

Palabras clave:

Tetrahidrocannabinidiol, cromatografía líquida de ultrarendimiento, toxicología, marihuana, flumazenil

Keywords:

Tetrahydrocannabinidiol, ultraperformance liquid chromatography, toxicology, marijuana, flumazenil

El flumazenilo puede mejorar la marcha y el estado mental en perros que presentan intoxicación por marihuana

Alyson H. Fitzgerald^{1*}, Yuntao Zhang², Samuel Stewart³, Scott A. Fritz², Alex M. Lynch⁴, Monique Ramras⁵ y Stacy D. Meola¹

¹*Department of Emergency and Critical Care, Wheat Ridge Animal Hospital, Wheat Ridge, CO, United States*

²*Veterinary Diagnostic Lab, Kansas State University College of Veterinary Medicine, Manhattan, KS, United States*

³*Ethos Veterinary Health, Woburn, MA, United States*

⁴*Department of Emergency and Critical Care, North Carolina State University College of Veterinary Medicine, Raleigh, NC, United States*

⁵*Department of Emergency and Critical Care, Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, NY, United States*



El **flumazenilo** puede mejorar la marcha y el estado mental en perros que presentan intoxicación por marihuana



<https://axoncomunicacion.net/?p=133385>



Introducción: Junto con el creciente panorama de legalización del uso de la marihuana recreativa destinada a los seres humanos en Estados Unidos, los casos de intoxicación canina por marihuana han ido en aumento. Lo más habitual es que estos perros presenten signos clínicos leves y respondan bien a las terapias de apoyo. Sin embargo, los pacientes pueden seguir atáxicos, incapaces de caminar o permanecer muy sedados en el momento del alta. Nuestra hipótesis era que el flumazenilo mejoraría el nivel de conciencia, los reflejos del tronco cerebral, la marcha y la postura en perros con intoxicación por marihuana.

Métodos: Se incluyeron diecisiete perros que presentaban toxicosis por marihuana. Se utilizaron la Puntuación de Coma de Glasgow Modificada (MGCS por sus siglas en inglés) y la Puntuación de Gravedad Canina por Marihuana (CMSS por sus siglas en inglés), para evaluar el nivel de conciencia, los reflejos del tronco cerebral, la marcha y la postura. Se administró flumazenilo 0,01 mg/kg por vía intravenosa una vez. Se registraron los valores basales inmediatamente antes de la administración de flumazenilo 5 min, 15 min y 30 min después del flumazenilo. Se recogió suero y se analizó para delta-9-THC mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento.

Resultados: Hubo un cambio significativo en la MGCS y la CMSS tras la administración de flumazenilo ($p = 0,0033$ y $p \leq 0,001$). La mediana de CMSS al inicio fue de 17 (10-19), a los 5 min fue de 18 (10-21), a los 15 min fue de 18 (12-22) y a los 30 min fue de 19 (14-22). Hubo una diferencia significativa entre la concentración de delta-9-THC y la puntuación de signos clínicos ($p = 0,0275$).

Discusión: La administración de flumazenilo al perro afectado por toxicosis por marihuana podría dar lugar a una mejora de la marcha, la postura y el nivel de conciencia. Podría existir cierta capacidad discriminativa del CMSS para estratificar el nivel de gravedad de la toxicosis canina por marihuana.

Introducción

En la última década, las intoxicaciones por marihuana se han visto con más frecuencia en perros de todo Estados Unidos (1-4). El consumo recreativo de marihuana se ha legalizado en varios estados, y la obtención de este producto se ha hecho más accesible al público (1). En el 99% de los perros intoxicados se observan signos neurológicos (5), caracterizados por depresión mental, ataxia, midriasis e hiperestesia. Además, se suele informar de hipersalivación, bradicardia, emesis y goteo de orina (6). Puede haber una morbilidad considerable en los casos afectados, habiéndose notificado mortalidad en algunos casos raros. Se ha producido, además, un aumento de la potencia de los productos derivados de la marihuana en las últimas décadas, lo que podría estar relacionado con la morbilidad asociada a la intoxicación por marihuana en perros (7). Los tratamientos son de apoyo por naturaleza, pero en animales más gravemente afectados, los tratamientos podrían incluir emulsión lipídica o terapia extracorpórea (8).

El principal compuesto psicoactivo de la marihuana es el tetrahidrocannabinol (THC), que actúa principalmente sobre los receptores cannabinoides 1 y 2 (CB1 y CB2) situados en el cerebro y el siste-



ma nervioso periférico, respectivamente (6, 9, 10). Los perros tienen más receptores cannabinoideos en el cerebro que los humanos, lo que podría explicar su mayor sensibilidad a los productos derivados de la marihuana (9). El sistema endocannabinoide tiene un amplio efecto en numerosos sistemas orgánicos. Dos endocannabinoides bien conocidos, la anandamida (ANA) y el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), regulan las funciones neurológicas, inmunitarias e inflamatorias a través de su efecto sobre los receptores CB1 y CB2. Un estudio *in vitro* descubrió que el 2-AG podría tener un punto de unión único con el receptor del ácido γ -aminobutírico tipo A ($GABA_A$) (11, 12). El agonismo del receptor $GABA_A$ está implicado en la sedación y la inhibición del centro de excitación que podría estar implicado en el ciclo del sueño y el mantenimiento de la anestesia (13, 14). El flumazenilo antagoniza de forma competitiva el punto de unión de las benzodiazepinas en el $GABA_A$ (15). En personas, el flumazenilo se asocia con la reversión de los efectos de hipnóticos, opioides, síndrome serotoninérgico, intoxicación por alcohol y otros depresores del SNC (14, 16-19). Un informe de un caso describió una rápida mejoría mental en dos niños que estaban en coma después de ingerir marihuana (19). Actualmente, existe una laguna de conocimiento sobre si el flumazenilo pudiera ser un complemento útil en el tratamiento de la intoxicación por THC en perros.

El objetivo principal de este estudio era evaluar el efecto de la administración de flumazenilo en perros con toxicosis por marihuana. Nuestra hipótesis era que la administración de flumazenilo mejoraría las puntuaciones de la marcha, los reflejos del tronco cerebral, la postura y el nivel de conciencia. Un objetivo secundario fue evaluar un novedoso sistema de puntuación clínica en perros afectados, basado en la evaluación de la marcha, la postura, los reflejos del tronco cerebral y el nivel de consciencia.

Materiales y métodos

Diecisiete perros acudieron a un hospital privado de referencia con toxicosis por marihuana sospechada o confirmada, y se incluyeron de forma prospectiva en este estudio piloto tras obtener el consentimiento del cliente. Se obtuvo la aprobación del Comité de Cuidado y Uso de Animales antes de iniciar el estudio. Se utilizaron simultáneamente dos sistemas de puntuación: la Puntuación de Coma de Glasgow Modificada (MGCS) y un novedoso sistema de puntuación de toxicosis por marihuana titulado Puntuación de Gravedad Canina por Marihuana (CMSS), que fue adaptado tanto de la MGCS como de la Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (Tabla Suplementaria S1) (20, 21). Los técnicos veterinarios y los veterinarios recibieron formación sobre cómo utilizar ambos sistemas de puntuación. La puntuación fue realizada por técnicos, veterinarios adjuntos y veterinarios de urgencias sénior.

De los 17 perros inscritos, 5/17 (29,4%) eran de raza toy [(Chihuahua (2), mestizo de Maltés (1), mestizo de Terrier (1), mestizo de Yorkie (1)]. Otras razas representadas son el Pembroke Welsh Corgi (1), mestizo de Australian Cattle Dog (1), Terranova (1), Goldendoodle (1), mestizo de Lab (1), Pug (1), mestizo de Cocker spaniel (1), Mini Pastor Australiano (1), mestizo de Boxer (1), Shiba Inu (1), San Ber-



nardo (1) y Labrador Retriever (1). Había 10 machos (8 castrados, 2 intactos) y 7 hembras (6 esterilizadas, 1 intacta). Alrededor del 30% (5/17) tenían menos de 1 año de edad, con una mediana de edad de 3 años (rango: 5 meses a 12 años). La mediana de peso era de 10,5 kg (2,9-58 kg).

Se registraron las puntuaciones de la evaluación basal en el momento de la presentación y, a continuación, se extrajeron 3 ml de sangre total mediante venopunción yugular o cefálica y se colocaron inmediatamente en un tubo de plástico sin ningún aditivo. Se administró una única inyección intravenosa de flumazenilo (0,01 mg/kg) durante aproximadamente 1 min. Se volvieron a evaluar el MGCS y el CMSS 5, 15 y 30 min después de la administración de flumazenilo (**Figuras 1, 2**). Además, durante el periodo de monitorización se registraron la frecuencia cardiaca, el goteo de orina, la hiperestesia, la vocalización y los vómitos. Después del punto temporal de 30 minutos, todas las intervenciones de tratamiento posteriores proporcionadas a los casos clínicos quedaron a discreción del clínico principal.

La sangre recogida se centrifugó inmediatamente a 3.400 rpm durante 10 min. A continuación, se pipeteó cuidadosamente el suero en crioviales de plástico separados y se congeló a -20°C o -80°C . Las muestras recogidas durante los 2 primeros meses se almacenaron en un congelador a -20°C . Transcurrido ese tiempo, el hospital obtuvo un congelador a -80°C y las muestras se almacenaron allí. Después de 12 meses de recogida de muestras, éstas se enviaron juntas durante la noche en hielo para el análisis por lotes de THC mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento, ionización por electrospray y espectrometría de masas (UPLC-ESI-MS/MS) utilizando un método previamente validado para suero canino (22).

El **flumazenilo** puede mejorar la marcha y el estado mental en perros que presentan intoxicación por marihuana

Materiales y métodos

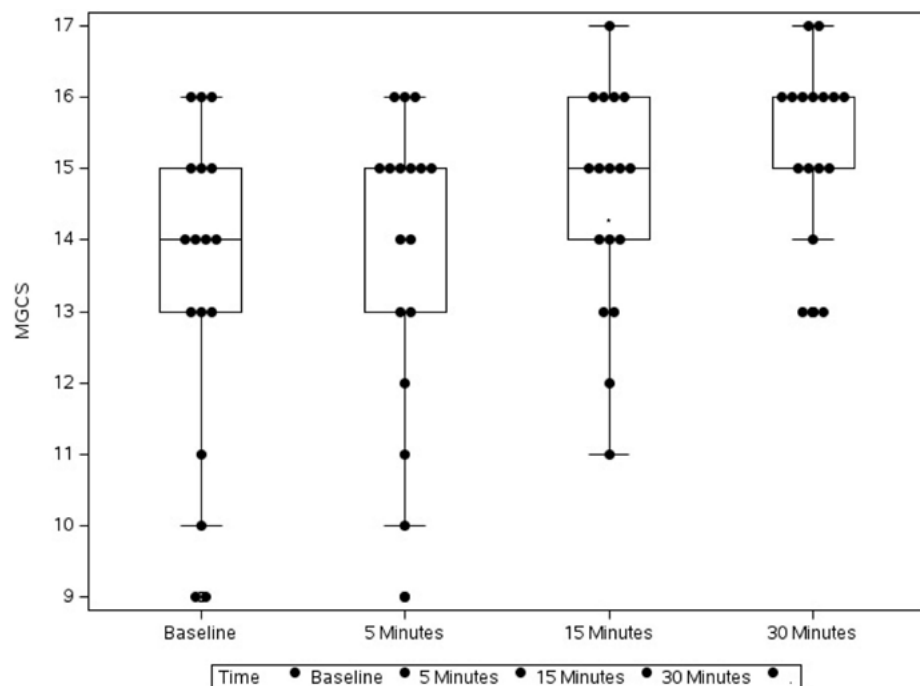


Figura 1. Diagrama de cajas que muestra el cambio en la Escala de Coma de Glasgow Modificada (MGCS) en 17 perros tras la administración de flumazenilo al inicio (mediana 16, rango 9-17), 5 min (mediana 16, rango 12-17), 15 min (mediana 16, rango 13-16) y 30 min (mediana 17, rango 13-18) * Indica significación estadística.

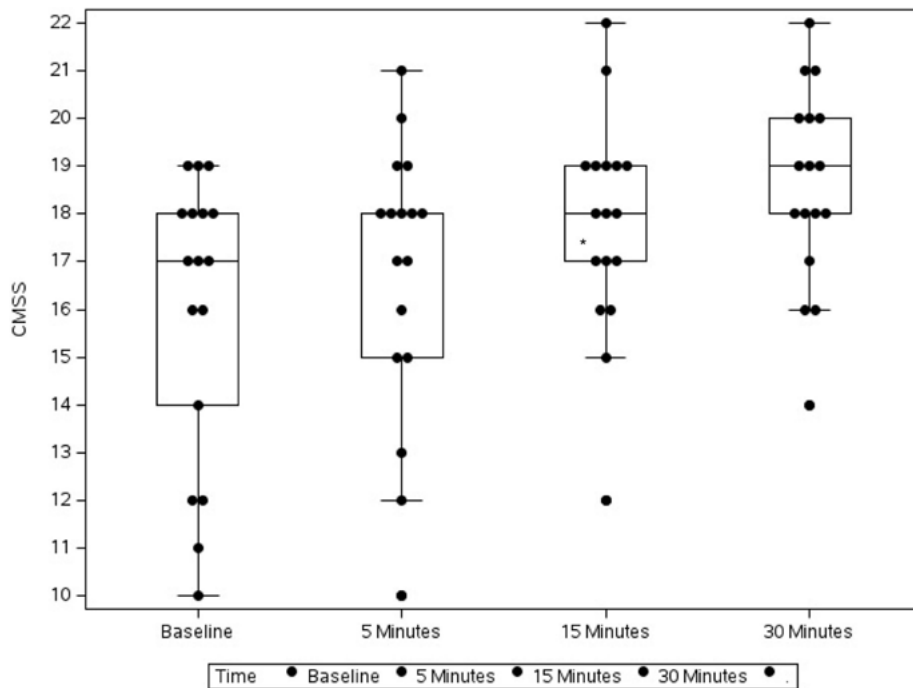


Figura 2. Diagrama de cajas que muestra el cambio en la puntuación de gravedad de la marihuana canina (CMSS) en 17 perros tras la administración de flumazenilo al inicio (mediana 17, rango 10-19), 5 min (mediana 18, rango 10-21), 15 min (mediana 18, rango 12-22) y 30 min (mediana 19, rango 14-22) * Indica significación estadística.

Métodos estadísticos

Los datos se analizaron mediante software estadístico (GraphPad Prism 10.1.2). Se evaluó la normalidad de las variables continuas mediante gráficos Q-Q y pruebas de Shapiro-Wilk. No se cumplió la normalidad para ninguna de las variables evaluadas, incluso tras transformaciones logarítmicas. El cambio en MGCS y CMSS desde el inicio hasta 30 min después de la administración de flumazenilo se analizó mediante pruebas de Friedman. El cambio en la mediana de CMSS se analizó entre varios puntos temporales utilizando las pruebas de comparación múltiple de Dunn. Para el análisis, las concentraciones séricas de THC se agruparon en 0-100 ng/mL, 100-200 ng/mL y >200 ng/mL y se compararon con la CMSS basal mediante una prueba de Kruskal-Wallis. La comparación de los pesos de los pacientes entre cada una de las categorías de rangos de THC también se calculó mediante una prueba de Kruskal-Wallis. La significación se determinó mediante un valor $p < 0,05$.

Resultados

De los 17 pacientes incluidos, en 4/17 se había confirmado la exposición a la marihuana (2 productos de marihuana a base de chocolate, 1 material vegetal de marihuana y 1 producto en gominola), y en 13/17 se sospechó la exposición basándose en los antecedentes y la exploración física de los pacientes. Los signos clínicos más frecuentes fueron ataxia, hiperestesia, goteo de orina y déficit de nervios craneales (**Tabla 1**). Se registró la frecuencia cardiaca en 10/17 pacientes y la temperatura rectal en 15/17 pacientes. Los pacientes estaban más frecuentemente hipertérmicos (temperatura rectal ≥ 102.5 , 6/15) y taquicárdico (frecuencia cardiaca > 120 latidos por





Tabla 1. Frecuencia de aparición de signos clínicos o hallazgos del examen físico.

Signos clínicos o hallazgos del examen físico	Frecuencia
Ataxia	12/17 (71%)
Hiperestesia	11/17 (65%)
Goteo de orina	9/17 (53%)
Deficit de nervios craneales	10/17 (59%)
Disminución reflejos pupilares	10/17 (59%)
Respuesta de amenaza ausente o reducida	3/17 (18%)
Ausencia de propiocepción consciente	1/17 (6%)
Disminución del reflejo parpebral	1/17 (6%)
Estrabismo	1/17 (6%)
Disminución de la sensibilidad nasal	1/17 (6%)
Hipertermia	6/15 (40%)
Hipotermia	1/15 (7%)
Taquicardia	4/10 (40%)
Bradycardia	3/10 (30%)

minuto) en este grupo. Sólo 2/17 (11,8%) pacientes fueron tratados como pacientes hospitalizados y todos los demás como pacientes ambulatorios. Un paciente tenía antecedentes de convulsiones bien controladas y recibió fenobarbital y suplementos de cannabidiol. No se observaron otros antecedentes médicos pertinentes en ningún otro paciente.

Durante el periodo de monitorización de 30 minutos se produjo un cambio significativo en la media de las puntuaciones basales tras la administración de flumazenilo tanto para MGCS como para CMSS (**Figuras 1, 2**). La media de MGCS basal fue de 16 (9-17), a los 5 min posflumazenilo fue de 16 (12-17), a los 15 min fue de 16 (13-16) y a los 30 min fue de 17 (13-18). La media de CMSS al inicio fue de 17 (10-19), a los 5 min fue de 18 (10-21), a los 15 min fue de 18 (12-22) y a los 30 min fue de 19 (14-22). Tras las comparaciones múltiples de Dunn hubo una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de MGCS y CMSS de 0 a 30 min (**Tabla 2**).

Se analizó el THC sérico en los 17 pacientes. Se identificaron concentraciones detectables de THC en 16 de los 17 perros (94%). La concentración sérica media de THC en esta cohorte fue de 214,93 ng/mL (rango: 0-1725,4 ng/mL). Hubo una relación inversa significativa entre la concentración sérica de THC y la CMSS basal (**Tabla 3**). En los pacientes con concentraciones séricas de THC entre 0 y 100 ng/mL la puntuación media fue de 18, entre 100 y 200 ng/mL la puntuación media fue de 16,5, y >200 ng/mL la puntuación media fue de 11,5. No hubo diferencias significativas al comparar el peso de los pacientes con cada una de las categorías de los rangos de concentración de THC ($p = 0,19$). En 4/17 pacientes, no hubo cambios desde la CMSS basal hasta 30 min después de la administración de flumazenilo. Además, 1/4 perros sin cambios en la CMSS tras la administración de



Tabla 2. Diferencia de suma de rangos en CMSS.

Comparativa	Principal diferencia	Ajuste a valor p^*
0 min vs. 5 min	+11.0	0.86
0 min vs. 15 min	+19.5	0.06
0 min vs. 30 min	+29.5	0.0005
5 min vs. 15 min	+8.5	>0.99
5 min vs. 30 min	+18.5	0.0839
15 min vs. 30 min	+10.0	>0.99

Valor p calculado mediante la prueba de comparación múltiple de Dunn, $n = 17$. El valor en negrita indica significación estadística.

Tabla 3. Comparación de la concentración basal de CMSS y THC sérico.

[Δ^9 -THC] (ng/mL)	0–100	100–200	>200
Medio	18.0	16.5	11.5
En rango	14.0–19.0	10.0–18.0	11.0–12.0
Valor p	0.0275		

Valor p calculado mediante la prueba de Kruskal-Wallis, $n = 17$.

flumazenilo también presentaban una disminución de la respuesta de amenaza en el ojo derecho y ausencia de sensación nasal bilateral en la exploración física. Esto motivó la realización de pruebas neurológicas adicionales que dieron como resultado el diagnóstico de meningoencefalitis de etiología desconocida en base a la IRM y toxicosis por THC en base a la presencia de THC en suero. Este paciente tenía una punción de LCR normal y realce meníngeo difuso en la RM. Un paciente vomitó y dos pacientes vocalizaron durante el periodo de monitorización. Aparte de los vómitos de un paciente, no se registraron otros efectos adversos. El paciente con antecedentes de convulsiones no presentó actividad convulsiva 24 h después del alta.

Discusión

Evaluamos el impacto de la administración de flumazenilo como tratamiento adyuvante para perros con toxicosis sintomática por marihuana. Los síntomas se evaluaron utilizando un esquema de puntuación establecido (MGCS) y una puntuación novedosa (CMSS). La administración de flumazenilo se asoció con mejoras en ambas puntuaciones en 30 minutos, en consonancia con la reducción de la gravedad de los signos neurológicos. Se identificaron concentraciones cuantificables de THC en todos los perros excepto en uno. Los perros con un CMSS más bajo tendían a tener concentraciones séricas de THC significativamente más altas. Por tanto, esta nueva puntuación resulta prometedora como nuevo indicador de la gravedad clínica en los perros afectados.

La toxicosis por marihuana en perros es frecuente y suele causar una morbilidad significativa pero autolimitada. Sin embargo, se han notificado casos mortales y podrían ser necesarias intervenciones más

específicas para acelerar la recuperación clínica (1). En medicina veterinaria, el flumazenilo se utiliza principalmente para revertir la excitación paradójica y prolongar los tiempos de recuperación tras la administración de benzodiazepinas (23). El flumazenilo se utiliza en medicina humana para revertir los efectos de varios tóxicos, incluida la marihuana (14, 16-19). El objetivo de este estudio, por lo tanto, era evaluar si la administración de flumazenilo se asociaba con una mejora de los signos clínicos en perros con toxicosis sintomática por THC. En nuestro estudio 13/17 y 10/17 perros afectados mejoraron (≥ 1 cambio en la puntuación respecto a la basal) las puntuaciones CMSS y MGCS, respectivamente, a los 30 minutos de la administración de flumazenilo, en consonancia con signos neurológicos menos graves (Tablas suplementarias S2, S3). El MGCS puede ser un sistema de puntuación menos sensible en comparación con el novedoso CMSS. La frecuencia de ataxia en esta cohorte fue del 70% y el MGCS no evalúa este parámetro, a diferencia del CMSS. No observamos mejoría estadística en ninguna de las puntuaciones a los 5 o 15 minutos de la administración de flumazenilo. Curiosamente, el efecto máximo del flumazenilo se produce 6-10 min después de la administración en personas (15), con una semivida de eliminación de 40-60 min. En perros a los que se administró tiletamina-zolazepam, se produce una mejora dependiente de la dosis en la capacidad para ponerse de pie y caminar 10 min después de la administración de flumazenilo (23). Es posible que una dosis adicional o superior de flumazenilo hubiera conseguido una respuesta clínica más rápida. También es plausible que el débil efecto antagonista GABA_A del flumazenilo sobre el THC se retrase en comparación con el efecto antagonista competitivo más fuerte observado con el flumazenilo y las benzodiazepinas. Es posible que los perros incluidos en nuestro estudio hubieran mejorado por sí solos a pesar del uso de flumazenilo. Sin embargo, dado que la semivida biológica del THC es de aproximadamente 30 h, las mejoras espontáneas clínicamente manifiestas en 30 min son menos plausibles (6, 9).

Los déficits craneales estaban presentes en el 58% de los perros afectados en nuestro estudio, lo que parece superior a los informes anteriores en la literatura veterinaria (4, 8). El retraso de los reflejos pupilares en uno o ambos ojos fue el déficit de nervios craneales más común observado. Binagia et al. publicaron recientemente un amplio estudio retrospectivo de pacientes con toxicosis canina por marihuana, en el que informaron de retraso o ausencia de reflejos pupilares en el 1,3% de los casos (4). La razón de estas diferencias no se conoce, aunque la variación de observador entre los clínicos que realizan exámenes de los nervios craneales es plausible. Los reflejos pupilares se evaluaron como normales al final del periodo de monitorización de 30 minutos en 6/10 pacientes, lo que sugiere que hubo un cambio observable en la velocidad de la respuesta pupilar. En humanos parece haber una correlación entre concentraciones más altas de THC y reflejos pupilares más retardados. La concentración sérica media de THC en esta cohorte de perros fue superior a la comunicada anteriormente, lo que podría explicar la mayor frecuencia de anomalías pupilares (22).

A un perro de este estudio piloto se le diagnosticó tanto toxicosis por marihuana como meningitis de etiología desconocida. En humanos, existe una posible asociación entre el THC y la aparición aguda de



El **flumazenilo** puede mejorar la marcha y el estado mental en perros que presentan intoxicación por marihuana

Discusión



encefalitis necrotizante sin evidencia de etiología infecciosa (24). En perros con meningitis-arteritis que responden a esteroides hay un aumento de endocannabinoides circulantes, y el THC puede aumentar directamente la concentración de endocannabinoides plasmáticos (10, 25). Aunque existen publicaciones que demuestran las propiedades antiinflamatorias de los endocannabinoides, tanto *in vivo* como *in vitro* los trabajos han demostrado que el AG-2 puede desempeñar un papel proinflamatorio a través de la producción de especies reactivas de oxígeno, promoviendo la migración de glóbulos blancos y estimulando la liberación de citoquinas proinflamatorias (10). Esto sugiere que la acción inmunomoduladora del THC podría contribuir a un estado proinflamatorio que condujo a la aparición de meningoencefalitis en este paciente.

Existen escasos informes en la literatura humana que afirmen que la reversión con flumazenilo puede causar convulsiones y arritmias cardíacas. Los informes se asocian a menudo con dosis elevadas de flumazenilo, antecedentes de uso crónico de benzodiazepinas o antecedentes de ingestión de múltiples fármacos (15). En un amplio estudio observacional en seres humanos, la administración de flumazenilo no produjo convulsiones ni arritmias en aquellos pacientes a pesar de los antecedentes de convulsiones y de la ingestión de múltiples fármacos (18). Otros efectos secundarios menores del flumazenilo en humanos son vómitos, salivación y ansiedad (18). En un estudio en el que se administra flumazenilo a beagles para revertir la tiletamina-zolazepam, se notificaron convulsiones, hipersalivación, vocalización y opistótonos a dosis 8-16 veces superiores a la dosis utilizada en este estudio piloto (0,01 mg/kg) (23). Un perro de este estudio piloto vomitó durante el periodo de monitorización pero tenía antecedentes de vómitos antes de la presentación, lo que podría estar relacionado con la ingestión previa de marihuana o la administración de flumazenilo. Un perro inscrito tenía un historial de convulsiones bien controladas con fenobarbital y CBD y llevaba más de un año sin convulsiones, y no se observó actividad convulsiva durante la monitorización ni en las 24 h posteriores al alta tras el seguimiento con el propietario. Sin embargo, dada la pequeña cohorte de este estudio, no puede determinarse si existe un mayor riesgo de convulsiones al administrar flumazenilo a dosis estándar a pacientes con antecedentes de convulsiones. También es prudente mencionar que si un perro sufre una convulsión tras la administración de flumazenilo, las benzodiazepinas pueden ser menos eficaces para poner fin a la convulsión.

En nuestro estudio, los perros con concentraciones séricas de THC más altas tenían una CMSS más baja al inicio del estudio. Esto podría indicar que estos pacientes estaban más gravemente afectados; sin embargo, recogimos el suero en el momento de la presentación y los perros se presentaron en diferentes puntos temporales tras la exposición. En el caso de tres de estos perros, el suero se almacenó en un congelador a -20°C hasta que el hospital adquirió un congelador a -80°C más tarde. Los productos de marihuana a base de resina con distintos niveles de concentración de THC no mostraron diferencias estadísticas en las concentraciones de THC durante un periodo de cuatro años cuando se almacenaron a -20°C (26). Por lo tanto, es poco probable que existan diferencias en la estabilidad del THC entre las muestras almacenadas en el congelador a -20°C y a -80°C .



Un paciente tenía una concentración sérica de THC > 1.500 ng/mL, la más alta de esta cohorte, y al mismo tiempo tenía la puntuación CMSS más baja (11/22). Sólo hubo 3 pacientes con puntuaciones CMSS de 12 o menos. Estos pacientes, aunque todos tuvieron un cambio significativo respecto a la CMSS basal (+2 o superior) a lo largo de los 30 minutos, 2/3 tuvieron cambios drásticos en la CMSS respecto a la basal (+5 y +6). No se pudo evaluar la marcha de dos de los perros debido a un deterioro grave (la marcha contribuyó con 0 a su puntuación) que afectó a su puntuación basal general. Todos los pacientes tenían concentraciones detectables de THC en suero excepto un paciente cuya puntuación no cambió durante todo el periodo de seguimiento. El suero de este paciente se almacenó a -80°C inmediatamente después de la recogida hasta su envío para el análisis.

Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de un grupo de control, el pequeño tamaño de la muestra, diferentes evaluadores de puntuación, diferentes condiciones de almacenamiento y la escasez de pacientes con toxicosis moderada y grave por marihuana. Hubo un cambio significativo en CMSS y MGCS después de 30 minutos de la administración de flumazenilo y para algunos pacientes esto resultó en una leve mejoría clínica o ningún cambio desde la línea de base. Aunque parece que el flumazenilo se tolera bien en esta pequeña cohorte de pacientes, debe utilizarse con precaución dependiendo de los factores del paciente y del escenario de exposición.

En conclusión, el flumazenilo podría considerarse como un tratamiento complementario para la toxicosis por marihuana basándonos en nuestras observaciones de mejoría de los síntomas neurológicos a los 30 minutos de la administración en los perros afectados. El sistema de puntuación CMSS pareció identificar a los perros con mayores concentraciones séricas de THC y síntomas más graves. Por último, presentamos un nuevo caso de toxicosis por marihuana y meningitis de etiología desconocida concurrentes en un perro.

Mas información

Declaración sobre la disponibilidad de los datos

Los datos brutos que apoyan las conclusiones de este artículo serán puestos a disposición por los autores, sin reservas indebidas.

Declaración ética

Los estudios con animales fueron aprobados por el Comité de Cuidado y Uso de Animales de ACI Bioscience. El número de protocolo/aprobación es AUP-21-21. Los estudios se realizaron de acuerdo con la legislación local y los requisitos institucionales. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los propietarios para la participación de sus animales en este estudio.

Contribuciones de los autores

AF: Conceptualización, Análisis formal, Investigación, Metodología, Redacción - borrador original, Redacción - revisión y edición. YZ: Recopilación de datos, Análisis formal, Redacción - revisión y edición. SS: Recopilación de datos, Metodología, Software, Redacción - revisión y corrección. SF: Recopilación de datos, Adquisición de fondos,



Redacción - revisión y edición. AL: Recopilación de datos, Software, Redacción - revisión y edición. MR: Selección de datos, Investigación, Redacción - revisión y corrección. SM: Conceptualización, Investigación, Metodología, Supervisión, Redacción - revisión y edición.

Financiación

Los autores declaran haber recibido apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo. La financiación interna fue proporcionada para los análisis de laboratorio por la Universidad Estatal de Kansas y el Laboratorio de Diagnóstico Veterinario, la financiación hospitalaria por el Wheat Ridge Animal Hospital y por el apoyo de Ethos Discovery.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se ha llevado a cabo en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Declaración de IA Generativa

Los autores declaran que no se ha utilizado IA Generativa en la creación de este manuscrito.

Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivamente las de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas, ni las del editor, los redactores y los revisores. El editor no garantiza ni respalda ningún producto que pueda evaluarse en este artículo, ni ninguna afirmación que pueda hacer su fabricante.

Material complementario

El material complementario de este artículo puede consultarse en línea en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2024.1516181/full#supplementary-material>

Abreviaturas

2-AG: 2-Aracidonilglicerol; ANA: Anandamida; CB 1: Receptor cannabinoide 1; CB 2: Receptor cannabinoide 2; CMSS: Puntuación canina de gravedad de la marihuana; GABAR_A: Receptor γ del ácido aminobutírico tipo A; MGCS: Escala de coma de Glasgow modificada; PLR: Respuesta lumínica pupilaraminobutírico tipo A; MGCS: Escala de coma de Glasgow modificada; PLR: Respuesta pupilar a la luz; THC: Delta-9-tetrahidrocannabinol; UPLC-ESI-MS/MS; Cromatografía líquida de ultra rendimiento, ionización por electrospray y espectrometría de masas.

Más información

"Flumazenil may improve gait and mentation in dogs presenting with marijuana toxicosis". *Frontiers in Veterinary Science* [Internet]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/veterinary-science/articles/10.3389/fvets.2024.1516181/full>



Bibliografía

1. Meola, SD, Tearney, CC, Haas, SA, Hackett, TB, and Mazzaferro, EME. Evaluation of trends in marijuana toxicosis in dogs living in a state with legalized medical marijuana: 125 dogs (2005-2010). *J Vet Emerg Crit Care.* (2012) 22:690-6. doi: 10.1111/j.1476-4431.2012.00818.x
2. Amisshah, RQ, Vogt, NA, Chen, C, Urban, K, and Khokhar, J. Prevalence and characteristics of cannabis-induced toxicoses in pets: results from a survey of veterinarians in North America. *PLoS One.* (2022) 17:e0261909. doi: 10.1371/journal.pone.0261909
3. Howard-Azzeh, M, Pearl, DL, Swirski, A, Ward, M, Hovdey, R, O'Sullivan, TL, et al. The impact of state cannabis legislation, county-level socioeconomic and dog-level characteristics on reported cannabis poisonings of companion dogs in the USA (2009-2014). *PLoS One.* (2021) 16:e0250323. doi: 10.1371/journal.pone.0250323
4. Binagia, EM, Gregory, EA, and Yankin, I. Clinical examination findings and electrolyte abnormalities of dogs with marijuana/tetrahydrocannabinol toxicity: 223 cases (January 2017-July 2021). *J Am Vet Med Assoc.* (2024) 262:1047-54. doi: 10.2460/javma.24.02.0092
5. Janczyk, P, Donaldson, CW, and Gwaltney, S. Two hundred and thirteen cases of marijuana toxicoses in dogs. *Vet Hum Toxicol.* (2004) 46:19-21.
6. Brutlag, A, and Hommerding, H. Toxicology of marijuana, synthetic cannabinoids and Cannabidiol in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* (2018) 48:1087-102. doi: 10.1016/j.cvsm.2018.07.008
7. National Institute on Drug Abuse. Cannabis potency data. Available at: <https://nida.nih.gov/research/research-data-measures-resources/cannabis-potency-data> (Accessed July 16, 2024).
8. Culler, CA, and Vignani, A. Successful treatment of a severe cannabinoid toxicity using extracorporeal therapy in a dog. *J Vet Emerg Crit Care.* (2019) 29:674-9. doi: 10.1111/vec.12899
9. Fitzgerald, KT, Bronstein, AC, and Newquist, KL. Marijuana poisoning. *Top Companion Anim Med.* (2013) 28:8-12. doi: 10.1053/j.tcam.2013.03.004
10. Freundt-Revilla, J, Heinrich, F, Zoerner, A, Gesell, F, Beyerbach, M, Shamir, M, et al. The endocannabinoid system in canine steroid-responsive meningitis-arteritis and intraspinal spirocercosis. *PLoS One.* (2018) 13:e0187197. doi: 10.1371/journal.pone.0187197
11. Sigel, E, Baur, R, Racz, I, Marazzi, J, Smart, TG, Zimmer, A, et al. The major central endocannabinoid directly acts at GABAA receptors. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2011) 108:18150-5. doi: 10.1073/pnas.1113444108
12. Sethi, BB, Trivedi, JK, Kumar, P, Gulati, A, Agarwal, AK, and Sethi, N. Antianxiety effects of cannabis: involvement of central benzodiazepine receptor. *Biol Psychiatry.* (1986) 21:3-10. doi: 10.1016/0006-3223(86)90003-x
13. Cylinder, DM, AAJ, v Z, Solt, KM, and van Swinderen, B. Time to wake up! The ongoing search for general anesthetic reversal agents. *Anesthesiology.* (2024) 140:610-27. doi: 10.1097/ALN.0000000000004846
14. Trotti, LM, Saini, P, Koola, C, LaBarbera, V, Bliwise, DL, and Rye, DB. Flumazenil for the treatment of refractory hypersomnolence: clinical experience with 153 patients. *J Clin Sleep Med.* (2016) 12:1389-94. doi: 10.5664/jcsm.6196
15. Sivilotti, MLA. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *Br J Clin Pharmacol.* (2015) 81:428-36. doi: 10.1111/bcp.12731
16. Karakosta, A, Andreotti, B, Chapsa, C, Poulidou, A, and Anastasiou, E. Flumazenil expedites recovery from sevoflurane/remifentanyl anesthesia when administered to healthy unpremedicated patients. *Eur J Anaesthesiol.* (2010) 27:955-9. doi: 10.1097/EJA.0b013e3283398ef9
17. Safavynia, SA, Keating, G, Spiegel, I, Fidler, JA, Kreuzer, M, Rye, DB, et al. The effects of GABAA receptor modulation by flumazenil on emergence from general anesthesia. *Anesthesiology.* (2016) 125:147-58. doi: 10.1097/ALN.0000000000001134
18. Rasimas, JJ, Kivovich, V, Sachdeva, KK, and Donovan, JW. Antagonizing the errors of history: bedside experience with flumazenil. *Toxicol Commun.* (2020) 4:25-39. doi: 10.1080/24734306.2020.1752551
19. Rubio, F, Quintero, S, Hernandez, A, Fernandez, S, Cozar, L, Lobato, IM, et al. Flumazenil for coma reversal in children after cannabis. *Lancet.* (1993) 341:1028-9. doi: 10.1016/0140-6736(93)91120-b
20. Platt, SR, Radaelli, ST, and McDonnell, JJ. The prognostic value of the modified Glasgow coma scale in head trauma in dogs. *J Vet Intern Med.* (2001) 15:581-4. doi: 10.1111/j.1939-1676.2001.tb01594.x
21. Schmitz-Hubsch, T, du Montcel, T, Baliko, L, Berciano, J, Boesch, S, Depondt, C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia, development of a new clinical scale. *Neurology.* (2006) 66:1717-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92
22. Fitzgerald, AH, Zhang, Y, Fritz, S, Whitehouse, WH, Brabson, T, Pohlman, L, et al. Detecting and quantifying marijuana metabolites in serum and urine of 19 dogs affected by marijuana toxicity. *J Vet Diagn Invest.* (2021) 33:1002-7. doi: 10.1177/10406387211027227
23. Lee, JY, Son, SJ, Jang, S, Choi, S, and Cho, DW. Antagonistic effect of flumazenil on tiletamine-zolazepam-induced anaesthesia in beagle dogs. *Vet Med (Praha).* (2018) 63:555-60. doi: 10.17221/65/2018-VETMED
24. Aslam, K, Uldin, H, and Smith, L. Possible toxin-induced acute necrotizing encephalitis (ANE) with secondary vasculopathy and paroxysmal autonomic instability with dystonia (PAID) syndrome. *Cureus.* (2023) 15:1-6. doi: 10.7759/cureus.50100
25. Thieme, U, Schelling, G, Hauer, D, Greif, R, Dame, T, Laubender, RP, et al. Quantification of anandamide and 2-arachidonoylglycerol plasma levels to examine potential influences of tetrahydrocannabinol application on the endocannabinoid system in humans. *Drug Test Anal.* (2014) 6:17-23. doi: 10.1002/dta.1561
26. Zamego, L, Bettin, C, Badocco, D, Marco, VD, Miolo, G, and Frison, G. The role of time and storage conditions on the composition of hashish and marijuana samples: a four-year study. *Forensic Sci Int.* (2019) 298:131-7. doi: 10.1016/j.forsciint.2019.02.058