

92
dy



**EVALUACION DEL ACIDO TOLFENAMICO
EN LA PREVENCION DE LOS PROCESOS
INFLAMATORIOS EN PERROS.**

**TESIS PRESENTADA ANTE LA
DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES DE LA
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA
DE LA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
POR:**

ADRIAN NORIEGA SIOLER

**ASESORES: MVZ DAVID PAEZ ESQUILIANO
MVZ LUIS MANUEL BARCENAS RESENDIZ
MVZ MSc. LUIS OCAMPO CAMBEROS
MVZ ANA AURO DE OCAMPO**



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F. 1996.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

DEDICATORIAS

Con toda mi dedicación al principal guía y objeto de mi vida, a ese ser que está por encima de todo, que me ha brindado todo su amor, fe y esperanza, gracias señor DIOS.

A mis queridos padres BERTHA y CHUCHO, que me dieron la vida, en todo momento me brindaron su apoyo y cariño incondicional, me inculcaron los buenos principios, los nobles ideales y las sanas costumbres, con todo mi corazón.

A mis hermanos ALEJANDRO, EDGAR y ARTURO, inspiración de nobleza y humildad, determinación y buena actitud, sencillez y respeto, con todo mi cariño.

A ti querida JUDITH, por tu paciencia, dedicación y amor en todos estos años maravillosos, a ti por formar mi pasado y construir mi futuro, con todo mi amor.

A mis tíos, primos y amigos, por sus consejos y ánimos para ver realizadas todas mis metas, con especial dedicación a ustedes NABO y PACO.

AGRADECIMIENTOS

Con todo mi agradecimiento a mis asesores, por su total apoyo y dedicación, para la realización de este trabajo.

A mi jurado, por su atinada y oportuna participación, para hacer de este un correcto trabajo.

Con profundo agradecimiento a la FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA, mi Alma Mater, instructora y formadora de mi educación profesional.

CONTENIDO

| | PAGINA |
|-------------------------|--------|
| RESUMEN..... | 1 |
| INTRODUCCION..... | 3 |
| HIPOTESIS..... | 16 |
| OBJETIVO..... | 16 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 17 |
| RESULTADOS..... | 18 |
| DISCUSION..... | 20 |
| CONCLUSION..... | 22 |
| CUADROS..... | 23 |
| FIGURAS..... | 36 |
| LITERATURA CITADA..... | 41 |

RESUMEN

Noriega Sigler Adrián. Evaluación del ácido tolfenámico en la prevención de los procesos inflamatorios en perros. (Bajo la dirección del MVZ. David Paez Esquiliano, MVZ. Luis Manuel Barcenás Resendiz, MVZ. MSc. Luis Ocampo Camberos, MVZ. Ana Auro de Ocampo).

Se valoró el efecto del ácido tolfenámico, como anti-inflamatorio no esteroide, primero se midió el espesor de la piel con un vernier y después se indujo en forma experimental un proceso inflamatorio, por la aplicación de ácido láctico al 5% a una dosis única de 1ml. para cada uno de los 20 perros en forma subcutánea, inmediatamente se procedió a aplicar ácido tolfenámico a solo 10 perros, quedando los otros 10 perros como testigos, entonces se midió el espesor de la piel cada 24 horas durante 4 días. Los resultados se valoraron a través de un análisis estadístico paramétrico por medio de una T de Student para el grupo tratado con el ácido tolfenámico, encontrándose una respuesta estadísticamente significativa a favor del ácido tolfenámico.

Para el grupo no tratado se utilizó el análisis estadístico de Kruskal Wallis y Mann Whitney U., se encontró un aumento estadísticamente significativo de la inflamación hasta las 96 horas después de la aplicación del ácido láctico. Por último se contrastaron los valores del grupo tratado contra el grupo no tratado con el modelo estadístico T. de Student y Mann-Whitney U., encontrándose notables diferencias anti-inflamatorias estadísticamente significativas a favor del ácido tolfenámico en la prevención del proceso inflamatorio. No se presentaron diarreas ni anorexia en los perros tratados con el ácido tolfenámico.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES HISTORICOS DE LA INFLAMACION

La primera referencia proviene del autor romano Cornelio Celso, quien describe los primeros síntomas cardinales de la inflamación: rubor, tumor, calor, dolor. (1).

Galeno añade un signo más, el de trastorno funcional (functio laesa). En 1973 el cirujano John Hunter especifica que la inflamación no es una enfermedad sino un mecanismo de defensa del organismo generalmente favorable a éste y común en diversos padecimientos. (5).

Julius Cohnheim señala como un hecho fundamental los cambios que sufre el lecho vascular, atribuyendo la microcirculación en vénulas y capilares y después la vasodilatación. Grant y Lewis demostraron los signos visibles en la superficie dañada del tejido, con la dilatación arteriolar (vasodilatación) y formación del edema por una inyección intradérmica de histamina, encontrando en este exudado inflamatorio a los mediadores químicos. Millough y colaboradores propusieron la liberación temporal de mediadores químicos como aminas simples, entre ellas la histamina, seguido de bradicininas y de prostaglandinas. (1).

Por último Sir Thomas Lewis, basándose en experimentos en la piel, establece el concepto de que las sustancias químicas liberadas localmente tras la agresión, son los que influyen en los cambios vasculares de la inflamación. (5).

Importancia del proceso inflamatorio:

Los organismos no podrían sobrevivir largo tiempo en el medio a veces hostil sin las reacciones protectoras de la inflamación que confieren la reparación; los individuos deben a la inflamación su capacidad para reparar las lesiones y curarlas, esto es; sin la inflamación las infecciones no serían controladas ni se curarían las heridas y los organismos tendrían lesiones permanentes.

DEFINICIONES.

La inflamación es un proceso complejo con fenómenos generales debidas a la reacción del organismo contra agentes irritantes, infectantes o traumáticos, y se caracteriza por los síntomas cardinales: rubor, tumor, calor, dolor, y limitación funcional.(2).

Paredi define que la inflamación se debe a la introducción de un agente agresor en el organismo, que induce a perturbaciones tisulares y que a la vez hay modificaciones vasculares, celulares e intracelulares. (13).

La inflamación es la alteración patológica en una parte cualquiera del organismo, caracterizada por trastornos de la circulación de la sangre y, frecuentemente; por aumento de calor, enrojecimiento, hinchazón y dolor.(7).

ETIOLOGIA.

Los factores que desencadenan el proceso inflamatorio tienen un origen físico, químico y por organismos vivos (5):

Físicos: se pueden señalar agresiones mecánicas como traumatismos, electricidad, temperatura (frío o calor).

Químicos: hipersensibilidades, ácidos.

Organismos vivos: son los más importantes por el número de procesos que desarrollan en los animales domésticos, entre ellos se incluyen parásitos, hongos, virus y bacterias.

La extensión causada por el proceso inflamatorio puede ser focal cuando el área alterada ocupa aproximadamente uno o dos centímetros y el tejido circundante no está afectado, multifocal cuando están interesadas varias áreas y al tejido entre ellas no está dañado, extensiva implica un área relativamente grande dañada sin existir un límite preciso entre el tejido dañado y el normal, por último la distribución difusa cuando la mayoría de un órgano está inflamado. (5).

La inflamación puede manifestarse en cualquier tejido u órgano en dos formas: (3)

I) Inflamación aguda: Cuando se presenta la reacción inicial del organismo, su duración es relativamente corta, desde unos minutos, horas o hasta unos días.

II) Inflamación crónica: El agente agresor actúa durante largo tiempo por varios días, meses o años. Por lo general este tipo de inflamación es una secuela de la aguda, la inflamación crónica tiene periodos de exacerbación, en donde nuevamente los signos se presentan con mayor intensidad.

FISIOPATOLOGIA DEL PROCESO INFLAMATORIO.

Hay una vasoconstricción pasajera.

Los factores que producen la inflamación provocan simultáneamente daño celular y estimulación de los nervios perivasculares, lo que induce a una vasoconstricción rápida y pasajera de escasos segundos, (4,5,17).

Cambios en el flujo y calibre vascular.

Después de la vasoconstricción, se presenta rápidamente una vasodilatación local. En la zona todos los capilares se dilatan, al igual que las vénulas y arteriolas, hay descenso de la presión plasmática, teniendo como consecuencia un retardo en la velocidad sanguínea dando lugar a una acumulación de sangre en el sitio de la inflamación causando la hiperemia, esto contribuye a que aparezcan los mencionados signos de calor, rubor y dolor, debido a la estimulación de receptores locales del dolor, el aumento de calibre vascular esta regulado por la histamina temprana y tardía, ambas secretadas por células cebadas y basófilos, además la circulación sanguínea en la zona lesionada disminuye su velocidad, produciendo una éstasis sanguínea e incrementando la permeabilidad vascular.(5,17).

Cambios de la permeabilidad vascular.

La vasodilatación ocasiona un aumento de la viscosidad y de la presión hidrostática vascular, lo que conlleva a una éstasis sanguínea y una hiperemia, durante el proceso la permeabilidad de las paredes capilares aumenta notablemente, por lo que grandes moléculas de proteínas son capaces de atravesar esta pared sin dificultad acumulándose en los espacios intersticiales dando origen al edema, esas proteínas son la albúmina, globulina y el fibrinógeno, (4,5,17).

Cambios en la población celular en el sitio de la inflamación. (marginación, pavimentación, emigración, quimiotáxis y fagocitosis).

Las células sanguíneas circulan por el centro en un flujo normal, sin embargo: se presenta la marginación debido a la disminución en la velocidad de la circulación de la sangre que trae como consecuencia que los leucocitos

(neutrófilos, eosinófilos, basófilos), por su mayor densidad se marginen en la corriente sanguínea y circulen cerca de las paredes capilares, a las cuales se adhieren y se produce la pavimentación y emigran así a través de los poros de la pared vascular hacia el tejido intersticial (por diapédesis). En la zona lesionada son liberados diversos agentes químicos provocando que los leucocitos respondan a este estímulo y emigren por quimiotáxis hacia el foco inflamatorio, la locomoción de fagocitos es debida a los mediadores químicos o factores quimiotácticos, así los diferentes fagocitos reaccionan ante estos factores específicos, como los neutrófilos y macrófagos que emigran hacia la zona lesionada. Las células dañadas o infectadas secretan sustancias que atraen directamente a los leucocitos o actúan a través de factores del complemento, igualmente las proteínas desnaturalizadas adquieren propiedades quimiotácticas para los leucocitos, en el caso de C5a y C3a pueden actuar quimiotácticamente sobre macrófagos. Las metas de la respuesta inflamatoria son destruir o neutralizar al agente nocivo, remover las partículas o fragmentos y cuando es necesario producir fibrina, por lo tanto el proceso inflamatorio es caracterizado por la presencia de células fagocíticas, en este proceso el fagocito tiene que aproximarse a la partícula extraña y contactar con ella, englobarla y degradar el material fagocitado por medio de enzimas, por este proceso la mayoría de los fagocitos, implica la emigración por el tejido intersticial. Una respuesta inflamatoria dependiendo de la incidencia del agente causal y del estado de salud del individuo que la padece, puede abocar finalmente a un proceso de resolución, es decir: el completo retorno a la normalidad del tejido inflamado, la organización implica la acción de fibroblastos y la formación de una cicatriz.(3.5.17).

Muchos de estos procesos comienzan simultáneamente, pero evolucionan con rapidez diferente y se manifiestan en el orden presentado.

Mediadores químicos de la inflamación.

La respuesta inflamatoria esta mediada por sustancias químicas que pueden existir almacenadas en las células preformadas y otras se sintetizan en el momento de la lesión, además de otros mediadores que se forman en el plasma.(5).

MEDIADORES (19)

SUSTANCIAS PREFORMADAS: histamina, serotonina.

SUSTANCIAS SINTETIZADAS: prostaglandinas, leucotrienos,
citocinas, tromboxano.

SUSTANCIAS DEL PLASMA: sistema del complemento, sistema de las cininas,
sistema de coagulación y fibrinólisis..

PROPIEDADES DE LOS MEDIADORES DE LA INFLAMACION.(1,5,8,10).

Histamina: vasodilatación y aumento de la permeabilidad.

Serotonina: vasodilatación.

Prostaglandinas (PG): quimiotácticas, pirógenos endógenos,
vasodilatación y potencializa el efecto doloroso de la bradicinina.

Leucotrienos (LT): el más potente quimiotáctico y potencia los efectos de la bradicinina.

Citocinas (Interleucina 1): estimula la adhesión de leucocitos al endotelio vascular. induce la síntesis de prostaglandinas para producir vasodilatación y estimula la síntesis del factor activador de plaquetas.

Tromboxano (TX): vasoconstricción.

Factor activador de Plaquetas: forma plaquetas, agregación de neutrófilos,
vasodilatación, quimiotáctico y aumento de la permeabilidad.

C3a: aumento de la permeabilidad y vasodilatador.

C5a: aumento de la permeabilidad, vasodilatador y quimiotáctico para neutrófilos y monocitos.

Cininas (bradicinina y calicreína): vasodilatación, aumento de la permeabilidad, aumento del dolor, quimiotácticas y estimulan la síntesis de prostaglandinas.

El complemento y la cascada de las cininas contribuyen a la presentación de los signos cardinales de la inflamación. Los efectos de la histamina y la serotonina ocurren inmediatamente por una o dos horas, las cininas por 6 horas y las PG y leucotrienos se incrementan en el sitio de la inflamación por 24 horas después del daño.

CADENA DEL ACIDO ARAQUIDONICO.

Los eicosanoides son el mayor componente de mediadores químicos en el proceso inflamatorio, y la cadena de eventos para su formación se debe a estímulos físicos, químicos o por organismos vivos, estos estímulos perturban a la membrana celular y activan a la fosfolipasa A2 una acilhidrolasa, que hidroliza a la membrana celular en su fracción fosfolípida, liberando ácidos grasos insaturados de 20 carbonos como el ácido araquidónico y por medio del araquidonato una enzima disponible para desdoblarlo a sustratos como la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa. La ciclooxigenasa se convierte en endoperóxidos cíclicos como las PGG₂ y PGH₂, y después de la acción de isomerasas catalizan la formación de PGD₂, PGE₂ y PGF₂ alfa, mientras que las sintetazas catalizan la formación de PGI₂ (prostaciclín) y el tromboxano TXA₂. La lipoxigenasa se localiza en leucocitos, plaquetas, macrófagos y células endoteliales vasculares, esta se convierte en hidroperóxidos que por acción de enzimas se desdobló a leucotrienos como el LTB₄, LTC₄ y LTD₄, Figura 1.4 (6,8,12,20).

RECEPTORES DEL DOLOR

Son terminaciones nerviosas libres llamadas:

Nocioceptores, actúan a estímulos ofensivos en piel y mucosas, estos estímulos pueden ser factores físicos y mecánicos, los dos provocan la liberación de calicreína, bradiquinina, serotonina, histamina y prostaglandinas, que pueden sensibilizar a los receptores del dolor en la piel y mucosas, viajan por la médula espinal por nervios tipo A o C en su cordón lateral a tallo cerebral, de ahí al tálamo para llegar finalmente a corteza cerebral que matiza el tipo de dolor, sus características, de donde viene y una vez asociado el estímulo doloroso envía la respuesta de dicho dolor, (4).

JUSTIFICACION E IMPORTANCIA PARA EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA INFLAMACION.

La inflamación y la reparación de los tejidos pueden ser potencialmente perjudiciales, ya que pueden producir la muerte celular, los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) teóricamente limitan las respuesta inflamatoria normal, pero su beneficio real es el de controlar las secuelas perjudiciales de la inflamación por lo que es conveniente su uso. De estos se buscan sus características ideales como el ser eficaz, buena tolerabilidad, rapidez de acción, fácil administración en una sola toma al día y con efecto más prolongado y por último económico.

El mecanismo general de acción de los anti-inflamatorios no esteroideos es por los siguientes eventos, (6):

1. Inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

2. Inhibición de la síntesis de cininas.
3. Inhibición de la liberación de mediadores químicos tales como la histamina y la serotonina.
4. Inhibición de la quimiotáxis.

ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINES).

HISTORIA

Los fitoterapeutas Hipócrates y Galeno, emplearon extractos de corteza en medicina que contenían salicilatos. En 1763 el reverendo Edmun Ston informa a la Real Sociedad Filosófica de Londres la virtud antifebril del extracto de la corteza de sauce (*salix alba*). El ácido salicílico aparece en el siglo XIX a partir del sauce de álamo. El primer método de síntesis de la aspirina se deriva de la acetilación de ácido salicílico, desarrollado por Hofmann de la compañía farmacéutica Bayer en 1893 y sería conducida a ser el analgésico, antipirético y anti-inflamatorio más extendidamente usado en el mundo. Los AINES son ácidos orgánicos divididos en dos grupos, ácidos carboxílicos y ácidos enólicos, estos a su vez se dividen en subgrupos con base en su estructura química, (14).

Las drogas usadas para el control de la inflamación que se prescriben por médicos veterinarios es la más frecuente que otras drogas, exceptuando a los antibióticos. Su modo de acción más aceptado es la inhibición de la ciclo-oxigenasa una vía de desdoblamiento de ácido araquidónico, evitando así la formación de eicosanoides mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y tromboxanos. El mayor uso terapéutico de los anti-inflamatorios no esteroideos en pequeñas especies, es en desordenes músculo-esqueléticos y las principales actividades establecidas son anti-inflamatorio, analgésico, antipirético, antitrombótico y antiendotoxico, (1. 6).

Farmacocinética:

La farmacocinética de los AINEs, estos son rápidamente absorbidos, por vía oral la presencia de alimento no altera la absorción del fármaco, las soluciones intravenosas son irritantes por su alcalinidad. Los AINEs, son distribuidos extracelularmente y pasan rápidamente a proteínas plasmáticas especialmente albúminas, en el plasma la vida media varía de acuerdo con la especie y el agente específico, muchos anti-inflamatorios son rápidamente metabolizados en el hígado, por ejemplo la aspirina su vida media en plasma en el gato es de 38 hrs., en el perro de 8 hrs. y una hora en el caballo. La excreción rápida y eficiente de los metabolitos ocurre por filtración glomerular y por secreción tubular, (18).

Farmacodinamia:

Actividad anti-inflamatoria, los efectos se deben a la inhibición de las síntesis de la ciclo-oxigenasa y su conversión a mediadores químicos eicosenoides como prostaglandinas y tromboxano, al igual que la inhibición de la liberación de las cininas, evitando así la vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis leucocitaria y dolor, (6, 16).

La actividad analgésica de los AINEs se relaciona con la habilidad de prevenir las síntesis de prostaglandinas, además los AINEs previenen la sensibilización de los receptores del dolor, (6, 16).

La actividad antipirética se debe a que cuando existen pirógenos endógenos estimulan la síntesis de prostaglandinas en las áreas preópticas del hipotálamo que es donde se produce la fiebre, por lo tanto la acción antipirética de los AINEs ocurre por inhibición de la síntesis de

prostaglandinas, no actúan en individuos con temperatura normal o hipertemias asociadas al estrés calórico o al ejercicio intenso, (6).

Efectos tóxicos: (8, 14, 18)

Gastrointestinales: ulcerígeno, melena, vómitos, diarrea, hipersalivación.

Hígado: toxicidad colestática y parenquimatosa.

Riñón: nefropatías como necrosis capilar renal.

Sistema cardiovascular: discrasias, anemia aplásica y hemolítica, febliopatías en venas pequeñas y taquicardia.

Respiratorio: disnea, insuficiencia respiratoria y cianosis.

Piel: urticaria y eritema.

Feto: teratogénica y alarga el tiempo de gestación.

S.N.C.: convulsiones, temblores musculares, ataxia y coma.

Las prostaglandinas tienen una variedad de efectos normales en el tracto gastrointestinal, como la modulación gástrica, la secreción intestinal, la motilidad gastrointestinal y la más importante la citoprotección del tracto gastrointestinal. La pérdida de estas prostaglandinas puede ocasionar la erosión gástrica y la úlcera, en especial la inhibición de PGE2 y PG12 (prostaciclina).

ALTERNATIVAS PARA EL CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA INFLAMACION Y EL DOLOR.

En la actualidad se utilizan con éxito parcial una serie de fármacos que a continuación se enlistan, (1, 9, 14):

1. ACIDOS ENOLICOS:
 - a) pirazolonas
 - b) oxicams

2. ACIDOS CARBOXILICOS
 - a) salicilatos
 - b) ácidos aminonicotínicos
 - c) quinolonas
 - d) ácidos propiónicos
 - e) indolines
 - f) ácidos antranílicos

ACIDO TOLFENAMICO (TOLFINE).**FARMACOLOGIA:**

De los ácidos antranílicos se deriva el grupo de los fenamatos, los derivados de este grupo tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética, sin tener estructura esteroidea o ser opiodes y, a este grupo pertenece el ácido tolfenámico y es así como son clasificados como AINEs (10), es comercializado en Francia para equinos, bovinos y carnívoros domésticos, por el laboratorio farmacéutico Vetoquinol (11), su principio activo es el ácido (N-[2-Metil-3-Clorofenil]Acido Antranílico) (15), la posología recomendada para

perros y gatos es de 4 mg/kg. de peso vivo por vía subcutánea o intramuscular cada 24 a 48 horas después (12,19). La presentación comercial es ácido tolfenámico 4 g., alcohol bencílico 1 g. y excipiente c.b.p. 100 ml., destinado a ser utilizado para el tratamiento de afecciones músculo-esqueléticas inflamatorias o dolorosas, además del tratamiento de la inflamación de tejidos blandos, con poca intolerancia digestiva en el perro y el gato (11).

FARMACODINAMIA:

Su modo de acción es a dos niveles, por una parte inhibe la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico y por otra parte inhibe la respuesta tisular de las prostaglandinas al ocupar su sitio receptor, figura 1.5*

La actividad anti-inflamatoria, se debe a que el ácido tolfenámico inhibe la síntesis de la ciclo-oxigenasa y subsecuentemente la reducción de la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos mediadores de la inflamación (6,11).

La actividad analgésica, se da por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, evitando en especial la formación de las prostaglandinas E2 que potencia los efectos de la bradicinina al dolor (6,19).

La actividad antipirética se da también al inhibir las síntesis de prostaglandinas evitando su acción en el hipotálamo, el ácido tolfenámico no tiene acción antipirética en animales normotérmicos (6).

FARMACOCINETICA:

Absorción: El tiempo máximo de absorción es de 1 a 4 horas y completamente absorbido al 100%, con una vida-media de absorción de 0.5 hrs. (10).

* Vetoquinol

Distribución: La vida media de distribución es de 0.5 hrs., la concentración máxima en plasma es de 4.3 g/ml, (12).

Metabolismo: La vida media de eliminación es de 4.4 a 6.6 hrs. en el perro y en el gato de 8.3 hrs, (10, 12).

Eliminación: la mayor parte de la dosis única es eliminada en 24 horas en el perro y el gato, la eliminación rápida evita una acumulación de ácido tolfenámico debido a la circulación entero-hepática y es excretado en forma conjugada en orina.(11).

TOXICIDAD:

Existe poca información de toxicidad sobre el uso de ácido tolfenámico en perros y gatos, la mayoría de los efectos colaterales es una probable diarrea, que casi no se presenta, no hay anorexia ni se ha afectado el SNC. (10).

HIPOTESIS

Al inducir experimentalmente el proceso inflamatorio con la aplicación de 1 ml. de ácido láctico al 5% por vía subcutánea, y al aplicar ácido tolfenámico a dosis de 4 mg/kg. de peso por vía IM. en perros adultos, se evita el proceso inflamatorio sin efectos gástricos secundarios, detectables clínicamente.

OBJETIVO

Evaluar el nuevo medicamento ácido tolfenámico, "Tolfine" (Vetoquinol) que inhibe los procesos inflamatorios, inducidos artificialmente en perros sin causar clínicamente trastornos gástricos.

MATERIAL Y METODOS

Se trabajó con dos grupos de 10 perros cada uno, sin raza definida, mantenidos durante 20 días en la misma área, suministrándoles agua ad libitum y alimento balanceado con 21% de proteína, al ingreso se desparasitaron con albendazol por vía oral y se aplicaron piretrinas a través del baño para eliminar ectoparásitos. Primeramente se tranquilizó a los perros con propio promacina (Conbelem) a una dosis de 2 mg/kg de peso.

El grupo No. 1 se denominó el grupo control, primeramente se rasurarón 10 cm². en la zona inguinal y se procedió a medir el espesor de la piel con el vernier, posteriormente se realizó una desinfección con cloruro de benzalconio, procediéndose a aplicar 1 ml. de ácido láctico al 5% por vía subcutánea por animal y se procedió a medir el espesor de la piel cada 24 hrs. durante 4 días.

El grupo No. 2 se sometió al mismo proceso que el grupo anterior e inmediatamente después se le aplicó el ácido tolfenámico (medicamento de prueba) a una dosis de 4 mg/kg de peso por animal vía intramuscular y se procedió a hacer lecturas cada 24 hrs. durante 4 días.

Se graficaron los resultados a través de un análisis estadístico paramétrico T de Student; además de observar si se presentan signos de vómito y anorexia evaluando así la probable intolerancia gástrica del producto.

RESULTADOS

Se realizó la prueba de T de Student entre los valores iniciales o basales antes del tratamiento de los 2 grupos encontrándose que no hay diferencias significativas por lo que el modelo es correcto, (cuadro 3).

Después se hizo una prueba de Bartlett's la cual indicó que hubo homogeneidad de varianzas y se llevo a cabo un análisis de varianza (ANOVA), para el grupo tratado, (cuadro 4).

El ANOVA entre los valores antes del tratamiento, a las 24, 48, 72 y 96 hrs., después del tratamiento indicó diferencias estadísticamente significativas (cuadro 5). Por lo que se procedió a realizar T de Student. Los resultados obtenidos entre los valores del grupo tratado, fueron los siguientes:

No existieron diferencias a las 24 hrs. (cuadro 6).

No existieron diferencias a las 48 hrs. (cuadro 7).

Hay Diferencia mínima a las 72 hrs. (cuadro 8).

Hay Diferencia mínima a las 96 hrs. (cuadro 9).

Para el grupo no tratado se realizó la prueba de Bartlett's, no existiendo homogeneidad de varianzas, por lo que el ANOVA no pudo llevarse a cabo (cuadro 10). Por lo tanto se practicó la prueba de Kruskal-Wallis que es semejante a ANOVA pero no paramétrico. (cuadro 11).

Existieron diferencias estadísticamente significativas por lo que después se hizo Mann-Whitney U., y los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Hay diferencias significativas a las 24 hrs. (cuadro 12).
Hay diferencias significativas a las 48 hrs. (cuadro 13).
Hay diferencias significativas a las 72 hrs. (cuadro 14).
Hay diferencias significativas a las 96 hrs. (cuadro 15).

Los resultados del grupo No. 2 TRATADO con el Acido Tolfenámico, indican que hubo una ligera inflamación a partir de las 72 hrs. que perduro hasta las 96 hrs.

Los resultados del grupo No. 1 control NO TRATADO con Acido Tolfenámico, indican que hubo notable diferencia entre el valor antes del ácido láctico y aquel a las 24, 48, 72 hrs., diferencias que continuaron hasta las 96 hrs., pero con ligera disminución de la inflamación probablemente debido al efecto de tiempo.

Por lo que ahora se contrastaron los valores de un grupo contra otro, es decir: sin Acido Tolfenámico y con Acido Tolfenámico a las 24, 48, 72 y 96 hrs.:

Hay Notables Diferencias Estadísticas a las 24 hrs. (cuadro 16 y 17).
Hay Notables Diferencias Estadísticas a las 48 hrs. (cuadro 18 y 19).
Hay Notables Diferencias Estadísticas a las 72 hrs. (cuadro 20 y 21).
Hay Diferencias Aunque han Disminuido a las 96 hrs. (cuadro 22 y 23).

Por lo tanto los resultados aportan valiosa información a favor del Acido Tolfenámico, en contra del proceso inflamatorio causado en forma experimental.

DISCUSION

Este experimento demostró que el Tolfine inyectable tiene efectos anti-inflamatorios. Mientras que en el grupo no tratado con el ácido tolfenámico la inflamación evoluciono y se mantuvo hasta las 96 horas (figura 1.2), por otro lado; el efecto de la aplicación del ácido tolfenámico a una dosis de 4mg/Kg de peso (1ml/10Kg) por via subcutanea, evitó el desarrollo de la inflamación sobre el proceso inflamatorio causado en forma experimental, permitiendo una notable inhibición en los 10 perros tratados (figura 1.1). Esto se demostro en un tratamiento con ácido tolfenámico a dosis de 4mg/kg contra Leishmania uveitis, en donde se obtuvo una notable mejoría en la mayoría de los casos con una disminución de la inflamación, marcando así la inhibición local de la síntesis de prostaglandinas y el efecto local del ácido tolfenámico al ocupar el sitio receptor de las prostaglandinas (19) Chaffaux y colaboradores trataron a perros con ácido tolfenámico después de haberseles realizado mamectomías, en donde se manifesto una reducción local del edema post-operatorio 24 horas después de la intervención quirúrgica (11), esto se observo con mayor claridad en el experimento realizado en contra del desarrollo del proceso inflamatorio causado en forma experimental, al contrastar un grupo contra el otro (figura 1.3), con un aumento de la inflamación en el grupo no tratado hasta 9.11 mm. en promedio a las 96 hrs., mientras que en el grupo tratado con el ácido tolfenámico existió una respuesta satisfactoria de la inhibición del desarrollo de la inflamación, con un crecimiento máximo de 1.54 mm. en promedio a las 96 hrs. Esta demostrada además la inhibición de la generación del tromboxano en el suero sanguíneo, mediador que actua en el proceso inflamatorio, por medio de una aplicación subcutanea de ácido tolfenámico a una dosis de 4mg/kg. de peso, inhibiendolo por 12 horas, (12).

Aunque la mayoría de los efectos colaterales son en desordenes digestivos, existe poca información del uso de los fenamatos en perros, puede existir una probable diarrea, aunque casi no se presenta (10), en la realización de este experimento; de los 10 perros tratados con el ácido tolfenámico no se observó ninguna manifestación de diarrea, vómitos ó anorexia. En un tratamiento post-operatorio con ácido tolfenámico en mamectomias realizados en perras, con la aplicación de 2 inyecciones de 4mg/kg, no se constató clínicamente la presencia de afecciones gastrointestinales (11). Por otra parte Roze en un experimento trató perros con ácido tolfenámico en contra de *Leishmania uveitis*, aplicando 3 inyecciones con intervalo de 48 hrs., en donde no se encontraron manifestaciones secundarias como vómitos ó diarreas en un solo caso (19).

CONCLUSION

En definitiva los resultados obtenidos aportan valiosa información a favor del ácido tolfenámico, en contra del desarrollo del proceso inflamatorio causado en forma experimental, pudiéndose sugerir investigaciones en un futuro sobre el tratamiento de casos clínicos.

CUADRO 1. RESULTADOS EN MM. DE INFLAMACION DEL GRUPO CONTROL

**A TODOS SE LES APLICO 1 ml. DE ACIDO LACTICO AL 5% PARA
PROVOCAR LA INFLAMACION EXPERIMENTAL**

**A ESTE GRUPO NO SE LE APLICO EL ACIDO TOLFENANICO (TOLFINE)
EL FARMACO DE PRUEBA**

| LECTURA | LUNES | MARTES | MIERCOLES | JUEVES | VIERNES |
|---------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| PERROS | PREVIO A LA APLICACION DEL ACIDO LACTICO | A LAS 24 HRS. |
| 1 | 1.1 mm. | 2.4 mm. | 5.6 mm. | 7.0 mm. | 7.2 mm. |
| 2 | 1.3 mm. | 3.2 mm. | 6.1 mm. | 8.9 mm. | 9.1 mm. |
| 3 | 1.2 mm. | 3.5 mm. | 6.8 mm. | 8.7 mm. | 9.0 mm. |
| 4 | 1.2 mm. | 3.6 mm. | 7.2 mm. | 9.2 mm. | 9.5 mm. |
| 5 | 0.9 mm. | 2.8 mm. | 5.8 mm. | 7.0 mm. | 7.2 mm. |
| 6 | 1.4 mm. | 3.8 mm. | 7.7 mm. | 9.8 mm. | 1.2 cm. |
| 7 | 1.3 mm. | 2.5 mm. | 6.9 mm. | 7.5 mm. | 7.8 mm. |
| 8 | 1.7 mm. | 4.1 mm. | 8.3 mm. | 1 cm. | 1.3 cm. |
| 9 | 1.5 mm. | 3.6 mm. | 6.1 mm. | 6.6 mm. | 6.9 mm. |
| 10 | 1.3 mm. | 3.9 mm. | 7.9 mm. | 9.1 mm. | 9.4 mm. |

CUADRO 2. RESULTADOS EN mm. DE INFLAMACION DEL GRUPO AL QUE SE LE APLICO ACIDO TOLFENAMICO

A TODOS SE LES APLICO 1 ml. DE ACIDO LACTICO AL 5% PARA PROVOCAR LA INFLAMACION ESPERIMENTAL

A ESTE GRUPO SE LE APLICO, EL ACIDO TOLFENAMICO (TOLFINE) A UNA DOSIS DE 4 mg./Kg. DE PESO (1 ml./10 Kg. DE PESO)

| LECTURA PERROS | LUNES | MARTES | MIERCOLES | JUEVES | VIERNES |
|-------------------|---|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | PREVIO A LA APLICACION DEL ACIDO LACTICO | A LAS 24 HRS. |
| 1 | 0.9 mm. | 0.9 mm. | 1.3 mm. | 1.3 mm. | 1.4 mm. |
| 2 | 0.8 mm. | 0.8 mm. | 0.9 mm. | 0.9 mm. | 1.1 mm. |
| 3 | 1.1 mm. | 1.1 mm. | 1.2 mm. | 1.3 mm. | 1.3 mm. |
| 4 | 1.2 mm. | 1.2 mm. | 1.3 mm. | 1.4 mm. | 1.4 mm. |
| 5 | 1.2 mm. | 1.2 mm. | 1.4 mm. | 1.5 mm. | 1.5 mm. |
| 6 | 1.3 mm. | 1.4 mm. | 1.4 mm. | 1.5 mm. | 1.5 mm. |
| 7 | 1.4 mm. | 1.4 mm. | 1.6 mm. | 1.6 mm. | 1.8 mm. |
| 8 | 1.0 mm. | 1.3 mm. | 1.3 mm. | 1.6 mm. | 1.6 mm. |
| 9 | 1.7 mm. | 1.7 mm. | 1.8 mm. | 1.9 mm. | 1.9 mm. |
| 10 | 1.5 mm. | 1.6 mm. | 1.8 mm. | 1.9 mm. | 1.9 mm. |

GRUPO TRATADO**CUADRO 4. Prueba de Bartlett's para homogeneidad de varianzas.****ANALISIS DE VARIANZA DE UN CAMINO**

Como muchos grupos, se necesita incluir un ANOVA ?

| Ejemplo | Nombre | Media | Varianza |
|---------|-----------|-----------|----------|
| 0 1 | catcat | 1.2100000 | .0689000 |
| 0 2 | cat24hrs. | 1.2600000 | .0724000 |
| 0 3 | cat48hrs. | 1.4000000 | .0680000 |
| 0 4 | cat72hrs. | 1.4900000 | .0789000 |
| 0 5 | cat96hrs. | 1.5400000 | .0624000 |

Prueba de Bartlett's para homogeneidad de varianzas

 χ^2 -cuadrada = 6.6680661 df = 4 p = .3230816
CUADRO 5. Prueba de Anova para poder realizar T de Student.**ANALISIS DE VARIANZA DE UN CAMINO**

| Fuente de variación | suma de cuadrados | grado de libertad | media de cuadrado |
|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Promedio Principal | 99.220000 | 1 | 99.220000 |
| Entre Columnas | .8100000 | 4 | .2025000 |
| Dentro de Columnas | 3.8060000 | 45 | .0779111 |
| Total | 99.840000 | 50 | |

F = 2.6119509

Una - Cola p = .0477728

CUADRO 8. Prueba de T de Student en donde se observa una diferencia minima entre el valor inicial y a las 72 hrs.

Ejemplos de nombres que necesitan compararse:

| Nombre muestra | Media | Varianza |
|----------------|-----------|----------|
| cataal | 1.2100000 | .0669000 |
| cat72hrs. | 1.4900000 | .0789000 |

Prueba de Igualdad de Varianzas

$$F = 1.14514 \quad df1 = 9 \quad df2 = 9 \quad p = .0433141$$

$$t = 2.1049020 \quad df = 10$$

$$\text{Una-Cola } p = .0211792$$

$$\text{Dos-Colas } p = .0423561$$

$$\text{Diferencia Entre Medias} = -.20$$

$$95 \% \text{ Limite de Confianza para Diferencia: } -.549242 \text{ y } 1.07569e-2$$

CUADRO 9. Prueba de T de Student en donde se observa una diferencia minima entre el valor inicial y a las 96 hrs.

Ejemplos de nombres que necesitan compararse:

| Nombre muestra | Media | Varianza |
|----------------|-----------|----------|
| cataal | 1.2100000 | .0669000 |
| cat96hrs. | 1.5400000 | .0624000 |

Prueba de Igualdad de Varianzas

$$F = 1.10417 \quad df1 = 9 \quad df2 = 9 \quad p = .0050710$$

$$t = 2.7321393 \quad df = 10$$

$$\text{Una-Cola } p = .0060418$$

$$\text{Dos-Colas } p = .0136036$$

$$\text{Diferencia Entre Medias} = -.33$$

$$95 \% \text{ Limite de Confianza para Diferencia: } -.503760 \text{ y } 7.62310e-2$$

CUADRO 10. Prueba de Bartlett's para homogeneidad de varianzas.

ANALISIS DE VARIANZA DE UN CAMINO

Como muchos grupos, se necesita incluir un ANOVA ?

| | Nombre Muestra | Media | Varianza |
|-------|----------------|-----------|-----------|
| # 1 = | satael | 1.2900000 | .0429000 |
| # 2 = | sat24hrs. | 3.3400000 | .3164000 |
| # 3 = | sat48hrs. | 6.8400000 | .7844000 |
| # 4 = | sat72hrs. | 8.3800000 | 1.3956000 |
| # 5 = | sat96hrs. | 9.1100000 | 3.7629000 |

Prueba de Bartlett's para homogeneidad de varianzas

Ji-cuadrada = 39.361072 df = 4 p = 5.861e-08

CUADRO 11. Prueba de Kruskal-Wallis para poder realizar Mann-Whitney

KRUSKAL-WALLIS ANALISIS DE VARIANZA

Como muchos grupos, se necesita comparar ?

| | Nombre Muestra | Mediana | Varianza |
|-------|----------------|-----------|-----------|
| # 1 = | satael | 1.3000000 | .0429000 |
| # 2 = | sat24hrs. | 3.9500000 | .3164000 |
| # 3 = | sat48hrs. | 6.8500000 | .7844000 |
| # 4 = | sat72hrs. | 8.8000000 | 1.3956000 |
| # 5 = | sat96hrs. | 9.0500000 | 3.7629000 |

Kruskall-Wallis H = 41.203465

Ji-cuadrada = 41.203465 df = 4

Das-Colas p = 2.439e-08

GRUPO NO TRATADO

CUADRO 12. Prueba de Mann-Whitney en donde se observan diferencias de inflamación entre el valor inicial y a las 24 hrs.

Ejemplos de nombres que necesitan compararse:
Nombre muestra Mediana Varianza

| | | |
|-----------|-----------|----------|
| sat01 | 1.3000000 | .0429000 |
| sat24hrs. | 3.8500000 | .3164000 |

La suma de rangos para sat01 es 55.0
 La suma de rangos para sat24hrs. es 155.0

Mann-Whitney U = 100.000000

Exacto Una-Cola p = .0000054
 Exacto Dos-Colas p = .0000108

CUADRO 13. Prueba de Mann-Whitney en donde se observan diferencias de inflamación entre el valor inicial y a las 48 hrs.

Ejemplos de nombres que necesitan compararse:
Nombre muestra Mediana Varianza

| | | |
|-----------|-----------|----------|
| sat01 | 1.3000000 | .0429000 |
| sat48hrs. | 6.8500000 | .7846000 |

La suma de rangos para sat01 es 55.0
 La suma de rangos para sat48hrs. es 155.0

Mann-Whitney U = 100.000000

Exacto Una-Cola p = .0000054
 Exacto Dos-Colas p = .0000108

CUADRO 14. Prueba de Mann-Whitney en donde se observan diferencias de inflamación entre el valor inicial y a las 72 hrs.

Ejemplos de nombres que necesitan compararse:

| Nombre muestra | Mediana | Varianza |
|----------------|-----------|-----------|
| sat96l | 1.3000000 | .0429000 |
| sat72hrs. | 8.8000000 | 1.3986000 |

La suma de rangos para sat96l es 55.0
 La suma de rangos para sat72hrs. es 155.0

Mann-Whitney U = 100.000000

Exacto Una-Cola p = .0000054

Exacto Dos-Colas p = .0000108

CUADRO 15. Prueba de Mann-Whitney en donde se observan diferencias de inflamación entre el valor inicial y a las 96 hr.

Ejemplos de nombres que necesitan compararse:

| Nombre muestra | Mediana | Varianza |
|----------------|-----------|-----------|
| sat96l | 1.3000000 | .0429000 |
| sat96hrs. | 9.0500000 | 3.7629000 |

La suma de rangos para sat96l es 55.0
 La suma de rangos para sat96hrs. es 155.0

Mann-Whitney U = 100.000000

Exacto Una-Cola p = .0000054

Exacto Dos-Colas p = .0000108

CUADRO 16. Prueba de Mann-Whitney donde se contrasto la diferencia de inflamación entre ambos grupos a las 24 hrs.

Ejemplos de nombres que necesitan compararse:
Nombre Ejemplo Mediana Varianza

| | | |
|-----------|---------------|----------|
| cat24hrs. | 1.2500000 mm. | .0724000 |
| sat24hrs. | 3.5500000 mm. | .3164000 |

La suma de rangos para cat24hrs. es 55.0
 La suma de rangos para sat24hrs. es 155.0

Mann-Whitney U = 100.000000

Exacto Una-Cola p = .0000054

Exacto Dos-Colas p = .0000108

CUADRO 17. Prueba de T de Student donde se contrasto la diferencia de inflamación entre ambos grupos a las 24 hrs.

Ejemplos de nombres que necesitan compararse:
Nombre Ejemplo Media Varianza

| | | |
|-----------|---------------|----------|
| cat24hrs. | 1.2500000 mm. | .0724000 |
| sat24hrs. | 3.3400000 mm. | .3164000 |

Prueba de Igualdad de Varianzas

F = 4.37017 df1 = 9 df2 = 9 p = .0387243

t = 10.548731 df = 18

Una-Cola p = 1.002e-07

Dos-Colas p = 2.005e-07

Diferencia Entre Medias = -2.00

95 % Limite de Confianza para Diferencia: -2.50966 y -1.65014

FIGURA 1.1

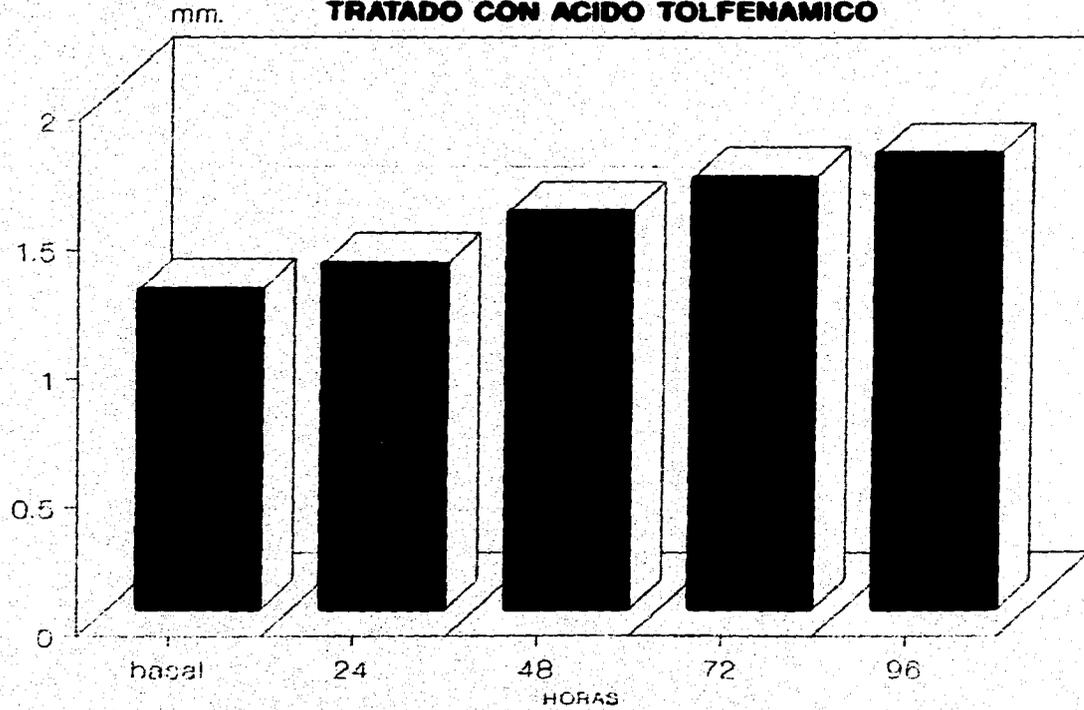
**PROMEDIO DE INFLAMACION EN EL GRUPO
TRATADO CON ACIDO TOLFENAMICO**

FIGURA 1.2 **PROMEDIO DE INFLAMACION EN EL GRUPO NO TRATADO**

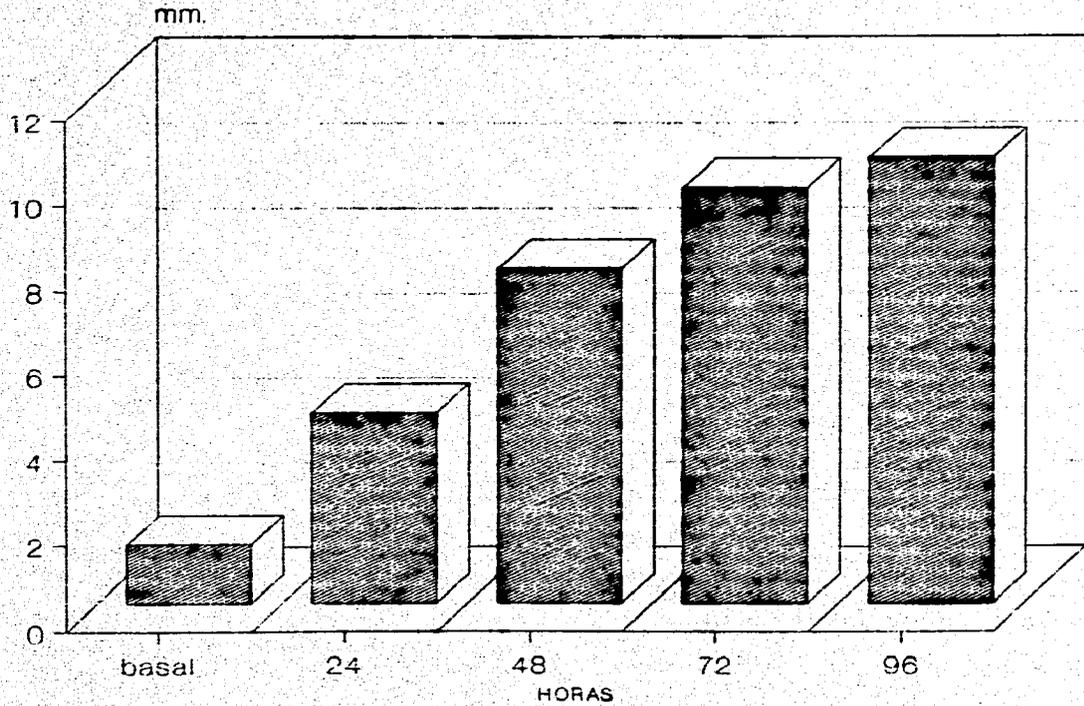
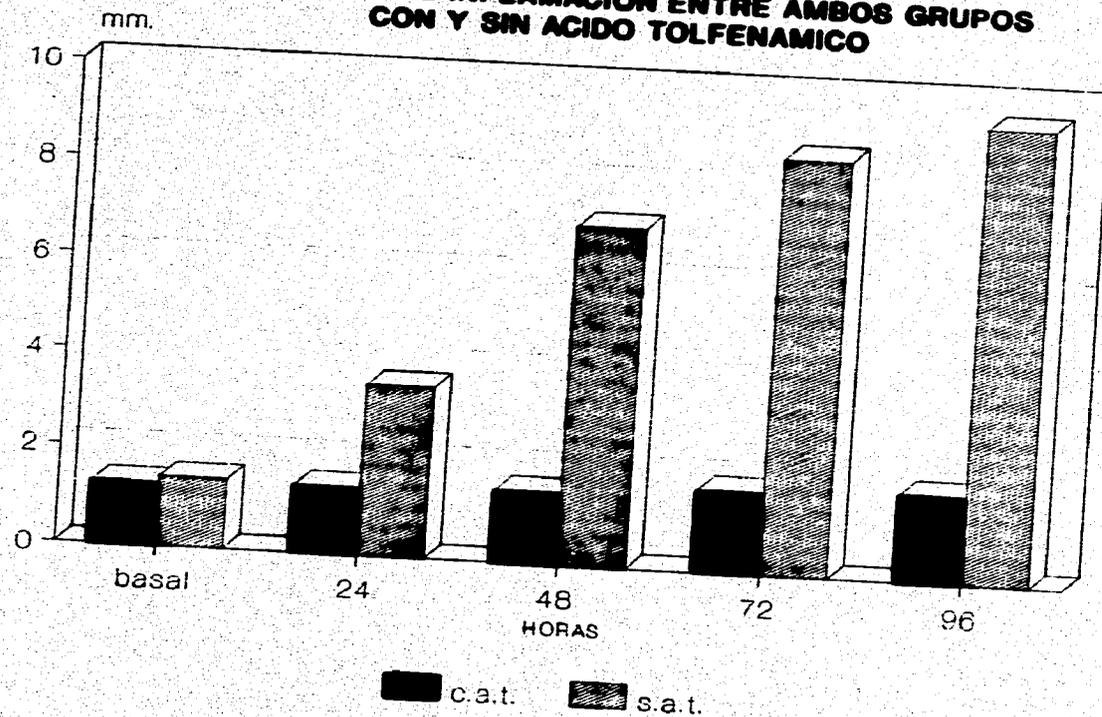


FIGURA 1.3

**CONTRASTE DE INFLAMACION ENTRE AMBOS GRUPOS
CON Y SIN ACIDO TOLFENAMICO**

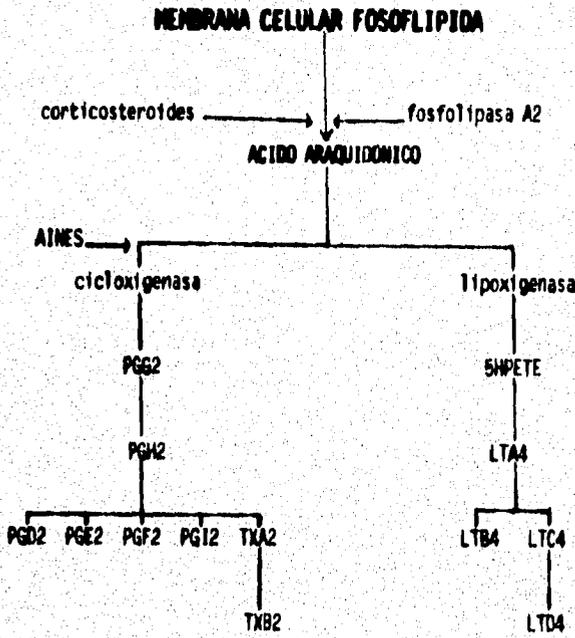


Figura 1.4 Vía metabólica del ácido araquidónico tomada de Oliva, J. y Lees, P. (9,14).

PG = Prostaglandinas (G2, H2, D2, E2, F2, I2).

TX = Tromboxano (A2, B2).

LT = Leucotrienos (A4, B4, C4, D4).

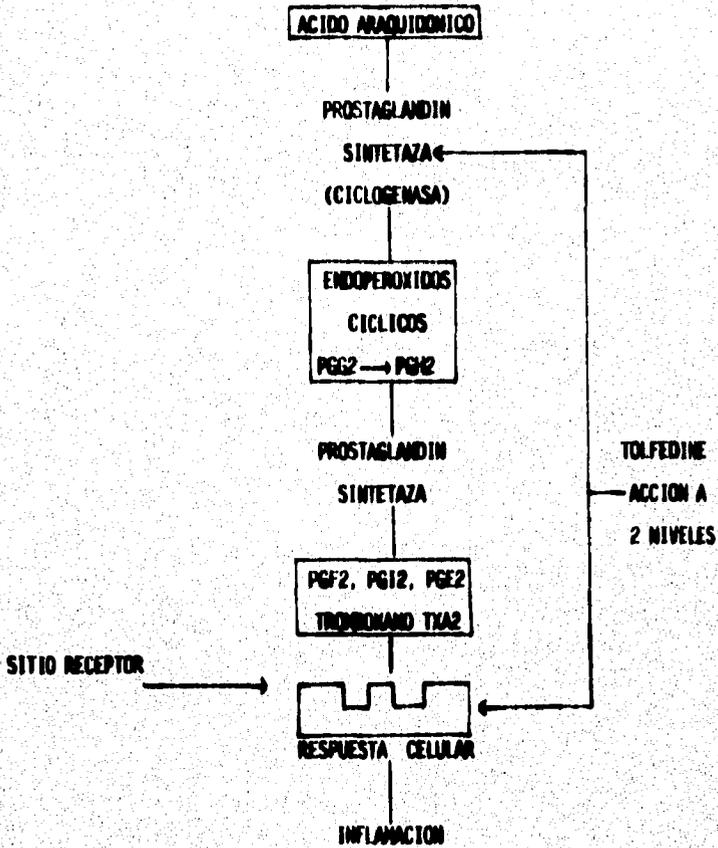


Figura 1.5 Modo de acción del ácido tolfenámico-Laboratorios Vetoquínol.

PG = Prostaglandinas (G2, H2, F2, E2, I2).

LITERATURA CITADA

1. Lee, P., Maay, A. And Mckellar, Q. A.: Pharmacology and therapeutics of non-esteroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 1 General Pharmacology. J. Small Anim. Prac., 32:183-1893 (1991).
2. Bellanti, J. A.: Inmunología, 3a. Edic. INTERAMERICANA, México, 1986.
3. Runnells, R. A.: Principios de Patología Veterinaria, 12a. Edic. CONTINENTAL, México, 1987.
4. Sumano, H. y Ocampo, L.: Farmacología Veterinaria, McGRAW-HILL, México, 1988.
5. Gazquez, A. O.: Patología Veterinaria, INTERAMERICANA, ESPAÑA, 1991.
6. Rubin, S.I. and Maark, G. P.: Clinicall uses of anti-inflammatory drugs in companion animal practice, part 1: The Inflammatory response and mechanism of action. CANINE PRAC., 15, 29-33 (1990).
7. ESPASA,: Dicionario Enciclopedico, 2a. ESPASA-CALPE, ESPAÑA, 1985.
8. Dawn, M. B.: Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Vet. Med., 84: 875-883 (1989).
9. Oliva, J., de Luna R. and de Caprais, D.: Gli anti-flogistici non steroidei in medicina veterinaria. Acta Med. Vet., 36: 175-199 (1990).
10. Mckellar, Q. A.: Lees, P. and Mary, A.: Pharmacology and therapeutics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 2 Individual agents. J.Small Anim. Prac., 32: 225-235 (1191).
11. Chaffaux, S., Thomas, E. and Deleforge, J.: Interet d'un traitement post-operatoire par l'acide tolfenamique lors de mammectomie chez la chienne. Rec. Med. Vet., 167: 507-511 (1991).

12. McKellar, Q. A., Galbraith, E.A. and Simmons, R.D.: Pharmacokinetics and serum thromboxane inhibition of two NSAIDs when administered to dogs by the intravenous or subcutaneous route. J. Small Anim. Pract., 32:335-340 (1991).
13. Delannoy, I.: Considerations sur les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en médecine vétérinaire. Soc. Vet. Pract. France, 76:255-263 (1992).
14. Less, P. and Keck, G.: effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Point Vet., 23: 911-919 (1992).
15. Jausaud, P., Guieu, D. and Bellonc C.: Pharmacokinetics of tolfenamic acid in the horse. Equine Farn., 24: 69-72 (1993).
16. Clark, W., Brater y Johnson, A.: Farmacología Médica 13a. edic. Mosby, España, 1993.
17. Dawn, M. B.: Patogenesis y control farmacológico de la inflamación. Vet. Med., 84: 856-866 (1989).
18. Frenier, O. S.: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the kidney. Canine Pract., 18: 23-27 (1993).
19. Roze, M.: Valeur de l'acide tolfénamique dans le traitement des uveïtes leishmaniennes. Prat. Méd. Chirurg. Anim. Comp., 27: 307-315 (1992).
20. Roze, M.: traitements actuels des inflammations oculaires. Prat. Méd. Chirurg. Anim. Comp., 28: 97-111 (1994).