



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TOXICIDAD
RENAL, HEPATICA Y GASTROINTESTINAL DEL
PIROXICAM Y LA DAPIRONA EN PERROS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

NESTOR FERNANDEZ AVILA

Asesores: M.V.Z. Héctor Sumano López
Dra. Rosa Ma. García Escamilla

MEXICO, D.F.

ABRIL DE 1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

| | |
|-------------------------|----|
| RESUMEN..... | 1 |
| INTRODUCCION..... | 3 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 9 |
| RESULTADOS..... | 11 |
| DISCUSION..... | 14 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 18 |
| FIGURAS..... | 22 |
| CUADROS..... | 30 |

RESUMEN

Dada la necesidad de encontrar analgésicos no narcóticos de baja toxicidad en perros, se llevo a cabo un ensayo con dipirona, piroxicam y comparada con un grupo testigo de la toxicidad que pudieran causar a nivel renal, hepático y gastrointestinal estos farmacos a dosis recomendada por el fabricante que es de 100mg/Kg c/24 hs para la dipirona y 0.3mg/Kg c/24 hs* para el piroxicam, apoyandose en pruebas de laboratorio como son urea, creatinina y nitogeno ureico para función renal y para función hepática alanin-amino-transferasa, gama-glutamyl-transpeptidasa, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta y bilirrubina total. Así como estudios macroscópicos por medio de gastrotomía y estudios hitopatológicos. Se observó que en ambos grupos se presentó irritación de la mucosa gástrica siendo más evidente en el grupo tratado con dipiroba a los 5 y 7 días de dosificación. Hitopatológicamente no se presentó alteración alguna. Los resultados de química sanguínea revelan una ligera alteración en los valores de bilirrubina directa lo cual indica probablemente el inicio de un daño hepático a nivel de sistema colector biliar, considerando esta alteración poco significativa ya que el número de animales que presentó aumento en los niveles bilirrubina directa fué mínimo. De tal manera que al término de este ensayo se concluyó que el uso de la dipirona y el piroxicam en perros se puede administrar por 7 días y poste---

* Comunicación personal del Dr. Héctor Sumano López.

riormente a este lapso se deberá apoyar la regeneración del epitelio gástrico, resaltando que el piroxicam causa menores alteraciones que la dipirona a nivel gástrico y hepático.

INTRODUCCION.

En la actualidad el desarrollo farmacológico de los analgésicos no narcóticos (salicilatos y no salicilatos) en humanos - ha alcanzado notables proporciones (15). Sin embargo, para -- los perros y los gatos no existen opciones que hayan sido pro badas y certificadas como atóxicas para abatir el dolor (19, - 20, 28).

Los analgésicos no salicilatos o anti-inflamatorios no este-- roidales incluyen una clasificación amplia de compuestos que-- se muestran en el cuadro 1.

Todos estos compuestos comparten un mecanismo de acción a ni-- vel celular que se basa en la inhibición de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas a través de la inhibi-- ción o el bloqueo de un grupo de enzimas que genéricamente se conocen como ciclooxigenasas. Este mecanismo no permite la ge neración de prostaglandinas como la PgE_2 que participan direc-- tamente en la inflamación convirtiendo las cininas en bradici-- ninas (30). En la figura 1 se presenta un esquema del sitio - de acción de anti-inflamatorios no salicilatos.

Es innegable que las especies domésticas son también capaces-- de percibir estímulos nosiceptivos y que es una obligación -- del Médico Veterinario mitigar dicho dolor. Sin embargo, no - se cuenta con analgésicos que lo abatan al tiempo que no in-- terfieran con las funciones de integración superior que pudie

ran tener los animales. Esto es, se puede mitigar el dolor - mediante la administración de xilacina y detomidina pero se obtiene también una tranquilización colateral (2,12,25,29,31). Los analgésicos no narcóticos, salicilatos y no salicilatos- inducen de manera invariable en todos los perros una toxicidad primariamente gastrointestinal, como en el caso de la úl cera gástrica provocada por el naproxeno con tan solo dos do sis (3,21,22,28). Esta susceptibilidad de los perros y de -- los gatos a los analgésicos es bien conocida y esta documentada en la mayor parte de la literatura sobre farmacología - veterinaria (9,11,13,27). En las revisiones que se encuen--- tran en la literatura se ponderan como únicas opciones a los analgésicos narcóticos para abatir el dolor en estas especies. Tal es el caso de la meperidina, el fentanilo , la pentozaci na y el butorfanol (6,14,18,20). Sin embargo, estos medicamen tos no se encuentran al alcance del clínico veterinario tanto porque su venta esta restringida como porque en la mayo-- ría de los expendios no se encuentran disponibles.

El problema de la analgesia en pequeñas especies se hace más evidente cuando, aparte de la toxicidad gastrointestinal, se informa de efectos hepatotóxicos y nefrotóxicos inducidos por otros analgésicos. Tal es el caso de la hepatotoxicidad por acetaminofeno (24,25,28), la nefrotoxicidad por ibuprofeno (3 24,28,29), la mielotoxicidad por otros fármacos no esteroida les (3,7,16,17,23,24,25,28,32), amén de la úlcera gástrica -

y duodenal, así como la disminución de la agregación plaquetaria por el ácido acetilsalicílico entre otros (3,7,25,28,32). Aparentemente el daño celular en el estómago resulta de la inhibición de la fosforilación oxidativa, la disminución de la disponibilidad de ATP que a su vez provoca una disminución del transporte de la bomba sodio-potasio, la inflamación celular y finalmente la necrosis (5,8,23,24,26,30). Además la mucosa gastrointestinal sintetiza PgI_1 y PgE_2 que inhiben la secreción ácida del estómago y promueven la secreción de moco - citoprotector así como de bicarbonato (30). Localmente la liberación de prostaglandinas puede también mantener un flujo sanguíneo adecuado a la mucosa gastrointestinal y de esta manera mediar la regeneración del epitelio gástrico y su reparación (4,8,19,25,30). Existen numerosos reportes que describen las úlceras gástricas producidas por analgésicos no salicilatos entre los que destacan el naproxeno, la indometacina y en algunos artículos incluyen ya a el piroxicam (5,8,10,25,30). Vale la pena recalcar que las úlceras duodenales y gástricas se observan muy esporádicamente en perros y gatos (8,5,19,22,30). Aparentemente la ulceración ocurre principalmente por asociación a otras enfermedades. Por ejemplo, se ha observado ulceración péptica en asociación a mastocitosis maligna y enfermedades crónicas del hígado (19,25,30). Usualmente las úlceras pépticas causan signos como vómito, ematemesis, melena, pérdida de peso y dolor abdominal, la pérdida de peso constante puede producir anemia y perforación que son complicaciones

comunes. Esta perforación de lugar a una crisis abdominal de gran importancia caracterizada por colapso del animal, dolor abdominal, vómito ocasional y usualmente termina en muerte en unas cuantas horas (5,19,25,30).

Se puede considerar pues, que se requiere a menudo de un antiinflamatorio administrado de manera crónica para enfermedades de los huesos y las articulaciones pero no existe a la fecha un medicamento que reúna los requisitos necesarios para administrarse a largo plazo y ser inocuo en veterinaria. Thomas (30), concluye en su artículo que se requieren más ensayos clínicos para establecer la seguridad del uso de fármacos antiinflamatorios en animales, en particular del piroxicam. De tal manera es factible decir, que no se cuenta a la fecha con analgésicos que puedan mitigar el dolor sin efectos colaterales en perros y gatos.

A pesar de las evidentes contraindicaciones del uso de analgésicos no narcóticos o anti-inflamatorios no salicilatos-no esteroideos en veterinaria, se tienen dosis precisas de ellos para pequeñas especies. En el cuadro 2 se presenta una relación de los analgésicos utilizados con sus dosificaciones y sus efectos. (28).

Al parecer el panorama sobre los analgésicos en pequeñas especies no resulta muy alentador, existen muchos analgésicos que no han sido evaluados en lo absoluto. Tal es el caso de la dipirona que lleva en el mercado un tiempo considerable y

sin embargo, existen pocos informes acerca de la toxicidad que inducen (18,27).

En lo que respecta a nuevos analgésicos de uso potencial en medicina veterinaria y en particular en pequeñas especies destaca el piroxicam. Este es un compuesto que se ha descrito de baja toxicidad para el aparato gastrointestinal en seres humanos (15). Se ha mencionado en ellos, que el piroxicam a dosis de 20mg/paciente al día, puede inducir un efecto anti-inflamatorio y analgésico suficientemente eficaz con un mínimo efecto ulcerogénico en humanos. En perros el piroxicam* se ha utilizado en forma empírica para el tratamiento de procesos artríticos crónicos con resultados aparentemente favorables empleando dosificaciones proporcionales a las del ser humano (25). Sin embargo, esta observación no resulta suficiente como para poder recomendar o predecir el efecto de dosis crónicas de piroxicam en el aparato gastrointestinal de los perros, así como de sus funciones renal y hepática.

A pesar de que resulta relativamente fácil producir ulceraciones gástricas y gastroduodenales en perros mediante el uso crónico de analgésicos no salicilatos o salicilatos (25,30), también es relativamente fácil invertir los efectos de estos compuestos. Se ha dicho que la mayoría de las úlceras inducidas por fármacos cicatrizan cuando se suspende la administración de estos. Sin embargo, también se ha apoyado el uso de

* Comunicación personal del Dr. Hector Sumano Lopez.

medidas de soporte y profilaxis que incluyen el uso de anti-ácidos antagonistas de receptores H₂ como la cimetidina, la ranitidina y la famotidina y en algunos casos el uso de promotores del vaciamiento gástrico como la metoclopramida y la cisaprida (5, 25, 30).

Es evidente por lo expuesto anteriormente que no existen elementos suficientes como para poder recomendar o rechazar el uso de piroxicam en perros que necesitan medicación crónica y dada la necesidad de encontrar un analgésico no narcótico de fácil acceso en el mercado y de efectos tóxicos mínimos, se consideró de utilidad llevar a cabo estudios agudos del uso del piroxicam en perros.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 24 perros criollos machos y hembras con edades que fluctuaron entre 1.5 años a 5.5 años, con un peso que varió entre 14 Kg a 22 Kg, clínicamente sanos, fueron desparasitados con nitroscanate* a dosis de 5mg/Kg dosis única. Fueron alimentados con croquetas comerciales**.

Los perros se dividieron en tres grupos; al grupo "A" fue medicado con piroxicam*** a dosis de 0.3mg/Kg cada 24 hs por vía intramuscular durante 5 y 7 días constituyendo los subgrupos "A" 1 y "A" 2, respectivamente con 4 animales cada uno. Al término de los días en que fueron dosificados, los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico sin atropinización previa y sin el uso de ningún preanestésico. Posteriormente se les sometió a gastroromía y durante esta se buscaron úlceras o signos de irritación. Se les tomó una biopsia a aquellos que presentaron alguna alteración en la mucosa gástrica y se enviaron para estudio histopatológico en formol al 10% al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. El grupo "B", testigo positivo, se procedió de igual forma pero dosificando dipirona**** a dosis recomendada por el fabricante que -

* Lopatol. Lab. CIBA-GEIGY Mexicana, S.A. de C.V.

** Ladrina. Purina de México, S.A. de C.V.

*** Feldene. Lab. Pfizer.

**** Neomelubrina. Lab. Química Hoechst de México, S.A. de C.V.

es de 100mg/Kg cada 24 hs por vía intramuscular por animal. - El grupo "C", testigo negativo, se le administró diariamente a gua bidestilada manejandolos de la misma manera que los grupos anteriores.

Antes de la administración de los analgésicos se extrajo una - muestra de sangre para la evaluación de urea, creatinina, ala- nin-amino-transferasa (ALAT), gama-glutamyl-transpeptidasa -- (GGT), nitrogeno ureico (NU), bilirrubina directa (BD), bili-- rrubina indirecta (BI) y bilirrubina total (BT) como indicado- res de función hepática y renal. Solo se incluyeron en este -- trabajo los animales que mostraron niveles normales de funcio- namiento renal y hepático (1).

Antes de anestésiar a los animales se les tomó una segunda --- muestra prequirúrgica para cotejar con los valores normales de funcionamiento renal y hepático.

Estas pruebas fueron realizadas en el Laboratorio Clínico del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterina- ria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los datos histopatológicos fueron evaluados conforme infiltra- ción, gravedad de la úlcera, grado de recuperación y capa que- fue afectada; mientras que los datos referentes a los niveles- séricos de urea, creatinina, NU, ALAT, GGT, BD, BI y BT fueron comparadas con una prueba de "t de Student" para muestras pa-- readas (4).

RESULTADOS

En total se llevaron a cabo 48 dosificaciones con dipirona en 2 subgrupos y 48 dosificaciones de piroxicam en 2 subgrupos. El grupo testigo fue constituido de 48 dosificaciones con agua bidestilada en igual número de subgrupos.

Se procesaron 24 muestras sanguíneas de los tres grupos para obtención de los valores de alanin-amino-transferasa (ALAT), gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT), nitrógeno ureico (NU), creatinina, bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI) y bilirrubina total (BT) durante los días 5° y 7° de dosificación. El resumen de los datos obtenidos se presenta en los cuadros 3 al 8. En las figuras 2 a 5 se presentan como histogramas las medias y desviaciones estandar de cada uno de los valores. El análisis "t de Student" reveló que sólo existieron diferencias significativas cuando se comparan las variables de algunos grupos como se muestra en los cuadros 9 al 11, los cuales se resaltan en un recuadro.

El resumen de las observaciones histopatológicas para los diferentes grupos se resume en que no se detectaron alteraciones en las variables de infiltración, gravedad de la úlcera, grado de recuperación y capa que fué afectada. Sin embargo, en las imágenes macroscópicas se observó para el grupo tratado con dipirona una relación de 8 estómagos irritados en su totalidad - contra ningún estómago sin alteración. En el caso del piroxicam fué de 5 estómagos irritados contra 3 estómagos sin alteración macroscó-

pica. En el grupo testigo no se detectó irritación alguna. Las imágenes típicas de un estómago lesionado se presenta en la figura 6, mientras la imagen de un estómago no afectado se presenta en la figura 7.

Al analizar estadísticamente los valores significativamente alterados y comparando entre los grupos se observó que en el grupo de 5 días tratados con piroxicam, dipirona y agua bidestilada, el piroxicam presentó niveles más altos de BI que la dipirona, y el grupo tratado con agua bidestilada obtuvo valores más bajos de BD que la dipirona lo cual indica que la dipirona se ve aumentada. En el grupo de 7 días en los valores de creatinina la dipirona se observó aumentada con respecto a piroxicam; en BI el piroxicam fué mayor que la dipirona; en NU los valores de agua bidestilada fueron superiores a los valores del piroxicam; de igual modo se observó con respecto a la dipirona; en los valores de BD la dipirona fué mayor que el agua bidestilada y se observó la misma diferencia con respecto a BI pero en este caso el grupo tratado con agua bidestilada fué mayor. Comparando los grupos de 5 y 7 días la dipirona de 5 días fué superado por el grupo de piroxicam de 7 días en lo que respecta a BI; el grupo de agua bidestilada en urea fué superior al de piroxicam; en creatinina el grupo de dipirona de 7 días fué mayor que el grupo de dipirona de 5 días; la BD se observó aumentada en el grupo de dipirona por 7 días con respecto al grupo de agua bidestilada de 5 días; el grupo de dipirona de 5 días observó valores más al--

-tos que el grupo AB tratados por 7 días y el grupo tratado con AB por 7 días presentó valores más altos que el grupo de dipirona tratados por 5 días.

Es importante resaltar que los únicos valores que se observaron aumentados en promedio, como se puede observar en los cuadros 3 al 6, son los de BD.

DISCUSION.

Con la metodología utilizada, puede resultar evidente que hubiese sido deseable llevar a cabo endoscopias a los 24 sujetos experimentales. Este procedimiento se utiliza rutinariamente en seres humanos y visualiza la presencia de úlceras, entre otras cosas. Las indicaciones para llevar a cabo una en doscopia son multiples, pero en el caso particular de las úlceras, se lleva a cabo para identificar la magnitud de la lesión en el síndrome ácido-péptico (5,19,25). En este caso se presenta generalmente una sola úlcera y ocasionalmente dos, - que por cierto casi siempre se encuentran una enfrente de la otra(19,25). Cuando se diagnostica una gastritis ulcerativa - por analgésicos no narcóticos, las lesiones son múltiples, -- hay irritación generalizada del estómago y en ocasiones del - duodeno; por lo general, en la anamnesis, los signos y los -- síntomas son suficientes para realizar el diagnóstico (8,5,30) . En el caso de los perros, la incidencia del síndrome ácido- - péptico es baja (19) y cuando se presenta se asocia a multi- - ples patologías entre las que destacan la mastocitosis maligna, el adenoma pancreático, la cirrosis hepática y una severa necrosis hepática. A su vez, estas patologías concomitantes - provocan una pobre condición general del animal que se refle- ja evidentemente en el examen físico. En este sentido, se pue de inferir, con cierto grado de confiabilidad, que los anima- les utilizados en este ensayo no padecían del síndrome ácido-

péptico, además, las lesiones características de una gastritis ulcerativa por analgésicos no narcóticos difiere notablemente de las lesiones producidas por un síndrome ácido-péptico; esto es, las primeras incluyen a toda la pared gástrica y se presentan múltiples ulceraciones, tanto en el cuerpo como en la región fúndica y pilórica, mientras que en la segunda, la lesión es única y se presenta generalmente en la región fúndica o pilórica (19,25),

En apoyo adicional a la metodología utilizada se puede hacer mención que los animales utilizados como grupo testigo no presentaron irritación ni ulceración gástrica.

El análisis de los resultados revela que los cambios en las funciones renal y hepática son de poca relevancia y esto en sí representa un hallazgo de valor, dado que otros analgésicos sí producen daño en estos órganos, por ejemplo el acetaminofeno induce necrosis hepática (3,17,24,28,32), el ibuprofeno induce necrosis renal (3,24,26,28,29). En este estudio sólo se detectó un aumento en bilirrubina directa en los grupos tratados con piroxicam y dipirona con respecto al grupo testigo y a los valores normales utilizados en el Laboratorio Clínico del Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México y en la literatura especializada (1). En todo caso, esta alteración de los niveles de bilirrubina directa pudiera tomarse como un indicio de que a los 5 y 7 días se manifiesta el inicio de daño hepático probablemente a nivel de siste-

tema de colección biliar (1). No obstante, se puede decir con un 99.5% de intervalo de confianza que el daño no es significativo, solo en 12 animales la diferencia alcanzó niveles estadísticamente significativos. De cualquier manera, es evidente por este único dato, que estos analgésicos no deberán administrarse por más de 5 ó 7 días, sobre todo en el caso de la dipirona donde las alteraciones fueron más notables que con las dosificaciones del piroxicam. Existen otras diferencias detectadas entre los grupos dosificados por 5 días y los grupos dosificados por 7 días pero su relevancia clínica es relativa dado que todos los valores se encontraron dentro de los límites reconocidos como normales para esta especie con respecto a lo referido en la literatura especializada (1), o en las cifras conoídas como normales por la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia*.

En contraste con la relativa inocuidad del piroxicam y la dipirona para las funciones hepática y renal, los hallazgos macroscópicos demuestran que si existe un efecto irritativo evidente de ambos fármacos para la mucosa gástrica y que dicho efecto se manifiesta a los 5 días y con más claridad en el grupo que recibió dipirona. Estas diferencias se hacen evidentes en las figuras 6 de dipirona y 7 de piroxicam en donde se aprecian el aumento de volumen de la mucosa y la congestión característica de una gastritis irritativa inducida por analgésicos no narcóticos. Histopatológicamente no se presenta ninguna alteración gástrica.

* Valores de ref. de lab. clínico de la F.M.V. y Z. U.N.A.M.

Con los resultados obtenidos en este ensayo es posible concluir que existe un efecto irritativo de ambos analgésicos y que sí se requiere de una dosificación crónica de uno de ellos, el piroxicam resulta una mejor opción, tomando en cuenta que no se deberá administrar el fármaco por más de 7-días y que posterior a este intervalo se deberá apoyar la regeneración del epitelio gástrico mediante el uso de antagonistas de los receptores H2 (cimetidina, famotidina y ranitidina) y quizá con el uso de geles de aluminio y promotores del vaciamiento gástrico como la metoclopramida o la cisaprida (25).

Este ensayo abre nuevas perspectivas en la investigación sobre el uso de analgésicos no narcóticos en perros, dado que se requieren estudios adicionales para demostrar si las lesiones que pudieran producir estos fármacos a nivel hepático y renal son reversibles y por otro lado sería de gran utilidad investigar si la administración profiláctica de bloqueadores de receptores H2, el uso de geles de aluminio y los promotores del vaciamiento gástrico pueden disminuir el daño a la mucosa gástrica y prolongar la administración de estos analgésicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Benjamin, M.M.: Manual de Patología Clínica en Veterinaria. 3a. ed. Ed. Limusa. México, 1988.
- 2.- Clarke, K.W. and England, G.C.W.: Medetomidine, a new - sedative analgesic for use in dog and reversal with atipamezole. J. Small Anim. Pract. 30: 343-348 (1989).
- 3.- Colon, P.D. : Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. J. Small Anim. Pract. 18:1115-1129 (1985).
- 4.- Daniel, W.W.: Bioestadística: Bases para el análisis de las Ciencias de la Salud. 1a. ed. Ed. Limusa. México 1977.
- 5.- Cosenza, S.F.: Drug-induced Gastroduodenal Ulceration - in Dogs. J. Small Anim. Pract. 16: 923-925 (1984).
- 6.- Dayson, D.M.: Update and butorphanol tartrate; Use in - Small Animals. Canvet J. 31: 120-121 (1990).
- 7.- Dean, S.P.; Use of naproxen. Vet. Rec. 7: 479 (1985).
- 8.- Dachler, M.H.: Transmural pyloric perforation associated with naproxen administration in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc. 189: 694-695 (1986).
- 9.- Fuentes, H.V.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. - 1a. ed. Ed. Interamericana: México, 1985.
- 10.- Gilmour, M.A.: Naproxen-induced toxicosis in a dog. --- J. Am. Vet. Med. Assoc. 191: 1431-1432 (1987).
- 11.- Goodman, G.A.; Goodman, L.S.; Rall, W.F.: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7a. ed. Ed. Panamericana. Buenos Aires Argentina, 1989.

- 12.- Hatch, R.C.; Wilson, R.C.: Who valuable is this mix of -- diazepam, xilacine and atropine for immobilizing dog? -- Vet. Med. 4: 265-269 (1985).
- 13.- Jones, L.M.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 1a. ed. Ed. Unión Tipográfica Editorial. México, 1982.
- 14.- Kaltum, W. and Waterman, A.E.: The renal excretion of -- pethidine administered postoperatively to male dogs. Br. Vet. J. 13: 243-248 (1990).
- 15.- Katzung, B.C.: Farmacología Básica. 4a. ed. Ed. El Manual Moderno, S.A. México, 1991.
- 16.- Lloyd, E.D.: Clinical Pharmacology of salicylates. J. Am. Vet. Assoc. 176: 65-66 (1980).
- 17.- Mburu, D.N.: Effects of paracetamol and acetylsalicylic acid on the post-operative course after experimental orthopedic surgery in dogs. J. Pharmacol Therap. 11: 163-171 (1988).
- 18.- Montalvo de los Santos, H.E.: Estudio recapitulativo del uso de la dipirona en animales domésticos. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, 1984.
- 19.- Murray, P.D.: Peptic ulceration in the dog: A clinic-pharmacological study. Vet. Med. 17: 744-751 (1987).
- 20.- Short, C.E.; Tyner, C.L.; Matthews, N. and McMorphy, R.: Preanesthetic and postoperative pain relief in dog: Comparing analgesics. Vet. Med. 17: 744-751 (1987).
- 21.- Smith, R.E.: Naproxen toxicosis in a dog. J. Am. Vet. Med.

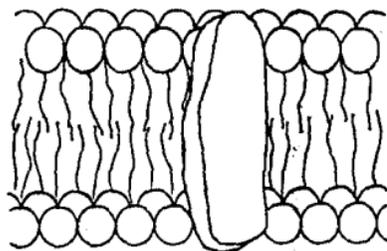
- Assoc. 179: 805-806 (1981).
- 22.- Smith, R.E.: Naproxen toxicosis. J.Am.Vet.Med.Assoc. 10: 107 (1981).
- 23.- Stanley, R.I.; Papich, M.G.: Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in companion animal practice part I: The inflammatory response and mechanism of action. Can-Pract. 15: 29-33 (1990) (Fig. 1 Cuadro de la membrana).
- 24.- Stanley, R.I.; Papich, M.G.: Clinical uses nonsteroidal anti-inflammatory drugs in companion animal practice --- part II: Drugs therapeutic uses and adverses effects. Can. Pract. 15: 27-33 (1990). (Nota clasific. de analg. cuadro- 1 y dosis).
- 25.- Stanon, M.E. Bright, R.M.: Gastroduodenal ulceration in dogs. J. Vet. Med. 3 238-244 (1989).
- 26.- Stephenson, R. Ibuprofen toxicity. Vet. Rec. 13
- 27.- Sumano, L.H. y Ocampo, C.L.: Farmacología Veterinaria. - Ed. McGraw Hill de México S.A. de C.V. México, 1987.
- 28.- Taylor, P.: Analgesia in the dog and cat. J.Anim. Pract. 1: 5-7 (1985).
- 29.- Tempowski, J.H.: Ibuprofen poisoning in dogs. Vet. Rec. 11: 513 (1989).
- 30.- Thomas, N.W.: piroxicam-Associated gastritic ulceration in a dog. Vet. Prac. 9: 1004-1006 (1987).
- 31.- Vainio, O.T.; Vänä-Vahe & Palmv, L.: Sedative and analgesic effects of medetomidine in dogs. J.Vet. Pharmacol. -

Therap. 12: 225-231 (1989).

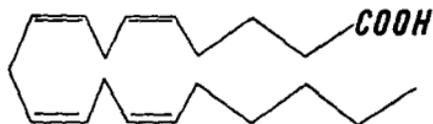
- 32.- William, J.T.: Selecting the right analgesics: Indica --
tions and dosage requeriments. Vet. Med.1:692-697 (1987).

-22-
MEMBRANA FOSFOLIPIDICA

FIGURA: 1



ACIDO ARAQUIDONICO



PROSTAGLANDINAS



ACIDO PEROXIHDRICO Y
LEUCOTRIENOS

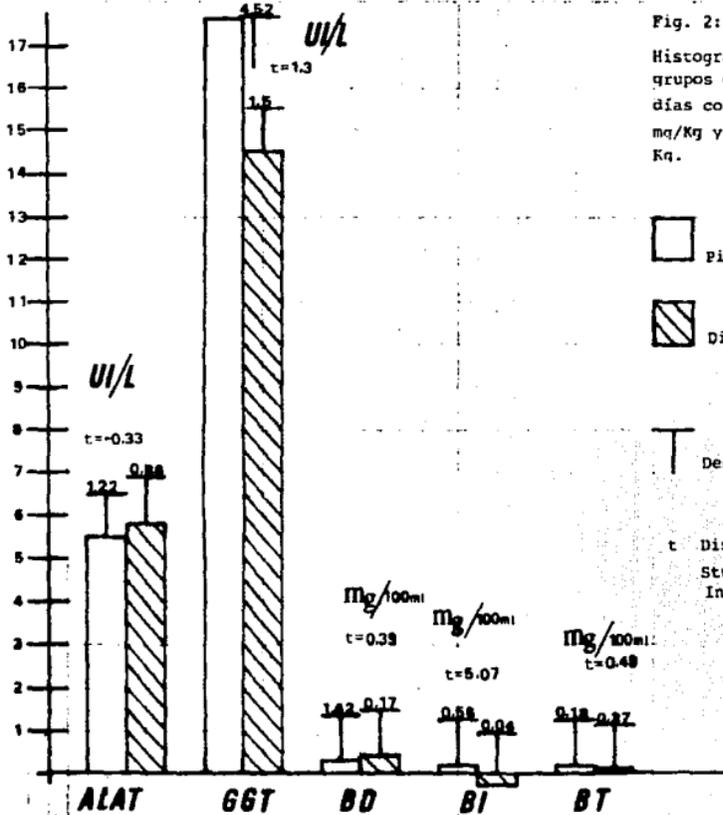


Fig. 2: Pruebas de función hepática.

Histograma de los resultados de los grupos de perros tratados durante 5 días con piroxicam a dosis de 0.3 mg/Kg y dipirona a dosis de 100 mg/Kg.

□ Piroxicam
▨ Dipirona

T Desviación estándar

t Distribución "t" 0 "t de Students"
Intervalo de confianza 99.5%

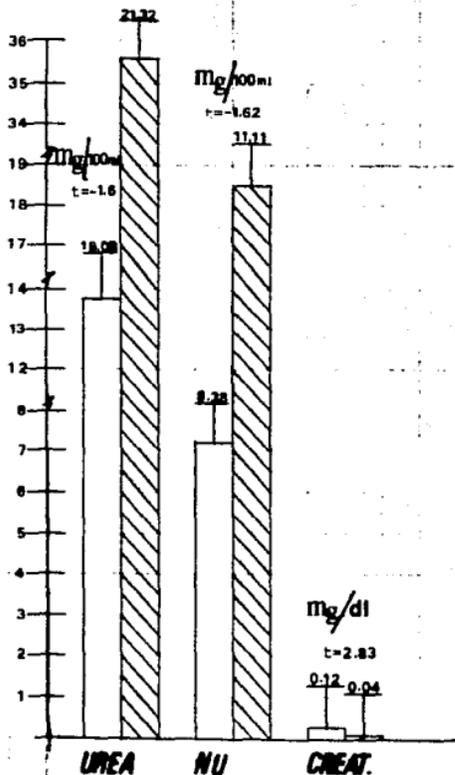


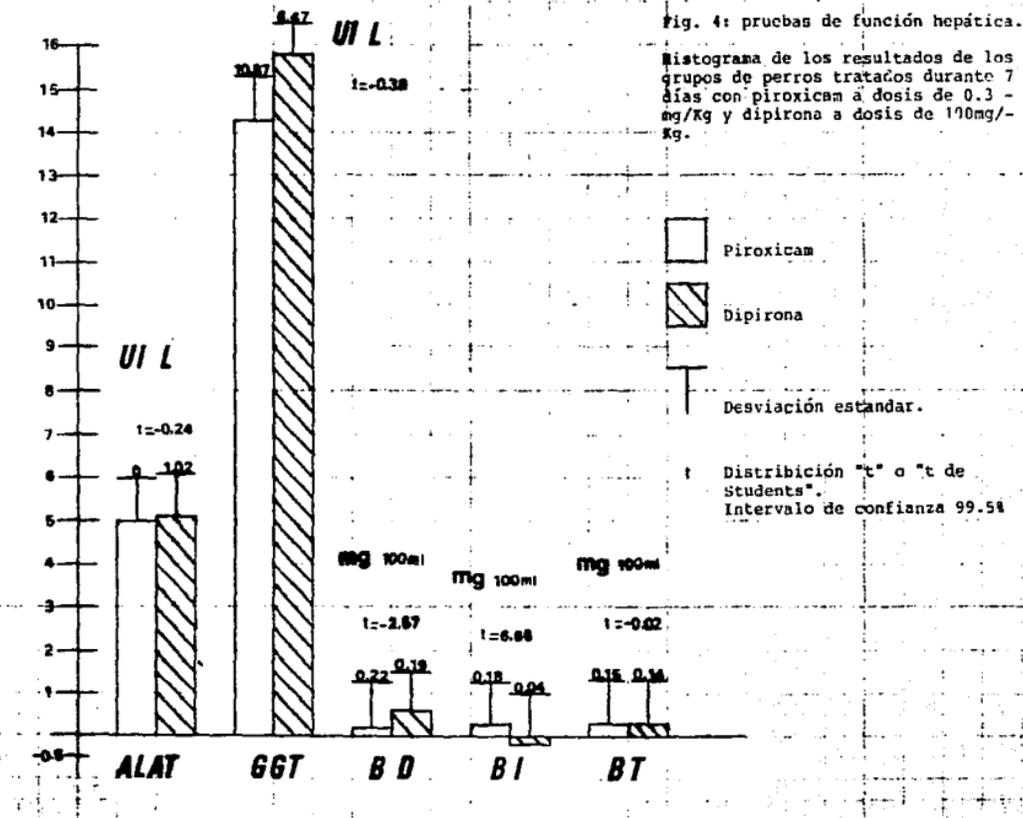
Fig. 3: Pruebas de función renal.

Histograma de los resultados de los grupos de perros tratados durante 5 días con piroxicam a dosis de 0.3 mg/Kg y dipirona a dosis de 100 mg/Kg..



T Desviación estándar.

t Distribución "t" o "t de Students"
Intervalo de confianza 99.51



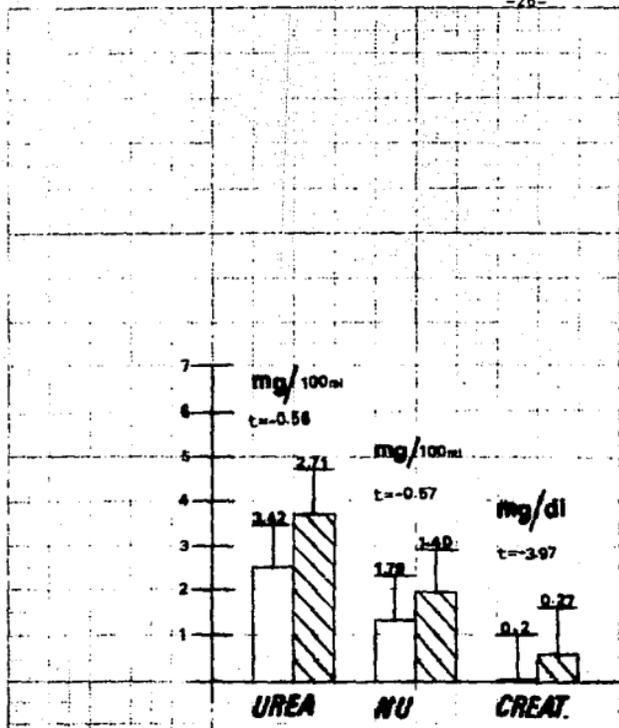


Fig. 5: Pruebas de función renal.

Histograma de los resultados de los grupos de perros tratados durante 7 días con piroxicam a dosis de 0.3 mg/Kg y dipirona a dosis de 100 mg/Kg.

□ Piroxicam
▨ Dipirona

┆ Deviación estandar.

t "Distribución "t" o "t de Students"
Intervalo de confianza 99.5%





MUCOSA GASTRICA NORMAL (GRUPO CONTROL)



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANALGESICOS ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES

ACIDO ENOLICO

PIRAZOLONA

FENILBUTAZONA

OXIPENTAMUTAZONA

DIPIRONA

ISOPIRINA

AZAPROPAZONA

ACIDO CARBOXILICO

BENZOTIAZINAS

PIROXICAM

SALICILATOS

ASPIRINA

SALICILATO SODICO

DIFLUNISAL

ACIDO PROPIONICO

NAPROXENO

IBUPROFENO

BENOXAPROFENO

ACIDO ANTRANLICO

ACIDO MECLOFENAMICO

ACIDO MEFENAMICO

ACIDO AMINONICOTINICO

FLUNIXIN

CLONIXIN

QUINOLINA

CINCOPENO

INDOLINA

INDOMETACINA

DOSIFICACION DE LOS PRINCIPALES ANALGESICOS
EN PERROS Y GATOS

| NOMBRE | ESPECIE | DOSIS | INTERVALO | EFECTO | OBSERVACIONES |
|--------------------|---------|------------------|-----------------|---------------------------|-----------------------------|
| ASPIRINA | PERRO | 10-25mg/Kg | 8-12 hs | ANTI-INFLAM. Y ANALGESICO | |
| | GATO | 10-25mg/Kg | 24-48 hs | ANTI-INFLAM. Y ANALGESICO | |
| FENILBUTAZONA | PERRO | 15-22mg/Kg | 8-12 hs | ANTI-INFLAM. Y ANALGESICO | NO EXCEDER 0.8mg AL DIA. |
| | GATO | NO SE RECOMIENDA | | | |
| NAPROXENO | PERRO | 5mg/Kg | INICIAL DESPUES | ANTI-INFLAM. Y ANALGESICO | |
| | | 2mg/Kg | CADA 24 hs | | |
| | GATO | NO SE RECOMIENDA | | | |
| PIROXICAM | PERRO | 0.3mg/Kg | CADA 24 hs | ANTI-INFLAM. Y ANALGESICO | |
| | GATO | NO SE RECOMIENDA | | | |
| FLUNIXIN MEGLUMINE | PERRO | 1.1mg/Kg | C/24 hs | ANTI-INFLAM. Y ANALGESICO | SOLO POR 3 DIAS |
| | GATO | NO SE RECOMIENDA | | | |

RESULTADO DE LOS VALORES HEPATICOS Y RENALES
 DEL GRUPO A1 TRATADO CON PIROXICAM A DOSIS
 DE 0.3 mg/Kg DURANTE 5 DIAS

| No. ANIMAL | ALAT 10-50 UI/L | GGT 13-27 UI/L | UREA 20-40 mg/100ml | N.U. 9.3-18.6 mg/100ml | CREAT. 1-1.7 mg/dl | B.D. 0-0.14 mg/100ml | B.I. 0-0.9 mg/100ml | B.T. 0.07-1 mg/100ml | MACROS- COPICO | HISTOPA- TOLOGIA |
|---------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------|---------------------|
| 1 | 6.5 | 15.7 | 5.29 | 2.75 | 0.45 | 0.14 | -0.33 | 0.47 | IRRITADO | SIN LESION |
| 2 | 4 | 13.5 | 37.94 | 19.77 | 0.18 | 0.28 | 0.12 | 0.15 | - | - |
| 3 | 5 | 17.2 | 5.58 | 2.91 | 0.18 | 0.14 | 0.01 | 0.15 | - | - |
| 4 | 6.5 | 24.0 | 6.47 | 3.37 | 0.27 | 0.70 | 0.64 | 0.05 | - | - |
| \bar{X} | 5.5 | 17.6 | 13.82 | 7.2 | 0.27 | 0.31 | 0.45 | 0.21 | | |

RESULTADO DE LOS VALORES HEPATICOS Y RENALES
 DEL GRUPO B1 TRATADO, CON DIPIRONA A DOSIS
 DE 100 mg/Kg DURANTE 5 DIAS

| No. ANIMAL | ALAT 10-50 UI/L | GGT 13-27 UI/L | UREA 20-40 mg/100ml | N.U. 9.3-18.6 mg/100ml | CREAT. 1-1.7 mg/dl | B.D. 0-0.14 mg/100ml | B.I. 0-0.9 mg/100ml | B.T. 0.07-1 mg/100ml | MACROS- COPICO | HISTOPA- TOLOGIA |
|---------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------|---------------------|
| 1 | 6.5 | 14.4 | 5.88 | 3.06 | 0.16 | 0.56 | -0.29 | 0.26 | - | - |
| 2 | 5 | 13.6 | 47.35 | 24.67 | 0.08 | 0.28 | -0.22 | 0.05 | - | - |
| 3 | 6.5 | 16.7 | 35 | 18.24 | 0.08 | 0.56 | -0.29 | 0.26 | IRRITADO | SIN LESION |
| 4 | 5 | 13.3 | 54.11 | 28.20 | 0.08 | 0.28 | -0.22 | 0.05 | - | - |
| \bar{x} | 5.75 | 14.5 | 35.58 | 18.50 | 0.1 | 0.42 | -0.26 | 0.15 | | |

RESULTADO DE LOS VALORES HEPATICOS Y RENALES
 DEL GRUPO A2 TRATADO CON PIROXICAM
 A DOSIS DE 0.3 mg/Kg DURANTE 7 DIAS

CUADRO 5

| No. ANIMAL | ALAT 10-50 U/L | GGT 13-27 U/L | UREA 20-40 mg/100ml | N.U. 9.3-18.6 mg/100ml | CREAT. 1-1.7 mg/dl | B.D. 0-0.14 mg/100ml | B.I. 0-0.9 mg/100ml | B.T 0.07-1 mg/100ml | MACROS- COPICO | HISTOPA- TOLOGIA |
|---------------|----------------------|---------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------|
| 1 | 5 | 13.3 | 0.88 | 0.45 | 0.25 | 0 | 0.47 | 0.47 | - | - |
| 2 | 5 | 2.9 | 1.17 | 0.61 | 0. | 0.28 | 0.15 | 0.12 | - | - |
| 3 | 5 | 2.8 | 7.6 | 3.98 | 0.25 | 0.14 | 0.12 | 0.26 | - | - |
| 4 | 5 | 12.1 | 0.29 | 0.15 | 0 | 0.28 | 0.43 | 0.15 | IRRITADO | SIN LESION |
| \bar{x} | 5 | 14.3 | 2.49 | 1.29 | 0 | 0.17 | 0.29 | 0.25 | | |

RESULTADO DE LOS VALORES HEPATICOS Y RENALES
 DEL GRUPO B2 TRATADO CON DIPIRONA A DOSIS
 DE 100 mg/Kg DURANTE 7 DIAS

| No. ANIMAL | ALAT 10-50 UI/L | GGT 13-27 UI/L | UREA 20-40 mg/100ml | N.U. 9.3-18.6 mg/100ml | CREAT. 1-1.7 mg/dl | B.D. 0-0.14 mg/100ml | B.I. 0-0.9 mg/100ml | B.T. 0.07-1 mg/100ml | MACROSCOPICO | HISTOPATOLOGIA |
|---------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------|----------------|
| 1 | 5 | 12.5 | 2.3 | 1.22 | 0.66 | 0.46 | -0.27 | 0.18 | - | - |
| 2 | 6.5 | 12.2 | 0.88 | 0.45 | 1.0 | 0.42 | -0.26 | 0.15 | - | - |
| 3 | 5 | 25.4 | 7.05 | 3.67 | 0.66 | 0.49 | -0.28 | 0.21 | - | - |
| 4 | 4 | 13.4 | 4.7 | 2.45 | 0.33 | 0.84 | -0.36 | 0.47 | IRRITADO | SIN LESION |
| \bar{X} | 5.12 | 15.8 | 3.73 | 1.95 | 0.66 | 0.55 | -0.29 | 0.25 | | |

RESULTADO DE LOS VALORES HEPATICOS Y RENALES
 DEL GRUPO C1 TRATADO CON AGUA BIDEFILADA
 A DOSIS DE 2 ml/ANIMAL DURANTE 5 DIAS

| No. ANIMAL | ALAT 10-50 UI/L | GGT 13-27 UI/L | UREA 20-40 mg/100ml | N.U. 9.3-18.6 mg/100ml | CREAT. 1-1.7 mg/dl | B.D. 0-0.14 mg/100ml | B.I. 0-0.9 mg/100ml | B.T. 0.07-1 mg/100ml | MACROSCOPICO | HISTOPATOLOGIA |
|---------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|--------------|----------------|
| 1 | 4 | 13.5 | 28 | 10.3 | 0.016 | 0.10 | 0.13 | 0.03 | - | - |
| 2 | 5 | 16 | 19 | 3.19 | 0.18 | 0.07 | 0.72 | 0.09 | - | - |
| 3 | 5.5 | 13 | 12.9 | 5.80 | 0.31 | 0.04 | 0.14 | 0.13 | - | - |
| 4 | 6.5 | 16.5 | 22.9 | 9.4 | 1.0 | 0.09 | 0.43 | 0.15 | - | - |
| \bar{x} | 5.2 | 14.7 | 20.7 | 7.17 | 0.41 | 0.07 | 0.36 | 0.10 | | |

CUADRO 8

RESULTADO DE LOS VALORES HEPATICOS Y RENALES
 DEL GRUPO C2 TRATADOS CON AGUA BIDESTILADA
 A DOSIS DE 2 ml/ANIMAL DURANTE 7 DIAS

| No. ANIMAL | ALAT 10-50 UI/L | GGT 13-27 UI/L | UREA 20-40 mg/100ml | N.U. 9.3-18.6 mg/100ml | CREAT. 1-1.7 mg/dl | B.D. 0-0.14 mg/100ml | B.I. 0-0.9 mg/100ml | B.T. 0.07-1 mg/100ml | MACROS- COPICO | HISTOPA TOLOGIA |
|---------------|-----------------------|----------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------|
| 1 | 6.5 | 11.7 | 22 | 6.79 | 0.34 | 0.09 | 0.12 | 0.07 | - | - |
| 2 | 5.5 | 13.3 | 7.2 | 9.2 | 0.21 | 0.07 | 0.75 | 0.31 | - | - |
| 3 | 6 | 13.9 | 28.3 | 11.2 | 0.29 | 0.03 | 0.27 | 0.48 | - | - |
| 4 | 5 | 12.1 | 30.0 | 13.0 | 0.04 | 0.08 | 0.22 | 0.85 | - | - |
| \bar{x} | 5.7 | 12.7 | 22. | 10.07 | 0.22 | 0.06 | 0.34 | 0.42 | | |

GRUPO

Cuadro 9

| | A 1 | | | | B 1 | | | | C 1 | | | | | |
|----|----------|-------|------|----------|-----|----|----|-------|-----|------|----------|----|----|----------------------|
| | ALAT | GGT | UREA | NU CREAT | BD | BI | BT | ALAT | GGT | UREA | NU CREAT | BD | BI | BT |
| A2 | ALAT | 0.81 | | | | | | -1.73 | | | | | | -0.37 |
| | GGT | -1.06 | | | | | | -0.08 | | | | | | -0.08 |
| | UREA | -1.37 | | | | | | -3.06 | | | | | | -5.65 ^{AB1} |
| | NU CREAT | -1.40 | | | | | | -3.07 | | | | | | -2.2 |
| | BD | | | | | | | | | | | | | -1.8 |
| | BI | | | | | | | | | | | | | -0.9 |
| B2 | ALAT | | | | | | | | | | | | | |
| | GGT | | | | | | | | | | | | | |
| | UREA | | | | | | | | | | | | | |
| | NU CREAT | | | | | | | | | | | | | |
| | BD | | | | | | | | | | | | | |
| | BI | | | | | | | | | | | | | |
| C2 | ALAT | | | | | | | | | | | | | |
| | GGT | | | | | | | | | | | | | |
| | UREA | | | | | | | | | | | | | |
| | NU CREAT | | | | | | | | | | | | | |
| | BD | | | | | | | | | | | | | |
| | BI | | | | | | | | | | | | | |
| BT | | | | | | | | | | | | | | |

Cuadro comparativo de los resultados de la prueba

T. de Student para muestras pareadas

nivel de confianza 99.9%

P. piroxicam

D. dipirone

AB aquez bideshiada

GRUPO

B 1

C 1

| | ALAT | GGT | UREA | NU | CREAT | BD | BI | BT | | ALAT | GGT | UREA | NU | CREAT | BD | BI | BT |
|-----|-------|-------|------|-------|-------|------|------|-------|------|-------|-------|-------|--------|-------|---------|-------|-------|
| A 1 | ALAT | -0.33 | | | | | | | | 0.31 | | | | | | | |
| | GGT | | 1.30 | | | | | | | | -1.17 | | | | | | |
| | UREA | | | -1.62 | | | | | | | | 0.79 | | | | | |
| | NU | | | | -1.62 | | | | | | | | -0.005 | | | | |
| | CREAT | | | | | 2.83 | | | | | | | | 0.68 | | | |
| | BD | | | | | | 0.29 | | | | | | | | -0.33 | | |
| | BI | | | | | | | 0.679 | | | | | | | | -0.28 | |
| | BT | | | | | | | | 0.49 | | | | | | | | -1.16 |
| B 1 | ALAT | | | | | | | | | -0.73 | | | | | | | |
| | GGT | | | | | | | | | | 0.21 | | | | | | |
| | UREA | | | | | | | | | | | -1.36 | | | | | |
| | NU | | | | | | | | | | | | -1.96 | | | | |
| | CREAT | | | | | | | | | | | | | 1.56 | | | |
| | BD | | | | | | | | | | | | | | -3.8901 | | |
| | BI | | | | | | | | | | | | | | | -3.14 | |
| | BT | | | | | | | | | | | | | | | | -0.87 |

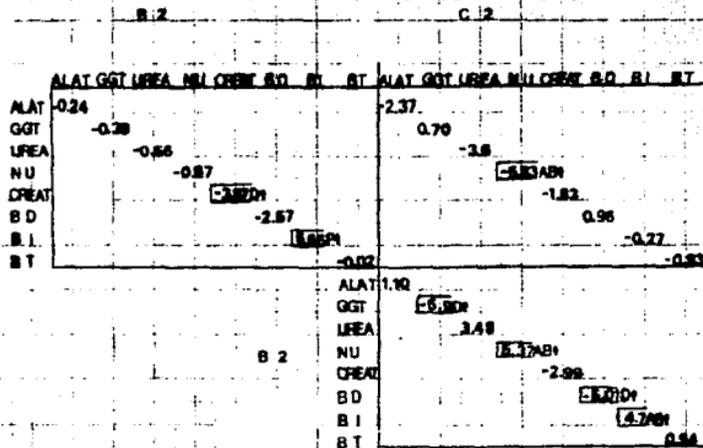
P Piroxicam

D dipirone

Cuadro comparativo de los resultados de la prueba
"t" de Student para muestras pareadas

Intervalo de confianza 99.5%

GRUPO



P piraxicas
 D disírona
 AB agua bidestilada

Intervalo de confianza 98.5 %

Cuadro comparativo de los resultados de la prueba
 t de Student para muestras pareadas