

226
2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACION DE LOS EFECTOS DE LA
PROPENTOFILINA EN PERROS GERIATRICOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A ;

SUSANA BEATRIZ SUAREZ ROA

Asesores: M.V.Z. Héctor Sumano López
M.V.Z. Luis Ocampo Camberos

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	17
DISCUSION.....	20
FIGURAS.....	21
CUADROS.....	22
LITERATURA CITADA.....	31

R E S U M E N

Suarez Roa Susana Beatriz. Evaluación de los efectos de la propentofilina en perros geriátricos (bajo la dirección de Héctor Sumano López y Luis Osampo Camberos).

Dado que se propone a la propentofilina derivado de la nantina como un medicamento que puede mejorar la calidad de vida de los perros geriátricos mediante su acción vasodilatadora que mejora la irrigación tisular y el suministro de oxígeno al cerebro y las musculaturas cardíaca y esquelética, se decidió someter a una evaluación a perros considerados en edad geriátrica en función de su aspecto, caída de dientes rigidez al caminar, inercia y apatía. Para evaluar se administró propentofilina a un grupo de perros y fue tomado a otro grupo como testigo recibiendo estos placebo, a ambos grupos se les hizo pruebas de transaminasa glutámica-oxalacética, transaminasa glutámica-pirúvica, albúmina sérica y alteraciones en el registro electrocardiográfico. Por otro lado se fijaron series variables: apatía, anorexia, onflaquecimiento, inercia, pelo hirsuto y caída de pelo. En los resultados se noto una marcada diferencia del grupo tratado con el testigo. Estos resultados permiten sugerir el uso de propentofilina como una alternativa terapéutica que permita una mejoría en la calidad de vida de los perros en edad geriátrica.

INTRODUCCION

Es evidente que en la última etapa de la vida de los perros, la gran variedad de afecciones que sufren disminuye la calidad de vida (4). El término geriátrico es muy variado en las distintas razas de perros y no se puede establecer una regla en años para todas las especies, como se dijo antes varía según la raza; por ejemplo, 18 a 20 años en los perros Volpinos, ó 13 años ó menos en los perros Boxer (9).

La atención que puede brindar el Médico Veterinario en esta etapa se concreta en aliviar enfermedades específicas como la diabetes, trastornos gastrointestinales, insuficiencia cardíaca, fallas renales y otras enfermedades de esta edad (1,4,11). Sin embargo, a la fecha no se ha tratado a la edad geriátrica como una entidad por sí (7).

Son muchas las alteraciones que se presentan en perros viejos debido al envejecimiento de los órganos, su apariencia física cambia, se vuelven lentos, aparecen fosas sobre las cavidades orbitales, la cresta sagital se hace más prominente y la opacidad del cristalino se acentúa, si hay catarata, esta progresa y la pupila se dilata. A menudo el perro ensordece, la piel también envejecida y por lo tanto pierde su elasticidad, así mismo se puede observar a contrapelo una piel escamosa y resaca por la excesiva descamación del último estrato de la piel, conocido como coopa (1,9,15).

El animal enloquece gradualmente a lo largo de la vida normalmente, sus problemas digestivos son muy diversos y pueden manifestarse a veces por vómitos, seguidos de estreñimiento

to y regularmente acompañados por vómito que puede ser antes ó después de la ingestión del alimento (10,11). El paciente que puede considerarse en edad geriátrica comienza a no soportar el alimento de costumbre y puede dejar de comer, a menudo por varios días; jadea continuamente por alteraciones cardíacas y se presenta dificultad para respirar (5,11). El animal se vuelve muy susceptible a todo tipo de infecciones tanto virales como bacterianas y es muy común que aparezcan tumores en uno ó varios órganos (7,15). Los problemas nerviosos se manifiestan con una incoordinación de movimientos, se tambalean al caminar, hay pérdida de reflejos, cambio de carácter, incontinencia urinaria y fallas renales o prerrenales con una virtual deshidratación y pérdida de electrolitos (3). En el cuadro 1 se presentan por aparatos y sistemas las alteraciones más comunes de la edad geriátrica en perros.

Las enfermedades metabólicas más comunes en perros viejos son la osteomalacia ó raquitismo de los viejos, en donde el calcio sérico estará de normal con tendencia a bajo, el fósforo sérico también estará bajo y la fosfatasa alcalina sérica se elevará (1,3). Esto contribuye, junto con la pérdida de fuerza y elasticidad muscular a la dificultad para caminar ó levantarse (11). Si se suma a estos procesos normales del envejecimiento, una enfermedad como la diabetes, aumenta el apetito pero el animal adelgaza y se cansa fácilmente (10,15).

Igualmente importante es la uremia, que suele ser la causa de muerte de muchos perros geriátricos y que manifiesta

pocos signos evidentes; hay taquicardia, anorexia, inquietud, disnea, disminución de la temperatura, presencia de vómitos en las últimas fases y alteraciones en las pequeñas arterias (3, 6).

En la sangre aparecen leptocitos y esquistocitos, que además resultan hallazgos comunes en anemia hemolítica autoinmune que se presenta en perros mayores de 8 años (3, 6).

Por otro lado se alteran los valores de las proteínas plasmáticas, estas no nos indican una enfermedad específica sino un estado que altera los tejidos responsables del balance entre la síntesis de proteínas y el catabolismo ó pérdida mecánica (3). El aumento de las células sanguíneas ó policitemia así como algunos valores de incremento en las proteínas plasmáticas están relacionados con la deshidratación frecuente en ancianos (6). Su valor normal es de 5.3 - 7.3 g/dl en perros adultos (3). En ocasiones hay un aumento de las gammaglobulinas y se invierte el índice de albúmina/globulina, lo que puede ser por enfermedades crónicas, infecciosas y por respuesta a antígenos aumentados, arrojando valores de proteína total de hasta 8.5 g/dl (3).

La hipalbuminemia se debe, entre otras causas, a una desnutrición, a la ausencia de aminoácidos, enzimas propias, trastornos digestivos, inflamaciones y enfermedades hepáticas (3). Su valor normal es de 3.1 - 4.0 g/dl o 53.8%.

Aunque las proteínas plasmáticas son responsables únicamente de un 15% de la capacidad amortiguadora de la sangre debido a la débil ionización de sus grupos, funcionan como

medio de transporte de las hormonas tiroideas, adrenocorticales y las gonadales (13), y al disminuir su concentración se ve afectada la transportación de dichas hormonas (4).

En perros viejos aumentan las transaminasas, en particular la transaminasa glutámica-pirúvica sérica (3) y dado que las cantidades mayores se encuentran en los hepatocitos del hígado de los perros, se le considera una enzima específica de daño hepatocelular cuando se elevan sus concentraciones plasmáticas (3,4).

No todas las alteraciones hepáticas se traducen necesariamente en elevación de la transaminasa glutámica-pirúvica sérica; la elevación es solo moderada en congestión pasiva del hígado y en la degeneración grasa. Por otro lado hay elevaciones marcadas por acción de las hepatotoxinas y por algunas enfermedades como la hepatitis infecciosa canina, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la hipoxia y las neoplasias hepáticas. El valor normal es de 4.8 - 24 UI/l (3).

La transaminasa glutámica-oxalacética sérica se encuentra en las mitocondrias y el citoplasma. Las concentraciones más grandes de esta transaminasa se encuentran en las células del músculo estriado, el hígado y el músculo cardíaco aunque en menor proporción. La transaminasa glutámica-oxalacética sérica no es específica de un órgano, se puede encontrar en el riñón, el páncreas, el cerebro y los eritrocitos (3,4). Dicha enzima puede estar aumentada en casos de miopatías, necrosis hepática, tumores primarios y secundarios, degeneración y necrosis miocárdica e insuficiencia cardíaca. Su va-

lor normal es de 6.2 - 13 UI/l (3,4,10).

Estas alteraciones ponen de manifiesto la importancia de prestar atención a un perro mayor, que ya muestra signos geriátricos.

Es posible postular que en muchas de las alteraciones que se presentan en el cuadro I existe como factor común la disminución de la perfusión tisular, que se traduce en isquemia cardíaca, muscular y cerebral (4,6).

Con esta visión se han motivado diversos estudios de utilización de productos que mejoran la irrigación tisular (2, 5) y esto explica, al menos en parte, el porqué existen en medicina humana vasodilatadores cerebrales y musculares con indicaciones para pacientes geriátricos *(clorhidrato de hidracina, fosfato de azapetina, adenosin trifosfato disódica, clorhidrato de nilhidrina, clorhidrato de papaveína).

En medicina veterinaria se ha ensayado con las xantinas para mejorar el riego de tejidos y órganos clave y disminuir la signología característica de la edad geriátrica (13). En estos ensayos algunos pacientes manifestaron taquicardia. Considerando que las xantinas arrojaron resultados inicialmente favorables, se ha desarrollado un producto que también inhibe a las fosfodiesterasas, que pertenece al grupo de las xanlinas y recibe el nombre de propentofilina.

* Diccionario de especialidades farmacéuticas PLM 34 edición, México., D.F. Physicians' Desk Reference PDR 39 edition, 1985.

Su nombre comercial es Karsivan de Química Hoechst de México S.A. La fórmula estructural se presenta en la figura 1. Los estudios iniciales con este medicamento indican que puede resultar útil para disminuir la signología de la edad geriátrica, (inercia, apatía, anorexia, enflaquecimiento, pelo hirsuto, caída de pelo); empero, son muy escasos los informes sobre este producto en la literatura y en México no se han llevado a cabo exámenes clínicos que permitan evaluar sus aparentes efectos benéficos (10,13). La propentofilina es un polvo amarillento muy soluble en metanol, cloroformo y agua. Es un derivado de la xantina (14) es vasoterapéutico y mejora la irrigación y el suministro de oxígeno al cerebro, musculatura cardíaca, musculatura esquelética. Incrementa la potencia del corazón y su acción vasodilatadora mejora el flujo de los eritrocitos e inhibe la agregación trombocitaria (6). En algunas investigaciones se ha notado que su administración por vía parenteral u oral aumenta la irrigación del cerebro, musculo esquelético y musculo cardíaco (5).

Su rápido efecto se manifiesta por su buena absorción intestinal y su paso rápido a través de la barrera hematoencefálica. Se ha detectado en la rata y el conejo que por administración parenteral da lugar a la generación de nuevos capilares en la musculatura esquelética y la cardíaca (5).

De acuerdo con la información técnica del laboratorio la administración parenteral u oral indujo aumentos en el inotropismo y cronotropismo cardíacos, descenso de la resistencia vascular periférica y aumento la irrigación coronaria. 7-

perros con infarto al miocardio tuvo efectos cardioprotectores. Las arritmias fueron menos frecuentes y se extendió menos el infarto (5,8).

En humanos, perros y ratas la propentofilina mejora la velocidad de flujo de los eritrocitos envejecidos por isotacidosis y lesionados por calcio, además, se sabe que tiene un efecto inhibitor sobre la agregación trombocitaria liberando sustancias que interfieren con la agregación (3). A nivel cerebral normaliza la función de las mitocondrias (respiración celular) y aumenta el contenido de fosfatos ricos en energía (ATP) (2,14).

La propentofilina tiene especial acción sobre el monofosfato de adenosina cíclico (cAMP); este participa como sustancia moduladora ó segundo mensajero en procesos biológicos. Aparentemente permite el libre acceso del cAMP al tejido cerebral y vasos sanguíneos, mediante su acción inhibitoria sobre la fosfodiesterasa, enzima degradante del cAMP (13).

Se sabe que después de la aplicación oral y endovenosa, la absorción y la distribución son rápidas. Por vía oral el nivel plasmático máximo se logra a los 15 minutos de su ingestión. En la vida media se ha calculado en 30 minutos. La biodisponibilidad de la sustancia es de 30% y la biodegradación se lleva a cabo en hígado y se elimina en forma de metabolitos en un 80 - 90% por vía renal. El resto se excreta en las heces y con la respiración. No se acumula en el organismo (8). (información técnica del laboratorio).

En el perro la dosis máxima tolerada por vía oral es de

180 mg/kg de peso. La intolerancia se manifiesta en los sistemas nervioso central, respiratorio y circulatorio. En un ensayo de 90 días en dosis orales de 20 y 50 mg/kg provocaron en casos aislados disminución en el consumo de alimento y ligera sedación y cambios en el cuadro hemático. No obstante, no hubieron otras alteraciones orgánicas (3,12).

HIPOTESIS

La administración de propentofilina en perros con manifestaciones clínicas típicas de edad geriátrica, mejora las variables de inercia, apatía, anorexia, enflaquecimiento, pelo hirsuto, caída de pelo, corrige niveles de transaminasa glutámica-oxalacética sérica, transaminasa glutámica-pirúvica sérica y albúmina sérica.

OBJETIVOS

Evaluar si la administración de propentofilina en perros con manifestaciones clínicas típicas de edad geriátrica, mejora las variables de inercia, apatía, anorexia, enflaquecimiento, pelo hirsuto, caída de pelo, corrige niveles de transaminasa glutámica-oxalacética sérica, transaminasa glutámica-pirúvica sérica y albúmina sérica.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizó la propentofilina, que es un derivado de la nantina y cuyo nombre comercial es Karival, su presentación es en forma de comprimidos. Cada comprimido contiene 50 mg. de 3-metil-1-(5-oxohexil)-7-propilnantina, derivado de la nantina.

Esta investigación se llevó a cabo en la Liga Defensora de Animales, ubicada en Lago Salma número 78 México, D.F.

Se utilizaron 40 perros de diversas razas y criollos con signología de tipo geriátrica, de 9 a 13 años de edad y de ambos sexos. La dieta de estos animales consistía en carne y vísceras de caballo, tortillas, arroz y algunas veces vegetales todo previamente cocido.

Los criterios de inclusión para este ensayo se basaron en los siguientes aspectos:

Inercia, apatía, anorexia, enflaquecimiento, pelo hirsuto, caída de pelo, niveles de transaminasa glutámica-oxalacética mayores a 15 UI/l (normal 5.2 - 13 UI/l), niveles de transaminasa glutámica-piruvica mayores a 26 UI/l (normal 4.8 - 24 UI/l), niveles de albúmina sérica mayores a 3.50 g/dl (normal 2.30 - 3.20 g/dl) y alteraciones en el registro electrocardiográfico.

Con estos animales se formaron dos grupos: el grupo A lote de prueba con 20 animales recibió la dosis como sigue: perros de talla chica (hasta 10 Kg) un comprimido, perros de talla mediana (10 - 25 Kg) un comprimido y medio y perros de talla grande (mas de 25 Kg) dos comprimidos repartidos en dos

dosis diarias. El grupo B con 20 animales sirvió de testigo y recibió administraciones diarias de placebo constituido por pastillas de glucosa.

Los grupos fueron constituidos de la manera más homogénea posible, considerando la edad, el grado de afectación de las variables a medir y el sexo. Los parámetros de inercia, apatía, anorexia, enflaquecimiento, pelo hirsuto y caída de pelo fueron evaluados por 3 observadores independientes y en forma ciega calificando del 1 al 10 cada aspecto. Las calificaciones se realizaron en dos ocasiones antes de iniciar el experimento con el objeto de constituir los grupos y a las semanas 1, 2, 3 y 4 de iniciada la medicación de propentofilina. Así mismo, las muestras sanguíneas se tomaron a los mismos tiempos para la determinación de transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámica-pirúvica y albúmina sérica por los métodos habituales (3). Los registros electrocardiográficos también fueron tomados a los mismos tiempos utilizando un electrocardiógrafo Modelo 1500 B número de serie 1921 A 17992, 115 Voltios 60 Hertz 0.5 Amperios Marca Packard. Para las variables de inercia, apatía, anorexia, enflaquecimiento, pelo hirsuto y caída de pelo se utilizó el análisis de Kruskal-Wallis y para los niveles de transaminasa glutámico-oxalacética, transaminasa glutámica-pirúvica y albúmina sérica se llevó a cabo un análisis de "t" Student (1). El registro electrocardiográfico se tomó de acuerdo con el establecido (12).

DESCRIPCION DE LOS CRITERIOS UTILIZADOS PARA LAS VARIABLES

INERCIA.- Observación del comportamiento de los animales sin estímulo.

- 1.- Acinencia por periodos mayores a 50 minutos.
- 2.- Acinencia por periodos mayores a 70 minutos.
- 3.- Bradicinesia en cambios de postura en descanso.
- 4.- Bradicinesia en periodos alternos de caminata/descanso.
- 5.- Bradicinesia en caminata.
- 6.- Caminata y descanso normal.
- 7.- Efectua más caminata que descanso.
- 8.- Caminata más agil sin saltos.
- 9.- Caminata, saltos y movimiento de cola.
- 10.- Movilidad total.

APATIA.- Observación de su respuesta al llamado y/o a la presentación de comida.

- 1.- No responde al llamado ó estímulo con comida.
- 2.- Solo responde al llamado ó estímulo insistente levantando la cabeza ó dirigiendo orejas.
- 3.- Responde al llamado ó estímulo a la primera ó segunda voz levantandose.
- 4.- Responde al llamado pero se vuelve a echar.
- 5.- Al llamado se levanta y busca pero instantente.
- 6.- Responde al llamado se levanta busca comida pero no come.
- 7.- Responde al llamado se levanta busca comida y come poco.

- 8 .- Responde al llamado se levanta rapidamente y come todo.
- 9 .- Al llamado se levanta y come todo.
- 10.- Responde inmediatamente salta y come todo.

ANDREXIA.- Evaluación de la cantidad de alimento que ingiere al presentarlo en una ración de 200 grs. de carne.

- 1 .- Al presentar el alimento no come.
- 2 .- Al presentar el alimento lo huele y no come.
- 3 .- Al presentar el alimento lo huele y come poco.
- 4 .- Al presentar el alimento lo come lentamente.
- 5 .- Al presentar el alimento come rapidamente.
- 6 .- Al presentar el alimento come y busca más.
- 7 .- Al presentar el alimento come rapidamente busca mas pero no come.
- 8 .- Al presentar el alimento come rapidamente busca mas pero no come.
- 9 .- Al presentar el alimento juega y come todo.
- 10.- Al presentar el doble de alimento lo come rapidamente y salta buscando más.

ENFLAQUECIMIENTO.- Evaluación del mejoramiento del estado de carnes del animal durante el tratamiento.

- 1 .- Animal en estado de caquexia.
- 2 .- Animal con salientes oseas muy marcadas.
- 3 .- Animal con pobre estado de carnes y salientes oseas marcadas.
- 4 .- Pobre estado de carnes, se marcan costillas.

- 5.- Pobre estado de carnes no se marcan costillas.
- 6.- Animal delgado.
- 7.- Animal delgado con buen estado de carnes.
- 8.- Animal delgado en buen estado de carnes y con elasticidad de la piel.
- 9.- Perfecto estado de carnes.
- 10.- Excelente estado de carnes.

PELO HIRSUTO.-Calificación dada por la presencia de nudos, resequedad, aspereza y caspa.

- 1.- Nudos en todo el cuerpo presencia de caspa o ceborrea aspereza al tacto.
- 2.- Nudos en todo el cuerpo. aspereza al tacto, poca caspa.
- 3.- Nudos en todo el cuerpo, áspero al tacto sin caspa.
- 4.- Nudos en el lomo, abdomen y miembros.
- 5.- Nudos que empiezan a caer y pelo áspero.
- 6.- Nudos en abdomen y lomo áspero al tacto.
- 7.- Nudos en lomo pelo de abdomen y miembros adquieren brillo.
- 8.- Nudos en lomo se caen fácilmente, aparece pelo nuevo.
- 9.- Nudos aislados en lomo, al tacto no es áspero.
- 10.- Pelo nuevo, sin nudos y serioso al tacto.

CAIDA DE PELO.- Evaluación de la pérdida de pelo que presenta durante el tratamiento.

- 1.- Mechones de pelo en donde duerme, se desprende fácilmente.

- 2.- Pelo que se desprende facilmente al jalarlo, acariciarlo por mechones.
- 3.- Se desprende solamente al acariciarlo.
- 4.- Pelo que se desprende al acariciarlo repetidamente en el mismo lugar.
- 5.- Pelo que se desprende solamente al jalarlo.
- 6.- Pelo que se cae por si solo y aparece pelo nuevo.
- 7.- Pelo nuevo que no se desprende al jalarlo.
- 8.- Pelo que adquiere brillo y grasa en su raiz.
- 9.- Pelo brillante y sedoso no se desprende.
- 10.- Pelo en excelente condición.

RESULTADOS

En los cuadros 2 y 3 se presentan las características de los perros utilizados como experimentales y testigos. El promedio de edades fue de 10.4 ± 2.29 para el grupo tratado A y de 11.2 ± 0.20 para el grupo testigo B. En el grupo A se trataron 12 machos y 8 hembras con un peso promedio de 15.9 Kg, mientras que en el grupo B fueron 13 machos y 7 hembras con un peso promedio de 15.1 Kg.

En el cuadro 4 se detalla la progresión de las variables de inercia, apatía, anorexia, enflaquecimiento, pelo hirsuto y caída de pelo para los perros experimentales y testigos respectivamente; el resumen de esta progresión se detalla en el cuadro 5 mediante un análisis de Kruskal-Wallis.

Para evaluar los resultados se puso un límite de confiabilidad del 0.05 es decir que la probabilidad de errar fue solo de un 5% por 95% de probabilidades de estar correctos por lo tanto todos los valores de H que queden por arriba del percentil 0.05 se consideraron como diferencias estadísticamente no significativas y aquellos valores de H que queden por debajo de 0.05 se consideraron como diferencias estadísticamente significativas.

$$\text{Donde: } H = \frac{12}{N(N+1)} \sum R_j^2 - 3(N+1)$$

I_2 = Constante

N = Población total = 40

$\sum R$ = Sumatoria de rangos

n = Población por grupo = 20

\bar{z} = Constante

j = número de observaciones

Para este ensayo se requiere que los valores iniciales (primera semana) no difieran significativamente entre los grupos testigo y experimental; sin embargo en los parámetros anorexia y pelo hirsuto se presentaron diferencias basales a favor del grupo testigo.

La segunda semana se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con propentofilina muy por debajo del percentil 0.001 en todos los parámetros medidos.

La tercera semana se observó que existen diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con propentofilina por debajo del percentil 0.001, excepto en caída de pelo que tuvo una $P < 0.15$; percentil que estrictamente no es significativo, aunque los valores aparentemente pugnan a favor del grupo tratado.

En la cuarta semana todos los parámetros mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con propentofilina muy por debajo del percentil 0.001.

En el cuadro 6 se detalla la progresión de las variables

de transaminasa glutámica-oxalacética, transaminasa glutámico-pirúvica y albúmina sérica de las 4 semanas de tratamiento de los perros experimentales y testigos respectivamente; el resumen de esta progresión se detalla en el cuadro 7 mediante la prueba de "t" student'.

En el cuadro 8 se presentan los resultados expresados en porcentaje de los perros medicados con propentofilina y los perros que solo recibieron placebo, así como las observaciones sobre el electrocardiograma.

DISCUSION

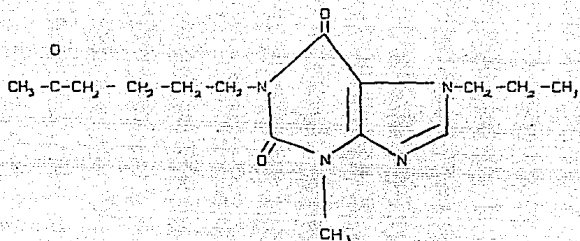
El análisis estadístico de las variables detalladas en el cuadro 5 consideradas como subjetivas arrojó una diferencia significativa entre los valores del grupo testigo y los observados al final de cuatro semanas de tratamiento ($P < 0.05$). Asimismo, varias alteraciones del electrocardiograma fueron corregidas con dicho tratamiento, como se resume en el cuadro 6. Las diferencias entre los valores basales de transaminasa glutámica-oxalacética, transaminasa glutámica-pirúvica, albúmina sérica y los obtenidos al final del tratamiento resultaron significativos solo el 50% ($P > 0.05 < 0.10$). Con base en estos resultados es posible asumir que la propentofilina ejerce una mejoría evidente en perros geriátricos, para los cuales, hasta la fecha no existió una alternativa terapéutica probada que les pudiera brindar una mejoría en su calidad de vida.

Aunque los resultados aquí obtenidos no lo demuestran, resulta interesante especular sobre la posibilidad del uso de esta xantina para alargar la esperanza de vida de pacientes considerados en edad geriátrica. Por otro lado y con base en su mecanismo de acción, cabe proponer que se realicen estudios adicionales y más detallados del efecto de la propentofilina en diversos problemas de perfusión tisular tales como la falla prerrenal crónica, el síndrome de isquemia cardíaca, las alteraciones degenerativas de la columna que inducen parálisis del tren posterior, entre otras y no necesariamente en perros geriátricos.

Fórmula Empírica: C15 H22 O2 N4

Fórmula Química: 3-metil-1-(5-oxohexil)-7-propilxantina

Fórmula Estructural:



Peso Molecular: 306,14

Figura 1. Fórmula empírica, química, estructural y peso molecular de la propentofilina.

Cuadro 1. Alteraciones más comunes de la edad geriátrica en perros.

Aparato digestivo	<ul style="list-style-type: none">-Pérdida de piezas dentarias-Encías se tornan tumefactas-Mal aliento-Trastornos digestivos-Inflamación de glandulas anales-Cirrosis, colestasis, pancreatitis
Aparato respiratorio	<ul style="list-style-type: none">-Disnea-Enfisema pulmonar-Enfermedades neumónicas-Neoplasias
Aparato circulatorio	<ul style="list-style-type: none">-Insuficiencia cardíaca-Pulso arritmico-Miocardiopatias-Arteriosclerosis
Aparato reproductor	<ul style="list-style-type: none">-Neoplasias testiculares-Atrofia testicular-Metritis
Sistema urinario	<ul style="list-style-type: none">-Espasmo de uretra y vejiga-Insuficiencia renal aguda-Nefritis-Cálculos renales-Glomerulonefritis
Sistema nervioso	<ul style="list-style-type: none">-Desordenes degenerativos-Pérdida de reflejos-Trastornos en la locomoción-Neoplasias
Huesos y articulaciones	<ul style="list-style-type: none">-Artritis, reumatismo-Osteomalacia, osteoporosis-Luxaciones, fracturas
Teumentario	<ul style="list-style-type: none">-Arrugas, pelo canoso-Caspa, callos, higromas
Ocular	<ul style="list-style-type: none">-Queratitis-Glaucoma-Cataratas

Modificado de Dos Santos, J.A. (7) Fiorino, J. Fiorino, A. (9)
Krall, P. (11) Padilla, S.J., Castro, M.I. y Lara, D.S. (15).

Cuadro 2. Relación de los animales utilizados para la dosificación de propentofilina por 4 semanas.

PERRO NUMERO	RAZA	EDAD	SEXO	PESO	COLOR	PROPENTOFILINA	
1	CRIOLLO	11	H	18 Kg	CREMA	1.5	COMP.
2	CRIOLLO	7	H	10 Kg	NEGRO	1.5	COMP.
3	CRIOLLO	10	M	15 Kg	NEGRO	1.5	COMP.
4	CRIOLLO	9	M	20 Kg	CAFE	1.5	COMP.
5	CRIOLLO	11	M	18 Kg	CAFE	1.5	COMP.
6	CRIOLLO	13	H	23 Kg	NEGRO	2.0	COMP.
7	CRIOLLO	9	M	11 Kg	NEGRO	1.5	COMP.
8	CRIOLLO	10	M	9 Kg	NEGRO	1.0	COMP.
9	CRIOLLO	9	H	6 Kg	NEGRO	1.0	COMP.
10	S. BERNARDO	13	M	30 Kg	PROPIO	2.0	COMP.
11	GRAN DANES	11	M	30 Kg	ARLEQUIN	2.0	COMP.
12	BOXER	12	H	18 Kg	LEONADO	2.0	COMP.
13	CRIOLLO	8	M	20 Kg	CAFE	2.0	COMP.
14	CRIOLLO	10	M	12 Kg	BLANCO	1.5	COMP.
15	CRIOLLO	12	H	15 Kg	BLANCO	1.5	COMP.
16	CRIOLLO	11	M	15 Kg	GRIS	1.5	COMP.
17	PASTOR.A	13	H	20 Kg	DORADO	2.0	COMP.
18	PEKINES	9	M	8 Kg	CAFE	1.0	COMP.
19	POINTER	10	M	12 Kg	PROPIO	1.5	COMP.
20	DALMATIA	9	H	8 Kg	PROPIO	1.0	COMP.

*Cada comprimido contiene 50 mg. de 3-metil-1-(5-oxohexil)-7-propil-xantina.

Cuadro 3. Relacion de los animales utilizados como testigo del uso de propentofilina.

PERRO NUMERO	RAZA	EDAD	SEXO	PESO	COLOR	PLACEBO*
1	CRIOLLO	9	M	17 Kg	MIEL	1.5 COMP.
2	CRIOLLO	11	M	15 Kg	CREMA	1.5 COMP.
3	CRIOLLO	10	H	10 Kg	NEGRO	1.5 COMP.
4	CRIOLLO	9	H	19 Kg	NEGRO	1.5 COMP.
5	BOXER	15	M	17 Kg	CAFE	1.5 COMP.
6	CRIOLLO	11	H	18 Kg	CAFE	1.5 COMP.
7	CRIOLLO	13	M	9 Kg	NEGRO	1.0 COMP.
8	MALTES	14	H	12 Kg	MIEL	1.5 COMP.
9	CRIOLLO	12	M	20 Kg	NEGRO	1.5 COMP.
10	CRIOLLO	9	M	15 Kg	CAFE	1.5 COMP.
11	CRIOLLO	10	M	12 Kg	CAFE	1.5 COMP.
12	PEKINES	11	H	8 Kg	MIEL	1.0 COMP.
13	CRIOLLO	9	H	13 Kg	GRIS	1.5 COMP.
14	CRIOLLO	9	M	18 Kg	NEGRO	1.5 COMP.
15	CRIOLLO	13	M	20 Kg	NEGRO	1.5 COMP.
16	CRIOLLO	10	M	16 Kg	CAFE	1.5 COMP.
17	CRIOLLO	14	M	18 Kg	BLANCO	1.5 COMP.
18	CRIOLLO	10	M	11 Kg	CAFE	1.5 COMP.
19	CRIOLLO	14	M	18 Kg	NEGRO	1.5 COMP.
20	CRIOLLO	9	H	15 Kg	MIEL	1.5 COMP.

*Cada tableta de placebo contiene almidon exclusivamente.

Cuadro 4. Progresión de las variables observadas Lote de prueba (A) y lote testigo (B).

VARIABLE	SEMANA 1		SEMANA 2		SEMANA 3		SEMANA 4	
	X	DS	X	DS	X	DS	X	DS
INERCIA	A	3.05 ± 1.07	5.45 ± 0.05	6.50 ± 1.51	7.30 ± 0.30			
	B	3.15 ± 0.08	3.75 ± 0.11	4.05 ± 0.05	4.15 ± 0.13			
APATIA	A	3.35 ± 0.35	5.50 ± 0.51	6.75 ± 0.76	7.35 ± 0.35			
	B	3.60 ± 0.07	4.10 ± 0.07	4.30 ± 0.12	4.45 ± 0.15			
ANDREXIA	A	3.60 ± 0.10	5.00 ± 0.00	5.70 ± 0.30	6.75 ± 0.25			
	B	3.95 ± 0.05	4.10 ± 0.07	4.20 ± 0.10	4.30 ± 0.12			
ENFLAQUECIMIENTO	A	3.90 ± 0.10	5.40 ± 0.41	5.90 ± 0.10	6.95 ± 0.46			
	B	3.70 ± 0.12	3.95 ± 0.05	4.05 ± 0.05	4.15 ± 0.08			
PELO HIRSUTO	A	2.75 ± 0.76	5.20 ± 0.30	7.00 ± 1.02	7.65 ± 0.15			
	B	3.40 ± 0.14	3.75 ± 0.11	4.15 ± 0.08	4.25 ± 0.11			
CAIDA DE PELO	A	3.20 ± 0.20	5.15 ± 0.15	6.45 ± 0.05	7.20 ± 0.20			
	B	3.55 ± 0.15	4.10 ± 0.07	4.15 ± 0.08	4.30 ± 0.12			

X = Promedio de los 20 animales

DS = Desviación Standard de los 20 animales

Cuadro 5. Valores P/H de la prueba de Kruskal-Wallis contrastando los grupos testigo de los tratados.

VARIABLE	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
INERCIA	0.008	18.731 *	22.750 *	28.685 *
APATIA	1.416	26.117 *	21.270 *	27.396 *
ANOREXIA	3.139	10.890 *	14.239 *	26.270 *
ENFLAJECIMIENTO	1.230	18.614 *	19.775 *	25.150 *
PELO HIRSUTO	8.189 *	18.731 *	25.999 *	31.950 *
CAIDA DE PELO	0.974	17.900 *	2.180	29.260 *

* Diferencia estadísticamente significativa $p < 0.05$

Cuadro 6. Progresión de las variables observadas Lote de prueba (A) y lote testigo (B).

VARIABLE	SEMANA 1		SEMANA 2		SEMANA 3		SEMANA 4	
	X	DS	X	DS	X	DS	X	DS
TGO	A	21.9 ± 0.53	19.7 ± 0.32	17.0 ± 0.24	15.0 ± 0.16			
	B	20.5 ± 0.28	19.4 ± 0.18	19.4 ± 0.11	19.6 ± 0.11			
TGP	A	26.8 ± 0.31	23.8 ± 0.21	20.9 ± 0.12	18.1 ± 0.20			
	B	25.9 ± 0.10	27.4 ± 0.24	27.6 ± 0.25	27.7 ± 0.25			
ALBUMINA	A	6.1 ± 0.49	6.6 ± 0.42	6.8 ± 0.35	7.0 ± 0.36			
	B	6.0 ± 0.07	5.8 ± 0.05	5.8 ± 0.11	5.7 ± 0.08			

X = Promedio de los 20 animales.

DS = Desviación Standard de los 20 animales.

Cuadro 7. Valores de la prueba "t" Student contrastando los grupos testigos de los tratados.

VARIABLE	SEMANA 1	SEMANA 2	SEMANA 3	SEMANA 4
TGO	2.2335 *	0.332	3.288 *	6.345 *
TGP	0.2138	1.907 *	3.8083 *	5.640 *
ALBUMINA	0.239	1.377	2.357 *	0.8095

* Existe diferencia estadísticamente significativa con Alfa = 0.05

Cuadro B. Resultados de la aplicación de la propentofilina y de placebo expresadas como el por ciento de cambio con relación al valor basal y datos electrocardiográficos de pacientes seleccionados para cada grupo.

VARIABLE	GRUPO TRATADO			
	Basal día	10	20	30
T G O	100 %	91%	88%	62%
T G P	100 %	93%	86%	64%
ALBUMINA	100 %	104%	110%	115%

E C G

En tres desapareció la depresión de la onda T; en dos se corrigió el ritmo sinusal y en el resto del grupo no se observó ningún cambio significativo.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Continuación cuadro B

VARIABLE	GRUPO TESTIGO			
	Basal	día 10	20	30
T G O	100 %	99%	101%	90%
T G P	100 %	98%	95%	90%
ALBUMINA	100 %	99%	102%	104%
E C G	No se observo cambio significativo.			

TGO = Transaminasa glutámica-oxalacética

TGP = Transaminasa glutámica-pirúvica

ECG = Electrocardiograma

LITERATURA CITADA

- 1.- Archibald, J., Blood, D.C., Henderson, J.A., Newbern, P.M., Snoyembos, G.H. and Weipers, W.L.: The Merck Veterinary Manual. 5 th ed. Merck and Co., New Jersey, 1979.
- 2.- Baggot, J.D.: Principles of Drug Disposition in Domestic Animals. The Basis of Veterinary Clinical Pharmacology. W. B. Saunders. Philadelphia, 1977.
- 3.- Benjamín, M.M.: Manual de Patología Clínica en Veterinaria. Ed. Limusa, México, D.F., 1984.
- 4.- Bowman, W.C. y Rand, M.J.: Farmacología: Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. Ed. Interamericana, México, D.F., 1984.
- 5.- Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics 4 th ed. Bailliere Tindall. London, 1982.
- 6.- Caino, V.H. y Sanchez, R.: Semiología de las enfermedades cardiovasculares. Editorial Panamericana. México, D.F., 1973.
- 7.- Dos Santos, J.A.: Patología General de los Animales Domésticos. Mamíferos y Aves. Editorial Interamericana, México, S.A., 1981.
- 8.- Drill, V.A.: Farmacología Médica. La Prensa Médica Mexicana, México, D.F., 1973.
- 9.- Fiorenzo, J. y Fiorone, A.: Enciclopedia Canina. Las Razas Caninas. Distribuidora Intermex, S.A., México, D.F., 1973.
- 10.- Ganong, W.F.: Manual de Fisiología Médica. Editorial El

Manual Moderno, México, D.F., 1978.

11.-Krall, P.: El Ferro Sano y el Enfermo. Compañía Editorial Continental, S.A. de C.V. México, D.F., 1983.

12.-Larry, P.T.: Essentials of Canine and Feline Electrocardiography, Interpretation and Treatment. Second ed. Lea and Febiger., Philadelphia, 1985.

13.-Lehninger, A.L.: Bioquímica. Los Pasos Moleculares de la Estructura y Función Celular. Ediciones Omega S.A. segunda edición, México, D.F., 1973.

14.-Meyer, J.L.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics 2nd ed. Iowa State University Press, Ames, Iowa, 1977.

15.-Padilla, S.J., Castro, M.I. y Lara, D.A.: Apuntes de Medicina. Enfermedades de los Perros y los Gatos. Graficos J.I. Caballero, México, 1987.

INDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Alteraciones más comunes de la edad geriátrica en perros.....	22
Cuadro 2. Relación de los animales utilizados para la dosificación de propentofilina por 4 semanas.....	23
Cuadro 3. Relación de los animales utilizados como testigo del uso de propentofilina.....	24
Cuadro 4. Progresión de las variables observadas Lote de prueba (A) y lote testigo (B).....	25
Cuadro 5. Valores F/H de la prueba de Kruskal Wallis contrastando los grupos testigo de los tratados.....	26
Cuadro 6. Progresión de las variables observadas Lote de prueba (A) y lote testigo (B).....	27
Cuadro 7. Valores de la prueba "t" Student contrastando los grupos testigos de los tratados.....	28
Cuadro 8. Resultados de la aplicación de la propentofilina y de placebo expresadas como el por ciento de cambio con relación al valor basal y datos electrocardiográficos de pacientes seleccionados para cada grupo.....	29