



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

USO DE LA DAPIRONA EN ANIMALES DOMESTICOS : ESTUDIO RECAPITULATIVO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
BIBLIOTECA - UNAM

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P r e s e n t a

HECTOR ERNESTO MONTALVO DE LOS SANTOS

ASESORES :

M. V. Z. Ph D. HECTOR SUMANO LOPEZ
M. V. Z. HECTOR BASURTO CAMBEROS

México, D. F.

1984



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A MIS PADRES

En especial a mi Madre

Como una pequeña muestra de
amor y gratitud.

C O N T E N I D O

	<u>Página</u>
Resumen	1
Introducción	2
Propiedades físico-químicas	3
Farmacocinética	5
Farmacodinamia	7
Usos	10
Interacciones medicamentosas	11
Toxicidad	13
Toxicidad crónica	14
Dosificación	15
Conclusiones	17
Literatura citada	18

RESUMEN:

Autor: Héctor Montalvo de los Santos
Asesores: Héctor Sumano López
Héctor Basurto Camberos

Se unificaron en este trabajo las evidencias bibliográficas disponibles, obtenidas de manera recapitulativa, sobre la farmacología de la dipirona en animales domésticos.

El análisis retrospectivo en textos, en revistas especializadas y en la bibliografía obtenida del Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México, permitió la reordenación de la información en torno a la dipirona y puso de manifiesto las deficiencias en el conocimiento de dicho fármaco.

INTRODUCCION:

Uno de los problemas más críticos a los que se enfrenta el médico veterinario zootecnista especialista en clínica en la actualidad se refiere al uso correcto de los fármacos que tiene a su disposición. A menudo la gran variedad de medicamentos que existen en el mercado da lugar a usos equivocados, a menudo fatales (1,7). Entre estos usos calificados, se pueden mencionar a las combinaciones antagonistas (16,18,19,20) y al desconocimiento de la farmacología del medicamento en cuestión (34,37,45,50).

Un ejemplo de ignorancia farmacológica, en virtud de la poca información en la literatura especializada, es la dipirona, cuyas sinonimias son: Baralgin (39), Metamizol(15), Metamizolnatrium (43), Metampirona (23), Natriumnovaminsulfónico (42), Neomelubrina (17), Novalgina (31), Novin (35), Pramiverin (13), Sistolgin (13), Sulfinpirazona (51) y Sulpirininum (44).

Es importante enfatizar que debido a estas sinonimias y al uso de múltiples nombres comerciales, la literatura sobre este analgésico usado corrientemente en pequeñas y grandes especies, así como en otros grupos de animales es más confusa de lo usual, amén de ser un recurso publicitario para vender el mismo principio activo pero con diferentes

nombres. Tal es el caso del Veterin-Anebrina (1) y la Neome lubrina (2).

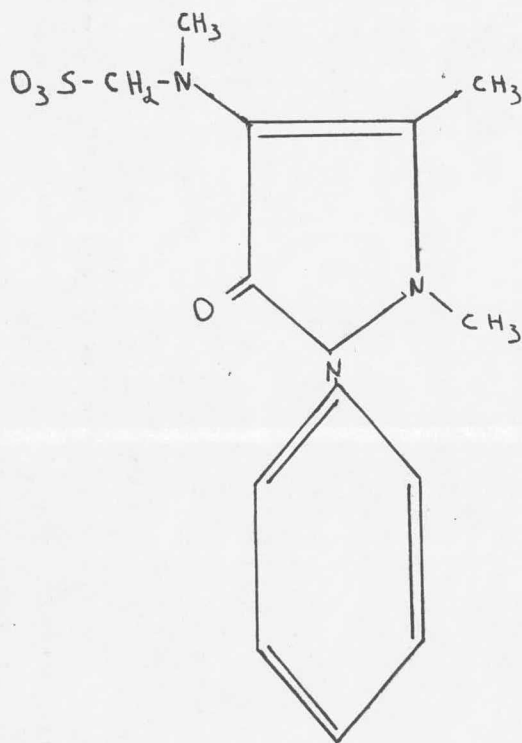
PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

La fórmula de la dipirona es: fenil-dimetil-pirazolo na-metil-amino-metano-sulfonato de sodio (Fig. 1). Es un polvo ligeramente soluble en agua y soluble en etanol al 90% tiene un sabor ligeramente amargo en sus presentaciones de pastillas (tabletas) y como solución inyectable (10). Cabe señalar que no se encontraron datos referentes a su pH ni a su pK , no obstante que ambos valores son esenciales para su uso correcto y para el cálculo de su concentración en los diversos compartimentos (35). Se recomienda para su almacenaje el evitar la exposición a la luz solar pues puede perder sus propiedades farmacológicas con relativa facilidad (10,-48).

(1) Lab. Aubreu

(2) Lab. Hoescht

Fig. 1. Estructura química de la dipirona



FARMACOCINETICA

La dipirona se absorbe rápidamente por las vías oral y rectal o muy lentamente por la parenteral en humanos (22). En perros y ratas se absorbe eficientemente por la vía oral, en perros tarda 1.5 a 2 horas y en ratas 2 horas para llegar a las concentraciones pico. Dichas concentraciones en sangre fluctúan alrededor de 40 $\mu\text{g/ml}$ en perros y en ratas de 23 $\mu\text{g/ml}$ después de haberseles administrado 50 mg/kg de dipirona radioactiva. La distribución de la dipirona en perros y ratas a nivel tisular es extraordinariamente uniforme (6). En las ratas se metaboliza a 4-amino-antipirina; 4-metil-amino-antipirina y en 4-n-acetil-amino-antipirina y en otros tres metabolitos que aparecen en pequeñas cantidades y no están bien identificados (56). En perros no se ha encontrado el metabolito acetilado, sin embargo, otro autor (57) menciona que el metabolismo en perros y conejos ocurre de la siguiente manera: Primero hay una dimetilación y los productos son 4-metil-amino-antipirina y 4-amino-antipirina los cuales aún conservan sus propiedades analgésicas y antipiréticas, después se acetilan formando 4-acetil y 4-formil-amino-antipirina y su máxima concentración en perros y conejos ocurre de 1 a 1.5 horas después de su administración oral (57). El esquema general de biotransformaciones se presenta en la fig. 2.

La vida media biológica en humanos es de 8 horas - (36); en la rata es de 2.5 y en el perro de 5 horas (6). La excreción de la dipirona es principalmente renal, eliminándose por esta vía una proporción de 70 a 90% en perros, ratas y conejos (6,56). No existen datos de vida media en otras especies en la literatura revisada a pesar de su evidente valor para la farmacoterapia. Por otro lado, resulta muy importante hacer énfasis en que la vida media es diferente en estas tres especies y por lo tanto es posible que así sea en caballos, donde a pesar de su continuo uso, aún no hay estudios cinéticos al respecto, por lo que puede considerarse como mal fundamentadas las recomendaciones del laboratorio en cuanto a su intervalo de dosificación (cada 4 horas Lab. Hoechst).

Fig. 2. Esquema general de la biotransformación de la dipirona

DIPIRONA	Metilación, 4-amino-antipirina-acetilación	
	RATA	4-acetil-amino-antipirina
	Metilación 4-metil-amino-antipirina-acetilación	
	PERRO	4-formil-amino-antipirina
	Acetilación	4-n-acetil-amino-antipirina
	CONEJO	

FARMACODINAMIA

Se ha postulado que el mecanismo de acción analgésico de la dipirona depende de una interferencia directa de los mecanismos corticales de percepción del dolor y por disminución de la capacidad sensorial de los receptores nerviosos periféricos (17).

Empero, aún no se ha detallado la manera en que ocurren esas interferencias. Se ha demostrado el efecto analgésico en perros, por medio de estimulación eléctrica en la pulpa dental utilizando la elevación del umbral del dolor como indicador de actividad analgésica (26). También se demostró el poder analgésico en conejos después de haber producido dolor por estimulación eléctrica (8,9). Por otro lado, se observó (24) que era notable la acción espasmolítica in vitro - en forma aislada en el colon del caballo y en el útero del bovino. La dipirona inhibió casi por completo las contracciones inducidas por histamina, carbamilcolina y cloruro de bario en el útero del conejo. Dicho efecto se presentó a dosis terapéuticas de 100 a 200 mg/kg por vía intravenosa. Quizás aún más importante sea el hallazgo de que tanto el número como la fuerza de las contracciones del útero se redujeron a pesar de haber sido inducidas con oxitocina (24).

En el material consultado no se describe el mecanismo de acción antiinflamatorio de la dipirona desde una perspectiva molecular. No obstante y a manera de hipótesis se ha especulado que parte del mecanismo de acción antiinflamatorio de la dipirona está mediado por la ACTH, ya que al experimentar con la formación de un edema provocado por la aplicación de formalina se detectó una clara inhibición en ratas que se les efectuó una adrenalectomía (12). Además se demostró que con una aplicación de 750 mg/kg de dipirona se logró inhibir el edema producido por la aplicación de formalina, dextran, serotonina y huevo blanco (58).

Otros autores (11,52,59), también coinciden en que una dosis de solo 200 mg/kg de dipirona es capaz de inhibir el edema producido por dichas sustancias.

Por otro lado, se conoce con poca precisión la forma en que la dipirona ejerce su efecto antipirético, aunque dicha acción es bien evidente (53). En un estudio hecho en conejos se les indujo fiebre por medio de pirógenos, demostrándose que dosis de 100 mg/kg de dipirona provocaban un descenso de la temperatura corporal a nivel basal. En conejos con fiebre inducida por un polisacárido, la temperatura se redujo con dosis de 300 mg/kg por vía subcutánea, así mis

mo, en ratas se logró disminuir la fiebre provocada por una levadura con dosis oral de 20 a 40 mg/kg (30).

La dipirona y sus metabolitos 4-metil-amino-antipirina, 4-metil-antipirina, 4-acetil-amino-antipirina y 4-amino-formal-amino-antipirina inhiben la formación de tromboxano A_2 in vitro durante la agregación plaquetaria inducida por ADP, epinegrina, colágena, ionoforo A23187 y ácido araquinodónico (14).

El tromboxano A_2 es una prostaglandina producida por las plaquetas humanas y que cumple funciones pro-agregación plaquetaria. El efecto inhibitorio en la síntesis de prostaglandinas que tiene la dipirona en las plaquetas y células en general está mediado aparentemente por un bloqueo competitivo del sistema ciclo oxigenasa responsable de la formación de prostaglandinas; en el caso de las plaquetas se inhibe a la enzima tromboxano sintetasa (14).

Es probable que sus efectos antipiréticos y antiflogísticos se deban en parte a esta capacidad de bloqueo de la síntesis de prostaglandinas al igual que en el caso del ácido acetil salicílico (27, 49).

USOS

La dipirona se utiliza corrientemente en la clínica cotidiana, como analgésico, antiinflamatorio, antipirético y antiespasmódico (5,21,22,31,35,36,33,46); a continuación se mencionan otros casos de usos específicos:

Se le ha usado como analgésico y agente anti-choque en caballos, perros y gatos antes y después de terminadas las operaciones que conlleven dolor excesivo (3). Se recomienda la administración intramuscular o endovenosa lenta ya que si se administra en forma subcutánea causa irritación e incluso esfacelación de los tejidos. Empero, la aplicación intravenosa se recomienda por la mayoría de los autores sólo en casos de dolores intensos (6,28,29). Aparentemente la mayoría de los animales domésticos tolera a la dipirona por su baja toxicidad, exceptuando al gato (3). Es segura en animales gestantes y en lactantes aún cuando se use por períodos prolongados (3).

En virtud de sus efectos antiespasmódicos se le ha usado en la distensión gástrica aguda en equinos a una dosis de 5 g. por vía intravenosa o intramuscular, lográndose el relajamiento total del músculo gástrico (30).

Se ha usado como antídoto en perros intoxicados con disofenol (antihelmíntico) donde se ha informado un 67% de recuperación, esto es un 15% más que con otros tratamientos (40). Por otro lado, previene el aumento de la temperatura y disminuye la severidad de la anorexia que causa la inyección endovenosa de endotoxinas de E. coli (0.55: B5) (2). Se sabe que este procedimiento induce un incremento de la temperatura rectal en el borrego de 2° centígrados en 4 horas y suprime el consumo de alimento por más de 24 horas (2). También se le ha descrito como muy útil en el tratamiento posoperatorio en cirugías superficiales para evitar stress innecesario con el dolor (54).

Se ha informado en varias ocasiones de los efectos espasmolíticos de la dipirona; además de que tiene efectos inhibitorios sobre la motilidad del rumen y retículo del carnero (41,48).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las interacciones medicamentosas de la dipirona pueden ser en algunos casos útiles farmacológicamente y en otros casos contraproducentes para el paciente. Dentro del primer grupo se citan las siguientes:

La dipirona incrementa la acción de fármacos como la xilacina cuando ha sido combinada en caballos y ganado, produciendo una sedación y analgesia profundas (4).

Asi mismo, ha sido combinada con xilacina, pentazocina y petidina para lograr una buena analgesia después de 10 minutos de su aplicación (32), lo que puede tomarse como evidencia de capacidad analgésica para dolores clasificados como rápidos y fuertes.

Al administrar dipirona con rociberine (analgésico) en pruebas in vitro se ha apreciado una actividad antihistamínica fuerte y una disminución de la actividad con relajación muscular. En condiciones prácticas, el efecto antiespasmódico de la dipirona si es notado (47).

Dentro de las interacciones contraproducentes se citan:

La dipirona está contraindicada en combinación con barbitúricos debido a su competencia por el sistema microsomal enzimático (35). Aunque se le ha usado como preanestésico y para proteger a los pacientes contra choque neurogénico

posanestésico, puede causar una seria hipotermia y tiende a provocar supresión de protrombina en plasma (21, 35).

En la combinación de la dipirona con L-dopa el efecto analgésico de la primera se reduce notablemente (25). Es quizás posible con esto recomendar que los animales sean tranquilizados además de recibir dipirona para evitar un incremento de los niveles de catecolaminas debidas a tensión nerviosa, que pudiera reducir la capacidad analgésica de la dipirona.

En animales de carrera, principalmente en caballos-su uso está prohibido pues se ha postulado que restablece la condición o estado físico normal del animal (35).

TOXICIDAD

Se ha dicho que la dipirona en periodos prolongados puede provocar agranulocitosis (5,21,35), leucopenia y otras dosis pueden provocar un ataque convulsivo (35).

En estudios sobre toxicidad aguda en ratas y

ratones se comprobó que dosis bajas (1.9 g/kg) causa seda ción y que dosis mayores en periodos cortos causan convulsiones. En estudios preliminares la dosis letal 50% por vía oral de la dipirona en cuyes fue alrededor de 1 g/kg, la do sis letal en conejos por vía intravenosa fue de 1.3 g/kg, - mientras que la dosis letal 50% por vía subcutánea en rato- nes es de 1.9 g/kg. (8).

TOXICIDAD CRONICA

En perros y ratas tratados con dipirona durante 4 semanas con dosis diarias de 50, 150, y 450 mg/kg por vías intravenosa y subcutánea se demostró que la dipirona no produce cambios patológicos en los órganos después de la exami nación microscópica ni macroscópica excepto irritación en los tejidos donde se aplicó subcutáneamente, en las dosis de 150, 450 mg/kg aplicados a perros por vía intravenosa ésta fue ocasionalmente seguida por vómitos e incremento de saliva ción, en estos animales las dosis altas (450 mg/kg) causan un incremento de reticulocitos y cuerpos de Heinz. En perros la administración diaria de dipirona por seis meses de 30, 100, 600 mg/kg causan reacciones adversas sólo en algunas do sis, con dosis de 300 mg/kg el número de reticulocitos rosa fue reducido, con dosis de 600 mg/kg el nivel de hemoglobina

y el número de células rojas y blancas fue reducido, también causó un incremento en la úrea nitrogenada en la sangre (55).

Por lo tanto sólo en casos de aplicación prolongados como el citado puede causar agranulocitosis y leucopenia por lo cual no hay riesgos en la aplicación de la dipiro-na como lo citan otros autores (5, 21, 35).

DOSIFICACION

En cuanto a la dosificación existen notables variaciones en las diferentes especies que se mencionan a continuación en los cuadros 1 y 2.

Cuadro 1. Dosificaciones listadas en la literatura

ESPECIES	DOSIS mg/kg	DOSIS TO TAL (g)	FRECUENCIA ADMNO	VIAS DE ADMNO	CITAS
Bovino	12	4.8-5	8-12hrs	IM, IV	17, 32
Equino	12-36	5-15	8-12hrs	IM, IV, SC	17, 32, 35
Cerdo	25	0.5-2	12-24hrs	IM, IV	17
Perro	50	125-600	12-24hrs	IM, IV, SC	17, 26, 35
Gato	--	125-200	12-24hrs	IM, IV, SC	17, 35
Ovinos	--	2-4	4 hrs	IM	41

Por lo anteriormente expuesto se observa que las dosis terapéuticas fluctúan de 12 mg/kg a 50 mg/kg, rango que se an toja muy amplio y que probablemente refleja el poco conocimien to de la cinética de la dipirona en algunas especies.

Cuadro 2. Dosificaciones que mencionan los Laboratorios Hoechst
(1) y Audreu (2)

ESPECIES	DOSIS TO- TAL g/kg	FRECUENCIA DE ADMNO. (hrs)	VIAS DE ADMNO.	CITAS
Bovinos	2.5-30	4	IV, IM	(1)
	12.5	4	IV, IM	(2)
Equinos	2.5-30	4	IV, IM	(1)
	12.5	4	IV, IM	(2)
Cerdos	5 -15	4	IV, IM	(1)
	5.0	4	IV, IM	(2)
Ovinos	1 -4	4	IV, IM	(1)
	5.0	4	IV, IM	(2)
Caprinos	1 -4	4	IV, IM	(1)
	5.0	4	IV, IM	(2)
Perros	.5-2.5	4	IV, IM	(1)
	.25-1.0	4	IV, IM	(2)
Gatos	.5-2.5	4	IV, IM	(1)

CONCLUSIONES

El uso terapéutico de la dipirona en la práctica veterinaria dá resultados muy satisfactorios, sobre todo en los casos en que se requiere de acciones combinadas con un mismo fármaco, como son una buena analgesia, acompañada de un efecto ya sea antiespasmódico, antipirético o antiinflamatorio de buena confiabilidad.

En lo referente a la toxicidad de la dipirona con respecto a que causa agranulocitosis, se demostró que ésta es de muy baja incidencia en animales domésticos, comparándola con la que se reporta en los humanos. En reportes de varios países, se indica que en humanos la agranulocitocis nunca se da sin que ésta esté involucrada con otras drogas, que bien pueden ser las causantes del problema.

En ningún caso de la literatura citada se reportan casos de toxicidad en hembras gestantes ni lactando, sino que por el contrario, se señala que el uso de la dipirona en tales circunstancias es de buena confiabilidad.

LITERATURA CITADA

- 1.- Alexander, F. : An Introduction to Veterinary Pharmacology. 3rd. ed. Churchill Livingstone, NY, USA, 1976.
- 2.- Baile, C. Naylor, J, Maclaughlin, C. and Catanzaro, C. : En dotoxin elicited fever and Elfazepan-stimulation feeding in shepp. Physiology and Behavior. 27:271-7 (1981).
- 3.- Berger, J.S. : Utilisation d'un derive de la pyrazolone, le metamizol, comme antalgique et antichok pre et post-operatoire chez le cheval et les carnivores. Bulletin Mensuel de la Societe Veterinaire Pratique de France. 60:139-140,142 - 6-148-151.
- 4.- Bolte, S. : Aspecte comparative asupra anesteziei cu rompun la animale. Lucrari Stiintifice Inst. Agr, Timisoara, Seria Med. Vet. 14: 191-6 (1977).
- 5.- Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J. : Veterinary applied Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. Bailliere - Tindall and Cassel, London, 1961.
- 6.- Christ, Von O., Keilner, H., Ross, G., Rupp, W. and schwars A. : Biopharmazeutische und pharmakokinetische Unfersuchungen nach Gabe von Metamizol 14C (Novalgin 14C) an Ratte und Mensch. Arzneim-Forsch (Drug,Res.) 23nr 12:1760-67 (1973).
- 7.- Daykin, P. : Farmacologia y Terapéutica Veterinaria. 4a ed. Compañia Editorial Continental S.A. México 1981.
- 8.- Demole, V. : Etude Experimental du Mèpiral. Praxis. 45:433 (1956).
- 9.- Demole, V. : Mesure de l'effet sedatuf de la Novaminesulfone. Helv. physiol, pharmacol. Acta 16 (1958).
- 10.- Deutsches Arznei buch, 35: 152-161 (1977).

- 11.- Dewes, R. : Auswertun antiphlogistischer substanzen mit Hilfe des Hyaluronidase-ödems. Arch. int. Pharmacodyn 104:19 (1955).
- 12.- Domenjoz, R. : Pharmakotherapeutische Weiterentwicklung der anti-pyretica-analgetica. Arch. Exp. Phat. Pharmak. 225:14 (1955)
- 13.- Eberstein, M., et al : Toxikologische pefung von primaverin. Arzneim Forsch. 26: 703-9 (1976).
- 14.- Eldor, A., Polliach, G., Vlodayky, I. and Levy, M.: Effects of Dipyrone on prostaglandin production by human plateles and cultured bovine aortic endothelial cell. J. Thromb Haemostas. 49:132-7 (1983).
- 15.- Fabre, H., Hussam, N., Bressulle, F. and Mandroa, B. : Stability Indicating Assay for dipyrone. Analyst, 107: 61-6 (1982).
- 16.- Frimmer, M. : Farmacología y Toxicología Veterinaria. Editorial Acribia, Zaragoza, España 1973.
- 17.- Fuentes, V. y Sumano, H. : Farmacología Veterinaria. Ed. Fuentes-Sumano, México, 1982.
- 18.- Gaddum, J.: Gaddums Pharmacology. 7th. ed. Oxford University Press, London, 1972.
- 19.- Geral, M. : Pharmacology An Introduction to Drugs. 6 th. ed. Prentice Hall Inc., New Jersey, USA, 1981.

- 20.- Goldstein, A., Aronow, L. y Kalman, S. : Farmacología. 2a. ed. Editorial Limusa, México 1978.
- 21.- Goodman, A., Goodman, L. y Gilman, A. : Las bases farmacológicas de la terapéutica, 6a. ed. Editorial Médica Panamericana. México 1961.
- 22.- Goth, A. : Farmacología Médica. 9a ed. The C.B. Mosby Co. - London, 1979.
- 23.- Grace, W., Gray, PhD and Yano, B. : A study of the Actions of Methampyrone and of a Commercial Intestinal Extract Preparation on Intestinal Motility. Amer. J. of Vet. Res. 36: 201-208 (1975).
- 24.- Graf, H. and Weidmann : Untersuchungen über Natrium-und Magnesium Antipyrinmethylaminomethansulfonat (Novalgin, Novamin-sulfon, Magnopyrol) I. Der Einfluss auf den cholinergischen Längsspasmus am isolierten colon des Pferdes. Schweiz, Arch. Tierheild. 88: 206 (1946).
- 25.- Khayyal, M., Samman, H, and Galal, H.: The antagonism of the analgesic effect of dipyrone by L-dopa and its relation to brain amine concentrations. J. Pharma. Pharmac. 30:195-196 (1976).
- 26.- Koll, W., Fleischmann, G. : Messung der analgetischen Wirksamkeit einiger Antipyretica am Hund, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Exp. Path. Pharma. 190-390 (1941).
- 27.- Krantz, J. and Carr, J. : Pharmacologic Principles of medical Practice 5th ed. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, USA, 1961.

- 28.- Kuschinskym G. : Manual de Farmacología, 2a ed. Ed. Marin S.A., Barcelona, España, 1973.
- 29.- Levine, R.: Pharmacology: Drug Actions Reactions, 2nd. ed. Little, Brow and Co., Boston, USA, 1978.
- 30.- Lindner, E. : Report on the experimental results of Novalgín, datéd Sep. 28, 1976, on file at Hoechst AG, Frankfurt (Main), Fed. Rep. of Germany.
- 31.- Litter, M. : Compendio de farmacología. 2a ed. El Ateneo - 1978.
- 32.- Lowe, J.E.: Xylazine, pentazocine, meperidina an dipyrone for relief of balloon induced equine colic: a double blind comparative evaluation. J.Equine Med. Surg. 2:286-291(1976)
- 33.- Mandel, H.G. and Davison, C. : Nonnarcotic Analgesic and - antipiretics 11: Nonsalicylates and Drugs Useful in Gout, Drills Pharmacology in Medicine, Edited by: Dipalma, J.R. 412-416, McGraw-Hill Book Co., NY, USA, 1971.
- 34.- Melmon, K. and Morreli, H.: Clinical Pharmacology. McMillan Publishing Co, Inc. NY, USA, 1972.
- 35.- Meyer, J.L. Booth, N.H. and McDonald, L.D. : Veterinary - Pharmacology and Therapeutics, 4th ed. Iowa State University Press, Iowa, USA, 1977.
- 36.- Meyers, F.H., Jawetz, E. y Goldfien, A.: Manual de Farmacología Clínica, 4a. ed. El Manual Moderno, México, 1980.
- 37.- Osol, A. and Pratt, R.: The United States Dispensatory. 27th ed. J.S. Lippincott Co., Philadelphia. USA, 1973

- 38.- Owen, R., ap R.: Illness after racing: acute gastric dilatation. Vet. Rec. 96:437-8 (1975).
- 39.- Park, H.: Effect of Sedatives. Febrifuges and nutrients on the percentage motility of bovine spermatozoa. Korean J. - of Anim. Sci. 18: 37-41 (1976).
- 40.- Penumarthy, L., Oehme, F. and Menhusen, M. Investigation of therapeutic measures for Disophenol toxicosis in dogs. Am. J. Vet. Res. 36: 1259-62 (1975).
- 41.- Pessoa, J. e Souza, R.: Efeito de drogas sobre a motilidade do rume-reticulo em carneiro. 1. Fenildimetilpirazolona-metilamino sulfonato de sodio "Novalgina". Escola Vet. Univ. Fed. de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 29:234 (1977).
- 42.- Pharmacopoea Hervetica
- 43.- Pharmacopoea Nordica
- 44.- Pharmacopoeia of Japan
- 45.- Salter, W.: Tratado de farmacologia aplicada. Ed. Interamericana, México, 1953.
- 46.- Sarfarz, N.: Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Appleton-Century Crofts, NY, USA, 1979.
- 47.- Schiantarelli, P., Murmann, W. and Magi, S. : Investigation of rocoverin + dipyrone for antispasmodic and analgesic interactions. Arzneim Forsch 29: 700-5 (1979).
- 48.- Slack, R. and Nineham, A.: Medical and Veterinary Chemicals Pergamon Press LTD., London, 1966.

- 49.- Sollman, T.: A Manual of Pharmacology. 6th ed. W.B. Sanders Co. Philadelphia, USA, 1942.
- 50.- Spinelli, J. y Enos, R.: Farmacología y terapéutica veterinaria. Ed. Interamericana, México, 1962.
- 51.- Szczeklik, A., Graznya, M. and Nizankowsia, E. : Sulfinpirazone and aspirin-Induced Asthma. N. Engl. J. Med., - 303:702 (1960).
- 52.- Theobald, W.: Vergleichende Untersuchungen anti-inflammatorischer Wirkstoffe am formalinoedem. Arch. int. Pharmacodyn. 103:17 (1955).
- 53.- Ther, L.: Ricerche sull' assorbimento rettale della Novalgina nel coniglio. (Versuche mit Novalgin über die rektale Resorption am Kaninchen) Il Farmaco, 24:725 (1969).
- 54.- Tigerstedt, I., Leander, P. and Tammisto, T.: Postoperative analgesics for superficial surgery. Comparison of four analgesics. Acta anaesthesiol Scand. 25:547-7(1981).
- 55.- Toxicology and teratology reports. On file at Hoechst AG. Frankfurt (Main) Fed. Rep. of Germany (1971).
- 56.- Volz, H.: Report 2666, dated Nov. 29, 1972, Research report 01-z42-0070-72, On file at Hoechst AG, Frankfurt - (Main) Fed. Rep. of Germany.
- 57.- Volz, H., Kellnel, H.: Kinetics and metabolism of pyrazolones (propyphenazone, aminopyrine and dipyrone), Br. J. Clin. Pharmacol. 2: 2995-3065 (1960).

- 58.- Wagner-Jauregg, Th., Jahn, U. and Büch, O.: Die antiphlogistische Prüfung bekannter Antirheumatica am Rattenpfoten-kaolinödem. Arzneim-Forsch. 12: 1160 (1962).
- 59.- Wilhelmi, G., Domenjoz, R. : Die Beeinflussung des Hühnerweiss-Oedems an der Rattenpfote durch Pyrazole sowie Cortison und ACTH. Arzneim-Forsch. 1: 151 (1951).

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
BIBLIOTECA - UNAM

