

24:96

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



USOS TERAPEUTICOS Y PROPIEDADES FARMACOLOGICAS DE LA  
FENILBUTAZONA EN EQUINOS - ESTUDIO RECAPITULATIVO.

# TESIS PROFESIONAL

JUAN CARLOS GALAN MARTINEZ

Asesores: MVZ Héctor Sumano L.  
MVZ Carlos Guzmán Clark  
MVZ Luis Ocampo C.

México, D. F.

1984



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



POR EL MAS NOBLE...

Indice:	Página
1.- Resumen	1
2.- Introducción	2
3.- Estructura Química	3
4.- Obtención y Análisis	3
5.- Características Físico- Químicas	5
6.- Propiedades Farmacológicas	5
7.- Farmacocinética	6
8.- Mecanismo de Acción	9
9.- Usos y Dosis	12
10.- Interacciones Medicamentosas	13
11.- Efectos Tóxicos	16
12.- Presentaciones Comerciales	18
13.- Comentario	19
14.- Literatura Citada	20

**Resumen:**

La presente tesis constituye un estudio recapitulativo con el fin de unificar los trabajos que sobre la fenilbutazona utilizada en equinos, han sido publicados en otros países, así como el conocimiento vertido en los textos de farmacología, para llevar a cabo un estudio de 15 años retrospectivos con el fin de ordenar y dar a conocer todo lo que a la fecha se sabe sobre fenilbutazona.

Se citan 96 referencias obtenidas en textos de la biblioteca de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, en revistas de la hemeroteca de la misma Facultad y en revistas obtenidas por el sistema de investigación bibliográfica retrospectiva del Centro de Información Científica y Humanística ( CICH ) de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## Introducción:

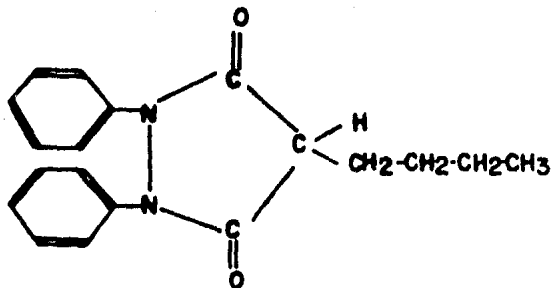
En la práctica clínica en equinos es frecuente la presentación de problemas inflamatorios musculares, óseos y articulares, por ejemplo: artritis crónica, miositis, laminitis, "zapatazos" (contusiones en la palma del casco), bursitis, espondilitis anquilosante y osteoartritis del tipo del esparavan óseo, de la naviculitis, etc. ( 1,2,25,31,36,40,47,56,60,85,94). Por lo general, dichas inflamaciones son tratadas con dos tipos de antiinflamatorios:

1.- Antiinflamatorios esteroidales: entre las desventajas que estos presentan, se citan las siguientes: alteran el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas; afectan el equilibrio de electrolitos reteniendo Na y eliminando K; incrementan la presión arterial; aumentan el riego cerebral; provocan cierta involución del tejido linfoide, hiperglucemia, glucosuria, mayor susceptibilidad a infecciones, úlcera péptica, osteoporosis, miopatías características, cataratas subcapsulares, etc. ( 34, - 36,56,58,69,76).

2.- Antiinflamatorios no esteroidales: en este grupo encontramos medicamentos del orden de los salicilatos, dimetilsulfóxido, enzimas proteolíticas, derivados del indol, fenamatos, derivados de los ácidos propiónico y tánico, colchicina, ( 28,34,36,56,58, 69,76). Siendo este último el antiinflamatorio más utilizado

en la clínica de equinos en México\* .

**Estructura Química:**



1,2-difenil-3,5-diketo-4-n-butil-pirazolidina (25,43,47, 59,65,69).

**Obtención y análisis (pruebas de antidoping):**

La fenilbutazona es un derivado de las pirazolonas que fue empleado originalmente como agente solubilizador de la aminopirina (28,34,56) y también como medicamento útil en la formación de sulfóxidos para el tratamiento de la gota (33). Posteriormente se le utilizó en el tratamiento de artritis reumatoide, gota aguda y otras condiciones similares (34).

\*Comunicación personal: MVZ Carlos Guzmán Clark  
Prof. titular Clínica Equinos UNAM  
Jefe Clínica #2 Hipódromo Américas.

Después de las drogas estimulantes y depresivas se ha considerado como una tercera categoría de "doping" el tratamiento con drogas que restablezcan la condición o estado físico normal de un caballo. Y en esta categoría entra el uso de la fenilbutazona en caballos que se corren en un hipódromo (14,19,63,66,94, 95). La cantidad permitida de la droga en el plasma son 4 g/ml - después de 24 horas de administración (13).

Para la determinación de la fenilbutazona existen dos métodos utilizados como pruebas de "antidoping" de rutina: el ultravioleta y el de cromatografía líquida (5,41,71).

El método ultravioleta depende de la extracción del plasma acidificado en heptano y después su recuperación en hidróxido de sodio y la determinación posterior por absorción ultravioleta. Sin embargo, la confiabilidad de este método no es completa pues existen sustancias como las cumarinas (probablemente provenientes del heno) que interfieren con este método dando falsos positivos (41).

El método de cromatografía líquida consiste en tomar muestras de plasma o suero desproteinado, añadiendo acetomitrilo y se tiene como estandar al naproxeno. Para conocer la concentración se toma una alícuota de plasma desproteinado y se evapora hasta secarlo, redisolviéndolo en una fase móvil. Los extractos se pasan por una columna del tipo Spherisorb (5µm MODS), utilizando una fase móvil isocrática de metanol (30% vol/vol), acetomitrilo (20% vol/vol) y una solución buffer con un pH de 3.01 (50% vol/vol) a una velocidad de flujo de 1.2 ml/min, utilizando naproxeno como estandar interno. El límite de detección -



con este método es de 50 mg/ml (41).

#### Características Físico-Químicas:

La fenilbutazona es un derivado de las pirazolonas; es un polvo blanco o blanco cremoso poco soluble en agua (25,56, 69) y fácilmente disuelta por solventes orgánicos (43). Casi no tiene olor y es fabricada como sal cristalina. Debido a su sabor amargo se formula con una base palatable para poderla administrar oralmente, ya que existen algunos caballos que rechazan la comida por contener el medicamento. Además se le presenta como solución inyectable, sola, o en combinación con otros medicamentos (36,94,95). Tiene un pKa de 4.4 y en una solución de 200 mg/ml tiene un ph de 2.3 (24,58,76).

#### Propiedades Farmacológicas:

Se considera que es un potente antiinflamatorio con propiedades similares a las de los salicilatos (34,58,59) y potencia equiparable con la cortisona (47,56).

Tiene efectos analgésicos y antipiréticos descritos como menores que los de los salicilatos (7,34,69). Es más antipirética que las pirazolonas solubles en agua y menos analgésica

que la amidopirina, compuesto precursor de dicho grupo (43). Las propiedades antipiréticas son debidas a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas (92).

También tiene un efecto uricosúrico por la disminución de la reabsorción tubular de ácido úrico (25,28,33,34,36,47,56,58,69), además de que retarda la excreción de las penicilinas (34,36,56).

Sobre el balance hídrico y de electrolitos, se menciona una disminución del volumen de orina con retención de sodio y cloro sin alteraciones en el potasio (2,34,36,47,69), el efecto neto será el mantenimiento de la volemia, efecto útil en caso de exigencia cardíaca como sucede en las carreras (39).

Además, se presenta un efecto estimulante de la actividad microsomal enzimática del hígado con la administración repetida de fenilbutazona (34,59). Las consecuencias clínicas de este efecto no parecen ser relevantes en equinos (39).

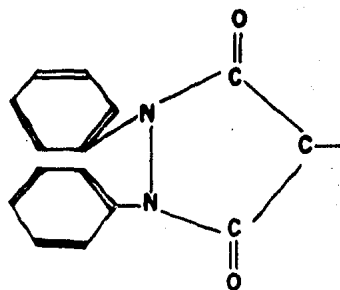
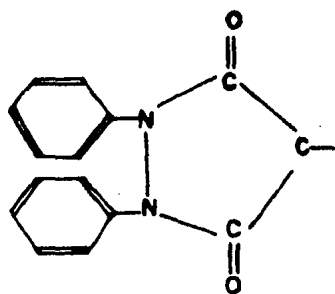
#### Farmacocinética:

La fenilbutazona se absorbe rápida y completamente del tracto gastro-intestinal, incluso del recto y la concentración plasmática máxima se alcanza en dos horas (2,3,25,31,33,34,36,48,56,58,59,69,76,91). Si se administra oralmente y el caballo recién comió, la concentración más alta se detecta 12 horas después (52) y se disminuye así el potencial ulcerogé-

nico de la droga (16). Por vía intramuscular se obtiene el pico de la concentración plasmática de 6 a 10 horas, debido a la unión con las proteínas del músculo (2,3,25,31,33,34,36,48,56,58,59,69,76,91).

La fenilbutazona se liga en un 98% a las proteínas plasmáticas (2,7,24,25,28,29,31,33,34,36,40,47,48,55,56,58,60,69,80,85,91) y algunos fármacos la desplazan haciéndola más bio-disponible, tal es el caso del ácido ascórbico, la aspirina y otros (56). El valor de la vida media es variable debido a que tiene una cinética de orden cero y fluctúa de 3.5 a 7 horas (29,32,44,53,54,59,85,91). Una sola dosis llega a persistir en el plasma 24 horas (43,66), o más (2,47,56,69).

El fármaco sufre grandes transformaciones metabólicas, las reacciones más significativas incluyen:

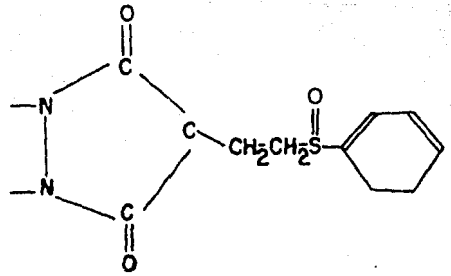
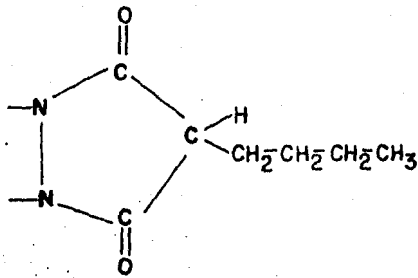


glucuronidación e  
hidroxilación

anillos fenólicos

de la fenilbutazona

OXIFENBUTAZONA



cadena lateral  
butírica de la  
fenilbutazona

glucuronidación e  
hidroxilación

→ SULFINPIRAZONA

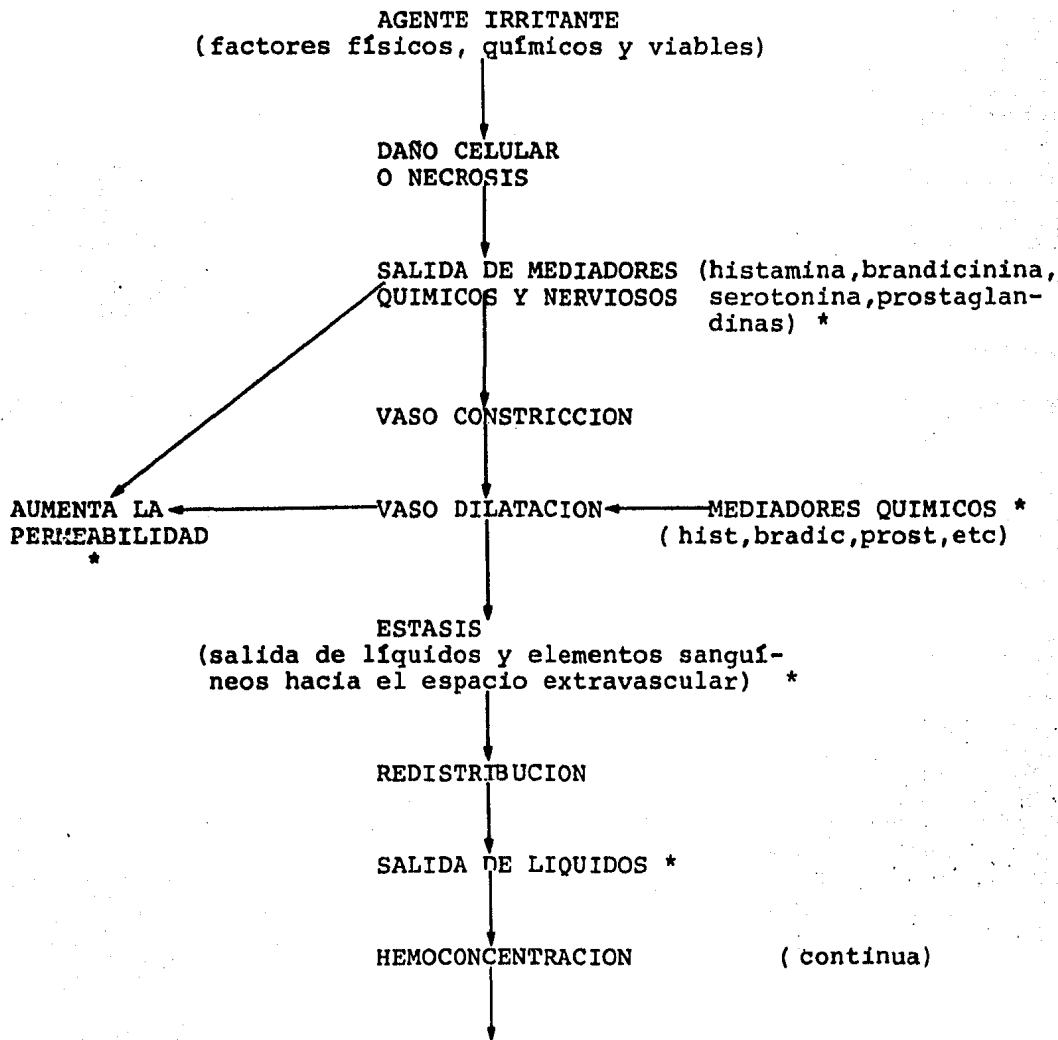
(32,34,36,56).

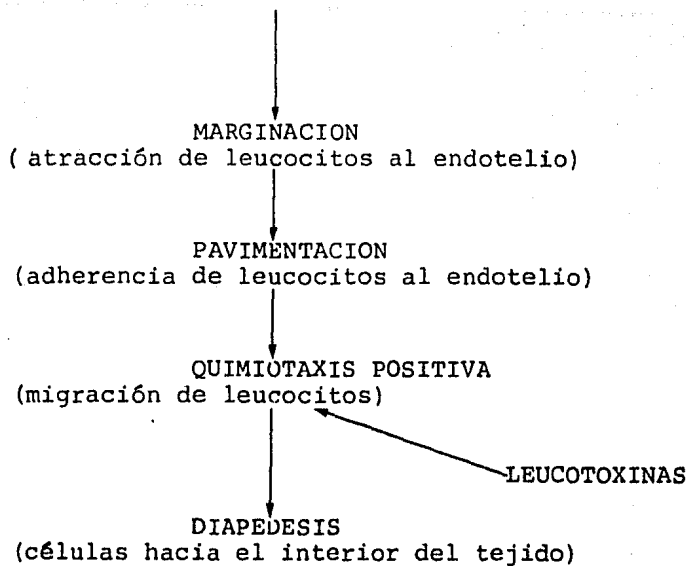
La oxifenbutazona es un metabolito natural que tiene la misma actividad, los mismos usos terapéuticos, interacciones y toxicidad del compuesto original (7,28,33,34,3,6,56,59,69,76,80). La sulfinpirazona, el otro metabolito, tiene una fuerte actividad uricosúrica, superior a la del compuesto progenitor (28,33,34,36,56). La fenilbutazona y sus metabolitos activos desaparecen del organismo de un 20% a un 40% diario (2,47,56,69).

Se excreta lentamente por la orina, pues su unión a las proteínas plasmáticas limita su filtración glomerular y debido a que tiene un pKa elevado se favorece la reabsorción pasiva en el tubulo convultado distal (33,34,36,38,58,76). La excreción es más rápida cuando la orina es más alcalina, tal es el caso de caballos en pastoreo y sin ejercicio. Los caballos en entrenamiento producen una orina más ácida y por lo tanto la excreción se ve disminuida (7,59,67).

Mecanismos de Acción:

Con el fin de que se integren de manera más sencilla los mecanismos de acción de la fenilbutazona, se presenta a continuación una secuencia general del proceso inflamatorio y el sitio de acción principal de la fenilbutazona:





\* Sitio de acción de la fenilbutazona.

(24,31,39,43,51,52,58,59,75,86).

Se ha informado que la fenilbutazona, tiene los siguientes efectos: inhibe la liberación de histamina (24,56,58); antagoniza a la bradicinina (58,86); inhibe la síntesis de prostaglandinas y por lo tanto se disminuye la permeabilidad capilar (21,24,31,43,51,52,59,91); con lo que se abate el consumo de glucosa por el tejido, dando lugar a una reducción notable del metabolismo de la zona (47,56), especialmente porque desacopla la fosforilación oxidativa tisular, esto provoca por lo consiguiente una disminución considerable del calor (56,58).

Por otro lado, la fenilbutazona afecta la biosíntesis de mucopolisacáridos, alterando de esta manera la formación de exudados (24,56,58). Además, se ha informado que es antagonista del efecto de la hialuronidasa, evitando la propagación del

agente irritante por los espacios intersticiales (43,51,52).

A nivel sistémico se ha demostrado que tiene un efecto estimulante de la corteza adrenal, incrementando la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides (43,51,52), lo que explica en parte la reducción de la movilización de los granulocitos y por ende la limitación de la formación de tejido de granulación (43,51,52); disminuye, además, la actividad de la renina en el plasma y la concentración de angiotensina I, provocando así alteraciones en la reabsorción de electrolitos y urea (72); se ha informado que disminuye la captación de yodo por la glándula tiroidea, afectando así la función normal de ésta (24,34,43,51,52).

Al igual que los salicilatos y la indometacina, la fenilbutazona inhibe la agregación de las plaquetas, dependiendo ésta de la concentración de fenilbutazona en el plasma, este efecto se ha demostrado en otras pirazolonas, por ejemplo: la dipirona (61,96).

En cuanto a su efecto analgésico, se ha mencionado que es menor que el de los salicilatos y otras pirazolonas; su efecto analgésico es a nivel de sistema nervioso central, quizá en corteza prostrolándrica y en formación reticular y tálamo, aunque aún no se ha elucidado como ocurre dicho efecto, probablemente la inhibición del consumo de oxígeno por el cerebro que se ha informado (47,58), contribuya a la depresión de la función cerebral que integra dolor (39).

## Usos y Dosis:

Clínicamente, la fenilbutazona se usa para el tratamiento de varias afecciones que involucran a los músculos, huesos y articulaciones. Como ejemplos se incluyen: artritis crónica, laminitis, "zapatazos" (contusiones en la palma del casco), bursitis, espondilitis anquilosante, osteoartritis del tipo del esparavan óseo y de la naviculitis (1,2,6,19,20,23,25,31,36, 40,47,49,56,60,66,73,85,94); miositis (45); en claudicaciones por problemas inflamatorios del carpo (4); como protector en los estados iniciales de endotoxemia producida por Escherichia coli (8,9,30). Es útil como antipirético (46,70); y se le recomienda para la reducción de la inflamación en reacciones postoperatorias (1,15,26,35,37,64,68,77,78).

Con respecto a la dosificación, existen notables variaciones que se mencionan a continuación:

- 15 mg/kg (25)
- 10 mg/kg máximo durante cinco días (51).
- 8.9 mg/kg durante tres o cuatro días, siguiendo 4.4 mg/kg durante cuatro días (51).
- 8.3 mg/kg durante cuatro días y 4.2 mg/kg por tres días (51).
- 8.2 mg/kg (84).
- 8.0 mg/kg por tres o cuatro días, siguiendo 4 mg/kg por cuatro días (45).
- 6.6 mg/kg una vez y después durante siete días 4 mg/kg por vía intravenosa (82).



- 5 mg/kg por vía oral ( 88).
- 4 mg/kg ( 11).
- 3.5 mg/kg ( 77).
- 2.2 mg/kg durante siete días ( 95)

De lo expuesto anteriormente se observan dosis terapéuticas que fluctúan de 2.2 mg/kg a 15 mg/kg, rango que se antoja muy amplio. En el Hipódromo de las Américas la dosis de la fenilbutazona utilizada en problemas inflamatorios es de 4 mg/kg máximo durante cinco a siete días\*. Vale la pena puntualizar que las reacciones tóxicas que se detallan más adelante fluctúan entre 10 mg/kg y 4 mg/kg, utilizando 10 mg/kg durante siete días, se presentaron problemas de toxicidad ( 82). Asimismo al utilizar 4 mg/kg durante trece días se presentaron estos problemas ( 18), por lo que sería aconsejable utilizar dosis de 4 a 8 mg/kg por períodos no mayores de siete días.

#### Interacciones Medicamentosas:

Las interacciones de la fenilbutazona pueden ser en unos casos útiles farmacológicamente y en otros, contraproducentes al paciente.

Dentro de las primeras se citan las siguientes:

\* Comunicación personal: MVZ Carlos Guzmán Clark

La fenilbutazona incrementa la acción de fármacos como la penicilina y las sulfonamidas, desplazando a éstas de las proteínas plasmáticas, quedando libres en el plasma y por consiguiente se incrementa su acción antibacteriana ( 34,36,56,58, 59,76,85,91).

Asimismo, la fenilbutazona aumenta la acción de drogas hipoglucemiantes como la insulina, la tolbutamida y la sulfonilurea, interacción que se podría emplear en animales con problemas de hiperglucemia ( 34,36,56,58,59,76,85,91).

Los anabólicos esteroidales del tipo de la metandrostenolona, provocan un aumento de la concentración plasmática de la fenilbutazona ( 34).

Si se administra oxifenbutazona y fenilbutazona al mismo tiempo, se incrementa la vida media de la segunda. Esto adquiere relevancia en caballos que corren en un hipódromo o en competencias en las que se realicen pruebas de antidoping, ya que se pueden suscitar descalificaciones ( 89,90).

La fenilbutazona aumenta el metabolismo de corticoesteroides y hormonas sexuales esteroidales, lo que puede utilizarse como medida para promover respuestas cortas a dichos esteroides ( 58).

Al administrarla con dimetilsulfóxido en la piel, penetra más del 0.05% en la cavidad articular del tarso ( 93). Esto evitaría la administración sistémica en animales que serán sometidos a pruebas de antidoping.

La acetohexamida y los ácidos grasos láurico, mirístico y esteárico desplazan a la fenilbutazona de las proteínas plasmá-

ticas, incrementando así la biodisponibilidad de la fenilbutazona (56).

Dentro de las interacciones contraproducentes se citan:

Aunque no se utiliza este fármaco en la clínica equina, la colestiramina que es un antiácido utilizado en el tratamiento de úlceras, disminuye la absorción de la fenilbutazona al administrarla oralmente (34,69). Al administrarla con anticoagulantes del tipo de las cumarinas (fármaco que tampoco se utiliza en la clínica equina), se incrementa la acción de éstos con el riesgo de que se presenten hemorragias severas (34,36,56,58,59,76,85,91).

En problemas inflamatorios, muchos clínicos utilizan dos o más antiinflamatorios combinados para ejercer una mejor acción entre ellos. Por el contrario a esta práctica, se citan interacciones en las que se disminuye la acción antiinflamatoria de los medicamentos combinados. Tal es el caso de la indometacina, que al administrarla con fenilbutazona, ésta es desplazada de las proteínas plasmáticas y por lo tanto se aumenta su metabolismo (56), sin embargo, esta acción rápida y fuerte puede ser empleada contra las pruebas de antidoping. Por el contrario, se puede incrementar la vida media de la fenilbutazona al utilizar la fenidona, que es un anticoagulante oral que inhibe la hidroperoxidación de la fenilbutazona (57).

Otro caso es el de la aspirina que inhibe el efecto antiinflamatorio y el efecto uricosúrico de la fenilbutazona (69). La fenilbutazona inhibe la acción de las enzimas proteolíticas,

por lo que esta combinación no es recomendable ( 24). Se cita que la fenilbutazona aumenta el metabolismo de sus congéneres de grupo, la aminopirina, la antipirina y la dipirona (69). Asimismo al administrarla con isopropilaminofenazona, es más rápida la eliminación de ambos fármacos ( 79).

Existen drogas que disminuyen la absorción de la fenilbutazona por vía oral, tal es el caso de antidepresivos del tipo de la imipramina y la desipramina, así como medicamentos antiácidos anteriormente citados (69).

Algunos tratamientos reproductivos donde se utilizan fármacos como el estradiol, la progesterona y la testosterona, se debe tener cuidado al administrar conjuntamente fenilbutazona ya que se incrementa su biotransformación ( 69).

Se cita un estudio en el que se combinó fenilbutazona con fentanilo y no existió ningún cambio en la acción de ambos compuestos ( 12). Se cita también que la fenilbutazona inhibe la acción de la griseofulvina y de la zoxazolamina (69).

#### Efectos Tóxicos:

Aunque, los fabricantes de este fármaco no han informado efectos serios en equinos, administrando fenilbutazona a las dosis terapéuticas recomendadas, existen múltiples reportes de toxicidad del compuesto, entre los que destacan: flebitis necrosante de la vena porta hepática ( 27,59,85,91); discracias

sanguíneas del tipo de anemias aplásticas (18), se observaron vacuolas citoplasmáticas e intranucleares en la mayoría de las células inmaduras de la serie eritroide y mieloide (22,85); disminución de las proteínas plasmáticas (25,82,84); disminución en los niveles de calcio (25); uremia (25); depresión del sistema nervioso central (85); anorexia (85); convulsiones (85); deshidratación (24,91); edema abdominal (25,82,83); úlceras gástricas (25,27,74); enteropatías (84); en un caso, al administrar la fenilbutazona accidentalmente en la arteria carótida izquierda, el animal cayó al suelo y quedó ciego del ojo izquierdo, observándose hemorragia y exudado hemorrágico prerretinal (42); en experimentos con cromosomas de equinos, no se han observado anormalidades (81,87); en otro caso, se encontró anemia hipoplástica y disminución de la condición física en un pura sangre inglés que corría de dos a cuatro veces al mes, y se inyectaba antes y después de cada carrera (18).

De los problemas tóxicos citados, la mayoría se presentaron debido a que se administraron dosis más altas y períodos más prolongados que los recomendados. Además, la mayoría son descritos en estudios realizados en ponys, debido a que son más susceptibles a problemas tóxicos por fenilbutazona los ponys Shetland que los Thoroughbreds (pura sangre inglés) y demás razas (10,83).

El uso de la fenilbutazona está contraindicado en pacientes con problemas renales, hepáticos o cardíacos; úlcera péptica, desórdenes de la sangre, edema, alergias, ancianos, etc. (2,7,25,34,48,69,83,84).

Presentaciones Comerciales:

- \* Butazolidin 200 mg/ml, alcohol bencílico, hidróxido de sodio. Jensen-Salabery Laboratories.
- \*\*Butazolidina 200 mg/ml, alcohol bencílico, xilocaina, agua destilada. Ciba Geigy Mexicana S.A.
- Danezona 200 mg/ml, alcohol bencílico, hidróxido de sodio. Laboratorios Brovel.
- Equibuta vet 200 mg/ml, fenol, agua bidestilada. Zirin Laboratories de México S.A.
- \* Phenylbutazone 200 mg/ml, alcohol bencílico, hidróxido de sodio, agua destilada. Med-Tech Inc.
- \*Penylbutazone 1 gramo cada tableta. Med-Tech Inc.  
Tableta
- \*Westazon Tablets 1 gramo cada tableta. Western Medical Supply Inc.

\*\* Producto de medicina humana.

\* Productos Norteamericanos.

## Comentario:

El uso terapéutico de la fenilbutazona en equinos, da resultados muy satisfactorios en problemas que involucran la inflamación de músculos, huesos y articulaciones.

La toxicidad de la fenilbutazona es menor en los caballos, comparándola con la que se presenta en humanos. Esto puede ser debido a que en los equinos la dosis es menor que la utilizada en el hombre, y también, a que el medicamento se elimina más rápidamente en los caballos. Por otro lado, en el hombre la toxicidad es mayor debido a que la fenilbutazona es utilizada en pacientes de edad avanzada, siendo que en los equinos la mayoría son muy jóvenes o de edad media ( 50-62).

De la literatura citada, ningún caso se refirió a problemas de toxicidad en hembras gestantes; esto se debe a que la fenilbutazona es un antiinflamatorio utilizado en problemas músculoesqueléticos principalmente, y éstos por lo regular se presentan en caballos con trabajos pesados y no en yeguas cuyo fin sea la reproducción. Aunque sería importante esclarecer este punto.

## Literatura Citada

1. Adams, H. and Lorraine, J.: Veterinary Treatments and Medications for Horseman. 3rd ed. Equine Research Publications. NY, USA, 1977.
2. Alexander, F.: An Introduction to Veterinary Pharmacology. 3rd ed Churchill Livingstone, NY, USA, 1976.
3. Barragry, T.B.: Phenylbutazone in equine practice - A review. Ir. vet. J., 27: 7-II (1973).
4. Boening, K, J.: Consequences of hypertension in the region of the pastern joint (carpal joint of the horses). Praktische Tierarzt, 62: 606-608 (1981).
5. Bogan, J.A.: the determination of phenylbutazone in horses plasma. Vet. Rec., 90: 199 (1972).
6. Botti, P. and Bue, M.: Non-steroid anti-inflammatory treatment of inflammatory condition of the locomotory apparatus of the horse. Clinica Veterinaria, 103: 642-650 (1980).
7. Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th ed. Bailliere, Tindal and cassell, London, 1982.



8. Burrows, G.E.: The effect of pre-treatment with phenylbutazone or soy-bean tripsin inhibitor on experimental equine E.coli endotoxemia. J. vet. Pharmac. Ther., 3: 53-58 (1980).
9. Burrows, G.E.: Therapeutic effect of phenylbutazone on experimental acute Escherichia coli endotoxemia in ponies. Am. J. vet. Res., 42: 94-99 (1981).
10. Chandler, J.: Phenylbutazone toxicity in ponies. Vet. Rec., 105: 172 (1979).
11. Chandler, J.: Use of phenylbutazone in horses and ponies. Vet. Rec., 110: 389 (1982).
12. Combie, J., Shults, T., Nugent, E.C., Dougherty, J., Tobin, T.: Pharmacology of narcotic analgesics in the horse: selective blockade or narcotic-induced locomotor activity. Am. J. vet. Res., 42: 716-721 (1981)
13. Courtot, D. and Jaussaud, P.: Pharmacokinetics of phenylbutazone in relation to the control of doping in the race horse. Recueil de Medicine Veterinaire. 157: 785-790 (1981).
14. Cradock, G.J.: Butazolidin in competing horses. Vet, Rec., 102: 21 (1978).

15. Davidson, A.H. and Franks, W.C.: A clinical evaluation of anti-inflammatory agents in equine surgery. Mod. vet. Pract., 47: 46-49 (1966).
16. Del Soldato, P. and Meli, A.: Toxicology, 9: 69 (1978)
17. Desmet, P., Moor, A.D., Verschooten, F., Steenhaut, M.: Clinical experience with tomanol ( isopyrine plus phenylbutazone) in horses and cattle as an anti-inflammatory and analgesic drug. Ulaams Diergenees Kunding Tijdschrift, 41: 1-6 (1972).
18. Dunavant, M.L. and Murry, E.S.: Clinical evidence of phenylbutazone induced hypoplastic anemia. Am. Ass. of Equine Pract., 1: 383-385 (1977).
19. Dunn, P.S.: A clinicians view on the use and misuse of phenylbutazone ( in the horse). Equine Vet. J., 4: 63-65 (1972).
20. Ebert, E.F.: Clinical use of phenylbutazone in large animals. Vet. Med. 57: 33-35 (1962).
21. Ferreira, S.H. and Vane, J.R.: New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. Annu. Rev. Pharmacol., 14: 57-53 (1974).

22. Finnochio, E.J., Ozog, F.J., Oehme, F.W., Johnson, J.H. and Osbaldiston, G.W.: Detection of phenylbutazone and oxyphenbutazone in the urine of thoroughbreds. J. Am. vet. med. Ass., 156: 454-456 (1970).
23. Fresel, P.C.: Study of the anti-inflammatory activity of metiazinic acid in domestic animals. Tesis, Ecole Nationale Veterinaire, Alfort (1974).
24. Frimmer, M.: Farmacología y Toxicología Veterinaria. Ed. Acribia, Zaragoza España, 1973.
25. Fuentes, V. y Sumano, H.: Farmacología Veterinaria. Impresores Tampico, México, 1982.
26. Gabel, A.A.: Treatment and prognosis for cunean tendon bursitis-tarsitis of standard-bred horses. J. Am. vet. med. Ass., 175: 1086-1088 (1979).
27. Gabriel, K.L. and Martin, J.E.: Phenylbutazone: short-term versus long-term administration to thoroughbred horses. J. Am. vet. med. Ass., 140: 337-341 (1962).
28. Gaddum, J.: Gaddum's Pharmacology. 7th ed. Oxford University Press, London, 1972.

29. Gandall, C.P., Dayton, P.G., Weiner, M. and Perel, J.M.: Studies with phenylbutazone, oxyphenbutazone and parapara dichlorophenylbutazone in horses. Cornell vet., 59: 577-580 (1969).
30. Garner, H.E., Sprouse, R.F. and Ganjan, V.K.: Proceedings of first equine endotoxemia/laminitis symposium, University Missouri, Am. Ass. Equine pract., 2: 29-59 (1982).
31. Gerald, M.: Pharmacology. An Introduction to Drugs. 6th ed. Prentice-Hall Inc., New Jersey, 1981.
32. Gerring, E.L., Lees, P., Taylor, J.B.: Pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolites in the horse. Equine vet. J., 13: 152-157 (1981).
33. Goldstein, A., Aranow, L. y Kalman, S.: Farmacología. 2a ed. Ed. Limusa, México, 1978.
34. Goodman, A., Goodman, L. y Gilman, A.: Las 3 ases Farmacológicas de la Terapéutica. 6a. Ed. Médica Panamericana. México, 1981.
35. Gorman, H.A., Wolf, W.H., Frost, W.W., Lumb, W.V. and Nelson, A.W.: Effect of oxyphenbutazone on surgical wounds of horses. J. Am. vet. med. Ass., 152: 487-491 (1968).

36. Goth, A.: *Farmacología Médica*. 9a. ed. The C Mosby Co., London, 1979.
37. Grant, B.D., Bagby, G., Pyrits, S., Ratzlaff, M.H., Torbeck, R.: Equine metacarpophalangeal prostheses: a preliminary report. J. Equine med. Surg., 1: 206-210 (1977)
38. Gutman, A. B., Dayton, P.G., Yu, T.F., Berger, L., Chen, W., Sicam, L.E. and Burns, J.J.: A study of the inverse relationship between pKa and rate of renal excretion of phenylbutazone analogues in man and dog. Am. J. Med., 29: 1017-1033 (1960).
39. Guyton, A.C.: *Tratado de fisiología médica*. 5 ed. Nueva Editorial Interamericana, S. A. de C.V., México, 1977.
40. Guzmán, C.C.: *El Casco y la Herradura de Caballo*. Ed. Sisa, México, 1982.
41. Hardee, G.E., Lai, S.W. and Moore, J.N.: Simultaneous determination of flunixin, phenylbutazone, oxyphenbutazone and gammahydroxyphenylbutazone in equine plasma by high performance liquid chromatography with application to pharmacokinetics. J. liq. chromatogr., 5: 33-35 (1982)
42. Helper, L.C., Lerner, D.: Unilateral retinopathy and blindness in a horse following intracarotid injection of phenylbutazone. Equine pract., 2: 33-35 (1980).

43. Jeffcot, L. B. and Colles, C.M.: Phenylbutazone and the horse-A review. Equine vet. J., 9: 105-110 (1977).
44. Jenny, E., Steinijans, V.W., Sifert, P.: Pharmacokinetic interaction of isopropylaminophenazone and phenylbutazone in the horse. J. vet. Pharm. Ther., 2: 101-108 (1979).
45. Jones, E.W., Hamm, D.: Comparative efficacy of phenylbutazone and naproxen in induced equine myositis. J. Equine med. Surg. 1: 206-210 (1977).
46. Klein, L.V.: Case report: a hot horse (fever during anaesthesia). Vet. Anaesthesia, 2: 41-42 (1975)
47. Krantz, J. and Carr, J.: Pharmacology Principles of Medical Practice. 5th ed. The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1961.
48. Kuschinsky, G.: Manual de Farmacología 2a. Ed. Marin S.A. Barcelona, España, 1973.
49. Lapras, M.: Activity of a freeze-dried extract of epiphe-seal marrow in the treatment of painful osteoarthropathies in the horse. Bulletin de la Societe des Sciences Veterinaires et de Medecine Comparee de Lyon. 74: 323-330 (1972).

50. Larris, M.: Phenylbutazone toxicity in ponies. Vet. Rec., 105: 150-151 (1979).
51. Lees, P. and Michel, S.: Phenylbutazone toxicity in ponies. Vet. Rec., 105: 26-30 (1979)
52. Lees, P. and Michele, S.: Use of phenylbutazone in horses and ponies. Vet. Rec., 110: 365 (1982)
53. Lehman, W.: Pharmacokinetics of some non-steroid anti-inflammatory agents in serum and synovial fluid of the horse. Inaugural Dissertation, Freie Universitat, Berlin, (1980).
54. Lehman, W., Wintzer, H.J., Frey, H.H.: Kinetics of some analgesic, anti-inflammatory drugs in blood serum and synovial fluid of horses. Deutsche Tierarztliche Wochenschrift, 88: 218-220 (1981).
55. Levine, R.: Pharmacology: Drug Actions and Reactions. 2nd. ed. Little, Brown and Co., Boston, 1978.
56. Mandel, H.G. and Davison, C.: Nonnarcotic Analgesics and Antipyretics II: Monsalicylates and Drugs Useful in Gout, Deill's Pharmacology in Medicine, Edited by: Dipalma, J.R., 412-416, mcGraw-Hill book Co., New York, 1971.

57. Marnet, L.J., Siedlik, P.H., Fungl, W.M.: Oxidation of phenidone and 3W-755E 3-amino-1-m-trifluoromethylphenyl-2 pyrazolinr by prostaglandin endoperoxide synthetase. J. Biol. Chem., 12: 6957-6964 (1982).
58. Melmon, K. and Morrelli, H.: Clinical Pharmacologic. MacMillan Publishing Co. Inc., New York, 1972.
59. Meyer, J.L., Booth, N.H. and McDonald, L.D.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 4th ed. Iowa State University Press, Iowa, 1977.
60. Meyers, F.H., Jawetz, E. y Goldfien, A.: Manual de Farmacología Clínica. 4a. ed. El Manual Moderno, México, 1980.
61. Meyers, K. M., Lindner, C., Katz, J.: Phenulbutazone inhibition of equine platelet function. Am. J. vet. Res., 40: 265-270 (1979).
62. Michell, A.R., Lees, P. and Millar, J.D.: Phenylbutazone in ponies. Vet. Rec., 110: 365 (1982)
63. Milne, F.J.: Proceedings of the twenttieth annual convection of the American Association of Equine Practitioners. Ed. F. J. Milne. Guelph, Canada, 1975.



64. Morosanu, M., Cucos, L., Burtan, I., Radu-Tudorache, G.:  
Use of tomanol (isopyrin plus phenylbutazone) in the treat-  
ment of surgical conditions in animals (battle, horse, dog,  
cat). Ion Ionescu de la Brad., Iasi, Roumania, 1972.
65. Morrison, R.T. y Boyd, R.N.: Quimica Orgánica. 3a. ed. Fon-  
do Educativo Interamericano S.A., Nueva York, 1976.
66. Moss, M.S.: Uses and misuses of anti-inflammatory drugs in  
race horses-II. Equine vet. J., 4: 69-73 (1972)
67. Moss, M.S. and Haywood, P.: Phenylbutazone effect in elec-  
trolites in horses. Vet. Rec., 93: 123 (1973).
68. Oehme, F.: Mon-steroidal anti-inflammatory drugs. Vet. Med.,  
37: 229 (1962).
69. Osol, A. and Pratt, R.: The United States Dispensatory.  
27th ed. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1973.
70. Peterson, H.: Ataxia in the horse, a review of 100 cases  
seen in Helsinborg, Sweden, between 1957 and 1978. Suensk  
Veterinartidning, 34: 251-253 (1982).
71. Piperino, H., Ellis, R. and Brody, F.: The plasma half-  
life of phenylbutazone in the horse. J. Am. vet. med. Ass.,  
153: 195 (1968).

72. Purohit, R.C., Machreiner, R.F., Humburg, J.M., Horwood, G.L., Beckett, S.D.: Effect of exercise, phenylbutazone and furosemide on the plasma renin activity and angiotensin I in horse. Am. J. vet. Res., 40: 986-990 (1979).
73. Purohit, R.C.: The diagnostic value of thermography in equine medicine. Proceedings of the Am. Ass. of Equine Pract., 26: 317-326 (1980).
74. Roberts, M.C.: Suspected phenylbutazone toxicity in an adult stock-horse. Aust. vet. Pract., 11: 112-114 (1981)
75. Runnels, R.A., Monlux, W.S. y Monlux, A.W.: Principios de Patología Veterinaria. 8a. ed. Compañía Editorial Continental S. A. de C.V., México, 1977.
76. Sarfaraz, M.: Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Appleton-Century-Crofts, New York, 1979.
77. Schneider, J.E., Carmine, B.L., Guffy, M.M.: Arthrodesis of the proximal interphalangeal joint in the horse: a surgical treatment for high ringbone. J. Am. vet. med. Ass., 173: 1364-1369 (1978).
78. Schougaard, H., Falk-Roenne, J., Soennichsen, H.V., Kristoffersen, J.: Osteochondrosis in the tibio-tarsal articulation in the horse. Dansk Veterinaertidsskrift, 62: 1021-1026 (1979).

79. Seifert, P.: Pharmacokinetic interference of tomanol constituents isopropylaminophenazone (isopyrin) and phenylbutazone in the horse. Inaugural Dissertation. Veterinar-Medizinische Fakultät, Zurich, 1978.
80. Slack, R. and Nineham, A.: Medical and Veterinary Chemicals. Pergamon Press LTD, London, 1968.
81. Smith, J. and Lodge, R.: In vitro effects of phenylbutazone on equine chromosomes. Vet. Rec., 104: 195-196 (1979).
82. Snow, M. and Bogan, T.: Phenylbutazone toxicity in ponies. Vet. Rec., 105: 26-30 (1979).
83. Snow, M., Douglas, A. and Holmes, L.: Phenylbutazone toxicity in ponies. Vet. Rec., 106: 68 (1980)
84. Snow, D.H., Douglas, A., Thompson, A., Parkins, J.J., Holmes, P.H.: Phenylbutazone in ponies. Am. J. vet. Res., 42: 1754-1759 (1981).
85. Spinnelli, J. y Enos, R.: Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Ed Interamericana, México, 1982.
86. Steck, W.: A kininogen-kinin like reaction revealed by the marginal distance of the equine lung. Zentralblatt für Veterinarmedizin, 20: 754-762 (1973).

87. Stevenson, A.C., Hastie, P.S., Archer, R.E.: Chromosomes findings in horse treated with phenylbutazone. Equine vet. J., 4: 214-216 (1972).
88. Sullivan, M. and Snow, D.H.: Factors affecting absorption of non-steroidal anti-inflammatory agents in the horse. Vet. Rec., 110: 554-558 (1982).
89. Tobin, T., Blake, J.W., Valentine, R.: Drug interactions in the horse: effect of chloramfenicol, quinidine, and oxyphenbutazone on phenylbutazone metabolism. Am. J. vet. Res., 38: 123-127 (1977).
90. Tobin, T.: Drugs and the Performance Horse. Ed. Springfield, Illinois, 1981.
91. Upson, D.: Upson's Handbook of Clinical Veterinary Pharmacology. V. M. Publishing Corporation, Kansas, 1981.
92. Van Duin Cth M., Essen, J.A., Miert, A.: Mechanism of the antipiretic action of salicylates and pyraxolone derivatives. Zentralb Veterinaermedizin, 22: 510-519 (1975).
93. Veltschi, G.: Effect of dimethylsulphoxide on penetration of the skin by phenylbutazone and 3-H flumetasone. Archiv fur Experimentelle Veterinaermedizin, 28: 101-111 (1974).

94. Vogel, C.: The use of phenylbutazone in the horse. Vet. Rec., 103: 571 (1978).
95. Vogel, C.: Use of phenylbutazone in (horse) competitions. Vet. Rec., 108: 248 (1981).
96. Weinberg, I., Joshua, H., Friedman, J., Rahamin, S., agmon, J.: Inhibition of ADP-induced platelet agregation by dipyrone in patients with acute myocardial infarction. Thromb. Haemost., 42: 752-756 (1979).