

01674



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA PRODUCCIÓN  
Y DE LA SALUD ANIMAL**

**DISEÑO FARMACÉUTICO Y ESTUDIO  
FARMACODINÁMICO DE UN PREPARADO DE  
OMEPRAZOL DE LIBERACIÓN SOSTENIDA  
EN EQUINOS**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS**

**P R E S E N T A**

**ELIZABETH EUGENIA TÉLLEZ BALLESTEROS**

**TUTOR: DR. HÉCTOR SUMANO LÓPEZ**  
**COMITÉ TUTORAL: DRA. MA. JOSEFA BERNAD BERNAD**  
**DR. LUIS OCAMPO CAMBEROS**

**MÉXICO, D.F.**

**2004**



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.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## DEDICATORIA

Dios, gracias.

Papi y Mami, por el amor, la confianza y apoyo que me brindaron en todo momento; porque son nuestro motor.

Jois, por haber llenado de alegría nuestras vidas con tu pequeña sonrisa.

Miriam, Israel, Paola, Sus y Ruth. Gracias equipo!!!

***"Yo me volvería hacia Dios;  
rogaría al Todopoderoso.  
hace grandes cosas que no podemos entender.  
cosas maravillosas que no se pueden contar"***

**Job V**

***"Y sin embargo,  
aunque cada uno trata de escapar de sí mismo  
como de una prisión que lo encierra en su odio,  
hay en el mundo un gran milagro, yo lo siento:  
toda la vida es vivida"***

**Michael Ende**

***La prisión de la libertad***

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: EUZABETH EUGENIA  
TÉLIZ BAILESTROS

FECHA: 07/06/2004

FIRMA: *[Firma]*



## GRACIAS...

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por la invaluable formación profesional y personal.

A la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia por ser fuente inagotable de conocimiento.

Al Dr. Héctor Sumano López por la dirección de este trabajo de tesis, a la Dra. Ma. Josefa Bernad Bernad y el Dr. Luis Ocampo Camberos por el apoyo como comité tutorial de este trabajo. Gracias por su tiempo, ayuda y recomendaciones.

A Laboratorios PARFARM S.A., particularmente al Dr. Constancio Velásquez Coronel por la confianza y el apoyo al proyecto.

Al MVZ Esp. en Equinos Marcelino Martínez Contreras, proveedor de equipo e ideas sin los cuales no hubiera podido culminar este estudio. Gracias por enseñarme los tonos de grises!!!

Al MVZ David Oseguera Montiel y al MVZ Manuel Villanueva por las facilidades en la realización de este estudio mediante el programa DS-ILPH-UNAM y el Estado Mayor Presidencial, respectivamente.

A todos los miembros del cubículo 1 del laboratorio E, edificio B de la Facultad de Química, UNAM. En especial a Brenda, Lupita y Jorge, gracias por tanto conocimiento compartido.

A Lilia, por toda la disposición para ayudar y resolver situaciones que parecían insalvables.

A mis maestros de maestría: Dr. René Rosiles Martínez y Dr. Luis Núñez Ochoa que tanto ayudaron en mi formación académica, a la Dra. María Masri por las valiosas aportaciones y por ser ejemplos dignos de seguir.

A mis entrañables amigos, por todos los grandes momentos, por la compañía y amistad que ha seguido cultivándose: Adi, Vanne, Oscarito, Chapitas, Arcilia, Gastón, Karlita, Novato, Adriana, Carlos, Esther, Josué, Mere, Manolo, Vero, Moisés, Talis y Haniel.

A Claudia y Germán, por su amistad, ayuda y apoyo incondicional durante este par de años que hemos recorrido juntos.

"(...) lo que me hizo avanzar es lo que la vida ofrece realmente"  
Frida Kahlo

## CONTENIDO

RESUMEN	VIII
ABSTRACT	IX
I. ANTECEDENTES	1
1.1 Síndrome de úlceras gástricas en equinos	1
1.1.1 Fisiología de la secreción ácido gástrica	1
1.1.2 Conceptos generales del síndrome de úlcera péptica	2
1.1.3 Anatomía funcional del estómago del caballo	2
1.1.4 Fisiopatología del síndrome de úlceras gástricas en caballos	3
1.1.5 Epidemiología del síndrome de úlceras gástricas en equinos	7
1.1.6 Diagnóstico	7
1.2 Tratamiento médico para úlceras gástricas	8
1.2.1 Antiácidos	9
1.2.2 Compuestos de bismuto	10
1.2.3 Sucralfato	10
1.2.4 Antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> de histamina	10
1.2.5 Prostaglandinas sintéticas	11
1.2.6 Omeprazol	12
1.2.6.1 Farmacodinamia de omeprazol	14
1.3 Tecnología farmacéutica de liberación sostenida en preparados subcutáneos	16
1.4 Justificación	17
1.5 Hipótesis	19
1.6 Objetivo	19
II. MATERIAL Y MÉTODOS	20
2.1 Fase I. Prueba con Losec® inyectable	20
2.2 Fase II. Pruebas de inyección de vehículos	20
2.3 Fase III. Prueba de un primer preparado	21
2.4 Fase IV. Prueba de OME SC LS en animales de laboratorio	21
2.5 Fase V. Prueba de OME SC LS en caballos	22
2.6 Análisis Estadístico	23

III. RESULTADOS	25
3.1 Fase I. Prueba con Losec ® inyectable	25
3.2 Fase II. Pruebas de inyección de vehículos	25
3.3 Fase III. Prueba de un primer preparado	26
3.4 Fase IV. Prueba de OME SC LS en animales de laboratorio	27
3.5 Fase V. Prueba de OME SC LS en caballos	27
IV. DISCUSIÓN	29
VI. LITERATURA CITADA	37
VII. ANEXO	42
Cuadros	42
Cuadro 1.5.1 Niveles o grados de ulceración en el epitelio de la mucosa gástrica de equinos	42
Cuadro 3.1.1 Valores de pH intragástrico en caballos medicados por vía SC con 1 mg/kg de omeprazol (Losec ®) durante 24 h	42
Cuadro 3.1.2 Estadística descriptiva de la medición de pH intragástrico en caballos <u>por tiempos</u> (postinyección de 1 mg/kg/24 h Losec ®)	43
Cuadro 3.1.3 Estadística descriptiva de las mediciones de pH intragástrico <u>por caballos</u> medicados con 1mg/kg Losec ®/24 h	44
Cuadro 3.1.4 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo en las mediciones de pH intragástrico de caballos (1 mg/kg Losec ®/24 h)	45
Cuadro 3.2.1 Respuesta a la inyección subcutánea de un copolímero de polioxipropileno/polioxietileno a diferentes concentraciones incluido en dos vehículos	46
Cuadro 3.3.1 Valores de pH intragástrico en caballos medicados por vía SC con 3 mg/kg de omeprazol (1er. preparado) durante 24 h	46
Cuadro 3.3.2 Estadística descriptiva de la medición de pH intragástrico en caballos <u>por tiempos</u> (postinyección de 3 mg/kg/24 h 1er. preparado de omeprazol)	47

Cuadro 3.3.3 Estadística descriptiva de las mediciones de pH intragástrico <u>por caballos</u> medicados con 3 mg/kg/24 h 1er. preparado de omeprazol	48
Cuadro 3.3.4 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo de las mediciones de pH intragástrico en caballos medicados con 3 mg/kg/24 h 1er. preparado de omeprazol	49
Cuadro 3.4.1 Valores de pH intragástrico obtenidos en ratas medicadas con 3 mg/kg/3 días de OME SC LS durante 54 h	50
Cuadro 3.4.2 Estadística descriptiva de la medición de pH intragástrico en ratas <u>por tiempos</u> (postinyección de 3 mg/kg/3 días OME SC LS / 54 h	51
Cuadro 3.4.3 Estadística descriptiva de la medición de pH intragástrico <u>por lotes de ratas</u> (postinyección de 3 mg/kg/3 días OME SC LS / 54 h)	52
Cuadro 3.4.4 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo de las mediciones de pH intragástrico en ratas (postinyección de 3 mg/kg/3 días OME SC LS/54h)	53
Cuadro 3.5.1 Valores de pH intragástrico obtenidos durante 48 h en caballos testigo y en caballos medicados con 3 mg/kg/3 días OME SC LS	54
Cuadro 3.5.2 Estadística descriptiva de las mediciones de pH intragástrico de caballos <u>por 13 tiempos</u> (postinyección de 3 mg/kg/3 días OME SC LS) durante 48 h	55
Cuadro 3.5.3 Estadística descriptiva de las mediciones de pH intragástrico <u>por caballos</u> (postinyección de 3mg/kg/3 días OME SC LS) durante 48h	56
Cuadro 3.5.4 Comparación de medias $\pm$ desviaciones estándar entre caballos testigo y caballos medicados con 3 mg/kg/3 días OME SC LS durante 48 h	57
Cuadro 3.5.5 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo de las mediciones de pH intragástrico en caballos testigo y caballos medicados con 3 mg/kg/3 días OME SC LS durante 48 h	58
Figuras	59
Figura 1.4.1 Sitio de acción de AINE	59

Figura 1.2.6.1 Fórmula Estructural del Omeprazol	59
Figura 2.1 Curso del ensayo	60
Figura 3.1.1 Variación de pH intragástrico en caballos medicados con 1 mg/kg omeprazol SC- Losec®	61
Figura 3.3.1 Variación de pH intragástrico en caballos medicados por vía SC con 3 mg/kg de omeprazol (1er. preparado) durante 24 h	61
Figura 3.4.1 Variación de pH intragástrico en ratas medicadas con 3 mg/kg/3 días OME SC LS durante 54 h	62
Figura 3.5.1 Variación de pH intragástrico en caballos medicados con 3 mg/kg/3 días OME SC LS durante 48 h	62
Fotos	63
Foto 3.2.1. Reacción a la inyección de vehículos (0 h)	63
Foto 3.2.2. Reacción SC de copolímero PP/PE al 9% en propilenglicol (24 h) en caballos	63
Foto 3.2.3. Reacción SC de copolímero PP/PE al 18% en propilenglicol (24 h) en caballos	63
Foto 3.2.4. Reacción SC de copolímero PP/PE al 27% en propilenglicol 27%(24 h) en caballos	63
Foto 3.2.5. Reacción SC de copolímero PP/PE al 36% en propilenglicol (24 h) en caballos	63
Foto 3.2.6. Reacción SC de copolímero PP/PE al 9 % en solución tamponada (24 h) en caballos	63
Foto 3.2.7. Reacción SC de copolímero PP/PE al 18% en solución tamponada (24 h) en caballos	64
Foto 3.2.8. Reacción SC de copolímero PP/PE AL 27% en solución tamponada (24 h) en caballos	64
Foto 3.3.1. Reacción postinyección SC de 1er. preparado OME (24 h) en caballos	64
Foto 3.3.2. Reacción postinyección SC de 1er. preparado OME (1 sem) en caballos	64

Foto 3.4.1. Reacción postinyección de OME SC LS (24 h) en ingle de ratas	64
Foto 3.4.2. Reacción postinyección de OME SC LS (24 h) en lomo de ratas	64
Foto 3.5.1. Reacción postinyección de OME SC LS (0 h) en caballos	65
Foto 3.5.2. Reacción postinyección de OME SC LS (19 h) en caballos	65
Foto 3.5.3. Reacción postinyección de OME SC LS (24 h) en caballos	65
Foto 3.5.4. Reacción postinyección de OME SC LS (48 h) en caballos	65
Foto 3.5.5. Reacción exacerbada postinyección de OME SC LS (2 h) en un caballo	65
Foto 3.5.6. Reacción exacerbada postinyección de OME SC LS (12 h) en un caballo	65
Foto 3.5.7. Reacción exacerbada postinyección de OME SC LS (48 h) en un caballo	66
Foto 3.5.8. Reacción exacerbada postinyección de OME SC LS (54 h) en un caballo	66
VIII. GLOSARIO	67

## RESUMEN

Se reconoce que para la clínica en equinos es necesario contar con un medicamento que contrarreste de manera eficaz los problemas de acidez, irritaciones y ulceraciones gástricas. El omeprazol es un fármaco antisecretorio gástrico del HCl, que se une irreversiblemente a la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- adenosina trifosfatasa (bomba de protones) de la célula parietal, que es paso final en la secreción ácida gástrica, por lo que bloquea de por vida (de la célula) la secreción de iones hidrógeno hacia el estómago y se observa un efecto terapéutico aún cuando no se detecte en plasma. Sin embargo, no existe un preparado comercial que esté diseñado farmacéuticamente para equinos, considerando las peculiaridades de su farmacodinamia. Se ha demostrado que se obtiene un efecto antisecretor ácido más eficiente y prolongado con dosis repetidas submáximas, que con una dosis máxima de carga. Por ello es importante considerar que este preparado debe estar desarrollado farmacéuticamente en una presentación de omeprazol de liberación sostenida. El objetivo de esta investigación fue diseñar una presentación farmacéutica de omeprazol con utilidad clínica en caballos mediante su incorporación a una matriz de liberación sostenida compuesta por: un copolímero de polioxipropileno/polioxietileno (25%), un agente de superficie polioxietilénico (10%) y una solución tamponada (0.1 M, pH 9.8). Se realizaron estudios de farmacodinamia para evaluar el efecto antisecretor del omeprazol a una dosis única de 3 mg/kg/3 días. Se probó en 10 caballos comparados con 10 caballos testigo por un periodo de 48 horas. La medición de pH intragástrico se obtuvo mediante gastroscopia. El preparado de omeprazol SC LS incrementó el pH intragástrico desde los 30 minutos postadministración. El incremento del pH en caballos medicados ( $5.1 \pm 1.35$ ), se produjo en 2.5 unidades con respecto a los testigos ( $2.6 \pm 0.76$ ) ( $P < 0.05$ ). Los niveles de pH se mantuvieron por arriba de 4 (meta de todos los antisecretores) y en un rango de 4 a 7 durante al menos 48 h. Debido a la simplicidad de la técnica de administración subcutánea de este preparado y a su efecto prolongado hasta por 48 h, se postula en este ensayo que el omeprazol SC LS puede ofrecer una forma más práctica y económica para tratar patologías que requieran la alcalinización del contenido gástrico.

**Palabras clave:** *omeprazol, farmacodinamia, liberación sostenida, caballos.*

## ABSTRACT

Given that it is essential for the clinician to have some drug that will efficiently counteract problems with acidity and gastric irritations, and that will ease the healing of gastric ulceration, it has been used omeprazole. Omeprazole is one of the best inhibitors of acidic gastric secretion. It binds irreversibly to the H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-adenosine triphosphatase enzyme (proton pump) of the parietal cell. Since this is the final step in gastric acid secretion, it blocks the cell's lifelong secretion of hydrogen ions towards the stomach and a therapeutic effect can still be seen even when the drug is undetectable in plasma. However, the current commercial mixtures available have no intelligent presentation with strategic doses for horses. It has been proven that the antisecretory effect is more evident with small repeated doses than with the administration of large quantities of omeprazole. In other words, activation by the organism is required for the maximal action of the drug to be obtained and this is achieved at low, but constant doses of the drug, which can be reached using a long-acting slow-release formulation (LA/SR). The aim of this study was to develop a pharmaceutical formulation of omeprazole included in a slow-release matrix composed by: polioxipropilen/polioxietilen copolymer (25%), a polioxietilenic agent (10%) and buffer phosphates (0.1 M, pH 9.8); to determine the clinic use of it in horses. So as to determine the inhibition time on acidic gastric secretion using this formulation of subcutaneous (SC) omeprazole, 3 mg/kg/3 days were administered in 10 clinically healthy horses in comparison with 10 control horses along a 48 h period time. Gastroscoy was the method intragastric content was obtained and pH measured. The formulation increased the intragastric pH since 30 minutes post administration. This pH increase was about 2.5 unities more in medicated horses ( $5.1 \pm 1.35$ ), than in control horses ( $2.6 \pm 0.76$ ) ( $P > 0.05$ ). The pH levels were maintained under 4.0 (every antisecretory drug goal), in a 4.0 to 7.0 rank for at least 48 h. Because the simplicity of the SC administration technique and to its long action effect until for 48 h, it is been postulated that the LA/SR omeprazole formulation can offer a simplest and more practical way to treat pathologies needing intragastric alcalinization.

**Key words:** *omeprazole, farmacodynamics, drug delivery, horses.*



## **I. ANTECEDENTES**

### ***1.1 Síndrome de úlceras gástricas en equinos***

El tubo gastrointestinal (TGI) del equino se caracteriza por ser una estructura complicada que lleva a cabo una variedad de funciones simultáneas y que a menudo se antagonizan entre ellas; por ejemplo, secreción y absorción, llenado y vaciado. Existen enfermedades que afectan la mucosa, pared muscular, serosa, inervación y/o vascularización del TGI del equino que afectan la homeostasis de este aparato, una de las más frecuentes es el denominado síndrome ácido péptico, en particular el desarrollo de úlceras gástricas y duodenales (Reed SM, 1998, Merritt, 1999).

#### ***1.1.1 Fisiología de la secreción ácido gástrica***

Las tres vías principales que regulan la secreción parietal de ácido son: 1) estimulación neural a través del nervio vago, 2) estimulación endocrina por medio de la gastrina descargada por las células G antrales y 3) estimulación paracrina por la liberación local de histamina a partir de las células de tipo enterocromafin (Goodman GA, 1996, Kitchen et al., 1998). La estimulación vagal y la acción de la gastrina (proveniente de las células G duodenales y antrales) estimulan la descarga de histamina desde las células enterocromafines paracrinas o desde los mastocitos. A su vez la histamina activa a los receptores  $H_2$  de la célula parietal que están relacionados con la estimulación de la adenil ciclasa, con activación de la vía del AMP cíclico. También la gastrina y los estímulos muscarínicos pueden actuar de manera directa en la célula parietal para activar vías sensibles al  $Ca_2^+$ . La activación de la vía dependiente del AMP cíclico, de la dependiente de  $Ca_2^+$  o de ambas, estimula la activación de la  $H^+ K^+$ -ATPasa en las células parietales, con su inserción en la membrana apical y formación de conductillos secretores con secreción consecutiva de  $H^+$ . El resultado es la acumulación de  $H^+$  en la luz gástrica. La activación de la bomba de protones conlleva un incremento en la permeabilidad de la membrana apical a  $K^+$  y  $Cl^+$  (Merritt, 1999, Goodman GA, 1996).

### **1.1.2 Conceptos generales del síndrome de úlcera péptica**

El "síndrome de úlcera péptica" se refiere a la erosión o ulceración de cualquier porción de la región proximal del TGI (esencialmente el estómago y primer parte del duodeno) por exposición al ácido gástrico (Merritt, 2003b). El daño a la mucosa gástrica puede manifestarse como:

- a. Inflamación, sin daño a la integridad de la superficie epitelial
- b. Erosión, donde la capa superficial ha sido dañada
- c. Úlcera, donde las lesiones penetran profundamente dentro de la pared epitelial del estómago; algunas veces ocasionando sangrado cuando un vaso es dañado, otras veces penetrando a lo largo de la pared causando peritonitis seria o fatal.

La erosión o la formación de la úlcera representa esencialmente un desequilibrio entre sustancias corrosivas, tales como el ácido, pepsina o bilis del contenido estomacal y los mecanismos mucoprotectores tales como prostaglandina E<sub>2</sub> y óxido nítrico (Merritt, 2003b).

### **1.1.3 Anatomía funcional del estómago del caballo**

El estómago de los equinos tiene una capacidad de 8-16 L y se localiza en el lado izquierdo del abdomen dentro de la caja costillar. El estómago desempeña 3 funciones básicas: almacenamiento, mezclado y trituración del alimento. Aunque los líquidos abandonan el estómago rápidamente, las partículas de alimento son retenidas por más de 48 horas. Durante este tiempo se comienza la digestión ocasionada por el ácido clorhídrico y contracciones periódicas de los músculos de la pared estomacal. La peculiar disposición anatómica del estómago entre el esófago y el cardias, permite el movimiento de gas y líquidos creando una válvula funcional de una sola dirección, lo que favorece la presentación de diversas patologías (Moore, 2003).

El estómago de los caballos se divide en 2 regiones anatómicas: región no glandular o escamosa y región glandular (Andrews and Nadeau, 1999).

El estómago maduro del caballo secreta aproximadamente 1.5 L/h de jugo gástrico y la salida de ácido varía de 4-60 mmol de HCl / h. El pH gástrico fluctúa entre 1.5 y 7.0 dependiendo de la región: pH neutro en la porción dorsal de la región esofágica, pH de 3 a 6 en el *margo plicatus* y en el píloro pH de 1.5-4.0 (Andrews and Nadeau, 1999).

Merritt (1999 y 2003c), clasifica al estómago en 4 regiones histológicas. La primer región o región proximal está recubierta de mucosa escamosa similar al esófago, sin estructuras glandulares y por tanto, sin características de secreción o absorción. Existe un marcado borde de unión denominado *margo plicatus*, entre la región escamosa y glandular. La segunda región adyacente al *m. plicatus* es la región glandular cardial, cuya principal función es secretar bicarbonato de sodio y somatostatina para control endógeno de la secreción ácida gástrica.

La región glandular fúndica se localiza a lo largo de la curvatura mayor del estómago ocupando la mayor parte del mismo. Este es el sitio de las "glándulas gástricas clásicas" que incluyen: células parietales cuya secreción es HCl, células cimógenas que secretan pepsinógeno al lumen gástrico, células enterocromafines para la secreción de histamina y células productoras de moco y bicarbonato como parte importante en el mantenimiento de la protección de la mucosa contra ácido, pepsina y otros agentes potencialmente corrosivos. Por último, se encuentra la región pilórica, que es la mayor fuente de secreción de ácido, gastrina y también cuenta con células de secreción de moco (Merritt, 1999, Merritt, 2003c).

#### **1.1.4 Fisiopatología del síndrome de úlceras gástrica en caballos**

Es importante entender que el desarrollo del síndrome de úlceras gastroduodenales en los equinos, radica en el desequilibrio entre factores agresivos y los protectores, que influyen al microambiente de la mucosa gástrica y duodenal (MacAllister, 1999, Rabuffo et al., 2002, Murray, 1999).

Los caballos pastan o comen durante mucho tiempo a lo largo del día y de la noche, por lo que no es probable que bajo condiciones normales el estómago de los caballos esté vacío ni completamente lleno (Edwards, 2003).

Los caballos secretan ácido clorhídrico continuamente aunque no exista un estímulo directo como la ingestión de alimento. La acidez gástrica es menor cuando el caballo come debido a que la masticación estimula la secreción de saliva rica en bicarbonato que puede neutralizar el ácido gástrico. El forraje, a su vez, también absorbe la secreción gástrica de tal manera que no entra en contacto con la superficie de la mucosa (Edwards, 2003). Una vez que el caballo deja de comer, la acidez gástrica se incrementa rápidamente con caídas de pH menores a 2.0 y donde las lecturas más bajas se detectan cerca del *m. plicatus*. Es por ello, que la mayoría de los casos de úlceras gástricas en caballos adultos se presentan en el epitelio escamoso de la mucosa no glandular, a lo largo del *m. plicatus* (Merritt, 1999, Andrews and Nadeau, 1999, Murray et al., 1989, Murray, 1999, Vativistas, 1994).

Indudablemente la causa de ulceración en equinos depende de la región que afecte (Murray, 1999).

La mucosa escamosa desempeña diferentes funciones, por lo cual la susceptibilidad al daño péptico es diferente. La porción escamosa del estómago sirve como reservorio de la ingesta y no cuenta con funciones secretorias o de absorción. Debido a que la superficie de la mucosa no cuenta con una barrera contra el ácido clorhídrico, la protección del daño péptico depende de la limitada exposición a las secreciones ácidas gástricas. La región escamosa responde a la irritación ácida, incrementando el grosor de la capa de queratina, aunque solo provee mínima protección contra el ácido y la pepsina (Edwards, 2003).

Un estudio realizado por Lorenzo-Figueras *et al* (Lorenzo-Figueras and Merritt, 2002) sugirió que el incremento de la presión intra-abdominal durante el ejercicio intenso causa compresión gástrica, empujando el contenido ácido proximalmente hasta la región escamosa. El incremento en la exposición al ácido se relacionó directamente con la duración del ejercicio diario, explicándose así por qué las lesiones escamosas tienden a desarrollarse o empeorar cuando los caballos se encuentran bajo continuo entrenamiento. Entonces, el efecto estresante del ejercicio extenuante puede contribuir a la ulceración gástrica al retardar el vaciado gástrico y al incrementar la secreción gástrica.

La mucosa glandular ha desarrollado elaborados mecanismos de protección incluyendo la barrera de moco/bicarbonato que previene la difusión de ácido clorhídrico a las células parietales, irrigación de la mucosa, restitución celular y factores de crecimiento que promueven la regeneración de la mucosa. Las prostaglandinas E<sub>2</sub> promueven la secreción de moco/bicarbonato y el aporte de flujo sanguíneo a la mucosa. A consecuencia, la inhibición en la síntesis de prostaglandinas disminuye la actividad de mucoprotección antes mencionada y se incrementa la secreción ácida gástrica. Las prostaglandinas también pueden proveer protección adicional al mantener la integridad de la mucosa glandular y no-glandular mediante la estimulación de fosfolípidos de protección superficial, promoviendo la reparación del epitelio y previniendo el daño celular mediante la estimulación de transporte de sodio (Murray, 1999, Edwards, 2003).

El estrés de entrenamiento y confinamiento en caballos adultos produce liberación exógena de corticosteroides que pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas. Esta disminución produce la falla en los factores de protección de la mucosa (Edwards, 2003, Furr et al., 1992).

El manejo en la alimentación y la conducta de alimentación son factores significativos que indudablemente influyen en la presentación de úlceras gástricas. La restricción del acceso al forraje y la alimentación de grandes cantidades de concentrados promueven el incremento de la acidez gástrica. Los caballos de alto desempeño consumen dietas altas en carbohidratos fermentables, los productos de los ácidos grasos volátiles generados por la microbiota pueden contribuir a la ulceración en la mucosa escamosa. Adicionalmente, los concentrados estimulan una mayor respuesta postprandial de gastrina sérica que la producida por el forraje y como se sabe, la gastrina es un potente estímulo para la secreción de ácido clorhídrico (Lorenzo-Figueras et al., 2002, Nadeau et al., 2000).

Este síndrome también puede presentarse en diversas patologías debido a la excesiva administración de antiinflamatorios no esteroides (AINE) induciendo toxicosis. En la figura 1.1.4.1 se muestra a qué niveles actúan los AINE, tales como fenilbutazona y flunixin-meglumina, en la ruta del ácido araquidónico (Merritt, 2003c).

Estos AINE no sólo inhiben la ciclooxigenasa-1 con la consecuente disminución en la producción de PGE<sub>2</sub>, también inhiben la ciclooxigenasa-2 incrementando la expresión de factor de necrosis tumoral que produce un efecto dañino debido al aumento en la adherencia de neutrófilos en la vasculatura de la mucosa gástrica (Merritt, 2003c).

La ulceración gástrica rara vez conduce a la perforación en caballos adultos (3 al 5%), en contraste con los potros (10%). La mayoría de las rupturas se localizan en línea paralela con la curvatura mayor y se desarrollan en un proceso bifásico donde la serosa muscular se rasga en mayor tamaño que la mucosa indicando que la primera se debilita más rápido. Ocasionalmente, una pequeña perforación puede ser sellada por el omento mayor. Si esto no ocurre, la diseminación de alimento al abdomen resulta en peritonitis fulminante, que es una condición fatal en la mayoría de los casos (Edwards, 2003).

Las parasitosis (larvas de *Gasterophilus intestinalis*), también se asumen como componentes etiológicos entre otros (MacAllister, 1999, Rabuffo et al., 2002, Murray, 1999, Murray et al., 1996).

La infección por *Helicobacter pylori* en humanos, es considerada la causa primaria de úlceras pépticas tras colonizar la mucosa glandular y elaborar ureasas que las protegen del ácido gástrico (Merritt, 2003b). En estudios recientes de Scott citado por Edwards (2003), se aisló DNA específico de *Helicobacter* en epitelio escamoso y glandular del estómago de 7 caballos, incluyendo 2 animales con erosiones escamosas y glandulares. Este estudio sugiere que algunas especies de *Helicobacter* pueden estar involucradas en la etiología del síndrome de úlceras gástricas en caballos y ameritará estudios consecuentes (Edwards, 2003).

Así, dadas las exigencias zootécnicas actuales, no es raro que una de las enfermedades más comunes del equino sea la irritación y ulceración gástricas. Esta enfermedad puede presentarse de manera subclínica, o causar cólico recurrente y disminución del apetito, del rendimiento y de la condición corporal. Muchos de estos signos son subjetivos y difíciles de documentar o atribuir específicamente a ulceración gástrica (Orsini et al., 2003)(Andrews and Nadeau, 1999, Lorenzo-Figueras and Merritt, 2002).



### **1.1.5 Epidemiología del síndrome de úlceras gástricas en equinos**

El desarrollo de úlceras gástricas puede presentarse en caballos de diferentes razas y fines zootécnicos. La prevalencia de las lesiones está influenciada por el manejo y el uso del caballo (Johnson, 2001).

Se ha documentado endoscópicamente, que la prevalencia de úlceras gástricas en caballos pura sangre de carreras durante el entrenamiento es de aproximadamente 90% y en caballos para show del 60%, además 1/3 de los caballos en confinamiento desarrollan ulceración leve a moderada (Vatistas, 1994, Murray, 1992, Murray et al., 2001).

Estas lesiones pueden no sanar de manera espontánea, con detrimento de la función zootécnica del animal, o bien, permanecer crónicas y empeorar durante el entrenamiento y las carreras, conduciendo a manifestaciones clínicas evidentes (Murray et al., 2001, Andrews and Nadeau, 1999).

En potros, la prevalencia de úlceras gástricas es de 25% a 50% principalmente en la región escamosa. La diarrea es el hallazgo clínico más frecuente, el bruxismo y la recumbencia dorsal reflejan cólico y son signos clínicos no específicos. El ptialismo se relaciona directamente con la esofagitis, resultado del reflujo gastroesofágico secundario a ulceración severa u obstrucción anatómica en el vaciado gástrico (Murray, 2003b). La interrupción en la ingestión de calostro conduce a la pobre condición corporal. La ruptura gástrica no es común, pero de suceder, ocurre predominantemente en potros menores de 150 días de edad (Murray, 1989, Murray et al., 1990a, Murray et al., 1990b).

### **1.1.6 Diagnóstico**

El diagnóstico se realiza mediante los signos clínicos, aunque estos no son específicos; por pruebas de laboratorio al encontrar sangre oculta en heces, con apariencia de grano de café; radiografía de contraste, paracentesis y ultrasonografía abdominal. Desafortunadamente la ulceración puede encontrarse muy severa antes de que estos procedimientos revelen alguna anomalía.

La presentación de respuesta clínica puede extraviar el pronóstico, debido a que puede notarse mejoría clínica pero la ulceración puede persistir o empeorar (Murray, 1989, Murray et al., 1990a, Murray et al., 1999, MacAllister et al., 1997).

Un nuevo método desarrollado por O'Connor (2003), ha demostrado ser efectivo en el diagnóstico de ulceración gástrica. Este se realiza mediante la prueba de permeabilidad de la sacarosa. La sacarosa no es sintetizada o hidrolizada en el sistema circulatorio, por lo cual, una vez que se absorbe a través de la mucosa gástrica, se filtra en los riñones y es concentrada y excretada en la orina. La concentración urinaria postadministración oral puede ser un indicador útil para la detección de ulceración moderada ( $\leq 1$ ) a severa ( $>1$ ) en caballos. Sin embargo la cuantificación de sacarosa se realiza por cromatografía de líquidos de alta resolución, que no es un método de fácil disposición para los clínicos (O'Connor M.S., 2003).

La endoscopia o gastroscopia es el único método confiable, ya que se puede confirmar la presencia de la úlcera por observación directa y aun especificar el grado de ulceración a que corresponde la lesión (cuadro 1.1.6.1), aunque la gran desventaja de este método es que no es fácil contar con el equipo correspondiente, debido a su elevado costo.

## **1.2. Tratamiento médico para úlceras gástricas**

Cualquiera que sea la causa de la ulceración, la presencia de ácido gástrico y pepsina son factores esenciales para perpetuar su presencia, o cuando se les controla, en permitir la cicatrización de las úlceras (Merritt, 2003c).

La inhibición de la secreción gástrica, ha sido la base de la terapia en la ulceración gástrica por casi 100 años (MacAllister, 1999, Freeman, 1999, Boothe, 1999).

Las metas de la terapia contra úlceras son: eliminar los signos clínicos, promover la cicatrización de las úlceras, prevenir su recurrencia, así como evitar complicaciones. Todo esto considerando el costo y la duración del tratamiento (MacAllister, 1999).



A pesar de que las úlceras en los equinos pueden sanar de manera espontánea, existe evidencia de que la supresión de la acidez gástrica permite un reestablecimiento más rápido de la fase clínica y de las ulceraciones *per se* (Freeman, 1999, Murray et al., 1990a).

La duración del tratamiento requerido para ulceración variará dependiendo de la severidad de las lesiones y del manejo del caballo. Las erosiones gástricas sanarán más rápidamente que las úlceras profundas, pues éstas pueden requerir semanas para sanar debido a que es necesaria la granulación y contracción del epitelio para la completa recuperación (Edwards, 2003).

En equinos, se utilizan antagonistas de receptores histaminérgicos H<sub>2</sub>, (antiH<sub>2</sub>) sucralfato, antiácidos, compuestos de bismuto y prostaglandinas sintéticas para el tratamiento de úlceras gástricas (Andrews and Nadeau, 1999).

### **1.2.1 Antiácidos**

Los antiácidos son compuestos básicos que neutralizan el ácido en el lumen gástrico y son una de las formas más antiguas de la terapia del síndrome ácido péptico. La mayoría de los antiácidos son mezclas de hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio y son mezclados porque debido a su diferencia de efectos, bloquean los efectos adversos de cada uno. El hidróxido de magnesio tiene un efecto neutralizante rápido pero corto. En contraste el hidróxido de aluminio actúa lentamente y reduce la motilidad intestinal. Se ha reportado que los antiácidos tienen un efecto de acción corto en el pH gástrico de los caballos. En un estudio con 5 caballos adultos, se determinó que se requerían por lo menos 250 mL de una solución antiácida para elevar el pH gástrico a más de 4 por 2 h (Andrews and Nadeau, 1999).

De acuerdo a los datos obtenidos, en una situación clínica, sería difícil administrar antiácidos en dosis adecuadas o suficientemente frecuente para producir un efecto prolongado y la cicatrización de la úlcera (Clark et al., 1996, Murray and Grodinsky, 1992).

### **1.2.2 Compuestos de bismuto**

Estos compuestos tienen muy poca capacidad sustancial de neutralización ácida. Sus efectos benéficos son considerados como de citoprotección y tales incluyen: incremento de la secreción de moco y bicarbonato, inhibición en la actividad de la pepsina y acumulación del subcitrato de bismuto en los cráteres de la úlcera. Sin embargo, cuando se administró un compuesto con 240 mL de subsalicilato de bismuto a 5 caballos clínicamente sanos, no existió ningún cambio en el pH gástrico. Se ha observado que un preparado en forma de suspensión mejora la curación de úlceras gástricas en potros durante los primeros 14 días de administración pero no durante los siguientes 14 días debido a su baja biodisponibilidad (Clark et al., 1996).

### **1.2.3 Sucralfato**

El sucralfato es una sal de hidroxialuminio de octasulfato de sacarosa que forma un gel viscoso en un pH menor a 4 y este gel se adhiere a la base de la úlcera hasta por 6 h. Se piensa que este efecto de adhesión representa su principal acción terapéutica. También inhibe la actividad de la pepsina adsorbiéndola junto con los ácidos biliares. El sucralfato incrementa el grosor y calidad de la mucosa y previene la degradación de la mucosa. Algunos de los beneficios que provee a la mucosa se deben al efecto de estimulación de formación de prostaglandinas. También se ha demostrado que estimula la restitución celular. El sucralfato es muy efectivo en el tratamiento de lesiones en la mucosa gástrica. Sin embargo, cuando se le administró a potros con úlceras gástricas en la región escamosa 3 veces al día por 14 días a una dosis de 22 mg/kg PO, el sucralfato no favoreció la recuperación de úlceras gástricas en comparación con los controles tratados con aceite de maíz. Por lo tanto, no se recomienda su uso para el tratamiento de lesiones escamosas (Borne and MacAllister, 1993).

### **1.2.4 Antagonistas de los receptores $H_2$ de histamina**

Estos compuestos fueron los primeros reportados para el uso del tratamiento de la ulceración gástrica. El principal efecto es la inhibición de la secreción ácido gástrica mediante el bloqueo de la

interacción de la histamina con los receptores H<sub>2</sub> de la célula parietal. Estos antagonistas producen una inhibición dosis dependiente de la secreción ácida. Los antagonistas H<sub>2</sub> comúnmente empleados incluyen a la cimetidina, ranitidina, nizatidina y famotidina. Existe una gran variación individual en la respuesta a estos fármacos, lo que implica diferentes efectos clínicos (Campbell-Thompson and Merritt, 1987, Furr and Murray, 1989, Sanchez et al., 2001). Esto probablemente se relacione a la gran variación de la biodisponibilidad del fármaco en cada individuo, pero otros factores desconocidos pueden estar contribuyendo.

Esta variabilidad es más profunda a dosis bajas (Edwards, 2003). Además, no se ha demostrado que estos medicamentos aceleren el tiempo promedio de curación de úlceras gástricas inducidas de manera experimental; por ejemplo, la cimetidina fue ineficaz al administrarla durante 35 días a razón de 12 a 18 mg/kg PO cada 12 h (Sangiah et al., 1988, Murray and Grodinsky, 1992).

Se ha postulado que los antiH<sub>2</sub> son más eficaces como preventivos de irritación y úlceras gástricas inducidas por AINE que en el tratamiento de éstas (MacAllister et al., 1992, MacAllister and Sangiah, 1993, Orsini and Spencer, 2001).

### **1.2.5 Prostaglandinas sintéticas**

Las prostaglandinas estimulan la secreción de moco y bicarbonato por las células epiteliales superficiales adyacentes, lo que contribuye a los efectos citoprotectores de las prostaglandinas endógenas de la serie E y a los efectos protectores de los análogos estables de las prostaglandinas E<sub>1</sub>, como misoprostol. El misoprostol suprime la secreción ácida en caballos por un periodo de 8 h cuando se administra a razón de 5 µg/kg PO, sin embargo, entre las complicaciones producidas se encuentran diarrea, cólico y aborto. Se requieren más estudios para recomendar su uso en el tratamiento de úlceras gástricas en equinos (Freeman, 1999).

También se realizan maniobras de manejo en el tratamiento de úlceras gástricas, como dejar al caballo en pradera si es que está confinado en caballeriza u otro tipo de manejo para disminuir el estrés (Andrews and Nadeau, 1999).

Muchos de los medicamentos mencionados no son mejores que la terapia con placebo para curar úlceras gástricas inducidas de manera experimental. Jenkins *et al* (1992a), MacAllister *et al* (1998), Andrews *et al* (1999b), Murray *et al* (2003b) y Merritt *et al* (2003a), recomiendan al omeprazol como fármaco de primera opción para el tratamiento de úlceras gástricas en equinos.

### 1.2.6 Omeprazol

El omeprazol (figura 1.2.6.1) es un fármaco antsecretorio gástrico de la familia de los sustitutos de benzimidazoles que se une irreversiblemente a la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-adenosina trifosfatasa (bomba de protones) de la célula parietal, que es paso final en la secreción ácida gástrica, por lo que bloquea de por vida (de la célula) la secreción de iones hidrógeno hacia el estómago y se observa un efecto terapéutico aún cuando no se detecte el fármaco en plasma (Andrews, 1990, Jenkins, 1992b, Plumb, 1995, Goodman GA, 1996, Murray *et al.*, 1997).

Los inhibidores de la bomba de protones contienen un grupo sulfinil en un puente entre los anillos de benzimidazol sustitutivo y piridina. A pH neutro, es una base débil químicamente estable y liposoluble, carente de actividad inhibitoria. Llega a las células parietales desde la sangre y se difunden hacia los conductillos secretores, sitio en que el fármaco queda protonado y, por tanto, atrapado. El agente protonado forma un ácido sulfénico y una sulfenamida. Esta última interactúa de manera covalente con grupos sulfhidrilo, en sitios cruciales del dominio extracelular (luminal) de la H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa de amplitud de la membrana (Goodman GA, 1996). La producción de metabolitos resulta de la pérdida de la porción benzimidazol de la molécula (Woolf and Matuszewski, 1998). Los principales metabolitos son hidroxioimeprazol y omeprazol-sulfona (Garcia-Encina *et al.*, 1999).

Ocurre inhibición completa con dos moléculas del inhibidor fijo por molécula de enzima. Por tanto el omeprazol debe considerarse como profármaco que necesita activarse para ser eficaz. La administración de omeprazol da por resultado inhibición permanente de la actividad de la enzima *in vivo*; la secreción de ácido se reanuda sólo después de la inserción de nuevas moléculas de H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPasa en la membrana luminal (Plumb, 1995, Freeman, 1999).

La eficacia del omeprazol disminuirá si se administra continuamente por la vía oral pues el pH gástrico será menos ácido y el omeprazol no se protonará. Por otro lado, el ácido gástrico degrada al omeprazol y reduce su absorción al torrente sanguíneo; así que para lograr un efecto prolongado del omeprazol se le formula en gránulos que lo liberan en un pH elevado y de preferencia de manera sostenida (Freeman, 1999).

Por ejemplo, si su microencapsulación se transforma antes de la deglución (si se rompe la cápsula cubierta de gelatina y deglute los gránulos con cubierta entérica), el pH natural de la boca y el esófago desintegrará la microencapsulación y el fármaco quedará expuesto a la degradación por el jugo gástrico en el estómago (Goodman GA, 1996).

Después de que los gránulos abandonan el estómago, el fármaco se absorbe con rapidez por el intestino. El omeprazol a una dosis de 4 mg/kg/día durante 7 días puede reducir en más de 95% la producción diaria de ácido; no se logran los valores previos al tratamiento hasta cuatro o cinco días después de interrumpir la administración del fármaco, lo que parece reflejar el tiempo requerido para sintetizar e insertar nuevas moléculas de H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>- ATPasa en la membrana (Goodman GA, 1996, Boothe, 1999).

Se le indica en el tratamiento de úlcera gastroduodenal y en la prevención o tratamiento de erosiones gástricas desencadenadas por el uso de fármacos ulcerogénicos. En úlceras gástricas idiopáticas en caballos pura sangre de carreras, acelera la recuperación significativamente en comparación a lo observado con un vehículo placebo; además se previenen nuevas lesiones (Freeman, 1999).

La presentación de omeprazol disponible para caballos es en forma de pasta que se aplica PO (GastroGard®; Merial Limited, Iselin, NJ) (Merritt, 2002, Daurio et al., 1999). La dosis recomendada para el tratamiento de úlcera gástrica es de 4 mg/kg PO/día durante 28 días y para prevenir recurrencia se aconseja administrarlo a una dosis de 2 mg/kg PO/día, confirmándolo con gastroscopia. Su efecto a una dosis oral única dura 14 h (Murray et al., 1997).

Algunos clínicos adquieren la sal de omeprazol en farmacias de genéricos y lo diluyen en agua para administrarlo vía sonda nasogástrica. Sin embargo, este fármaco es extremadamente lábil y se degrada en cuestión de segundos por efecto del agua (pH neutro), la luz y la temperatura (Plumb, 1995), no observándose el efecto deseado<sup>1</sup>. Por lo tanto, no se recomienda ésta forma de medicación por su nulo efecto en la terapia para úlceras gástricas.

El omeprazol inhibe el sistema de función mixto oxidasa citocromo P-450 hepático (Plumb, 1995, Woolf and Matuszewski, 1998), por lo que disminuye la eliminación hepática de otros medicamentos como diazepam, fenitoina, warfarina, roxitromicina, salicilato con capa entérica (Cheng et al., 2002) pudiendo causar toxicidad. En los casos en los que se requiere un pH ácido para una absorción óptima (p.ej. ketoconazol, ésteres de ampicilina, sales de hierro), la aplicación previa del omeprazol disminuye su absorción (Plumb, 1995).

#### **1.2.6.1 Farmacocinética y farmacodinamia del omeprazol**

En un estudio de la determinación del perfil farmacocinético en ratas se encontró que el omeprazol se excreta de sangre a bilis y penetra la barrera hematoencefálica. La disposición de omeprazol en bilis muestra una fase de lenta eliminación y un pico de concentración a los 20 minutos post-inyección. Se elimina por excreción hepatobiliar, que es la principal ruta de eliminación de los metabolitos. También se encontró que el omeprazol disminuye significativamente la producción de fluido cerebroespinal y perfusión ventriculocisternal, después de la administración intravenosa (Cheng et al., 2002).

Se sabe que la vida media de eliminación en caballos es de 30 minutos, lo que implicaría una desaparición completa del fármaco del organismo en tan solo 5 horas, aunque sus efectos pueden persistir por más tiempo, aun no definido. Una disfunción hepática severa aumentará el tiempo de efecto del fármaco, ya que éste se metaboliza en el hígado, siendo excretado principalmente por orina y después por vía biliar en heces (Jenkins, 1992b).

---

<sup>1</sup> Comunicación personal MVZ Francisco Lemus



En humanos con una función hepática normal la vida media del omeprazol en suero es de 1 h, pero la duración del efecto terapéutico puede persistir hasta 72 h o más (Jenkins, 1992b, Plumb, 1995). Una dosis única de omeprazol aumentó el pH gástrico durante 4 h en ponies (Baker and Gerring, 1993a).

En un estudio de farmacocinética y farmacodinamia de agentes terapéuticos antiúlceras en llamas, se demostró la efectividad del omeprazol, al disminuir sustancialmente el volumen del fluido ácido colectado del tercer compartimiento, e incrementó la viscosidad de dichas muestras (Christensen et al., 2001).

Existen datos que definen parcialmente la farmacocinética del omeprazol en caballos (Jenkins, 1992b).

En ponies, por vía endovenosa (IV) y correlacionando los datos con la concentración de gastrina, se encontró que el medicamento tenía una cinética de 2 compartimientos y que una dosis de 0.25 mg/kg inhibe la mitad de la secreción basal gástrica y se le consideró como un fármaco potencialmente útil en caballos. Baker *et al* (Baker and Gerring, 1993a) encontraron que el efecto del omeprazol se extiende más allá del tiempo en el que se le detecte en el plasma, lo que afirma lo irreversible de la unión omeprazol-ATPasa de la célula parietal. Así, sugieren una dosis de 2 mg/kg IV para un efecto máximo.

En otro estudio, con 8 caballos y a dosis de 0.5 mg/kg IV, se definió la farmacocinética del omeprazol y su efecto sobre la secreción gástrica estimulada por la administración de pentagastrina. Se encontró un efecto acumulativo con dosis repetidas en el que se inhibía en un 58% la secreción ácida a la cuarta dosis de omeprazol y se coincidió con una vida media corta de 30 minutos (Jenkins, 1992b). Estos autores coinciden con trabajos previos de Andrews *et al* y Jenkins *et al*, en que el efecto antisecretor es más evidente con pequeñas dosis repetidas, que con la administración de una gran cantidad de omeprazol. Esto es congruente con el mecanismo de acción del omeprazol que requiere protonarse para unirse a la célula parietal (Jenkins, 1992b, Jenkins, 1992a).

En otras palabras, se requiere la activación en el organismo para que se de la máxima acción del fármaco y éste se logra a dosis bajas pero constantes del medicamento (Jenkins, 1992b), lo que puede obtenerse con un preparado de liberación sostenida de larga acción.

Por vía endovenosa (IV), intramuscular (IM) o vía oral (PO), el omeprazol aumenta el pH gástrico en caballos y en ponies (Jenkins, 1992a, Andrews, 1990, Baker and Gerring, 1993a, Andrews et al., 1999a, Campbell-Thompson, 1988) y acelera la curación de las úlceras inducidas con flunixinameglumina (MacAllister, 1998) y fenilbutazona (Lizarraga, 1998, MacAllister et al., 1993), aunque no existe un preparado disponible de liberación sostenida.

### ***1.3. Tecnología farmacéutica de liberación sostenida en preparados subcutáneos***

En los últimos años se ha tomado un gran interés en nuevas formas para la distribución corporal de agentes terapéuticos. La principal meta ha sido promover la distribución de concentraciones terapéuticas elevadas y sostenidas de un fármaco a su sitio de acción. Tales modelos de distribución incluyen: inyección local, inyección intrasinovial, perfusión regional, uso de implantes sintéticos o bombas y aplicaciones vía percutánea y iontoforética. Muchas de estas técnicas y gran cantidad de investigaciones en su uso han provenido del campo médico en humanos (Anderson and Ethell, 1999).

En la industria veterinaria, la incorporación de fármacos en matrices poliméricas para su liberación controlada a tasas predefinidas y reproducibles por tiempos prolongados, provee beneficios significativos en la dosificación. Tales beneficios incluyen (Rathbone, 2000):

- 1) la integración en la administración de fármacos para aspectos de salud y producción;
- 2) reducir el dolor y estrés del animal al disminuir el número de veces que se tienen que manejar y sujetar para el procedimiento de administración;
- 3) beneficios financieros para el consumidor final por reducción de costos de servicio veterinario y optimización del tiempo de empleados;



- 4) incremento en el costo-beneficio para el consumidor final debido a mejores resultados terapéuticos.

Se han generado diversas investigaciones sobre la administración subcutánea de preparados en caballos para observar la utilidad clínica de esta vía (Snow and Frigg, 1990, Schwarzwald et al., 2002), con resultados positivos. También se han desarrollado estudios de inyección subcutánea de fármacos de liberación sostenida en humanos y ratas con efectos clínicos efectivos comprobables (Paavola et al., 1995, Paavola et al., 1998, Paavola et al., 2000).

Para el caso de omeprazol, un estudio reciente estudió la eficacia de un preparado de liberación controlada de omeprazol para humanos, en forma de tabletas adhesivas (Choi and Kim, 2000). Sin embargo, no se han realizado estudios de liberación sostenida de preparados subcutáneos de omeprazol.

En este estudio se empleó una matriz de un copolímero no iónico de polioxipropileno/polioxietileno, con transición semi-sólida a líquida y líquida a semi-sólida dependiente de la temperatura, característica que lo hace un adyuvante ideal para la liberación sostenida de fármacos o antígenos (Barichello et al., 1999, Spitzer et al., 1999). Estos copolímeros son usados como agentes emulsificantes, solubilizantes o humectantes en formulaciones farmacéuticas. Tienen apariencia blanquecina y granulada, sin olor o sabor, no es tóxico o irritante y no es metabolizado en el cuerpo, esto es, se excreta tal cual (Kibbe, 2000).

#### **1.4. Justificación**

Dado que la prevalencia de úlceras gástricas en caballos y potros es muy alta y que el manejo de múltiples fármacos para tratar otras enfermedades en esta especie los predispone a presentar úlceras gastro-duodenales como parte de los efectos adversos de los medicamentos en equinos (MacAllister et al., 1993); resulta esencial para el clínico contar con un medicamento que contrarreste de manera eficaz los problemas de acidez, irritaciones gástricas y facilite la curación de ulceraciones gástricas y duodenales (Andrews and Nadeau, 1999).

Los medicamentos que hasta este momento se consideran como de elección incluyen a los antiH<sub>2</sub>; empero tienen la desventaja de que requieren administrarse varias veces al día y sobre todo que hay una gran variabilidad en la respuesta de la inhibición ácido-gástrica en caballos (Andrews and Nadeau, 1999).

El omeprazol es uno de los mejores inhibidores de la secreción ácido-gástrica. Sin embargo, los preparados comerciales que existen para caballos se deben administrar vía oral, lo que acarrea algunos de los siguientes problemas:

- a. La biodisponibilidad de las presentaciones orales es baja (14-16%) después de su administración continua, ya que el pH del estómago lo degrada (Sandin et al., 1999).
- b. El vaciado gástrico comprometido implica una baja absorción del fármaco en el intestino y pobre o nula distribución al torrente sanguíneo (Edwards, 2003).
- c. Se ha demostrado que se logra un efecto antisecretor ácido eficiente y más prolongado con dosis repetidas submáximas, que con una dosis máxima de carga (Jenkins, 1992a, Jenkins, 1992b).
- d. Ninguna de las presentaciones existentes mantiene un pH intragástrico de >4.0 durante al menos 24 h (Merritt, 2002).

Para utilizar racionalmente este fármaco se requiere la elaboración de un preparado de liberación sostenida (LS) para evitar el uso de dosis que son mucho más altas. Por ejemplo, por vía endovenosa se han usado dosis de 0.25 a 0.5 mg/kg y por vía oral de 0.7 a 1.5 y hasta 4 mg/kg; esto es, el aumento va de 45% a 200 % más.

Se puede lograr un preparado de LS incluyendo al omeprazol en una matriz de elevado peso molecular, como el quitosán, el poloxámero, el monoesterato de aluminio, la 2-pirrolidona o  $\beta$ -ciclodextrinas. La ventaja de un diseño de liberación sostenida sería reproducir dosis submáximas repetidas del medicamento para lograr un máximo efecto antisecretor ácido como lo sugieren Jenkins *et al* (1992a) y Andrews *et al* (1992b).

### **1.5. Hipótesis**

Dado que el omeprazol es uno de los mejores inhibidores de la secreción ácido gástrica en equinos, es posible diseñar un preparado farmacéutico de liberación sostenida (LS) para aplicación subcutánea (SC), mediante su incorporación en una matriz polimérica y obtener un efecto sostenido de elevación del pH gástrico con la administración de dicho preparado.

### **1.6. Objetivos**

1. Obtener un preparado farmacéutico de LS de omeprazol para aplicación SC.
2. Determinar el tiempo de inhibición de la secreción ácida gástrica con el preparado SC de LS en la especie problema.
3. Proponer con base en la farmacodinamia, un intervalo de dosificación del preparado de omeprazol de liberación sostenida.

## II. MATERIAL Y MÉTODOS

La forma en que se desarrollaron los eventos en este ensayo se presenta diagramáticamente en la figura 2.1.

### **2.1 Fase I. Pruebas con Losec® inyectable**

Esta fase se condujo en la zona de basureros en Coacalco. Con el fin de determinar el tiempo de inhibición de la secreción ácida gástrica de un preparado comercial de omeprazol hidrosoluble (Losec® inyectable; Astra), se administró 1 mg/kg vía subcutánea en 5 caballos criollos, clínicamente sanos de 2 a 8 años de edad con previo ayuno de 4 h, cuyo fin zootécnico era jalar carretas de basura. El pH se midió con ayuda de una sonda nasogástrica que en su parte distal llevaba sujeta una tira reactiva para pH. Las determinaciones de pH se realizaron a las 0 (basal), 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas.

### **2.2 Fase II. Pruebas de inyección de vehículos**

Para esta fase se emplearon 8 caballos criollos pertenecientes al Estado Mayor Presidencial, de entre 7 y 18 años de edad, de 250-500 kg. Como un primer paso en el diseño farmacéutico de un preparado de liberación sostenida, se determinó el efecto subcutáneo a la inyección de 2 mL del copolímero de polioxipropileno/polioxietileno (PP/PE) a diferentes concentraciones (9, 18, 27 y 36%) incluido en dos tipos diferentes de vehículos, en la tabla del cuello. Los vehículos empleados fueron: propilenglicol y solución tamponada (pH 9.8). Se rasuró el área de inyección y posterior a la desinfección del área, se administró el vehículo en las diferentes concentraciones. La reacción a la inyección se determinó por el grado de necrosis, inflamación e irritación en el sitio de inyección 24 h postadministración.

### **2.3 Fase III. Pruebas de un primer preparado**

De acuerdo a los resultados obtenidos en la fase anterior, se optó por desarrollar una formulación de una suspensión de 3 mg/kg de omeprazol en un copolímero PP/PE 25% y como vehículo del preparado una solución tamponada al 0.1 M (pH 9.8).

El efecto farmacológico de este preparado se midió en 4 caballos clínicamente sanos (3 criollos y 1 *apendix*) de 5 a 14 años de edad y 350-450 kg, en la Clínica para Equinos de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM. Los animales fueron puestos en ayuno 12 h antes de la prueba, pero se les permitió libre acceso al agua durante toda la prueba. Se administraron 3 mL del preparado antes mencionado vía subcutánea en la tabla del cuello y se midió el pH intragástrico durante 9 tiempos (basal=0, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h) con sonda nasogástrica y tira reactiva para pH.

### **2.4 Fase IV. Prueba de OME SC LS en animales de laboratorio**

Para la realización de esta fase se desarrolló un preparado farmacéutico de omeprazol subcutáneo de liberación sostenida (OME SC LS), a una concentración de 300 mg/mL en una matriz compuesta por un agente de superficie polioxietilénico (10%) como agente solubilizante y un copolímero PP/PE (25%) como gel de liberación sostenida, en una solución tamponada 0.1 M (pH 9.8).

Esta fase se condujo en el Bioterio de la Facultad de Química de la UNAM. Se utilizaron 45 ratas Sprague-Dawley, machos, de 7 semanas de edad y con un peso que variaba entre los 250 y 300 g. Se trabajó con 3 lotes de 15 ratas cada uno. Un primer lote se consideró testigo y a los otros dos lotes (1 y 2) se les administró OME SC LS a una dosis de 3 mg/kg/3 días (0.2 mL en promedio).

La aplicación subcutánea se realizó en la ingle para el primer lote y en el lomo para el segundo lote. El primer lote se ayunó 12 h antes del sacrificio y el segundo 18 h para garantizar el vaciado total del estómago y medir el pH producido por la inyección de omeprazol.

La medición del pH intragástrico se realizó durante 15 tiempos o 54 h (basal=0, 15 y 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48 y 54 h) y el pH se obtuvo con tira reactiva específica para pH ácidos y tira universal para pH (para detectar pH alcalinos) directamente del estómago a la necropsia. Por lo anterior, cada rata se consideró como un tiempo.

La reacción a la inyección se determinó por el grado de necrosis, inflamación e irritación en el sitio de inyección.

### **2.5 Fase V. Prueba de OME SC LS en caballos**

El estudio se condujo en las instalaciones de la Policía Montada de la Secretaría de Seguridad Pública del Estado de Morelia, Michoacán. Se utilizaron 20 caballos criollos clínicamente sanos, entre 2 y 19 años de edad y 200-350 kg de peso corporal. Se consideró a 10 caballos como testigos. A los restantes 10 caballos se les administró el preparado de OME SC LS a una dosis de 3 mg/kg/3 días (5 mL/ 500 kg PC) vía subcutánea en la tabla del cuello.

El experimento se llevó a cabo sin someter a los animales a ayuno, esto se debe a que se demostró que el omeprazol actúa mejor frente a células parietales que están siendo estimuladas para secretar ácido (Merritt, 2002). La dieta consistió en 3 kg de concentrado y 2 kg de alfalfa achicalada dos veces al día.

La medición de pH intragástrico se realizó por medio de gastroscopia en los siguientes tiempos 0=basal, 0.5, 1, 2, 4, 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42 y 48 h post-inyección. El gastroscopio empleado medía 1.70 m de largo x 11 mm de diámetro (Pentax FC-38 LH. Color camera JTC-5172. Fuente de luz FO-150), por lo cual se eligieron caballos de talla pequeña en los que se pudiera acceder al estómago con la longitud del equipo mencionada. El gastroscopio fue conectado a un monitor de televisión y videograbadora convencionales para la visualización y registro del área muestreada.

La técnica gastroscópica puede variar de acuerdo a la disposición de equipo. Para realizar la gastroscopia se recomiendan periodos de ayuno que aseguren el vaciado gástrico, pero usualmente no es necesario como en este caso. La sujeción se realizó con arsial (en animales que así lo permitían), o mediante tranquilización con xilazina (10%) a una dosis de 1 mg/kg. Este procedimiento se manejó con mucha precaución debido a los efectos de hipomotilidad que produce la xilazina y así evitar cólico por impactación ya que los caballos estaban ingiriendo alimento, como se mencionó anteriormente.

El gastroscopio se introdujo por el ollar, momento de mayor resistencia por parte de los caballos. El endoscopio se deslizó hacia la *rima* glotis y dirigiéndolo hacia el meato ventral hasta la nasofaringe. Para atravesar suavemente hacia el esófago se produjo el reflejo de deglución inyectando un poco de agua a través del canal de biopsia. De tal manera no se fuerza el paso provocando la retroflexión del endoscopio en la boca. Se examinó rápidamente el esófago hasta la entrada al estómago, donde se podían observar las regiones escamosa y glandular (figura 2.5.1). Se localizó el *m. plicatus* (zona de donde se tomaron todas las muestras) y se aspiró el líquido gástrico a través del canal de biopsia (Murray, 2003a, Vatistas et al., 1999, Nieto et al., 2002). Se midió el pH gástrico con tira reactiva para pH. Este método es más efectivo que otros métodos de medición de pH intragástrico (Baker and Gerring, 1993b).

Cabe mencionar que el tiempo de medición fue de 48 h y no de 72 h como en las ratas. Esto se debió a razones éticas, ya que el procedimiento de gastroscopia es muy irritante por ser un método de medición altamente invasivo.

Al igual que en las ratas, la reacción a la inyección se determinó por el grado de necrosis, inflamación e irritación en el sitio de inyección.

## **2.6 Análisis Estadístico**

Se realizó estadística descriptiva mediante el programa Excel para las fases I, III, IV y V y consistió en medidas de tendencia y dispersión de la alcalinización del pH a través del periodo de medición.

También se realizaron análisis de varianza usando un diseño de experimentos de dos direcciones, en el cual, una fuente de variación estuvo identificada por los animales (testigos y medicados) y la otra fuente de variación la constituyeron los distintos periodos transcurridos desde la aplicación del fármaco para la determinación del comportamiento de la variable de respuesta definida por la alcalinización del pH.



### III. RESULTADOS

#### **3.1 Fase I. Prueba con Losec® inyectable**

Los resultados de la variación en la medición del pH se muestran en el cuadro 3.1.1. Los cuadros 3.1.2 y 3.1.3 contienen la estadística descriptiva por tiempos y por caballos, respectivamente. En estos cuadros se observa un aumento en el pH intragástrico ( $>4.0$ ) en la segunda hora postadministración. Sin embargo este efecto desaparece a las 4 horas postaplicación y no vuelve a presentarse. Es decir, no se mantiene el pH requerido por más de dos horas, lo que se observa en la figura 3.1.1. Esto es, el efecto del fármaco que se observó sólo fue de un ligero pico de elevación de pH que cae abruptamente y no se logra recuperar.

Cabe mencionar que existió una ligera reacción en la zona de aplicación; esto es, la inhibición ácida gástrica fue un poco más larga en los caballos que presentaron reacción al preparado (caballos 1 y 4).

En el cuadro 3.1.4 se encuentra el análisis de varianza de dos factores con una sola muestra, donde se observaron diferencias significativas ( $F=13.5$ ,  $P<0.05$ ) entre los tiempos postadministración de Losec®. La medición de pH inicial o basal ( $2.0 \pm 0$ ) fue muy similar a la respuesta generada por el preparado en los diferentes tiempos ( $2.9 \pm 0.77$ ). Sin embargo, existió un ligero incremento en el pH intragástrico de las 2 a las 4 h volviéndose a estabilizar a partir de las 6 h como se mencionaba anteriormente. Por otro lado, no existió una diferencia significativa entre caballos como unidades muestrales ( $F=1$ ,  $P>0.05$ ).

#### **3.2 Fase II. Pruebas de inyección de vehículos**

La respuesta a la reacción post-inyección del copolímero PP/PE a sus diferentes concentraciones tanto para propilenglicol como para la solución tamponada (pH 9.8), se resume en el cuadro 3.2.1.

En dicho cuadro podemos observar que en ningún caso se produjo necrosis de la zona de aplicación. El copolímero PP/PE a concentraciones de 9 y 18% en propilenglicol no produce inflamación, pero existe aumento en la temperatura de la zona (foto 3.2.2 y 3.2.3). A concentraciones de 27 y 36% se presenta una ligera reacción de inflamación y calor (foto 3.2.4 y 3.2.5).

La zona de inyección con solución tamponada (pH alcalino) más el copolímero PP/PE a concentraciones de 9 y 18% se inflamó ligeramente, pero sin incremento en la temperatura (foto 3.2.6 y 3.2.7). A una concentración de 27% la reacción fue notoria, ya que se inflamó y la zona se encontraba caliente (foto 3.2.8). La concentración del copolímero PP/PE a 36% en buffer fosfatos no se pudo inyectar porque gelificó inmediatamente.

### **3.3 Fase III. Prueba de un primer preparado**

Los resultados de la medición se encuentran en el cuadro 3.3.1. La estadística descriptiva por tiempos y por caballos se desarrolla en los cuadros 3.3.2 y 3.3.3, respectivamente. El análisis de varianza se encuentra en el cuadro 3.3.4 donde no se observa una diferencia significativa ( $F_{\text{tiempos}}=0.75$  y  $F_{\text{caballos}}=0.89$ ,  $P>0.05$ ) entre los caballos como fuente de variación, así como en los tiempos. Esto indica que la medición inicial de pH (tiempo 0 ó basal =  $7.0 \pm 0.81$ ) de hecho fue ligeramente mayor a la generada por el primer preparado de omeprazol subcutáneo ( $6.4 \pm 1.83$ ).

En la zona de inyección no se produjo necrosis, pero la inflamación fue considerable y no disminuyó hasta 1 semana después (foto 3.3.1 y 3.3.2).

El comportamiento de la alcalinización del pH no se pudo observar debido a que el método de medición de pH no fue el adecuado y aunque se observan pH mayores a 4.0, no se obtuvo algún efecto confiable de respuesta al fármaco (figura 3.3.1).

### **3.4 Fase IV. Prueba de OME SC LS en animales de laboratorio**

Los resultados obtenidos de la aplicación del preparado de OME SC LS en los lotes testigo, 1 y 2 se encuentran en el cuadro 3.4.1, así como la estadística descriptiva por tiempos y por lotes en los cuadros 3.4.2 y 3.4.3, respectivamente. En estos cuadros se observa que se encontró una diferencia promedio de 2.5 unidades de pH entre la media del lote control ( $2.9 \pm 0.74$ ) y la media de los lotes de aplicación del fármaco ( $5.4 \pm 0.37$ ).

En la figura 3.4.1 se observa que aunque el pH del lote testigo varió a través del tiempo, no rebasó el pH de 4.0 y dicha medición sólo se presentó en el 20% de los datos. Sin embargo en los lotes medicados se observó un aumento gradual del pH desde los 15 minutos post-inyección y este efecto se mantiene durante las 54 h en que se realizaron las mediciones.

En el cuadro 3.4.4 se encuentra la prueba de hipótesis usando un diseño de experimentos de dos direcciones, que indica que la diferencia en la alcalinización de pH entre el lote testigo y los lotes medicados es significativa ( $F=2.064$ ,  $P<0.05$ ). Asimismo se encontró una diferencia ( $F=46.9$ ,  $P<0.05$ ) entre lotes que se explica por las diferentes condiciones de ayuno a las que fueron sometidos.

No se produjo necrosis en la zona de inyección, la ligera inflamación producida por el fármaco disminuye a las 24 h y va desapareciendo conforme el fármaco se va absorbiendo (fotos 3.4.1 y 3.4.2).

### **3.5 Fase V. Prueba de OME SC LS en caballos**

Los resultados de la medición de pH mediante gastroscopia, se encuentran en el cuadro 3.5.1 y en la figura 3.5.1 se observa el comportamiento en la variación del pH intragástrico entre los caballos testigo y los caballos medicados. Estos resultados fueron consistentes con los encontrados en las ratas.

La estadística descriptiva por caballos y por tiempos se encuentra en los cuadros 3.5.2 y 3.5.3. En dichos cuadros puede observarse que la elevación del pH se produce a partir de los 30 minutos y se mantiene hasta las 48 h post-inyección del preparado, tiempo en el que se realizaron las mediciones. En este caso el incremento del pH en caballos medicados ( $5.2 \pm 1.35$ ), también se produce en 2.5 unidades con respecto a los testigo ( $2.7 \pm 0.69$ ).

En el cuadro 3.5.4 se observa la comparación entre los promedios de los caballos testigo y los caballos medicados  $\pm$  su desviación estándar.

En base a estos resultados, en el cuadro 3.5.5 se desarrolla el análisis de varianza de dos factores donde se establece que existe diferencia significativa ( $F=93.32$ ,  $P<0.05$ ) entre los caballos testigo y los caballos medicados y se comprueba el efecto de alcalinización progresiva y de liberación sostenida del preparado. La diferencia entre tiempos de medición no es significativa ( $F=1.39$ ,  $P>0.05$ ), con lo que se comprueba el efecto de "estabilización" de pH a partir de la 1er. hora con variaciones ligeras y oscilatorias de pH hasta por 48 h.

En este caso, la reacción en la zona de inyección, en la mayoría de los caballos medicados se produjo entre las 12 y 24 h aproximadamente y fue disminuyendo gradualmente. El depósito del fármaco desapareció por completo a las 74 h sin necrosis de la zona, pero con un ligero incremento de temperatura en el área de inyección (fotos 3.5.1 - 3.5.4). Sólo en un caballo, la reacción se produjo rápidamente y de tamaño considerable (10 cm de diámetro), esto fue a las 2 horas postadministración (fotos 3.5.5 -3.5.8).

## VI. DISCUSIÓN

El caballo es un animal que pastorea todo el día de forma natural. El flujo constante de saliva y el paso de forraje dentro del estómago amortigua el ácido gástrico. En entrenamiento, los caballos son estabulados por periodos prolongados, sin acceso a la pradera y alimentados con grandes cantidades de concentrados, por lo que se impide este mecanismo de amortiguamiento. Asimismo, los programas de entrenamiento intenso producen un mayor aporte sanguíneo al músculo disminuyéndolo en la mucosa gástrica y con ello se presume un detrimento en la resistencia mucoprotectiva. Adicionalmente, la administración terapéutica de AINE, tan usados en equinos, también pueden originar ulceración gástrica (Murray et al., 1996, Edwards, 2003).

Una vez que se desarrollan las úlceras, que de acuerdo con Murray *et al* (2001) llega a más del 90% de los caballos en entrenamiento, las estrategias de la terapia anti-úlceras en caballos, son las mismas desarrolladas para humanos e incluyen 3 acercamientos básicos (Merritt, 2003a):

- Cubrir la úlcera con agentes resistentes al ácido.
- Proveer prostaglandinas o estimular su producción por la mucosa gástrica.
- Mantener el pH intragástrico >4.

De acuerdo a estas consideraciones y con respecto a los productos comerciales empleados en caballos se han encontrado diversas desventajas. Por ejemplo, se recomienda que para que el sucralfato cubra la úlcera, el estómago debe encontrarse vacío, lo que es una recomendación difícil de realizarse en caballos (Merritt, 2003a).

Por otra parte, las presentaciones de prostaglandinas de la serie E comerciales son muy caras y nunca han sido evaluadas en equinos. Algunos estudios han demostrado que si se administra 20 mL/100 kg de aceite de maíz (que contiene grandes cantidades de ácido linoleico, precursor del ácido araquidónico) a ponies, se incrementa la cantidad de prostaglandina E en el contenido gástrico; esto sin repercusiones económicas fuertes. Con respecto a las preparaciones de hidróxido de magnesio y aluminio se requieren dosis elevadas con un efecto corto. Asimismo, los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> muestran una gran variabilidad en el efecto entre individuos (Merritt, 2003a).

Por último, los inhibidores de la bomba de protones (IBP), como el omeprazol, han probado ser la opción más efectiva y práctica. En caballos bajo entrenamiento y con ulceración comprobada mediante gastroscopia, el omeprazol disminuyó significativamente la severidad de la ulceración en comparación con tratamientos placebo (Vatistas et al., 1999).

En una serie de ensayos, se observó la reparación de úlceras en más del 77% de caballos que continuaron con programas de entrenamiento, situación no observada en caballos tratados con antagonistas H<sub>2</sub> (Edwards, 2003). Con una dosis de 4 mg/kg BID se produce casi la total supresión de la secreción ácida, tanto basal como estimulada (Daurio et al., 1999). Esta última es una dosis muy elevada en comparación con la empleada en el hombre, en el que se recomiendan 0.3 mg/kg bid para el tratamiento de esofagitis (Woolf and Matuszewski, 1998).

La investigación desarrollada en este trabajo se avocó al diseño de un preparado farmacéutico de LS para aplicación SC y al estudio de su farmacodinamia en la especie problema, tratando al mismo tiempo de disminuir su costo.

Este estudio fue realizado en cinco fases.

Como primer paso y para comprobar el efecto antisecretor de una formulación comercial, se administró Losec® inyectable vía SC. Sin embargo, sólo se observó un efecto deseado durante las primeras 2 h post-inyección y el efecto desaparece totalmente a las 4 h. Esto coincide con los hallazgos de Jenkins *et al* (1992) y Baker *et al* (1993), en los que el pH intragástrico no se mantiene por arriba de 4.0 por más de 6 h post-inyección IV con preparados de omeprazol inyectable (Jenkins, 1992b) (Baker and Gerring, 1993a).

Se reconoce que efectivamente el omeprazol tiene acción en la inhibición de la secreción ácida, pero el preparado de Losec® inyectable, por ser una formulación cuyo vehículo no favorece la liberación sostenida, no puede ser considerado como opción para el tratamiento de síndrome de úlceras gástricas en equinos.

El efecto de GastroGard® y otros preparados de omeprazol PO, es mayor a las 4-8 h post administración, tiempo en el que se recomienda la sesión de entrenamiento. Además, ninguna de las preparaciones (incluyendo GastroGard®), logró mantener un pH intragástrico de más de 4.0 por 24 h post tratamiento. De aquí, la importancia de haber desarrollado un producto de LS como el descrito en este ensayo (Merritt, 2002).

Por ello, se consideró la necesidad de la formulación de un preparado de omeprazol cuyo vehículo permitiera la liberación sostenida del principio activo a dosis terapéuticas intermitentes. Los copolímeros no iónicos de polioxipropileno/polioxietileno son polímeros muy empleados en la tecnología farmacéutica puesto que cumplen con la característica de aportar liberación sostenida a diversos principios activos (Barichello et al., 1999).

Esto condujo a la fase II de este experimento donde se probaron diferentes concentraciones del copolímero PP/PE suspendido en dos vehículos y después de haber probado su efecto en la zona de inyección, se optó por emplear la suspensión de omeprazol en el copolímero PP/PE y en solución tamponada 0.1 M (pH 9.8) como vehículo, por su efecto de implante.

Un aspecto importante en el desarrollo de un preparado de larga acción es la inclusión del principio activo en un vehículo alcalino. Merritt *et al*, en un estudio de 4 diferentes presentaciones de omeprazol, demostraron que dos de los preparados incluidos en vehículos de pH>8.0 indujeron un incremento significativo del pH intragástrico (>4.0) durante las primeras 14 h postratamiento, en comparación con aquellos incluidos en una matriz de pH<6.0. En este mismo estudio se encontró que se puede obtener un mayor efecto del fármaco cuando los caballos no son sometidos a ayuno y que quizá se indujo un efecto más rápido al alimentarlos 30 minutos después de la dosificación (Merritt, 2002).

De acuerdo a los resultados anteriores se decidió emplear el copolímero PP/PE al 25% en solución tamponada 0.1 M (pH 9.8) como vehículo debido a:



- a) la reacción de depósito que produjo el preparado con copolímero PP/PE al 18% (ligera inflamación) sin aumento de la temperatura;
- b) la característica de liberación sostenida que provee el copolímero PP/PE requiriéndose una menor dosis del principio activo;
- c) la apariencia clara que aporta la solución tamponada al preparado (contrario a la apariencia turbia del propilenglicol);
- d) la elaboración de un preparado en solución tamponada implica un bajo costo para la industria así como la inclusión más fácil del omeprazol, contrario al uso del propilenglicol.

Esta nueva formulación fue ideada para producir un depósito del fármaco en la zona de inyección, similar a la función de un implante, de manera que conforme el principio activo se va absorbiendo, el depósito va desapareciendo.

Para proseguir con la fase III se realizaron pruebas del efecto de un primer preparado con respecto al pH obtenido en caballos. Sin embargo, no se pudo determinar si el preparado era efectivo debido a que no se contaba con un buen método de medición de pH intragástrico. Hasta este momento se usaba una sonda con una tira para pH adherida a la punta para realizar las lecturas pero se identificaron varios problemas, entre los que destaca que la sonda se podía ubicar cercana al *m. plicatus* o lejos de éste, aportando valores de pH no reales.

Por otro lado y de acuerdo con los hallazgos de Merritt (2002) (Merritt, 2002), se ha comprobado que bajo condiciones de ayuno el pH intragástrico aumenta por efectos del reflujo duodenogástrico a tiempos intermitentes y tiende a permanecer alcalino conforme dichos periodos se prolonguen. Así, durante el tiempo 0 de medición se esperaba encontrar pH inferiores a 4.0, sin embargo el pH promedio obtenido durante este tiempo fue de  $7.0 \pm 0.8$ . Esto se explica por las 12 h de ayuno a las que fueron sometidos los animales. Ni este pH basal obtenido (alcalino) ni los pH post-inyección del primer preparado, pueden considerarse como reales, porque la alcalinización fue excesiva producto de un artefacto de lo ya descrito por Merritt (2002). Esto debe tomarse en cuenta en estudios posteriores de pH intragástrico en equinos, para evitar interpretaciones de una alcalinización exitosa cuando en realidad se está midiendo el pH del contenido duodenal.



Otro aspecto importante fue la reacción producida por el preparado. Aunque la zona de inyección no mostró necrosis, la inflamación fue evidente y considerable. Esta reacción excesiva es inaceptable para el clínico, a pesar de los beneficios y de que en una semana desaparecía.

Debido a los resultados anteriores se decidió reformular y añadir un agente de superficie polioxietilénico como agente solubilizante que disminuyera la reacción. Así se obtuvo el preparado de OME SC LS empleado en las pruebas de animales de laboratorio en la fase IV.

Se pensó que era más práctico realizar el estudio en ratas, ya que implicó un menor costo por requerirse menos dosis, menos manejo y el punto más importante es que se pudo prever la reacción inflamatoria que podría presentarse en caballos, así como observar el efecto de inhibición gástrica directamente del estómago (a la necropsia) y por más tiempo (hasta por 54 h), situaciones no factibles en caballos.

Como se mencionó en la sección de resultados, el hallazgo más significativo fue que se encontró una diferencia promedio de 2.5 unidades de pH entre la media del lote control y la media de los lotes de aplicación del fármaco. La alcalinización del pH fue gradual, con un pico de elevación rápida de pH a partir de los 15 minutos, estabilizándose a las 6 horas y manteniéndose durante las 54 h de medición con pH superiores a 4.0. Con ello, se comprobó el efecto prolongado de un preparado de OME SC LS a dosis submáximas para inhibir la secreción ácida gástrica.

La diferencia entre los lotes se explica por la diferencia entre los tiempos de ayuno a que fueron sometidos cada uno. Inicialmente se consideraron 12 h de ayuno debido a situaciones éticas, sin embargo en algunos animales se encontraron restos de alimento en el estómago a la necropsia. Por ello, se consideró un aumento en 6 h de ayuno prolongándose a 18 h para el segundo lote y con ello se logró el vaciado total del estómago.

Así, al obtenerse resultados positivos de inhibición de secreción ácida desde 15 minutos hasta por 54 h post-inyección y sin una reacción inflamatoria con esta formulación, se procedió a probarla en caballos.

Los resultados obtenidos en la fase experimental en caballos (Fase V), fueron consistentes con los encontrados en ratas. La elevación de pH en caballos medicados se produjo en 2.5 unidades por arriba del grupo testigo y se mantuvo en un rango oscilatorio de entre 4.0 y 7.0 hasta por 48 h. La inhibición de la secreción ácida se observó con un pico de elevación de pH a los 30 minutos y se puede afirmar que la elevación del pH a más de 4 es evidente a partir de la primera hora postadministración.

No se realizaron mediciones hasta las 72 h inicialmente programadas debido al estrés constante producto del manejo que implica el procedimiento de gastroscopia. Entonces se decidió monitorear sólo durante 2 días y evitar posteriores secuelas ocasionadas por dicho procedimiento (laringitis o cólico por impactación) (Reed SM, 1998).

Sin embargo, una yegua mostró signos de cólico por impactación al finalizar el muestreo, consecuencia de la administración de xilazina como tranquilizante para poder introducir el gastroscopio. La xilazina tiene efectos de hipomotilidad que favorece la acumulación del forraje en estómago e intestino (Reed SM, 1998). Se lavó el estómago de la yegua para retirar el forraje impactado, se trató con flunixinina-meglumina a dosis antieméticas (1.1 mg/kg) y se observó una rápida mejoría.

La reacción a la inyección no fue importante, se desarrolló una ligera inflamación entre las 12 y 19 h postadministración, pero iba desapareciendo progresivamente. Esto sucedió hasta las 72 h, que es cuando se considera que desapareció el depósito del fármaco en función de la desaparición de la masa subcutánea. Se postula que esta masa sustenta la liberación sostenida del preparado en cuestión. Un solo caballo desarrolló una reacción exacerbada desde las 2 h, que desapareció hasta los 5 días post-inyección.

Cabe mencionar que la administración del preparado se realizó en la tabla del cuello con el fin de poder observar la reacción producida post-inyección. Sin embargo, se recomienda la administración de este preparado de OME SC LS en cualquier pliegue donde la reacción de depósito no sea tan evidente.

El experimento se llevó a cabo sin someter a los animales a ayuno, esto se debe a que según investigaciones realizadas por Merritt *et al* (2002) en caballos con cánula gástrica, se demostró que el omeprazol actúa mejor frente a células parietales que están siendo estimuladas para secretar ácido. Asimismo, los límites de variabilidad son más amplios cuando no hay comida en el estómago y pueden encontrarse rangos de pH desde 1.5 hasta 7.0.

Bajo condiciones de ayuno, se pueden observar periódicamente distintos periodos sostenidos de pH de 6.0 a 7.5, que duran alrededor de 5 min. Estos periodos empiezan a ser más frecuentes y aparentes conforme el periodo de ayuno es mayor, como se mencionó anteriormente (Merritt, 1999).

En el mercado solo existe un producto aprobado y su costo es elevado. Tampoco tienen congruencia las presentaciones IV de estos IBP por su rápida eliminación. Los preparados orales están contraindicados en casos en los que el vaciado gástrico está comprometido (Merritt, 2003a).

Una ventaja adicional de este preparado radica en la practicidad de la administración. Por ejemplo, cuando el vaciado gástrico se encuentra afectado por la inflamación del píloro gástrico o el duodeno, el tono del esfínter esofágico también se afecta permitiendo el reflujo gastroesofágico favoreciendo la presentación de lesiones. Aunado a ello encontramos que el vaciado gástrico comprometido implica una baja absorción del omeprazol oral en el intestino con una pobre o nula distribución al torrente sanguíneo (Murray, 2003b). En estos casos, una presentación de OME SC LS resulta de gran ayuda.

Es extremadamente común la ulceración gástrica en caballos durante el entrenamiento. Aunque la fisiopatología no está totalmente comprendida, la terapia con omeprazol ha sido efectiva. Esta condición tiene una influencia importante en el desempeño atlético del caballo. Se ha postulado el uso de omeprazol de manera preventiva, pero el costo del preparado existente <sup>2</sup> es muy elevado con respecto a otros fármacos antisecretores como los antiH<sub>2</sub>, en los que los resultados son poco constantes.

---

<sup>2</sup> GastroGard © Merial Limited, Iselin, NJ. Costo aproximado de USD\$ 951.72 por 28 jeringas, USD\$ 36.99 por jeringa, por lo tanto USD\$ 0.017 por mg de omeprazol

Así, para prevenir las úlceras, la mayor parte de la investigación ha sido enfocada a la modificación de los métodos de entrenamiento y de manipulación en la dieta (Merritt, 2003a).

White *et al* (2003) han mencionado la disminución en la dosis de GastroGard ® a 1 mg/kg/día. Sin embargo este método sólo debe aplicarse como medida de prevención de la recurrencia en caballos que permanecen en entrenamiento. Este tratamiento se provee después de la administración de la pasta a dosis de 4 mg/kg durante 28 días.

Este efecto de prevención también podría observarse con el preparado de omeprazol SC LS en estudio aunado a la recuperación y total restablecimiento de las lesiones, sin implicar una mayor dosificación previa. La eficacia del omeprazol es mucho mayor en caballos por vía SC que por vía PO.

El costo de 28 días de tratamiento con GastroGard ® a una dosis de 4 mg/kg/día sería equivalente a USD\$ 951.72. Asumiendo que el mg de omeprazol cueste lo mismo en un producto como el que aquí se propone (USD\$0.017/mg omeprazol), el costo por 28 días será de USD\$178.50, equivalente a 7 aplicaciones cada cuarto día de 3 mg/kg/3 días.

Además dicha presentación reduce el dolor y estrés del animal, al disminuir el número de veces que se tiene que manejar y sujetar para el procedimiento de administración. Esto aporta un incremento en el costo-beneficio del consumidor debido a mejores resultados terapéuticos y la reducción de costos de servicio de veterinario o la optimización del tiempo de los caballerangos. Esto es, debido a la simplicidad de la técnica de administración, la vía SC alarga el intervalo de dosificación a realizarse cada 4 días, con ello ofrece una forma práctica y económica para el tratamiento de úlceras gástricas en caballos.

Estos resultados pueden ser base para realizar estudios posteriores en caballos con úlceras gástricas diagnosticadas mediante gastroscopia y tratarlos con el preparado de OME SC LS a la dosis propuesta de 3 mg/kg/3 días. Asimismo, será necesario evaluar la toxicidad local y sistémica de este preparado con su administración crónica.

## VI. LITERATURA CITADA

- Anderson, B. H. and Ethell, M. T. (1999) *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice.*, **15**, 603-22.
- Andrews, F. M., Doherty, T. J., Blackford, J. T., Nadeau, J. A. and Saxton, A. M. (1999a) *American Journal of Veterinary Research.*, **60**, 929-31.
- Andrews, F. M. and Nadeau, J. A. (1999) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 30-3.
- Andrews, F. M., Sifferman, R. L., Bernard, W., Hughes, F. E., Holste, J. E., Daurio, C. P., Alva, R. and Cox, J. L. (1999b) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 81-6.
- Andrews, F. M. J., C; Frazier, D. L. (1990) *Equine Veterinary Journal.*, **Suppl. 13**, 80.
- Baker, S. J. and Gerring, E. L. (1993a) *American Journal of Veterinary Research.*, **54**, 2068-74.
- Baker, S. J. and Gerring, E. L. (1993b) *American Journal of Veterinary Research.*, **54**, 1725-34.
- Barichello, J. M., Morishita, M., Takayama, K. and Nagai, T. (1999) *International Journal of Pharmaceutics.*, **184**, 189-98.
- Boothe, D. M. (1999) *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice.*, **29**, 343-76, v.
- Borne, A. T. and MacAllister, C. G. (1993) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **202**, 1465-8.
- Campbell-Thompson, M. L. and Merritt, A. M. (1987) *American Journal of Veterinary Research.*, **48**, 1511-5.
- Campbell-Thompson, M. L. M., A. M.; Lowrey, S. (1988) In *Proceedings of the third equine colic reseach symposium* Athens, GA, pp. 16.
- Cheng, F. C., Ho, Y. F., Hung, L. C., Chen, C. F. and Tsai, T. H. (2002) *Journal of Chromatography A*, **949**, 35-42.
- Choi, H. G. and Kim, C. K. (2000) *Journal of Controlled Release.*, **68**, 397-404.
- Christensen, J. M., Limsakun, T., Smith, B. B., Hollingshead, N. and Huber, M. (2001) *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics.*, **24**, 23-33.
- Clark, C. K., Merritt, A. M., Burrow, J. A. and Steible, C. K. (1996) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **208**, 1687-91.
- Daurio, C. P., Holste, J. E., Andrews, F. M., Merritt, A. M., Blackford, J. T., Dolz, F. and Thompson, D. R. (1999) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 59-62.

- Edwards, G. B. (2003) In *8th Congress on Equine Medicine and Surgery*(Ed, P. Chouit, a. K. a. S. M.) International Veterinary Information Service, San Francisco, CA.
- Freeman, D. E. (1999) *Veterinary Clinics of North America - Equine Practice.*, **15**, 535-59, vii.
- Furr, M. O. and Murray, M. J. (1989) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*,, 77-9.
- Furr, M. O., Murray, M. J. and Ferguson, D. C. (1992) *Equine Veterinary Journal.*, **24**, 37-40.
- Garcia-Encina, G., Farran, R., Puig, S. and Martinez, L. (1999) *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **21**, 371-382.
- Goodman GA, G. (1996) *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Interamericana McGraw-Hill, México.
- Jenkins, C. F., D. L.; Blackford, J. T. (1992a) *Equine Veterinary Journal.*, **Suppl. 13**, 89.
- Jenkins, C. F., D. L.; Blackford, J. T.; Andrews, F. M.; Mattson, H.; Olovsson, S.; McCleod, M. (1992b) *Equine Veterinary Journal.*, **Suppl. 13**, 84-88.
- Johnson, J. H. V., N. J.; Castro, L.; Fischer, T.; Piperson, F. S.; Maye D. (2001) *Equine Veterinary Education.*, **13**, 221-224.
- Kibbe, A. H. (2000) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Pharmaceutical Press, London, UK.
- Kitchen, D. L., Merritt, A. M. and Burrow, J. A. (1998) *American Journal of Veterinary Research.*, **59**, 1303-6.
- Lizarraga, M. I. S., L. H. (1998) *Revista Veterinaria México*, **29**, 83-97.
- Lorenzo-Figueras, M., Jones, G. and Merritt, A. M. (2002) *American Journal of Veterinary Research.*, **63**, 1275-8.
- Lorenzo-Figueras, M. and Merritt, A. M. (2002) *American Journal of Veterinary Research.*, **63**, 1481-7.
- MacAllister, C. G. (1999) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*,, 45-9.
- MacAllister, C. G., Andrews, F. M., Deegan, E., Ruoff, W. and Olovson, S. G. (1997) *Equine Veterinary Journal.*, **29**, 430-3.
- MacAllister, C. G., Morgan, S. J., Borne, A. T. and Pollet, R. A. (1993) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **202**, 71-7.
- MacAllister, C. G. and Sangiah, S. (1993) *American Journal of Veterinary Research.*, **54**, 1103-7.
- MacAllister, C. G., Sangiah, S. and Mauromoustakos, A. (1992) *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **6**, 271-5.



- MacAllister, C. G. A., F.M.; Hardin, L. (1998) In *Proceedings of the sixth equine colic research symposium* Athens, GA, pp. 25.
- Merritt, A. M. (1999) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 7-13.
- Merritt, A. M. (2003a) In *8th Congress on Equine Medicine and Surgery*(Ed, P. Chouit, a. K. a. S. M.) International Veterinary Information Service, San Francisco, CA.
- Merritt, A. M. (2003b) In *8th Congress on Equine Medicine and Surgery*(Ed, P. Chouit, a. K. a. S. M.) International Veterinary Information Service, San Francisco, CA.
- Merritt, A. M. (2003c) In *49th Annual Convention onf the American Association of Equine Practitioners, 2003*American A ssociation of Equine Practitioners, Lexington KY, New Orleans, Lousiana, USA.
- Merritt, A. M. e. a. (2002) *Equine Veterinary Journal.*.
- Moore, J. N. (2003) In *8th Congress on Equine Medicine and Surgery*(Ed, P. Chouit, a. K. a. S. M.) International Veterinary Information Service, San Francisco, CA.
- Murray, M. J. (1989) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **195**, 1135-41.
- Murray, M. J. (1992) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **201**, 117-20.
- Murray, M. J. (1999) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 14-8.
- Murray, M. J. (2003a) In *8th Congress on Equine Medicine and Surgery*(Ed, P. Chouit, a. K. a. S. M.) International Veterinary Information Service, San Francisco, CA.
- Murray, M. J. (2003b) In *8th Congress on Equine Medicine and Surgery*(Ed, P. Chouit, a. K. a. S. M.) International veterinary Information Service, San Francisco, CA.
- Murray, M. J., Eichorn, E. S., Holste, J. E., Cox, J. L., Stanier, W. B., Cooper, W. L. and Cooper, V. A. (1999) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 67-70.
- Murray, M. J. and Grodinsky, C. (1992) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 52-5.
- Murray, M. J., Grodinsky, C., Anderson, C. W., Radue, P. F. and Schmidt, G. R. (1989) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 68-72.
- Murray, M. J., Grodinsky, C., Cowles, R. R., Hawkins, W. L., Forfa, R. J. and Luba, N. K. (1990a) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **196**, 1623-7.
- Murray, M. J., Haven, M. L., Eichorn, E. S., Zhang, D., Eagleson, J. and Hickey, G. J. (1997) *Equine Veterinary Journal.*, **29**, 425-9.

- Murray, M. J., Murray, C. M., Sweeney, H. J., Weld, J., Digby, N. J. and Stoneham, S. J. (1990b) *Equine Veterinary Journal.*, **22**, 6-8.
- Murray, M. J., Nout, Y. S. and Ward, D. L. (2001) *Journal of Veterinary Internal Medicine.*, **15**, 401-6.
- Murray, M. J., Schusser, G. F., Pipers, F. S. and Gross, S. J. (1996) *Equine Veterinary Journal.*, **28**, 368-74.
- Nadeau, J. A., Andrews, F. M., Mathew, A. G., Argenzio, R. A., Blackford, J. T., Sohtell, M. and Saxton, A. M. (2000) *American Journal of Veterinary Research.*, **61**, 784-90.
- Nieto, J. E., Spier, S., Pipers, F. S., Stanley, S., Aleman, M. R., Smith, D. C. and Snyder, J. R. (2002) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **221**, 1139-43.
- O'Connor M.S., S. J. M., Roussel A.J. et al (2003) In *49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 2003* American Association of Equine Practitioners, Lexington KY, New Orleans, Louisiana, USA.
- Orsini, J. A., Haddock, M., Stine, L., Sullivan, E. K., Rabuffo, T. S. and Smith, G. (2003) *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **223**, 336-9.
- Orsini, J. A. and Spencer, P. A. (2001) *Canadian Journal of Veterinary Research.*, **65**, 55-9.
- Paavola, A., Kilpelainen, I., Yliruusi, J. and Rosenberg, P. (2000) *International Journal of Pharmaceutics.*, **199**, 85-93.
- Paavola, A., Yliruusi, J., Kajimoto, Y., Kalso, E., Wahlstrom, T. and Rosenberg, P. (1995) *Pharmaceutical Research.*, **12**, 1997-2002.
- Paavola, A., Yliruusi, J. and Rosenberg, P. (1998) *Journal of Controlled Release.*, **52**, 169-78.
- Plumb, D. (1995) *Veterinary Drug Handbook*, Iowa State University Press, USA.
- Rabuffo, T. S., Orsini, J. A., Sullivan, E., Engiles, J., Norman, T. and Boston, R. (2002) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **221**, 1156-9.
- Rathbone, M. J. G., R. (2000) *Controlled release veterinary drug delivery: biological and pharmaceutical considerations*, ELSEVIER SCIENCE B.V., USA, N.Y.
- Reed SM, B. W. (1998) *Equine Internal Medicine*, W.B. Saunders Co., London.
- Sanchez, L. C., Lester, G. D. and Merritt, A. M. (2001) *Journal of the American Veterinary Medical Association.*, **218**, 907-11.
- Sandin, A., Andrews, F. M., Nadeau, J. A., Doherty, T. J. and Nilsson, G. (1999) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 50-3.



- Sangiah, S., McAllister, C. C. and Amouzadeh, H. R. (1988) *Research in Veterinary Science.*, **45**, 291-5.
- Schwarzwald, C. C., Feige, K., Wunderli-Allenspach, H. and Braun, U. (2002) *American Journal of Veterinary Research.*, **63**, 868-73.
- Snow, D. H. and Frigg, M. (1990) *Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics.*, **13**, 393-403.
- Spitzer, N., Jardim, A., Lippert, D. and Olafson, R. W. (1999) *Vaccine.*, **17**, 1298-300.
- Vatistas, N. J., Nieto, J. E., Snyder, J. R. and Thompson, D. (1999) *Equine Veterinary Journal. Supplement.*, 87-90.
- Vatistas, N. J. S., J. R.; Carlson, G.P. (1994) In *Proceedings of the 40th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners* Vancouver, pp. 39.
- White G.W., M. S., Stifferman R.L. et al (2003) In *49th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners, 2003* American Association of Equine Practitioners, Lexington KY, New Orleans, Louisiana, USA.
- Woolf, E. J. and Matuszewski, B. K. (1998) *Journal of Chromatography A*, **828**, 229-238.

## VII. ANEXO

### CUADROS

**Cuadro 1.5.1. Niveles o grados de ulceración en el epitelio de la mucosa gástrica de equinos**

Grado 0	Epitelio intacto, sin hiperemia o hiperqueratosis (color amarillento)
Grado 1	Mucosa intacta pero con áreas de hiperemia y/o hiperqueratosis
Grado 2	Pequeñas erosiones o úlceras únicas o multifocales
Grado 3	Erosiones extensas o grandes úlceras únicas o multifocales
Grado 4	Úlceras extensas con áreas de penetración profunda en la submucosa

**Cuadro 3.1.1 Valores de pH intragástrico en caballos medicados por vía SC con 1 mg/kg de omeprazol (Losec ®) durante 24 h**

Caballo	pH Basal (8-9 am)	Hora							
		1	2	4	6	8	10	12	24
1	2	3	4	4	3	2	2	2	3
2	2	3	4	3	2	2	2	3	3
3	2	3	5	3	3	2	2	2	2
4	2	3	4	4	3	2	3	3	3
5	2	3	4	4	3	3	2	3	2

**Cuadro 3.1.2 Estadística descriptiva de la medición de pH intragástrico en caballos por tiempos**  
**(post-inyección de 1 mg/kg/24 h Losec®)**

Parámetro	Tiempos de medición									
	0	1	2	4	6	8	10	12	24	
Media	2	3	4.2	3.6	2.8	2.2	2.2	2.6	2.6	
Error típico	0	0	0.2	0.2449489	0.2	0.2	0.2	0.2449489	0.2449489	
Mediana	2	3	4	4	3	2	2	3	3	
Moda	2	3	4	4	3	2	2	3	3	
Desviación estándar	0	0	0.4472136	0.5477225	0.4472136	0.4472136	0.4472136	0.5477225	0.5477225	
Varianza de la muestra	0	0	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	
Curtosis	0	0	5	-3.333333	5	5	5	-3.333333	-3.333333	
Coefficiente de asimetría	0	0	2.2360679	-0.608580	-2.236067	2.2360679	2.23606798	-0.608580	-0.608580	
Rango	0	0	1	1	1	1	1	1	1	
Mínimo	2	3	4	3	2	2	2	2	2	
Máximo	2	3	5	4	3	3	3	3	3	
Suma	10	15	21	18	14	11	11	13	13	
<i>n</i>	5	5	5	5	5	5	5	5	5	

**Cuadro 3.1.3 Estadística descriptiva de las mediciones de pH intragástrico por caballos medicados con 1 mg/kg Losec ®/ 24 h**

<i>Parámetro</i>	<i>Caballos</i>				
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
<b>Media</b>	2.778	2.667	2.667	3	2.889
<b>Error típico</b>	0.278	0.236	0.333	0.236	0.261
<b>Mediana</b>	3	3	2	3	3
<b>Moda</b>	2	2	2	3	3
<b>Desviación estándar</b>	0.833	0.707	1	0.707	0.782
<b>Varianza de la muestra</b>	0.694	0.5	1	0.5	0.611
<b>Curtosis</b>	-1.275	-0.286	3.643	-0.286	-1.041
<b>Coficiente de asimetría</b>	0.501	0.606	1.821	0	0.216
<b>Rango</b>	2	2	3	2	2
<b>Mínimo</b>	2	2	2	2	2
<b>Máximo</b>	4	4	5	4	4
<b>Suma</b>	25	24	24	27	26
<b><i>n</i></b>	9	9	9	9	9

**Cuadro 3.1.4 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo en las mediciones de pH intragástrico de caballos medicados con 1 mg/kg Losec®/ 24 h**

<i>RESUMEN</i>	<i>n</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Tiempo 0	5	10	2	0
1 h	5	15	3	0
2 h	5	21	4.2	0.2
4 h	5	18	3.6	0.3
6 h	5	14	2.8	0.2
8 h	5	11	2.2	0.2
10 h	5	11	2.2	0.2
12 h	5	13	2.6	0.3
21 h	5	13	2.6	0.3
Caballo 1	9	25	2.77777778	0.69444444
Caballo 2	9	24	2.66666667	0.5
Caballo 3	9	24	2.66666667	1
Caballo 4	9	27	3	0.5
Caballo 5	9	26	2.88888889	0.61111111

**ANÁLISIS DE  
VARIANZA**

<i>Fuente de variación</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>F calculada</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Tiempos	20.4	8	2.55	13.5	2.6027E-08	2.24439844
Caballos	0.75555556	4	0.18888889	1	0.42194626	2.66843614
Error	6.04444444	32	0.18888889			
Total	27.2	44				

**Cuadro 3.2.1 Respuesta a la inyección subcutánea de un copolímero de polioxipropileno/polioxietileno a diferentes concentraciones incluido en dos vehículos**

Vehículo	Concentración de copolímero PP/PE (%)	Respuesta		
		Necrosis	Inflamación	Calor
Propilenglicol	9	-	-	+
	18	-	-	+
	27	-	+	+
	36	-	+	+
Solución tamponada (pH 9.8)	9	-	+	-
	18	-	+	-
	27	-	++++	+++
	36	(no se pudo inyectar, gelificó de inmediato)		

**Cuadro 3.3.1 Valores de pH intragástrico en caballos medicados por vía SC con 3 mg/kg de omeprazol (1er. preparado) durante 24 h**

Tiempo (h)	Caballo			
	1	2	3	4
0	7	8	7	6
1	7	6	7	*
2	6	7	7	6
4	7	6	7	8
6	*	7	8	8
8	6	8	7	8
10	7	7	8	7
12	6	6	6	6
24	7	7	7	7

\* Mediciones perdidas por sangrado del ollar mediante la técnica de sondeo nasogástrico

**Cuadro 3.3.2 Estadística descriptiva de la medición de pH intragástrico en caballos por tiempos  
(post-inyección de 3 mg/kg/24 h 1er. preparado de omeprazol)**

Parámetro	Tiempos de medición								
	0	1	2	4	6	8	10	12	24
Media	7	6.66666667	6.5	7	7.66666667	7.25	7.25	6	7
Error típico	0.40824829	0.333333333	0.28867513	0.40824829	0.333333333	0.47871355	0.25	0	0
Mediana	7	7	6.5	7	8	7.5	7	6	7
Moda	7	7	6	7	8	8	7	6	7
Desviación estándar	0.81649658	0.57735027	0.57735027	0.81649658	0.57735027	0.95742711	0.5	0	0
Varianza de la muestra	0.66666667	0.333333333	0.333333333	0.66666667	0.333333333	0.91666667	0.25	0	0
Curtosis	1.5	0	-6	1.5	0	-1.2892562	4	0	0
Coficiente de asimetría	0	-1.7320508	0	0	-1.7320508	-0.8545630	2	0	0
Rango	2	1	1	2	1	2	1	0	0
Mínimo	6	6	6	6	7	6	7	6	7
Máximo	8	7	7	8	8	8	8	6	7
Suma	28	20	26	28	23	29	29	24	28
n	4	3	4	4	3	4	4	4	4

**Cuadro 3.3.3 Estadística descriptiva de las mediciones de pH intragástrico por caballos medicados con 3 mg/kg/24 h del 1er. preparado de omeprazol**

Parámetro	Caballos			
	1	2	3	4
Media	6.625	6.88888889	7.11111111	6.22222222
Error típico	0.18298126	0.26057865	0.2003084	0.82962136
Mediana	7	7	7	7
Moda	7	7	7	6
Desviación estándar	0.51754917	0.78173596	0.60092521	2.48886409
Varianza de la muestra	0.26785714	0.61111111	0.36111111	6.19444444
Curtosis	-2.24	-1.04132231	1.12595097	6.10650296
Coefficiente de asimetría	-0.64406119	0.21596956	0.01828682	-2.32605617
Rango	1	2	2	8
Mínimo	6	6	6	0
Máximo	7	8	8	8
Suma	53	62	64	56
<i>n</i>	8	9	9	9



**Cuadro 3.3.4 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo de las mediciones de pH intragástrico en caballos medicados con 3 mg/kg/24 h del 1er. preparado de omeprazol**

<i>RESUMEN</i>	<i>n</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Tiempo 0	4	28	7	0.66666667
1 h	4	20	5	11.33333333
2 h	4	26	6.5	0.33333333
4 h	4	28	7	0.66666667
6 h	4	23	5.75	14.91666667
8 h	4	29	7.25	0.91666667
10 h	4	29	7.25	0.25
12 h	4	24	6	0
24 h	4	28	7	0
Caballo 1	9	53	5.88888889	5.11111111
Caballo 2	9	62	6.88888889	0.61111111
Caballo 3	9	64	7.11111111	0.36111111
Caballo 4	9	56	6.22222222	6.19444444

**ANÁLISIS DE  
VARIANZA**

<i>Fuente de variación</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>F calculada</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Tiempos	19.7222222	8	2.46527778	<b>0.7537155</b>	<b>0.64518956</b>	<b>2.35507969</b>
Caballos	8.75	3	2.91666667	<b>0.89171975</b>	<b>0.45963755</b>	<b>3.00878611</b>
Error	78.5	24	3.27083333			
<b>Total</b>	<b>106.972222</b>	<b>35</b>				

**Cuadro 3.4.1 Valores de pH intragástrico obtenidos en ratas medicadas  
con 3 mgkg/3 días de OME SC LS durante 54 h**

Tiempo (h)	Lotes		
	Control	1	2
0	3	3	2
0.25	3	5	4
0.5	3	5	5
1	4	5	6
2	3	5	6
4	2	6	6
6	2	5	7
12	3	6	6
18	4	6	6
24	4	6	6
30	3	6	7
36	2	6	5
42	2	5	5
48	3	6	5
54	2	6	5

**Cuadro 3.4.4 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo de las mediciones de pH intragástrico en ratas (post-inyección de 3 mg/kg/3 días OME SC LS/ 54 h)**

<i>RESUMEN</i>	<i>n</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Tiempo 0	3	8	2.66666667	0.33333333
15 minutos	3	12	4	1
30 minutos	3	13	4.33333333	1.33333333
1 h	3	15	5	1
2 h	3	14	4.66666667	2.33333333
4 h	3	14	4.66666667	5.33333333
6 h	3	14	4.66666667	6.33333333
12 h	3	15	5	3
18 h	3	16	5.33333333	1.33333333
24 h	3	16	5.33333333	1.33333333
30 h	3	16	5.33333333	4.33333333
36 h	3	13	4.33333333	4.33333333
42 h	3	12	4	3
48 h	3	14	4.66666667	2.33333333
54 h	3	13	4.33333333	4.33333333
Lote				
Control	15	43	2.86666667	0.55238095
Lote 1	15	81	5.4	0.68571429
Lote 2	15	81	5.4	1.54285714

**ANÁLISIS DE VARIANZA**

<i>Fuente de variación</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>F calculada</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Tiempos	19.7777778	14	1.41269841	<b>2.0649652</b>	<b>0.04984058</b>	<b>2.06354045</b>
Lotes	64.1777778	2	32.0888889	<b>46.9048724</b>	<b>1.1499E-09</b>	<b>3.3403893</b>
Error	19.1555556	28	0.68412698			
Total	103.111111	44				

**Cuadro 3.4.2 Estadística descriptiva de la medición de pH intragástrico en ratas por tiempos**  
(post-inyección de 3 mg/kg/ 3 días OME SC LS/ 54 h)

Parámetro	Tiempos de medición														
	0	0.25	0.5	1	2	4	6	12	18	24	30	36	42	48	54
Media	2.66	4	4.33	5	4.66	4.66	4.66	5	5.33	5.33	5.33	4.33	4	4.66	4.33
Error típico	0.33	0.57	0.66	0.57	0.88	1.33	1.45	1	0.66	0.66	1.20	1.20	1	0.88	1.20
Mediana	3	4	5	5	5	6	5	6	6	6	6	5	5	5	5
Moda	3	-	5	-	-	6	-	6	6	6	-	-	5	-	-
Desviación estándar	0.57	1	1.15	1	1.52	2.30	2.51	1.73	1.15	1.15	2.08	2.08	1.73	1.52	2.08
Varianza de la muestra	0.33	1	1.33	1	2.33	5.33	6.33	3	1.33	1.33	4.33	4.33	3.00	2.33	4.33
Coefficiente de asimetría	-1.7	0	-1.7	0	-0.9	-1.7	-0.5	-1.7	-1.7	-1.7	-1.2	-1.2	-1.7	-0.9	-1.2
Rango	1	2	2	2	3	4	5	3	2	2	4	4	3	3	4
Mínimo	2	3	3	4	3	2	2	3	4	4	3	2	2	3	2
Máximo	3	5	5	6	6	6	7	6	6	6	7	6	5	6	6
Suma	8	12	13	15	14	14	14	15	16	16	16	13	12	14	13
<i>n</i>	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

**Cuadro 3.4.3 Estadística descriptiva de la medición de pH intragástrico por lotes de ratas**  
**(post-inyección de 3 mg/kg/3 días OME SC LSI/ 54 h)**

Parámetro	Lotes		
	Control	1	2
Media	2.86666667	5.4	5.4
Error típico	0.19189944	0.21380899	0.32071349
Mediana	3	6	6
Moda	3	6	6
Desviación estándar	0.74322335	0.82807867	1.24211801
Varianza de la muestra	0.55238095	0.68571429	1.54285714
Curtosis	-0.96999909	4.26282051	3.22412156
Coefficiente de asimetría	0.22662772	-1.81142209	-1.4140446
Rango	2	3	5
Mínimo	2	3	2
Máximo	4	6	7
Suma	43	81	81
<i>n</i>	15	15	15

**Cuadro 3.5.1 Valores de pH intragástrico obtenidos durante 48 h en caballos testigo y en caballos medicados con 3mg/kg/3 días OME SC LS**

		Tiempo (h)												
		0	0.5	1	2	4	6	12	18	24	30	36	42	48
<b>Caballos Testigo</b>	1	2	2	2	2	2	3	3	2	4	2	3	3	4
	2	2	3	3	3	2	2	4	3	3	2	3	3	2
	3	3	2	2	2	3	4	4	3	4	2	4	3	3
	4	2	2	3	3	3	2	2	2	2	3	2	3	3
	5	3	2	4	2	3	3	2	2	2	3	3	2	3
	6	4	3	3	3	2	2	5	2	3	3	3	3	3
	7	2	2	2	2	2	3	2	3	3	3	3	3	4
	8	4	3	4	3	3	3	3	2	4	3	3	2	2
	9	3	3	2	3	2	3	2	3	3	3	3	3	3
	10	2	3	3	3	3	2	3	2	2	2	4	2	2
<b>Caballos Medicados</b>	1	2	2	1	5	5	4	6	6	7	6	5	5	7
	2	3	4	7	6	6	5	7	5	6	7	7	7	7
	3	3	4	4	4	4	5	4	4	6	5	6	5	7
	4	4	6	7	7	5	5	5	4	5	6	5	6	6
	5	2	4	5	4	4	4	5	6	7	5	5	7	6
	6	3	3	5	5	6	5	6	4	7	6	6	5	5
	7	2	3	6	5	5	5	6	6	5	5	6	6	6
	8	3	4	5	5	4	5	5	5	6	6	7	5	6
	9	4	5	2	6	6	5	6	5	8	6	6	6	5
	10	2	5	7	4	4	5	7	5	7	6	6	7	7

**Cuadro 3.5.2 Estadística descriptiva de las mediciones de pH intragástrico de caballos por 13 tiempos (post-inyección de 3mg/kg/3 días OME SC LS ) durante 48 h**

	Tiempo (h)												
	0	0.5	1	2	4	6	12	18	24	30	36	42	48
<b>Caballos Testigo</b>													
Media	2.81	2.58	2.56	2.60	2.48	2.62	3.00	2.32	3.00	2.58	3.10	2.66	2.90
Error t.	0.28	0.19	0.20	0.16	0.18	0.23	0.35	0.17	0.25	0.14	0.15	0.21	0.21
Mediana	2.59	2.42	2.67	2.62	2.38	2.84	2.84	2	2.72	2.76	3	3	2.96
Moda	2	2	-	2	-	-	-	2	-	-	3	3	-
Desvest	0.89	0.61	0.64	0.52	0.57	0.73	1.12	0.55	0.80	0.45	0.48	0.66	0.66
Varianza	0.79	0.38	0.41	0.27	0.33	0.53	1.25	0.31	0.64	0.20	0.23	0.44	0.44
Curtosis	-1.01	-1.82	-0.89	-0.96	-1.74	-1.24	1.64	-0.55	-1.50	0.58	-0.94	-1.03	-0.97
Coef.as.	0.66	0.33	0.26	0.42	0.05	-0.01	1.29	0.91	0.35	-1.12	0.19	-0.85	0.30
Rango	2.39	1.57	1.86	1.49	1.56	2.17	3.58	1.58	2.21	1.42	1.49	1.68	1.97
Mínimo	1.95	1.92	1.66	2	1.66	1.58	1.91	1.78	2	1.66	2.36	1.57	2.03
Máximo	4.35	3.49	3.53	3.49	3.22	3.76	5.49	3.36	4.21	3.07	3.85	3.25	4
Suma	28.1	25.8	25.5	26.0	24.8	26.2	30.0	23.2	30.0	25.8	30.9	26.6	29.0
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<b>Caballos Medicados</b>													
Media	2.8	4	4.9	5.1	4.9	4.8	5.7	5	6.4	5.8	5.9	5.9	6.2
Error t.	0.25	0.37	0.66	0.31	0.28	0.13	0.3	0.26	0.31	0.2	0.23	0.28	0.25
Mediana	3	4	5	5	5	5	6	5	6.5	6	6	6	6
Moda	2	4	7	5	4	5	6	5	7	6	6	5	7
Desvest	0.79	1.15	2.08	0.99	0.88	0.42	0.95	0.82	0.97	0.63	0.74	0.88	0.79
Varianza	0.62	1.33	4.32	0.99	0.77	0.18	0.9	0.67	0.93	0.4	0.54	0.77	0.62
Curtosis	-1.07	0.08	-0.10	-0.16	-1.73	1.41	-0.35	-1.39	-0.62	0.18	-0.73	-1.73	-1.07
Coef.as.	0.41	0	-0.86	0.61	0.22	-1.78	-0.23	0	-0.11	0.13	0.17	0.22	-0.41
Rango	2	4	6	3	2	1	3	2	3	2	2	2	2
Mínimo	2	2	1	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5
Máximo	4	6	7	7	6	5	7	6	8	7	7	7	7
Suma	28	40	49	51	49	48	57	50	64	58	59	59	62
n	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

**Cuadro 3.5.3 Estadística descriptiva de las mediciones de pH intragástrico por caballos**  
(post-inyección de 3mg/kg/3 días OME SC LS ) durante 48 h

Parámetro	Caballos										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Caballos Testigo	Media	2.615	2.742	2.928	2.524	2.578	3.067	2.569	2.917	2.696	2.444
	Error t.	0.213	0.192	0.198	0.134	0.192	0.275	0.176	0.197	0.143	0.166
	Mediana	2	2.668	2.606	2.362	2.798	2.914	2.615	2.920	2.771	2.462
	Moda	2	-	-	2	2	-	3	-	-	-
	Desvest	0.768	0.692	0.713	0.484	0.693	0.991	0.636	0.710	0.516	0.598
	Varianza	0.590	0.479	0.509	0.234	0.481	0.981	0.404	0.504	0.267	0.358
	Curtosis	-0.580	-1.453	-1.555	-1.733	-1.748	2.058	-1.056	-0.249	0.163	0.281
	Coef.as.	0.849	-0.315	0.316	0.305	0.019	1.235	0.295	0.275	-0.515	0.510
	Rango	2	1.962	1.971	1.229	1.934	3.713	2.039	2.379	1.824	2.113
	Mínimo	2	1.657	2	2	1.569	1.776	1.659	1.829	1.662	1.585
	Máximo	4	3.619	3.971	3.229	3.503	5.489	3.698	4.208	3.486	3.698
	Suma	34	35.65	38.06	32.81	33.51	39.88	33.39	37.92	35.05	31.78
	n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Caballos Medicados	Media	4.692	5.923	4.692	5.462	4.923	5.077	5.077	5.077	5.385	5.538
	Error t.	0.536	0.366	0.308	0.268	0.383	0.329	0.348	0.288	0.385	0.433
	Mediana	5	6	4	5	5	5	5	5	6	6
	Moda	5	7	4	5	4	5	6	5	6	7
	Desvest	1.932	1.320	1.109	0.967	1.382	1.188	1.256	1.038	1.387	1.561
	Varianza	3.731	1.744	1.231	0.936	1.910	1.410	1.577	1.077	1.923	2.436
	Curtosis	-0.394	0.436	0.061	-0.638	0.449	-0.105	2.316	0.490	2.882	0.514
	Coef.as.	-0.797	-1.119	0.722	0.127	-0.287	-0.524	-1.660	-0.175	-0.826	-0.939
	Rango	6	4	4	3	5	4	4	4	6	5
	Mínimo	1	3	3	4	2	3	2	3	2	2
	Máximo	7	7	7	7	7	7	6	7	8	7
	Suma	61	77	61	71	64	66	66	66	70	72
	n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13



**Cuadro 3.5.4 Comparación de medias  $\pm$  desviaciones estándar entre caballos testigo y caballos medicados con 3mg/kg/3 días OME SC LS durante 48 h**

<b>Tiempo (h)</b>	<b>Caballos Testigo</b>			<b>Caballos Medicados</b>		
<b>0</b>	2.8	$\pm$	0.89	2.8	$\pm$	0.79
<b>0.5</b>	2.6	$\pm$	0.61	4	$\pm$	1.15
<b>1</b>	2.6	$\pm$	0.64	4.9	$\pm$	2.08
<b>2</b>	2.6	$\pm$	0.52	5.1	$\pm$	0.99
<b>4</b>	2.5	$\pm$	0.57	4.9	$\pm$	0.88
<b>6</b>	2.6	$\pm$	0.73	4.8	$\pm$	0.42
<b>12</b>	3.0	$\pm$	1.12	5.7	$\pm$	0.95
<b>18</b>	2.3	$\pm$	0.55	5	$\pm$	0.82
<b>24</b>	3.0	$\pm$	0.80	6.4	$\pm$	0.97
<b>30</b>	2.6	$\pm$	0.45	5.8	$\pm$	0.63
<b>36</b>	3.1	$\pm$	0.48	5.9	$\pm$	0.74
<b>42</b>	2.7	$\pm$	0.66	5.9	$\pm$	0.88
<b>48</b>	2.9	$\pm$	0.66	6.2	$\pm$	0.79

Cuadro 3.5.5 Análisis de varianza de dos factores con una sola muestra por grupo de las mediciones de pH intragástrico en caballos testigo y medicados con 3mg/kg/3 días OME SC LS durante 48 h

<i>RESUMEN</i>	<i>n</i>	<i>Suma</i>	<i>Promedio</i>	<i>Varianza</i>
Tiempo 0	2	5.6068037	2.80340184	2.3145E-05
30 minutos	2	6.5775781	3.28878904	1.01164206
1 h	2	7.4553739	3.72768699	2.74863557
2 h	2	7.7042493	3.85212463	3.11438587
4 h	2	7.3817149	3.69085744	2.92405146
6 h	2	7.4184159	3.70920798	2.37965445
12 h	2	8.7049739	4.35248694	3.63158291
18 h	2	7.3236498	3.66182489	3.58142524
24 h	2	9.4001742	4.70008712	5.77940762
30 h	2	8.3785180	4.18925902	5.18897303
36 h	2	8.9951263	4.49756317	3.93365814
42 h	2	8.5563124	4.2781562	5.26075464
48 h	2	9.1017142	4.55085709	5.4393447
Testigos	13	35.204605	2.70804651	0.05401456
Medicados	13	67.4	5.18461538	0.96807692

#### ANÁLISIS DE VARIANZA

<i>Fuente de variación</i>	<i>Suma de cuadrados</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>F calculada</i>	<i>Probabilidad</i>	<i>Valor crítico para F</i>
Tiempos	7.13861588	12	0.59488466	<b>1.39249801</b>	<b>0.28759551</b>	<b>2.68663314</b>
Caballos	39.8670569	1	39.8670569	<b>93.3202714</b>	<b>5.1962E-07</b>	<b>4.74722128</b>
Error	5.12648191	12	0.42720683			
Total	52.1321547	25				

FIGURAS

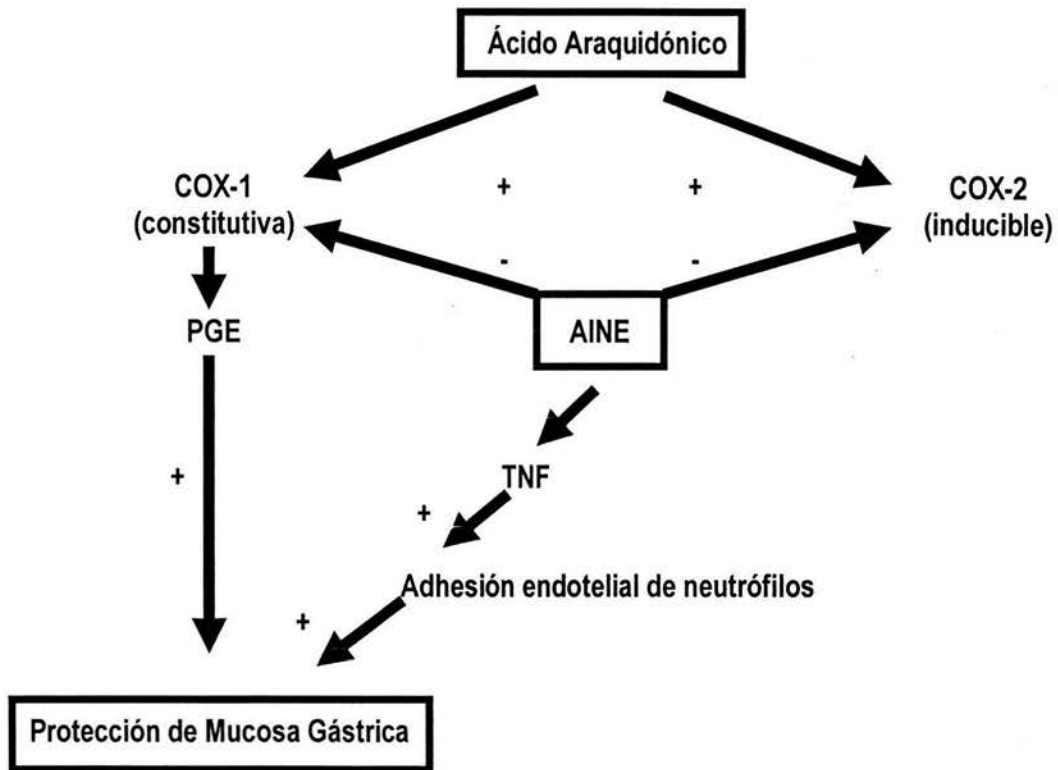


Figura 1.1.4.1 Sitio de acción de AINE

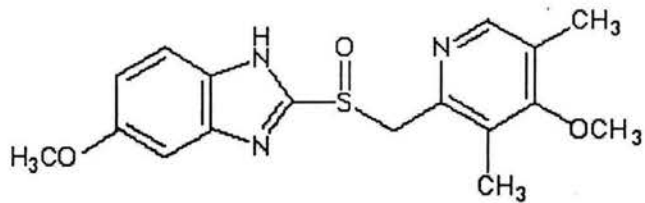


Figura 1.2.6.1 Fórmula Estructural del Omeprazol

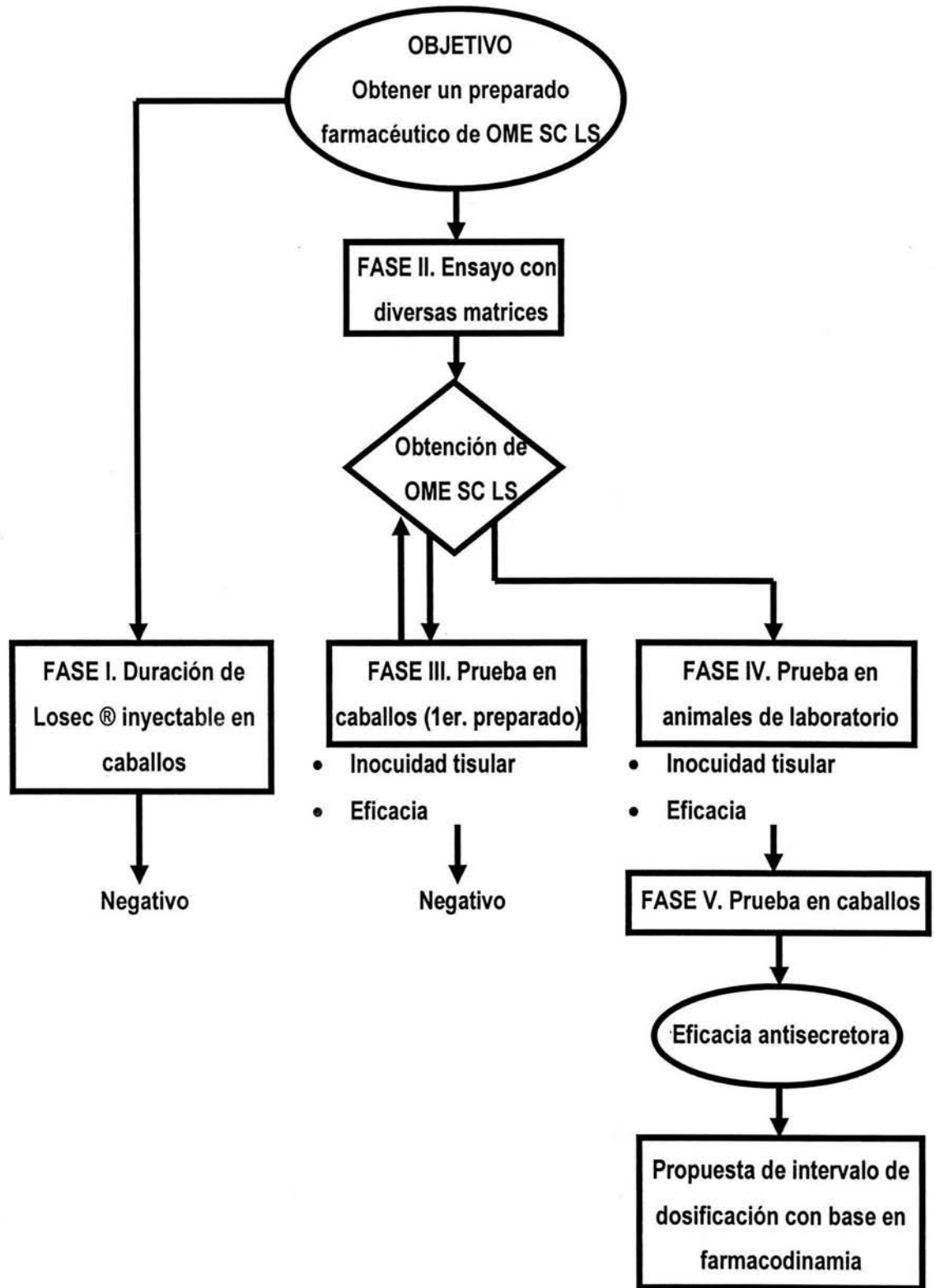


Figura 2.1 Curso del ensayo

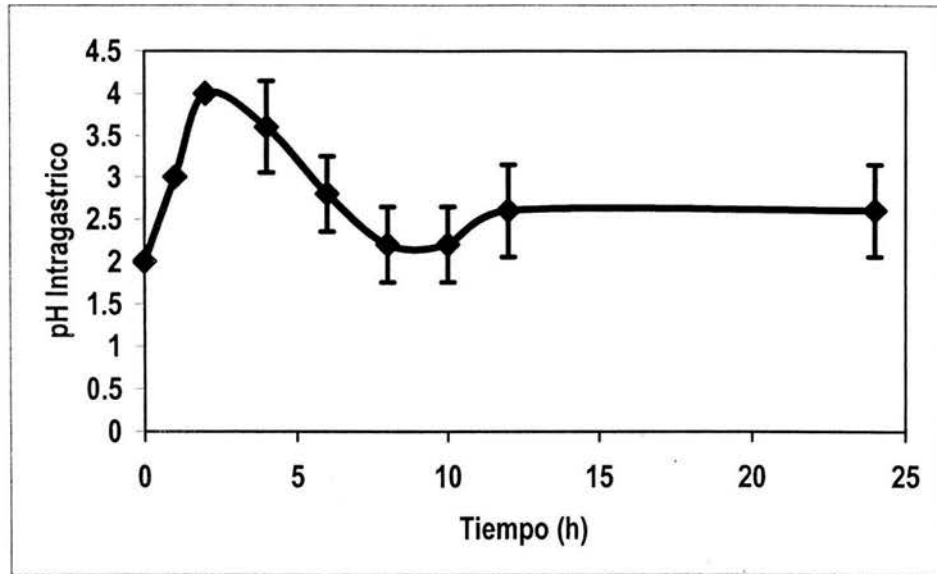


Figura 3.1.1 Variación de pH intragástrico en caballos  
Medicados con 1 mg/kg omeprazol SC- Losec®

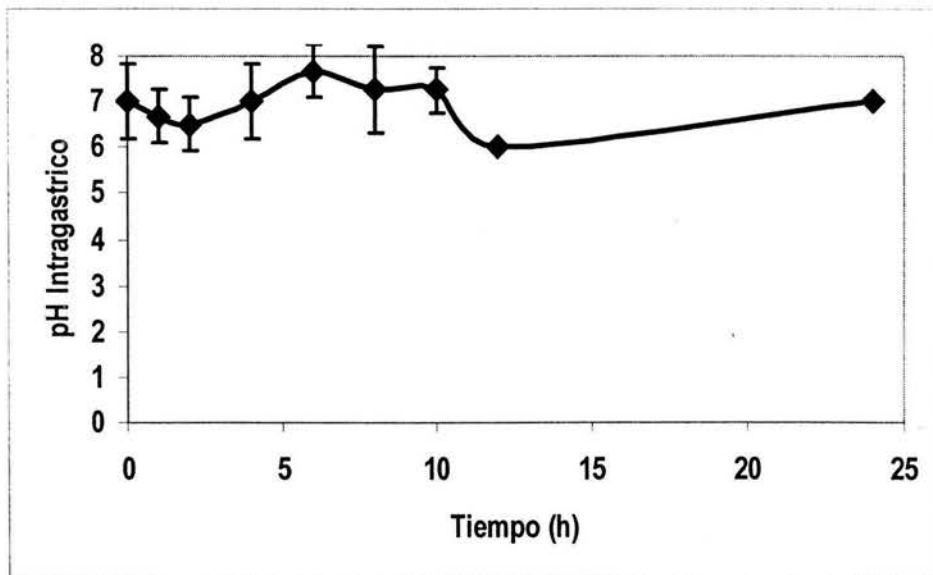


Figura 3.3.1 Variación de pH intragástrico en caballos medicados por vía SC con 3 mg/kg de  
omeprazol (1er. preparado) durante 24 h

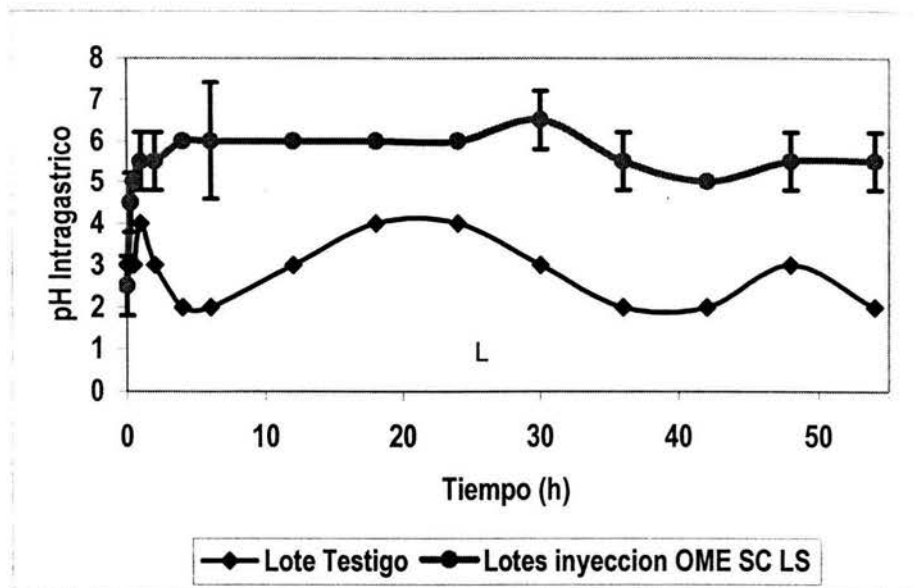


Figura 3.4.1 Variación de pH intragástrico en ratas medicadas con 3 mg/kg/3 días OME SC LS durante 54 h

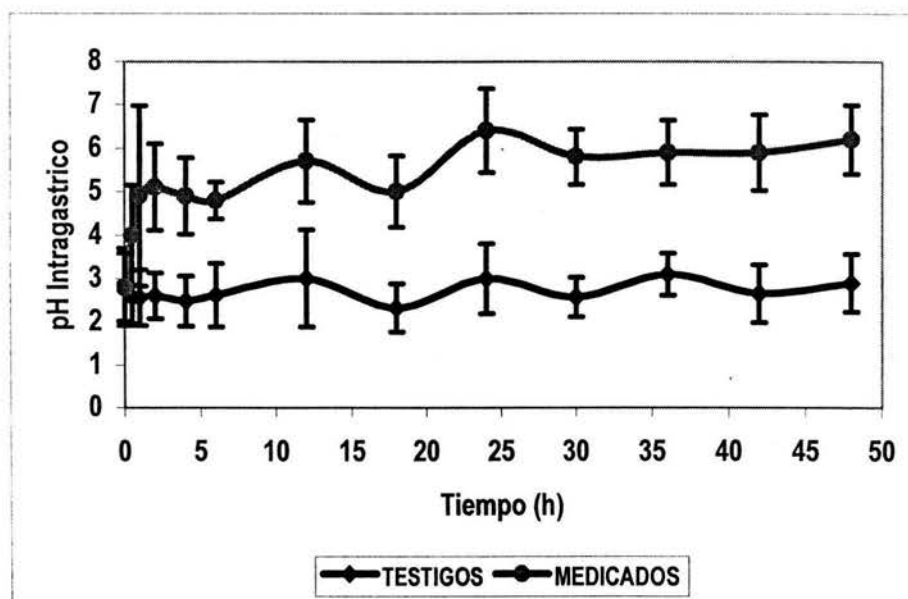


Figura 3.5.1. Variación de pH intragástrico en caballos medicados con 3 mg/kg/3 días OME SC LS durante 48 h

## FOTOS



Foto 3.2.1. Reacción a la inyección de vehículos (0 h)



Foto 2.4.2. Reacción SC de copolímero PP/PE al 9% en propilenglicol (24 h) en caballos



Foto 3.2.3. Reacción SC de copolímero PP/PE al 18% en propilenglicol (24 h) en caballos

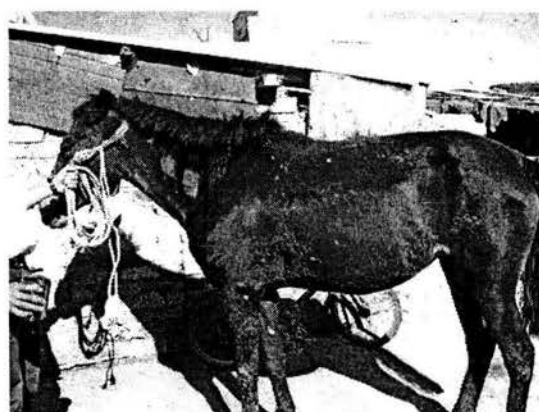


Foto 3.2.4. Reacción SC de copolímero PP/PE al 27% en propilenglicol (24 h) en caballos



Foto 3.2.5. Reacción SC de copolímero PP/PE al 36% en propilenglicol (24 h) en caballos

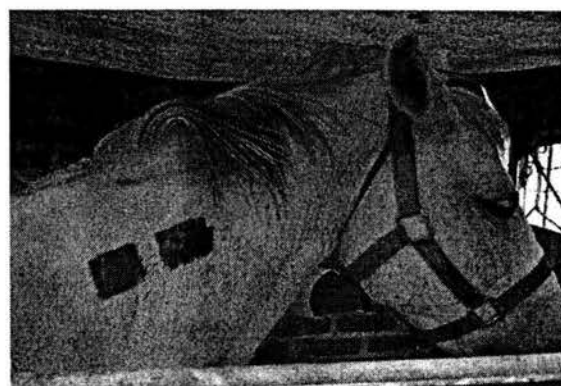


Foto 3.2.6. Reacción SC de copolímero PP/PE al 9% en solución tamponada (24 h) en caballos

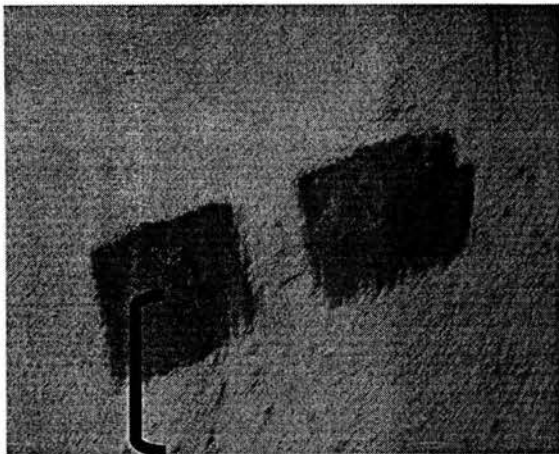


Foto 3.2.7. Reacción SC de copolímero PP/PE al 18% en solución tamponada (24 h) en caballos

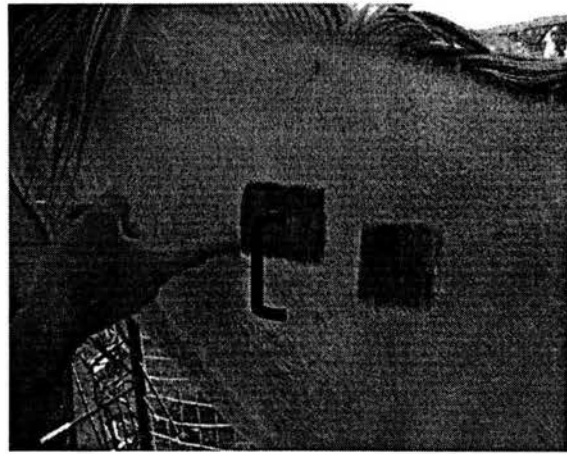


Foto 3.2.8. Reacción SC de copolímero PP/PE al 27% en solución tamponada (24 h) en caballos



Foto 3.3.1. Reacción postinyección SC de 1er. preparado OME (24 h) en caballos



Foto 3.3.2. Reacción postinyección SC de 1er. preparado OME (1 sem) en caballos



Foto 3.4.1. Reacción postinyección de OME SC LS (24 h) en ingle de ratas



Foto 3.4.2. Reacción postinyección de OME SC LS (24 h) en lomo de ratas





Foto 3.5.1. Reacción postinyección de OME SC LS (0 h) en caballos



Foto 3.5.2. Reacción postinyección de OME SC LS (19 h) en caballos

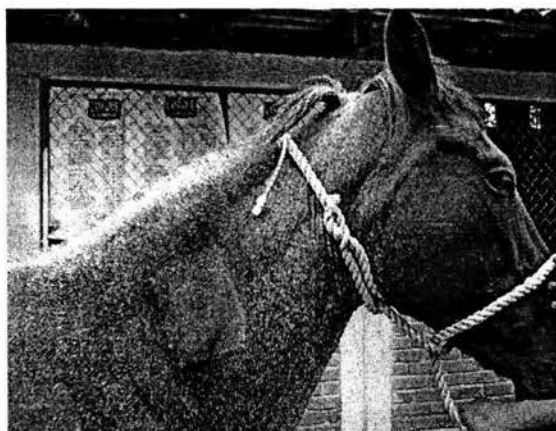


Foto 3.5.3. Reacción postinyección de OME SC LS (24 h) en caballos



Foto 3.5.4. Reacción postinyección de OME SC LS (48 h) en caballos

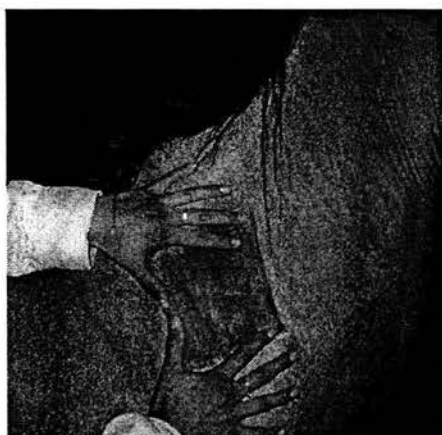


Foto 3.5.5. Reacción exacerbada postinyección de OME SC LS (2 h) en un caballo

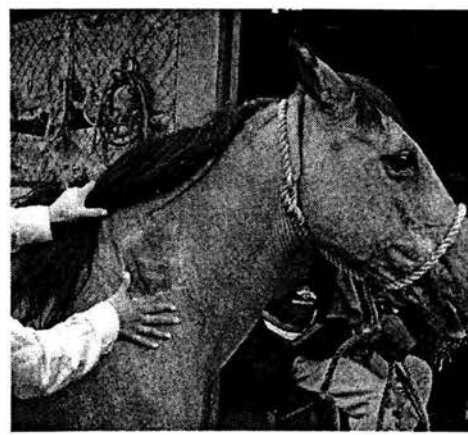


Foto 3.5.6. Reacción exacerbada postinyección de OME SC LS (12 h) en un caballo



Foto 3.5.7. Reacción exacerbada postinyección de OME SC LS (48 h) en un caballo



Foto 3.5.8. Reacción exacerbada postinyección de OME SC LS (54 h) en un caballo

## VIII. GLOSARIO

**Absorción:** denota la rapidez con que un fármaco sale de sus sitio de administración, y el grado en que lo hace.

**Agonista:** fármaco que se liga a receptores fisiológicos o remeda los efectos de los compuestos reguladores endógenos.

**Antagonista:** fármaco que se liga a receptores pero no simula la unión del agonista endógeno sino que la interfiere; dichos compuestos carecen de actividad reguladora intrínseca, inhiben la acción de un agonista.

**Biodisponibilidad:** grado en que un fármaco llega a su sitio de acción, o un líquido biológico desde el cual tiene acceso a dicho sitio.

**Célula "blanco":** sitio de acción específico del fármaco.

**Distribución:** proceso mediante el cual el fármaco se incorpora desde la circulación sistémica al sitio de acción (órganos o tejidos corporales).

**Efecto de primer paso:** disminución sustancial en la biodisponibilidad del fármaco al pasar por órganos de eliminación como membranas gastrointestinales y el hígado, donde es metabolizado y/o excretado en la bilis. Parte del fármaco activo será inactivado o desviado antes de que llegue a la circulación general y se distribuya a sus sitios de acción.

**Efecto placebo:** consecuencia del entorno psíquico que generan el ambiente terapéutico y el médico. Suelen manifestarse por alteraciones en el estado de ánimo y otros efectos bajo el control del sistema autónomo.

**Eficacia:** o también llamada actividad intrínseca, denota el efecto de un fármaco en proporción a la fracción de receptores por él ocupados. Los efectos máximos surgen cuando todos los receptores son ocupados.

**Eficacia máxima:** efecto máximo que puede ejercer un medicamento y depende de las propiedades del fármaco y de su sistema de receptor-efector. Se traduce en la fase de estabilización de la curva de concentración-efecto.

**Eliminación:** proceso en el que el organismo excreta el fármaco y sus metabolitos principalmente a través del hígado, riñón y menor parte pulmones.

**Farmacocinética:** dinámica de la absorción, distribución y eliminación de los fármacos.

**Farmacodinamia:** estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción.

**pH:** logaritmo negativo de la concentración molar (más exactamente de la actividad molar) de los iones hidrógeno.

**Pendiente:** refleja el mecanismo de acción de un medicamento, e incluye la forma de la curva que describe la unión de la sustancia con su receptor. Es lo que rige los límites de la dosis que es útil para alcanzar un efecto clínico.

**Potencia** de un medicamento: dependencia que muestra el efecto respecto de su concentración. Sitio que ocupa la curva de concentración-efecto en el eje de concentración.

**Profármaco:** sustancia farmacodinámicamente inactiva en la que un metabolito es responsable de la actividad terapéutica observada después de su administración. Se sintetizan con el objeto de hacer llegar la máxima cantidad posible del producto activo a sus sitio de acción, a menudo por hidrólisis de un enlace éster o amida.

**Receptor:** denota al componente del organismo con el cual se supone interactúa el agente químico.

**Régimen de dosificación:** horario sistematizado para la administración de dosis de fármacos de acuerdo a la especie, fin zootécnico, edad y condición fisiológica.

**Respuesta terapéutica:** está dada por la concentración de un medicamento en el órgano blanco.

**Terapéutica:** ciencia que se ocupa de la evaluación y prueba de nuevos fármacos en estudios en animales y seres humanos. También se refiere al tratamiento de cada enfermo considerado como un ente individual.

**Variabilidad biológica:** variación en la magnitud de respuesta entre individuos a una misma concentración de fármaco o medicamentos similares, cuando se ha hecho una corrección apropiada que incluya diferencias en potencia, eficacia máxima y pendiente de la curva.

**Volumen de distribución:** relaciona la cantidad de fármaco en el organismo con la concentración que presenta en la sangre o el plasma, según el líquido que se mida.