. 18ª Edición. México.
- Becker, K. A. (2001). Interpretación del hemograma. *Revista chilena de pediatría*, 72(5), 460-465.
- Bersh, S. (2006). La obesidad: aspectos psicológicos y conductuales. *Revista colombiana de psiquiatría*, 35(4), 537-546.
- Binh Vu, D., Huy Le, B., Hong Bui, T., Duc Do, A., Dinh Phan, C., y Do, Q. (2020). Método modificado para la síntesis de hidrocloreuro de amantadina. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 49(3):3-24.

- Blanpied, T. A., Clarke, R. J., y Johnson, J. W. (2005). Amantadine inhibits NMDA receptors by accelerating channel closure during channel block. *Journal of Neuroscience*, 25(13), 3312-3322.
- Bush, B.M. (1999). Interpretación de los análisis de laboratorio para clínicos de pequeñas especies. Ediciones. España.
- Castillo, V. A., Wolberg, A., y Ghersevich, M. C. (2006). Síndrome de Cushing subclínico en el perro. REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, 7(11), 1-9.
- Comas, C.L. (2020). Aplicación de nanomateriales al estudio y modulación de la respuesta inflamatoria en patologías inflamatorias y cáncer. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. Zaragoza, 3-35
- Contreras, R.M.A. y Galván, T.I. (2010). El uso de la amantadina en el tratamiento del Distemper Canino, estudio de un caso. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Autónoma de México. Cuautitlán, Izcalli, México, 13-21.
- Coppo, J. A. (2019). Interpretación de análisis clínicos en perros y gatos. Ediciones Universidad Católica de Salta. Argentina.
- Cortadella, O. (2010). Manual de nefrología y urología clínica canina y felina. Servet. España.
- Cruciani, R. A., y Nieto, M. J. (2006). Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 13(5), 312-327.
- Cruz, N. R. N., Aguirre, F., Zimmermann, R., Santana, A. E., y Ruiz, M. (2006). Flag de eosinofilia en perro parasitado con Hepatozoon spp. IV Jornada de difusión de investigación y extensión, Universidad Nacional de Litoral. Argentina, 1-2.
- Cuno, C. J. R. (2017). Parámetros hematológicos en perros juveniles de altura. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional del Altiplano. Puno, Perú, 11-36.
- Dahir, C., Hernandorena, C., Chagas, L., Mackern, K., Varela, V., y Alonso, I. (2015). La automedicación: un determinante en el uso racional de medicamentos. Evidencia, actualización en la práctica ambulatoria, 18(2):1-4.
- Davey, M. S., Lin, C. Y., Roberts, G. W., Heuston, S., Brown, A.C., Chess, J. A. y Eberl, M. (2011). La eliminación de neutrófilos humanos de patógenos bacterianos desencadena respuestas antimicrobianas de células T y δ en la infección temprana. *Patógenos PLoS*, 7(5):10-15.
- Donoso, P. L. F. (2013). Determinación de valores hematimétricos de perros clínicamente sanos en la ciudad de Quito. Tesis de Maestría. Universidad Técnica de Machala. Machala, Ecuador, 5-25.
- Enciclopedia de los Municipios y Delegaciones de México. (2019). Estado de Guanajuato. Consultado en línea en: www.inafed.gob.mx

- Esqueche, L. M. P. (2019). Influencia de la raza y el sexo sobre los valores hematológicos en perros clínicamente sanos de la ciudad de Chiclayo. Reporte de Tesis de licenciatura. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Lambayeque, Perú, 6-19.
- Fisher, K., Terence, J., Coderre, PhD y Neil, A.H. (2000). Targeting the N-Methyl-D-Aspartate Receptor for Chronic Pain Management: Preclinical Animal Studies, Recent Clinical Experience and Future Research Directions. *Journal of Pain and Symptom Management*, 20(5): 358- 373.
- Flores-Arias, X. M. (2018). Influencia de dos niveles de altitud sobre los valores enzimáticos sanguíneos (Alanina Aminotransferasa, Aspartato Aminotransferasa y Fosfatasa Alcalina) en Caninos Mestizos adultos clínicamente sanos en las Regiones Lima y Junín–2017. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional “Pedro Ruiz Gallo”. Perú, 13-21.
- Fragío, C., Daza, M., y García, E. (2009). Transfusiones sanguíneas en perros y gatos. *Clínica veterinaria de pequeños animales*, 29(4), 229-238.
- Fragío-Arnold, C. (2002). Bases moleculares de la activación plaquetaria en el perro. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid. España, 1-9.
- Fulcaní, Z., y Julio, R. (2016). Frecuencia y asociación de alteraciones hematológicas según diagnóstico presuntivo en pacientes caninos atendidos en la clínica veterinaria Cayetano Heredia en el periodo 2013. Reporte de Tesis de licenciatura. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Chile, 3-36.
- Galindo, J. R., y Orellana, M. (2016). Metabolic effects of psychotropics. *Revista Hondureña de Posgrados de psiquiatría*, 10(2): 98-105.
- García, F.L.R. (2020). Evaluación de la combinación de closantel, prazicuantel, febantel y toltrazuril mediante hallazgos bioquímicos en gatos. Trabajo de Tesis de licenciatura. Universidad de Guanajuato. México, 19-40.
- Gómez, R. D. R., y Gutiérrez-Millón, M. A. (2019). Manual para interpretación de exámenes laboratoriales de rutina en caninos. Trabajo para obtención de grado de licenciatura. Universidad Nacional Agraria. Managua, 8-38.
- González, R. A. A., y Carzoli, M. H. A. (2019). Determinación de intervalos de referencia de hematología en caninos adultos. Reporte de Tesis doctoral. Universidad de la Republica. Uruguay, 8-33.
- Grandía G, R., Fuentes S, R., Pérez P, J., Hernández A, J., Castillo E, Melanie, A. A, W., Caballero C, J., Rojas C, L., Galindo J, I., Díaz M, L., y Fimia-Duarte, R. (2019). Hematological findings in dogs and cats in Lima, Perú. *Revista de investigaciones veterinarias del Perú*, 30(4), 1395-1413.
- Grossman, J. D., y Sisson, S. (2000). Anatomía de los animales domésticos. Salvat. Quinta edición. España.
- Guerra, M., y Bolívar, E. (2018). Correlación entre valores de creatinina sérica y el peso en perros con buena condición corporal en la “Clínica Veterinaria

- Zamora” en la ciudad de Guayaquil. Trabajo de titulación de licenciatura. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Ecuador, 4-6.
- Johnston, S. A., Mclaughlin, R.M., Budsberg, S.C., (2008). Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 38:1449-1470.
- Kelly, W. R. (2002). Enfermedad del hígado en grandes y pequeños rumiantes. XXX Jornadas Uruguayas de Buiatría, 1-6.
- König, H.E. y Liebich, H.G. (2012). Anatomía de los animales domésticos. Órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso. Editorial Médica Panamericana. 2ª Edición. Buenos Aires.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Fausto, N., y Aster, J. C. (2010). Patología estructural y funcional. Robbins e Contran: bases patológicas das doenças, 7, 1504.
- Lascelles, B.D.X., Gaynor, J.S., Smith, E.S., Roe, S.C., Marcellin-Little, D.J., Davidson, G., Boland, E. y Carr, J. (2008). Amantadine in a Multimodal Analgesic Regimen for Alleviation of Refractory Osteoarthritis Pain in Dogs. *Journal Veterinary Intern. Med.*, 22(53): 53-59.
- López L., E. B. (2017). Determinación de los valores de referencia del hemograma en perros (*Canis lupus familiaris*) del municipio de Mixco, Guatemala. Tesis Doctoral. Universidad de San Carlos de Guatemala. México, 4-9.
- Martín A. I., Rodríguez R. L., y Soler F., F. E. (2019). Curiosidad médica, desviación a la izquierda. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 23(1), 7-11.
- Martínez, C.J.P. (2014). Determinación de la presencia de dolor en perras ovariectomizadas utilizando un protocolo anestésico con tiletamina zolacepam. Trabajo de tesis de licenciatura. Universidad científica del Sur. Lima, Perú, 3-40.
- Mathews, K. A., y Mandelker, L. (2009). Clínicas veterinarias de Norteamérica: Medicina de pequeños animales: actualización en el tratamiento del dolor. clínicas veterinarias de Norteamérica: Medicina de pequeños animales. Trabajo de tesis de licenciatura. Universidad Nacional Agraria. Nicaragua, 125.
- McCracken, O.T. y Kainer, A.R. (2016). Atlas de anatomía de pequeños animales conceptos básicos. Ediciones S. Barcelona, España, 20-21.
- Mejía, S. M. V. (2021). El rol del médico veterinario y el zootecnista en la inocuidad de productos pecuarios. *Revista de la Facultad de Medicina Veterinaria y de Zootecnia*, 68(1):1-2.
- Montoya, A. L., Sáez, T., y Andrés, M. D. C. M. (2002). Efecto de la conservación sobre los resultados del hemograma. *Medicina Veterinaria*, 19(6), 96-98.
- Morales, A. M.J. (2009). Atlas de hemocitología veterinaria. Servet. 2da Edición. España.

- Morales, C.A. (2016). Bases para el manejo del dolor en perros y gatos. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia, 3-233.
- Mujica, F. (2021). Niveles de enzimas hepáticas Alanina aminotransferasa, Aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma glutamil transpeptidasa y bilirrubina en caninos (*canis lupus familiaris*) mayores de tres meses con diagnóstico de hepatopatías en la ciudad de Cajamarca, 2018. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional de Cajamarca. Perú, 5-33.
- Niella, R. V., Sena, A. S., Corrêa, J. M. X., Soares, P. C. L. R., Pinto, T. M., Junior, A. C. S. y de Lavor, M. S. L. (2020). Preemptive effect of amantadine as adjuvant in postoperative analgesia of ovariectomy in dogs. *Research, Society and Development*, 9(11): 2-20.
- Nieto, Y. N. (2017). Diferencias hematológicas entre caninos y felinos. Tesis doctoral. Corporación Universitaria Lasallista. Antioquia, 12-29.
- Nyland, T. G., Marta, L., y Matton, J. S. H. (2016). Diagnóstico ecográfico en pequeños animales. Gráfica IN Multimédica SA. Barcelona, España. 385-444.
- Otero, P. (2005). Fisiopatología y terapéutica del dolor aplicadas en la analgesia de los animales. *Revista Argentina de Anestesiología* 63(6): 339-348.
- Otero, W., y Sierra, F. (2003). El hígado en cirugía. *Rev. Colomb. Gastroenterol*, 18(4), 230-238.
- Paz, J. I. (2019). Perfil hematológico de perros adultos en diferentes pisos altitudinales. Arequipa, Camaná y Puno. Reporte de Tesis de licenciatura. Universidad Católica de Santa María, 38-47.
- Pedrozo, R., Quintana, G., Bazán, A., y Florentín, M. I. I. I. (2010). Valores hematológicos de referencia en caninos adultos aparentemente sanos, que concurren a una clínica privada de Asunción. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 8(2): 1-9.
- Pérez, G.R., Nasello, W. y Murno, G. (2016). Fosfatasa alcalina, su interpretación clínica-patológica. Tesina. Facultad de ciencias veterinarias. Tandil.
- Acevedo, S., y Ramírez, M. (2010). Diagnóstico de policitemia absoluta como posible causa de episodios convulsivos en un perro. *Revista MVZ Córdoba*, 15(3): 1-6.
- Pérez, H. (2009). Fisiología animal II. Departamento de Morfofisiología. Facultad de Medicina Veterinaria. Universidad Agraria de la Habana. Cuba.
- Pérez, R. A., Estepa, J. C., y Mendoza, F. J. (2012). Alteraciones de la serie roja y de las plaquetas. Portal Veterinaria. Disponible en: <https://www.portalveterinaria.com/animales-de-compania/articulos/22037/alteraciones-de-la-serie-roja-y-de-las-plaquetas.html>
- Perez, E. F., Mireles, B., Del-Ángel, J., y Quijano, I. A. (2019). Caracterización clínica de la eritrocitosis en perros. *Vanguardia veterinaria*. México, 3-8.

- Pérez-Guerrero, A. C., Aragón, M. C., y Torres, L. M. (2017). Dolor postoperatorio: ¿hacia dónde vamos? *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 24(1), 1-3.
- Plumb, D. (2010). *Manual de Farmacología Veterinaria*. Inter-Médica. Sexta edición. Buenos Aires, Argentina.
- Ramírez, L. (2006). Los leucitos en mamíferos domésticos. *Mundo Pecuario*, 2(2), 37-39.
- Rashwan, S., Abdelmawgound, A. (2013). Effect of preoperative oral amantadin on intraoperative anesthetic and analgesic requirements in female patients during abdominoplasty. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 29, 7-11.
- Rebar, A.H. (2003). Interpretación del hemograma canino y felino. Nestlé Purina PetCare Company. Argentina.
- Ribera, H., Esteve, N., y Garrido, J. P. (2012). La transición de dolor agudo postoperatorio a crónico: ¿qué sabemos? *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 19(4), 197-208.
- Rodrigo, C. N.T. (2017). Niveles séricos de creatinina y urea en cuyes (*Cavia porcellus*) alimentados con pisonay (*Erythrina* sp) en Tamburco, Apurímac.
- Ruiz, J. D., Zapata, J., Londoño, C., Sánchez, R., y Peña, J. (2009). Evaluación del efecto de cuatro protocolos anestésicos y cirugía de ovariohisterectomía lateral sobre hemograma en hembras caninas. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 4(1), 25-37.
- Sánchez, J., Sánchez, A., y Cardona, R. (2018). Common questions about allergy. Practical approach to diagnosis and management in primary care. *Rev Alerg Mex*, 65(3), 117-27.
- Sánchez-Valle, M. E., y Navarro, F. H. (2004). Protocolo diagnóstico de la monocitosis y monocitopenia. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 9(21), 1368-1371.
- Schwab, R. S., Inglaterra, A.C., Poskanzer, D.C., y Young, R. R. (1969). Amantadina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. *Jama*, 208(7), 1168-1170.
- Scodellano, C.F., Pintos, M.E., Stornelli, M.C. y Arauz, M.S. (2006). Anemias regenerativas en caninos y felinos: Revisión bibliográfica I parte. Repositorio Institucional de la Universidad Nacional de la Pata. Argentina, 1-7.
- Segado, C.F. y Toscano, G.P. (2020). Técnicas quirúrgicas en el tracto urinario. Anatomía aplicada pequeños animales, 3-7. Disponible en: http://www.uco.es/organiza/departamentos/anatomia-y-anat-patologica/peques/Curso05_06/tractourinario.pdf
- Segura-Ochoa, J. J., Fimia-Duarte, R., García-Díaz, J. R., Aldaz-Cárdenas, J. W., Iannacone, J., Aldaz-Cárdenas, N. G., y Segura-Ochoa, J. J. (2017). Incidencia del Distemper canino (DC) en perros mestizos infestados

- naturalmente con la cepa VDC SA3 en el cantón Guaranda, Provincia Bolívar, Ecuador. *The Biologist* (Lima), 15(1): 4-9.
- Seller, G., Herrera, M.E., Maynar, J.A., Marinho, A. DO Pico, J.L. (2013). Estimating kidney function in the critically ill patients. *CritCare ResPract.* 10:12-8.
- Shiple, H., Flynn, K., Tucker, L., Wendt, H. E., Baldo, C., Almeida, D., Allweiler, S. y Guedes, A. (2020). Owner evaluation of quality of life and mobility in osteoarthritic cats treated with amantadine or placebo. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 23(6), 568-574.
- Siadén, P.M. (2017). Perfil de las proteínas sanguíneas en perros positivos con Ehrlichia canis agosto 2015-febrero 2016 ciudad de Chiclayo. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional "Pedro Ruiz Gallo". Perú, 33-38
- Siao, K.T., Pypendop, B.H., Stanley, S.D. y Ilkiw, J.E. (2011). Pharmacokinetics of amantadine in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34: 599-604.
- Taj-Taj, C., y Lilia, F. (2001). Estudio de las funciones renal y hepática en caninos vagabundos clínicamente sanos. Tesis de licenciatura. Universidad de Concepción, 3-9.
- Tambillo, I. (2019). Determinación de alteraciones hematológicas de caninos (*Canis lupus familiaris*) mestizos aparentemente sanos de las zonas urbano-marginales en la ciudad de Cajamarca. Tesis de licenciatura. Universidad Nacional de Cajamarca. Ecuador,4-26.
- Tepán, M.J.G. (2017). Determinación de valores de referencia en hemograma y química sanguínea en caninos hembras en condiciones de altitud. Trabajo de Titulación de licenciatura. Universidad Politécnica Salesiana. Ecuador, 18-64.
- Torrens, M. (2015). Interpretación clínica del hemograma. *Revista Médica clínica Las Condes*, 26(6), 713-725.
- Vieira, N.R., Silva, S.A., Xavier, C.J., Lima Rocha, S.,P.C., Miranda, P.T., Silva, J.A.C., Amaral, C.B., Silva de Oliveira, J.N., Barboza, S.E. y Lima de Lavor, M.S. (2020). Preemptive effect of amantadine as adjuvant in postoperative analgesia of ovariectomy in dogs. *Research, Society and Development*, 9 (11): 2-20.
- Wittwer, F. (2021). Manual de patología clínica veterinaria. Ediciones Universidad Austral de Chile. Chile.
- Zotta. E., Ochoa, F., Levy, N., e Ibarra, C. (2009). El manejo de la urea y su mecanismo de adaptación durante la enfermedad renal. *Nefrología diálisis y trasplante.* 29(1), 35-40.