

26
24.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

EVALUACION FARMACOLOGICA DEL ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDAL, NO SALICILATO, EL TROMETAXAN (MR)

T E S I S

QUE PRESENTA:

LILIA GUTIERREZ OLVERA

PARA LA OBTENCION DEL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

ASESORES: MVZ. HECTOR SUMANO LOPEZ.
MVZ. LUIS OCAMPO CAMBEROS.



MEXICO, D. F.

1998.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

259002.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DEL ANTIINFLAMATORIO NO
ESTEROIDAL, NO SALICILATO, EL TROMETAXAN®

Tesis presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

de la

Universidad Nacional Autónoma de México

para la obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista

por

Lilia Gutiérrez Olvera

Asesores:

MVZ. Hector Sumano López
MVZ. Luis Ocampo Camberos

México, D.F.,
1998.

DEDICATORIA

En memoria de mi querido padre el M.V.Z. Carlos Gutiérrez Martínez que no pudo ver terminado una de sus grandes sueños, el ver que sus hijos son unos profesionistas, quien me guió y enseñó a amar esta hermosa profesión y a brindar lo mejor de mi a todas las personas

A mi madre la M.V.Z. Lilia Olvera de Gutiérrez que pese a muchos esfuerzos y sacrificios nos ha ayudado a terminar nuestras carreras y que nos sigue dando el amor y cariño que nos ha mantenido adelante

A mis hermanos Areli, Eduardo y Carlos Gutiérrez Olvera con quienes he compartido tanto dificultades como recuerdos agradables y de quienes siempre e recibido mucho cariño

A mi abuelita Sabina Olvera Suarez por todo el cariño que nos ha dado.

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional Autónoma de México por haber sido mi casa de estudio desde la preparatoria y que me abrió las puertas al conocimiento.

A mis asesores : MVZ. Hector Sumano López y MVZ. Luis Ocampo Camberos por todo el apoyo que me brindaron.

A mis sinodales:

MVZ.Francisco Trigo Tavera
MVZ Carlos Calderón Figueroa
MVZ Verónica Graullera Rivera
MVZ David Zepeda Domínguez
MVZ Luis Ocampo Camberos

A Alain Lewis G. por todo el amor y comprensión que me ha dado.

A todos los profesores que he tenido quienes contribuyeron a mi superación profesional

A mis compañeros del Departamento de Fisiología y Farmacología : Ivar, Dinorah, Carlos, Marisol, Victor, Humberto, Norma y Citlali por su amistad.

A mis amigas de toda la vida Natalia, Pilar, Jacqueline, Sonia y Martha.

A mis amigos de la facultad Ivonne, Yazmin, Claudia, Erendira, Martín, Carolina, Paty, Licha y Ale con quienes disfrute grandes momentos no solo de estudio .

A la QBF. Angelica Martínez Zavala y al QFB Leonardo Ortiz Lopez que no solamente me ayudaron en la preparación de las soluciones sino que también me brindaron su amistad.

CONTENIDO

	PAGINA
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
RESULTADOS.....	12
DISCUSION.....	26
LITERATURA CITADA.....	31
GRAFICAS.....	32
FIGURAS.....	43

RESUMEN:

En el presente estudio, se evaluó el efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético del Trometaxán, un fármaco antiinflamatorio no esterooidal, no salicilato de síntesis reciente, para ello se utilizaron 45 grupos de 20 ratones cada uno para evaluar las siguientes variables: a) Efecto analgésico: disminución del síndrome doloroso producido por la aplicación de ácido acético intraperitoneal. b) Efecto antirreumático: para contrarrestar la respuesta inflamatoria provocada por la inyección de carragenina en la aponeurosis plantar de las extremidades de los ratones. c) Efecto sobre la artritis crónica reumatoide inducida: reducir la respuesta inflamatoria provocada por la aplicación de una suspensión de BCG en la aponeurosis plantar de las extremidades de los ratones. d) Efecto antipirético: disminución de la hipertermia provocada por la aplicación de un lisado inactivado de *Escherichia coli*. e) Efecto ulcerogénico y tóxico agudo: efecto de la sobredosis sobre el tracto gástrico y mortalidad. Los resultados indican que el Trometaxán presenta un mejor efecto en lo que respecta a los efectos antiinflamatorios y antipirético, así como en un menor efecto ulcerogénico y un mayor margen de seguridad terapéutica en relación al Naproxén, pero en lo que se refiere a el efecto analgésico fueron semejantes los resultados de ambos fármacos.

TITULO:
EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA DEL ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDAL, NO
SALICILATO, EL TROMETAXAN®.

INTRODUCCIÓN:

El dolor ha sido considerado por muchas culturas como un elemento necesario para la expresión plena de alguna de las facetas de la vida, lo cual involucra importantes cuestiones éticas, que se encuentran en la base misma de la filosofía occidental y de otras más.¹

El dolor es una sensación molesta, desagradable, que constituye una señal de alarma con respecto a la integridad del organismo ya que se acompaña de reacciones complejas que tienen como finalidad eliminar o escapar de las causas que lo producen, constituye una sensación específica y no es simplemente el resultado de una estimulación intensa de cualquier clase de receptor, existen receptores especiales para las sensaciones dolorosas. Los fármacos analgésicos elevan el umbral de dolor, sin modificar los umbrales de otras sensaciones.^{2,3,7,11}

En consonancia con los objetivos de la ciencia moderna, el mantenimiento o establecimiento del equilibrio homeostático del organismo, así como la analgesia que proviene de ese equilibrio, se ha convertido en el objetivo máspreciado del médico veterinario y el médico de seres humanos.^{1,5,6,10,11}

Se entiende por analgesia el estado de consciencia inalterada, con supresión del dolor y sin pérdida de la capacidad sensorial en general.^{1,2,3,5}

La mayoría de los fármacos analgésicos tienen también efectos antipiréticos, por otra parte, la mayoría de dichos fármacos que hoy en día se emplean tienen la capacidad de

inhibir los procesos inflamatorios, de manera que sus efectos principales son múltiples, encontrándose entre ellos efectos antiinflamatorios, antipirético y analgésico.

Los fármacos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, (con frecuencia no relacionados químicamente, aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos), que pese a ello comparten ciertas acciones terapéuticas y efectos colaterales. 1, 2, 3, 4, 5, 9

Dadas las experiencias favorables que se han tenido con Trometaxán® en pruebas de ulcerogenicidad y de las capacidades analgésica, antiinflamatoria y antipirética, se consideró importante llevar a cabo los siguientes ensayos, dentro del marco de desarrollo del Trometaxán®1..

Actividad analgésica del Trometaxán® sobre el dolor (rápido, conducido por fibras tipo A, mielínicas) inducido experimentalmente. Actividad antiinflamatoria de Trometaxán® sobre la reacción inflamatoria producida experimentalmente. Actividad antiinflamatoria del Trometaxán® en un modelo de artritis crónica inducida experimentalmente. Actividad antipirética del Trometaxán® sobre la hipertermia producida experimentalmente. Dosis letal 1%, 50% y aproximación del margen terapéutico del Trometaxán®, después de la administración única de dosis crecientes, todas ellas en comparación a la del Naproxén sódico.

Ya que el dolor es algo muy subjetivo como para poder valorarse por si mismo se requieren realizar pruebas comparativas con fármacos de los cuales ya sea conocido su efecto farmacológico, en este caso se empleó el Naproxén sódico del cual se conoce su efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético así como su dosis letal.

1.- Trometaxán® .- Principio activo y Marca exclusiva de Lab. Columbia. Dicho fármaco se encuentra durante la fase experimental por lo que la mayor parte de sus características son confidenciales y no pueden ser mencionadas

MATERIAL Y MÉTODOS:

Fase 1.- Actividad analgésica:

Principio farmacológico:

Inyección intraperitoneal de ácido acético por vía intraperitoneal en el ratón produce un síndrome doloroso que puede ser reducido o abolido por los fármacos analgésicos

Después de un periodo de aclimatación de una semana se formaron 3 lotes de 20 ratones machos cepa CD-1 y por cada una de las dosis que se señalarán. Los ratones tuvieron un peso promedio de 36 - 43 g, y se les distribuyó en los grupos de manera aleatoria. El grupo A recibió tratamiento con Trometaxán®, el grupo B recibió Naproxén sódico y el grupo testigo recibió una inyección de solución salina en el mismo volumen que los grupos anteriores.

Las dosis se aplicaron por vía oral mediante sonda a razón de 6.25, 12.5, 50 y 100 mg/kg. de peso corporal, disueltas en solución salina fisiológica en volumen constante por kg. de peso (10 ml/kg.).

Treinta minutos después de la administración de los fármacos o del vehículo se les inyectó por vía intraperitoneal solución de ácido acético (0.5%, 10 ml/kg.). A continuación se contó el número de estiramientos (righting response)^{2, 12} presentados cada 5 minutos, durante un total de 20 minutos.

Los resultados se evaluaron mediante un análisis de varianza de dos entradas, respuesta de estiramientos y tratamiento, con sucesivas pruebas t de Dunnet.

Fase 2. Actividad antirreumática:

Principio farmacológico

La inyección de carragenina en la aponeurosis plantar de las extremidades de los ratones, provoca una respuesta inflamatoria que puede ser contrarrestada por los fármacos antiinflamatorios

Después de un periodo de aclimatación de una semana se formaron 3 lotes de 20 ratones machos cepa CD-1, cada uno, por cada una de las dosis que se han señalado anteriormente. Los ratones tuvieron un peso de 30 - 42 g, y se les distribuyo en los grupos de manera aleatoria. El grupo A recibió tratamiento con Trometaxán®, el grupo B recibió Naproxén sódico y el grupo testigo recibió una inyección de solución salina en el mismo volumen que los grupos anteriores.

La carragenina (1% p/v en solución salina fisiológica, con un volumen total de 0.2ml¹³ se inyectó una hora después de la administración de los analgésicos, en la extremidad posterior derecha. A las tres horas se sacrificaron los animales y se midió la inflamación con un Vernier, considerando el diámetro antero-posterior. El edema de la extremidad inyectada se determino sustrayendo de él, el espesor de la otra.

Los resultados fueron evaluados mediante un análisis de varianza de dos entradas, respuesta del edema y tratamiento, con sucesivas pruebas de Dunnet.

Fase 3. Actividad en artritis reumatoide crónica-inducida:

Principio farmacológico

La artritis crónica provocada en el ratón por la inyección de suspensión de BCG puede ser reducida por ciertos fármacos antiinflamatorios

Después de un periodo de aclimatación de una semana se formaron 3 lotes de 20 ratones machos cepa CD-1, cada uno y por cada uno de las dosis ya señaladas. Los ratones tuvieron un peso de 25 - 40 g, y se les distribuyó en los grupos de manera aleatoria. El grupo A recibió tratamiento con Trometaxán®, el grupo B recibió Naproxén sódico y el grupo testigo recibió una inyección de solución salina en el mismo volumen que los grupos anteriores.

A continuación se procedió a la administración en el cojinete plantar de la extremidad posterior derecha ¹⁴, de 0.03 ml de suspensión al 0.5% de BCG, preparada en aceite mineral con adyuvante de Freund. El tratamiento se prosiguió durante 13 días (adicionalmente se midió el volumen de las extremidades en días alternos por medio de un Vernier). Transcurrido ese tiempo, se sacrificaron los animales y se pesaron sus extremidades calculándose el porcentaje de inhibición por la diferencia en peso con la extremidad izquierda.

Las variables cuantitativas de peso y volumen de las extremidades se analizaron mediante un análisis de varianza de dos entradas .

Fase 4. Actividad antipirética:

Principio farmacológico

La administración subcutánea de una suspensión de lisado de *Escherichia coli* inactivado produce hipotermia en los animales, que puede ser reducida o abolida por la administración de fármacos antipiréticos.

Después de un periodo de aclimatación de una semana se formaron 3 lotes de 20 ratones machos cepa CD-1, cada uno y por cada una de las dosis ya mencionadas . Los ratones tuvieron un peso promedio de 31 - 40 G. y se les distribuyó en los grupos de manera aleatoria . El grupo A recibió tratamiento con Trometaxán®, el grupo B recibió Naproxén sódico y el grupo testigo recibió la inyección de solución salina en el mismo volumen que los grupos anteriores .

Se registró la temperatura rectal mediante un termómetro digital en tres ocasiones para obtener la temperatura corporal basal . A continuación se aplicó una dosis de 0.2ml de una suspensión de lisado de *Escherichia coli* inactivada y al registrarse una temperatura de 41°C, se administraron los fármacos mencionados por vía oral y se cuantificó cada hora la temperatura hasta las 6 horas y la temperatura que registraba a las 24 hrs.

Las curvas de temperatura se compararon entre sí mediante análisis de varianzas de dos entradas, graficando los resultados en el programa de Origin para Windows.

Fase 5 y 6. Actividad ulcerogénica y tóxica subaguda:

Principio farmacológico

La sobredosis de cualquier antiinflamatorio no esterooidal induce úlceras y gastritis irritativa que son inherentes a su mecanismo de acción, pero que varía en intensidad y velocidad de presentación con respecto al agente utilizado.

Después de un periodo de aclimatación de una semana se formaron 2 lotes de 35 ratones machos cepa CD-1. Los ratones tuvieron un peso de 20 - 36 g y que se les distribuirá en los grupos de manera aleatoria. Los productos en estudio Trometaxán® y Naproxén sódico se administraron por vía oral a concentraciones variables y administradas en volumen cbp.

Las dosis fueron :

Trometaxán®: 800, 1000, 1250, 1400, 1600, 1800, 2000, 2250 y 2500 mg/kg. por día, dividiendo la dosis en dos o más tomas conforme a lo necesario.

Naproxén sódico : 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700 y 800 mg/kg. .

Un lote mas sirvió de testigo y recibió únicamente el vehículo.

Se observaron los animales cada hora durante 12 horas el día de administración y cada tres durante 12 horas los 14 días siguientes, con objeto de registrar el número de muertes y signología de intoxicación. Los animales muertos y los sobrevivientes, después de ser sacrificados, se sometieron a necropsia.

Se realizaron curvas de mortalidad vs. dosis y tiempo, utilizando un análisis de logaritmo-probabilidad incluido en el paquete Origin para Windows y basado en lo postulado por Litchfield y Wilcoxon.

Para la fase ulcerogénica se utilizaron un promedio de 30 - 36 ratones a los que se les administró en forma crónica 100 mg/kg. de Trometaxán® o Naproxén, dos veces al día durante 27 días, vía oral y posteriormente se les sacrificó con sobredosis de barbitúricos cada tercer día hasta terminar con el grupo. Las lesiones a la necropsia se clasificaron como : sin cambios, moderada irritación gástrica y severa.

RESULTADOS FASE 1.-

Las desviaciones estándar y promedio de estiramientos debido al ácido acético en ratones tratados con Trometaxán® y Naproxén sódico y en el grupo testigo se presentan en los cuadros 1 al 4. Las medias y desviaciones estándar de esos valores se presentan a manera de barra de frecuencia en la gráfica 1. El análisis estadístico comparando las medias del número de estiramientos reveló que no hubo diferencias significativas ($P > 0.05$) por efecto de los productos con respecto al grupo testigo. Cuando se comparan los efectos entre ambos productos, tampoco se encontró un mejor efecto de alguno de los fármacos ($P = 0.084$), excepto por Trometaxán® a dosis de 100 mg/kg. ($P = 0.05$) ni se logró detectar algún efecto debido al incremento de la dosis

CUADRO 1.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS

DE 6.25 mg/ml.

FÁRMACO	CONTRACCIONES POR PERIODOS DE 5 min.				TOTAL DE CONTRACCIONES EN 20 min.
	1	2	3	4	
TROMETAXAN®					
MEDIA	2.65	17.20	18.70	15.65	54.20
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	2.46	10.76	6.55	6.56	22.60
NAPROXÉN					
MEDIA	1.90	10.55	13.30	11.10	36.85
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1.89	4.71	4.79	3.19	10.81
GPO.CONTROL					
MEDIA	1.90	10.55	13.30	11.10	36.85
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1.89	4.71	4.79	3.19	10.81

CUADRO 2.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS

DE 12.5 mg/ml.

FÁRMACO	CONTRACCIONES POR PERIODOS DE 5 min.				TOTAL DE CONTRACCIONES EN 20 min.
	1	2	3	4	
TROMETAXAN®					
MEDIA	0.55	18.85	17.00	14.50	50.45
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.69	7.22	5.10	5.05	10.79
NAPROXÉN					
MEDIA ESTÁNDAR	1.15	9.25	11.60	9.85	31.85
	0.59	3.84	4.07	2.98	8.17
GPO.CONTROL					
MEDIA	1.90	10.55	13.30	11.10	36.85
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1.89	4.71	4.79	3.19	10.81

CUADRO 3.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE
50 mg/ml.

FÁRMACO	CONTRACCIONES POR PERIODOS DE 5 min.				TOTAL DE CONTRACCIONES EN 20 min.
	1	2	3	4	
TROMETAXAN® MEDIA	0.35	15.20	11.70	10.15	37.40
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.49	5.12	4.38	3.05	10.30
NAPROXEN PROMEDIO	0.65	9.45	10.80	6.45	27.35
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.59	3.03	4.03	2.28	5.97
GRUPO CONTROL MEDIA	1.90	10.55	13.30	11.10	36.85
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1.89	4.71	4.79	3.19	10.81

CUADRO 4.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE
100 mg/ml.

FÁRMACO	CONTRACCIONES POR PERIODOS DE 5 min.				TOTAL DE CONTRACCIONES EN 20 min.
	1	2	3	4	
TROMETAXAN® MEDIA	1.15	2.65	5.85	3.85	13.20
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1.98	5.28	5.19	4.63	13.11
NAPROXEN MEDIA	2.30	6.40	7.50	7.10	23.30
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	3.23	4.90	3.46	3.63	10.49
GRUPO CONTROL MEDIA	1.90	10.55	13.30	11.10	36.85
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	1.89	4.71	4.79	3.19	10.81

RESULTADOS DE LA FASE 2.-

Las medias y desviaciones estándar de los resultados de las mediciones de los miembros inflamados con carragenina, tratados con Trometaxán®, Naproxén y el grupo testigo (no tratado) se presentan en los cuadros 5 al 8. Las medias y desviaciones estándar de los edemas producidos se presentan a manera de barra de frecuencias en la gráfica 2. El análisis estadístico comparando las medias de los anchos de los miembros experimentales reveló que hubo diferencias significativas ($P < 0.05$) por efecto de los productos con respecto al grupo testigo. Cuando se compararon los efectos entre ambos productos, se encontró un mejor efecto del Trometaxán®, con respecto al Naproxén, pero no fue estadísticamente significativo en la dosis de 6.25 mg/kg., 12.5 mg/kg. y 50 mg/kg. ($P = 0.126$). En la dosis de 100 mg/kg. se detectó una diferencia significativa ($P < 0.05$).

CUADRO 5.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 6.25 mg/kg.

Mediciones de los miembros inflamados con carragenina

FÁRMACO	MIEMBRO DERECHO (experimental)	MIEMBRO IZQUIERDO (control)	EDEMA
TROMETAXAN® MEDIA DESVIACIÓN ESTÁNDAR	3.20 0.19	2.19 0.24	1.01 0.19
NAFROXEN MEDIA DESVIACIÓN ESTÁNDAR	3.13 0.27	2.18 0.24	0.95 0.21
GPO.CONTROL MEDIA DESVIACIÓN ESTÁNDAR	3.78 0.22	2.02 0.20	1.76 0.23

CUADRO 6.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 12.5 mg/kg.

Mediciones de los miembros inflamados con carragenina

FÁRMACO	MIEMBRO DERECHO (experimental)	MIEMBRO IZQUIERDO (control)	EDEMA
TROMETAXAN® MEDIA DESVIACIÓN ESTÁNDAR	2.99 0.19	2.08 0.16	0.92 0.21
NAFROXEN MEDIA DESVIACIÓN ESTÁNDAR	2.94 0.32	2.11 0.22	0.83 0.27
GPO.CONTROL MEDIA DESVIACIÓN ESTÁNDAR	3.78 0.22	2.02 0.20	1.76 0.23

CUADRO 7.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 50 mg/kg.

Mediciones de los miembros inflamados con carragenina

FARMACO	MIEMBRO DERECHO (experimental)	MIEMBRO IZQUIERDO (control)	EDEMA
TROMETAXAN® MEDIA	2.62	2.08	0.54
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.22	0.25	0.16
NAPROXEN PROMEDIO	2.90	2.15	0.75
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.21	0.23	0.11
GPO.CONTROL PROMEDIO	3.78	2.02	1.76
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.22	0.20	0.23

CUADRO 8.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 100 mg/kg.

Mediciones de los miembros inflamados con carragenina

FARMACO	MIEMBRO DERECHO (experimental)	MIEMBRO IZQUIERDO (control)	EDEMA
TROMETAXAN® MEDIA	2.21	2.05	0.17
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.23	0.24	0.13
NAPROXEN PROMEDIO	2.75	2.09	0.66
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.27	0.21	0.14
GPO.CONTROL PROMEDIO	3.78	2.02	1.76
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.22	0.20	0.23

RESULTADOS FASE 3 .-

Las medias y desviaciones estándar de los resultados de las mediciones de los miembros inflamados con BCG, tratados con Trometaxán®, Naproxén y en el grupo testigo se presentan en los cuadros 9 al 12 . Las medias y desviaciones estándar de esos valores se presentan en las gráficas 3 a 6 . El análisis estadístico comparando las medias de los anchos de las extremidades de los animales experimentales reveló que hubo diferencias significativas ($P < 0.05$) por efecto de los productos con respecto al grupo testigo. Cuando se compararon los efectos entre ambos productos, se encontró un mejor efecto del Trometaxán®, con respecto al Naproxén, pero no fue estadísticamente significativo a nivel del 95%, pero si a nivel del 93% ($P = 0.069$), en la dosis de 6.25 mg/kg.

CUADRO 9.- MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 6.25 mg/kg.

FARMACO	Mediciones del ancho de los miembros en días alternos(mm)							MIEMBRO DERECHO (gr.)	MIEMBRO IZQUIERDO (gr.)
	1	3	5	7	9	11	13		
TROMETAXAN®									
MEDIA	1.95	2.54	2.63	2.48	2.36	2.41	2.28	0.1651	0.1620
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.32	0.40	0.39	0.41	0.35	0.40	0.38	0.0159	0.0169
NAPROXÉN									
MEDIA	1.96	2.87	3.00	2.99	2.90	3.00	2.80	0.1870	0.1812
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.07	0.37	0.26	0.26	0.21	0.31	0.23	0.0075	0.0083
GPO.CONTROL									
MEDIA	1.95	2.88	3.12	3.49	3.39	3.08	3.03	0.2002	0.1794
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.10	0.55	0.56	0.52	0.38	0.10	0.08	0.0283	0.0228

CUADRO 10.- MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 12.5 mg/kg.

FARMACO	Mediciones del ancho de los miembros en días alternos(mm)							MIEMBRO DERECHO (gr.)	MIEMBRO IZQUIERDO (gr.)
	1	3	5	7	9	11	13		
TROMETAXAN®									
MEDIA	1.95	2.50	2.75	2.34	2.39	2.26	2.12	0.1656	0.1600
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.22	0.38	0.83	0.36	0.31	0.30	0.28	0.0190	0.0159
NAPROXÉN									
MEDIA	1.91	2.40	2.41	2.45	2.39	2.22	2.22	0.1583	0.1525
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.22	0.26	0.29	0.27	0.16	0.23	0.16	0.0141	0.0175
GPO.CONTROL									
MEDIA	1.95	2.88	3.12	3.49	3.39	3.08	3.03	0.2002	0.1794
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.10	0.55	0.56	0.52	0.38	0.10	0.08	0.0283	0.0228

CUADRO 11.- MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 50 mg/kg.

Mediciones del ancho de los miembros en días alternos(mm)

FARMACO	1	3	5	7	9	11	13	MIEMBRO DERECHO (gr.)	MIEMBRO IZQUIERDO (gr.)
TROMETAXAN®									
MEDIA	1.93	2.45	2.47	2.44	2.37	2.27	2.22	0.1507	0.1528
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.29	0.37	0.32	0.34	0.31	0.30	0.28	0.0222	0.0160
NAPROXEN									
MEDIA	1.87	2.45	2.41	2.48	2.41	2.26	2.25	0.1529	0.1594
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.15	0.31	0.26	0.24	0.25	0.32	0.28	0.0175	0.0122
GPO.CONTROL									
MEDIA	1.95	2.88	3.12	3.49	3.39	3.08	3.03	0.2002	0.1794
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.10	0.55	0.56	0.52	0.38	0.10	0.08	0.0283	0.0228

CUADRO 12.- MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 100 mg/kg.

Mediciones del ancho de los miembros en días alternos(mm)

FARMACO	1	3	5	7	9	11	13	MIEMBRO DERECHO (gr.)	MIEMBRO IZQUIERDO (gr.)
TROMETAXAN®									
MEDIA	1.87	2.37	2.54	2.41	2.44	2.27	2.30	0.1489	0.1489
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.19	0.26	0.32	0.31	0.26	0.29	0.26	0.0123	0.0146
NAPROXEN									
MEDIA	2.03	2.43	2.44	2.43	2.39	2.31	2.25	0.1589	0.1560
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.21	0.20	0.25	0.16	0.20	0.20	0.22	0.0106	0.0106
GPO.CONTROL									
MEDIA	1.95	2.88	3.12	3.49	3.39	3.08	3.03	0.2002	0.1794
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.10	0.55	0.56	0.52	0.38	0.10	0.08	0.0283	0.0228

RESULTADOS FASE 4 .-

Las medias y desviaciones estándar de resultados de las mediciones de la temperatura rectal en ratones que recibieron un lisado de *Escherichia coli* inactivado y tratados con Trometaxán®, Naproxén y en el grupo testigo (sin tratamiento) se presentan en los cuadros 13 al 16 . Las medias y desviaciones estándar de esos valores se presentan en las gráficas 7 a la 10 . El análisis estadístico comparando las medias de las temperaturas reveló que hubo diferencias significativas ($P < 0.05$) por efecto de los productos con respecto al grupo testigo cuando se compararon los efectos entre ambos productos, y se encontró un mejor efecto del Trometaxán®, con respecto al Naproxén, pero no fue estadísticamente significativo ($P = 0.85$). Tampoco se encontró efecto debido a la dosis (0.08), aunque esto se debe a que la temperatura no baja más allá del límite fisiológico.

CUADRO 13.- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 6.25mg/kg.

REGISTROS DE TEMPERATURA CADA HORA								
FÁRMACO	TEMPERATURA INICIAL*	1	2	3	4	5	6	TEMPERATURA DÍA SIGUIENTE
TROMETAXAN®								
MEDIA	37.48	37.40	37.37	37.46	37.41	37.27	37.33	37.31
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.46	0.44	0.37	0.35	0.40	0.28	0.39	0.32
NAPROXÉN								
MEDIA	37.52	37.57	37.44	37.71	37.29	37.88	37.82	37.63
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.29	0.35	0.35	0.31	0.17	0.12	0.22	0.25
GPO.CONTROL								
MEDIA	37.56	37.36	38.01	38.69	37.17	39.41	31.65	30.77
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.48	0.23	0.15	0.18	0.22	0.17	0.12	0.56

* SE TOMO TRES VECES LA TEMPERATURA A CADA ANIMAL Y SE OBTUVO UN PROMEDIO DE LOS MISMOS

CUADRO 14 .- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 12.5 mg/kg.

REGISTROS DE TEMPERATURA CADA HORA								
FÁRMACO	TEMPERATURA INICIAL*	1	2	3	4	5	6	TEMPERATURA DÍA SIGUIENTE
TROMETAXAN®								
MEDIA	37.64	37.86	38.85	38.58	38.63	38.75	38.65	38.01
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.63	0.22	0.35	0.42	0.21	0.24	0.27	0.39
NAPROXÉN								
MEDIA	37.64	37.86	38.85	38.58	38.63	38.75	38.65	38.01
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.63	0.22	0.35	0.42	0.21	0.24	0.27	0.39
GPO.CONTROL								
MEDIA	37.56	37.36	38.01	38.69	37.17	39.41	31.65	30.77
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.48	0.23	0.15	0.18	0.22	0.17	0.12	0.56

* SE TOMO TRES VECES LA TEMPERATURA A CADA ANIMAL Y SE OBTUVO UN PROMEDIO DE LOS MISMOS

CUADRO 15 .- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 50 mg/kg.

REGISTROS DE TEMPERATURA CADA HORA								
FÁRMACO	TEMPERATURA INICIAL*	1	2	3	4	5	6	TEMPERATURA DÍA SIGUIENTE
TROMETAXAN®								
MEDIA	36.96	37.30	37.30	37.26	37.21	37.24	37.19	37.27
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.61	0.33	0.33	0.25	0.21	0.25	0.22	0.28
NAFROXEN								
MEDIA	37.55	37.55	37.45	37.45	37.46	37.34	37.48	37.35
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.31	0.35	0.33	0.28	0.31	0.29	0.28	0.25
GPO.CONTROL								
MEDIA	37.56	37.36	38.01	38.69	37.17	39.41	31.65	30.77
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.48	0.23	0.15	0.18	0.22	0.17	0.12	0.56

* SE TOMÓ TRES VECES LA TEMPERATURA A CADA ANIMAL Y SE OBTUVO UN PROMEDIO DE LOS MISMOS

CUADRO 16 .- MEDIA Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LOS FÁRMACOS A DOSIS DE 100 mg/kg.

REGISTROS DE TEMPERATURA CADA HORA								
FÁRMACO	TEMPERATURA INICIAL*	1	2	3	4	5	6	TEMPERATURA DÍA SIGUIENTE
TROMETAXAN®								
MEDIA	37.36	38.0	38.2	37.6	37.7	37.7	37.2	37.7
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.81	0.72	0.55	0.66	0.93	1.06	0.70	1.42
NAPROXEN								
MEDIA	37.62	38.3	38.4	37.7	37.7	37.6	37.6	37.4
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.45	0.49	0.58	0.59	0.55	0.41	0.41	0.48
GPO.CONTROL								
MEDIA	37.56	37.36	38.01	38.69	37.17	39.41	31.65	30.77
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.48	0.23	0.15	0.18	0.22	0.17	0.12	0.56

* SE TOMÓ TRES VECES LA TEMPERATURA A CADA ANIMAL Y SE OBTUVO UN PROMEDIO DE LOS MISMOS

RESULTADOS FASE 5 .-

Se intentó inducir toxicidad oral con Trometaxán® y Naproxén en ratones (10 por dosis), utilizando las siguientes dosis: 100 mg/kg., 500 mg/kg., 1000 mg/kg. 1500mg/kg., 2000 mg/kg., y 2500 mg/kg. . A partir de la dosis de 1500 mg/kg. no se pudo disolver el Trometaxán® totalmente, pero fue administrado con la idea de que se disolvería en el individuo . En la figura 1 y cuadro 17, se presenta la toxicidad del Naproxén con otras dosis, graficando los resultados en una escala logaritmo/probabilidad, de acuerdo a la propuesta original de Litchfield y Wilkinson. La DL_1 para Naproxén fue de 110 mg/kg., la DL_{50} fue de 520 mg/kg.

CUADRO 1 .- VALORES DE TOXICIDAD PARA NAPROXÉN EN RATONES DOSIFICADOS
POR VÍA ORAL

RATONES	DOSIS (mg/kg.)	% DE MORTALIDAD
10	100	10
10	200	20
10	300	20
10	400	30
10	500	40
10	600	60
10	700	70
10	800	100

No se logró inducir mortalidad con el Trometaxán®, aun a dosis de 2.500 mg/kg., dado que esto representaría una dosis de 175 g/sujeto humano (70 kg), se consideró irrelevante continuar con dosis mayores .

RESULTADOS FASE 6 .-

En el cuadro 18 se detalla el número y porcentaje de ratones que presentan ulceración o evidencias de irritación gástrica, con la medición constante (100 mg/kg. dos veces al día oral) de Trometaxán® y de Naproxén. Se sacrificaron de 3 a 5 ratones por sobredosis de barbitúricos cada tercer día, hasta terminar con el grupo.

Fármaco	Día	No. de ratones sacrificados	Lesión gástrica No. y apariencia		
			Sin cambios	Moderada	Severa
T R O M E T A X Á N	3	4	4		
	6	3	3		
	9	3	3		
	12	4	4		
	15	5	5		
	18	4	4		
	21	5	4	1	
	24	3	2	1	
	27	5	4	1	
Fármaco	Día	No. de ratones sacrificados	Lesión gástrica No. y apariencia		
			Sin cambios	Moderada	Severa
N A P R O X E N O	3	3	3		
	6	5	5		
	9	5	4	1	
	12	3	1	2	
	15	4	1	1	2
	18	4	1	1	2
	21	4		2	2
	24	3	1	1	1
	27	4	1	1	2

Cuadro 18- Relación de lesiones sugerentes de úlcera o irritación gástrica inducidas por la aplicación oral de Trometaxán® o Naproxén en ratones a dosis de 100 mg/kg. dos veces al día via oral.

DISCUSIÓN:

De acuerdo con los resultados obtenidos :

El Trometaxán® tuvo un efecto semejante de analgesia al que presenta el Naproxén , el cual ha sido utilizado clinicamente en dolores abdominales en equinos siendo en medicina veterinaria la especie en la que más se utiliza ^{1,14,15,16} . Asimismo el Trometaxán® presentó una efectividad mayor que el Naproxén sobre los procesos reumatoides, ^{14,15,16,17,18,19,21}. Por otro lado aunque la efectividad del Naproxén sobre los procesos de artritis crónica reumatoide es considerada como buena ^{15,16,17,18,19,20} se encontró un mejor efecto del fármaco experimental a pesar de que el Naproxén no es uno de los fármacos antipiréticos más utilizados en medicina veterinaria , si se conoce su efecto antipirético ²⁰ en este sentido el Trometaxán® presentó un efecto antipirético semejante al del Naproxén en cuanto a la disminución de la temperatura de los animales febriles .En comparación con la DL₅₀ del Naproxén via intravenosa , la cual es de 435 mg/kg. datos encontrados en el Merk Index ²⁴ obteniéndose aqui una DL₅₀ del mismo de 520 mg/Kg., en el Trometaxán® se llegó a una dosis de 2,500 mg/kg. por via intravenosa y no se obtuvieron muertes, dosis que corresponderia a 175 g/sujeto humano (70 kg.) por lo cual no se continuo con las aplicaciones de dosis mayores.. Finalmente se ha comprobado que el Naproxén induce efectos ulcerogénicos ^{22,23}, contrario a lo que aqui se observó con el Trometaxán® ya que éste provocó un daño menor en el tracto digestivo de los animales a los cuales se les administró.

CONCLUSIONES :

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede concluir lo siguiente:

Fase 1.-

No hubo diferencias significativas ($P > 0.05$) en el promedio de estiramientos entre los animales tratados con Trometaxán® y el grupo testigo (sin analgésico).

Al comparar los efectos entre el Trometaxán® y el Naproxén, se detectó que ninguno de ellos ejerció un mejor efecto analgésico que el otro ($P = 0.084$); a excepción del grupo tratado con Trometaxán® a una dosis de 100 mg/kg. ($P < 0.05$); tampoco se logró detectar un efecto al incrementar de la dosis ($P = 0.23$).

Fase 2 .-

El análisis estadístico comparando las medias de los anchos de los miembros de los animales tratados con Trometaxán® y Naproxén ($P < 0.05$) reveló que hubo diferencias significativas al compararlos con el grupo control (no tratado).

Cuando se realizó la comparación de los efectos entre el Trometaxán® y el Naproxén se observó que el Trometaxán® presentó un mejor efecto con respecto al Naproxén, aunque no fue estadísticamente significativo en las dosis de 6.25 mg/kg., 12.5 mg/kg. y 50 mg/kg. ($P = 0.126$). En la dosis de 100 mg/kg. se encontró una diferencia significativa diferente (< 0.05).

Fase 3 .-

El análisis estadístico reveló que hubo diferencias estadísticas ($P < 0.05$) por los anchos de los miembros experimentales (tratados con Trometaxán® y Naproxén) con respecto al grupo control (sin tratamiento).

Al realizar una comparación entre los dos productos se encontró un mejor efecto del Trometaxán® sobre el Naproxén, pero no fue estadísticamente significativo a nivel del 95%, pero si a nivel del 93% ($P = 0.069$), en la dosis de 6.25 mg/kg.

Fase 4 .-

Al realizar una comparación de las medias de las temperaturas de los grupos tratados con respecto al grupo control se encontró una diferencia significativa ($P < 0.05$), lo cual indica que los fármacos en cuestión si desarrolló un efecto antipirético, al realizar la comparación entre ambos productos se encontró un mejor efecto en el Trometaxán®, con respecto al Naproxén, lo cual no fue estadísticamente significativo ($P = 0.85$).

Fase 5 .-

Aunque se presentó como obstáculo que a partir de la dosis de 1500 mg/kg. no se pudo disolver completamente el Trometaxán®, aunque se siguió administrando con la idea de que este se disolviera en el individuo, sin embargo no se logró inducir mortalidad con el Trometaxán®, aún a la dosis de 2,500 mg/kg. y dado que esto representaría una dosis de 175g/sujeto humano/70 kg., se consideró irrelevante continuar con dosis mayores. en el caso del Naproxén se encontró una DL_1 en 110 mg/kg., y la DL_{50} fue de 520 mg/kg.

Fase 6 . - .

Durante todo el transcurso del tratamiento con Trometaxán® ninguno de los animales que se sacrificaron presento lesiones gástricas severas, un bajo porcentaje de los mismos (20%) presentó lesiones moderadas y únicamente en los últimos días de tratamiento; la mayor parte de los animales (80%) no presentó lesión gástrica alguna durante los primeros 15 días de tratamiento.

Al ir sacrificando los animales tratados con Naproxén la mayor parte de los animales presentaron lesiones gástricas de moderadas a severas y solamente un bajo porcentaje de los mismos no presentaron lesiones gástricas, y esto únicamente durante los 6 primeros días de tratamiento.

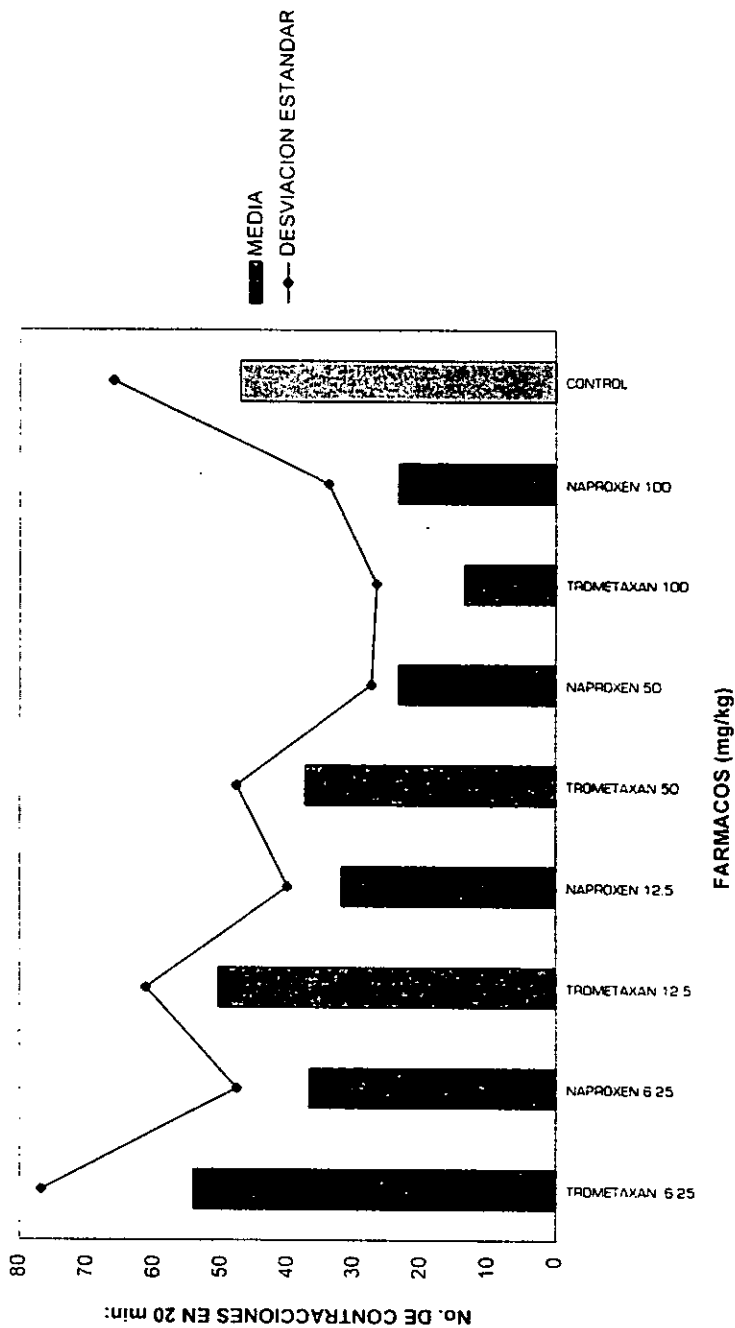
**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

LITERATURA CITADA:

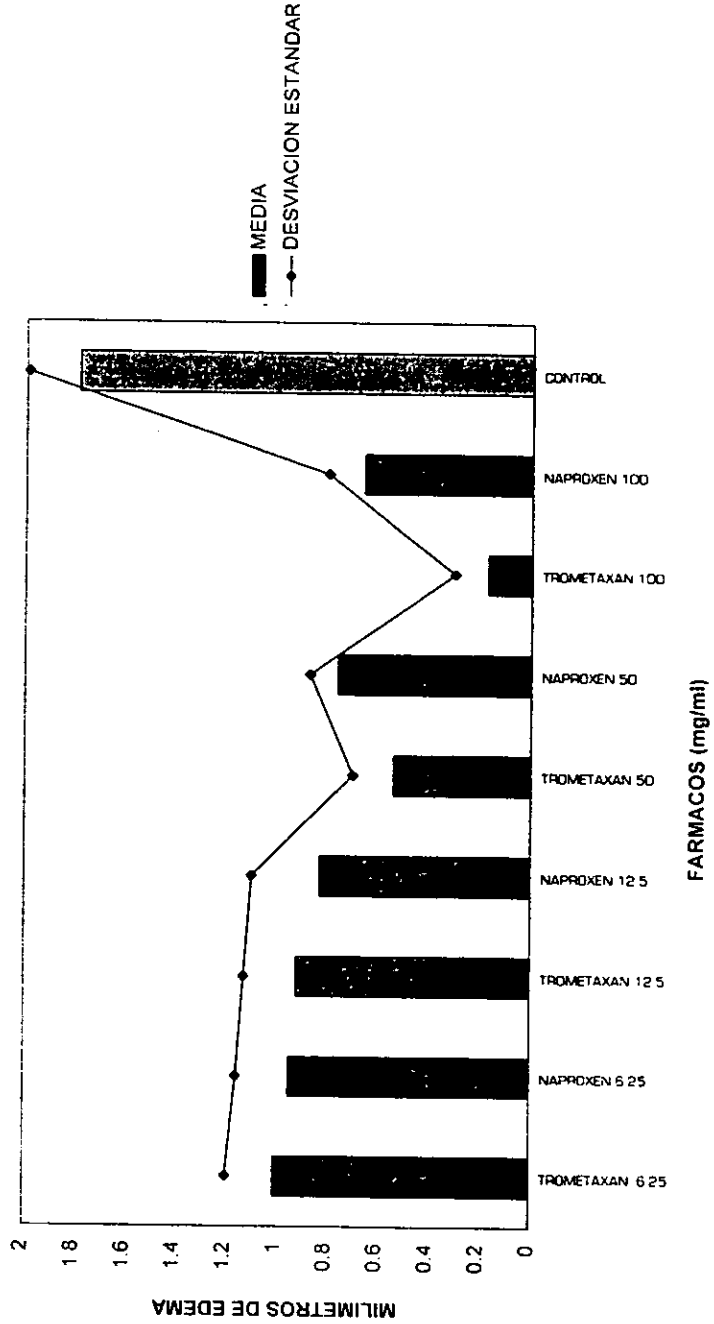
- 1.- Sumano L.H, Ocampo C.L.. Farmacología Veterinaria, 2a ed. México: Ed. Mc Graw-Hill Interamericana, 1997.
- 2.- Litter M.: Farmacología Experimental y Clínica, 4a de. Argentina: Ed. Ateneo,1970.
- 3.-Goodman G.A., Rall T,W., Nies A., Taylor P. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 1 1a de. México: Ed. Panamericana, 1995.
- 4.-Levine R.R.editor: Pharmacology: Drugs Actions and Reactions. 2a ed. United States of America:Levine, 1978.
- 5.- Cutting W. C. Handbook of Pharmacology. The Actions and Uses of Drugs. U.S.A: Appleton Century Crofts, 1962
- 6.- Goth A. Medical Pharmacology Principles and Concepts.Saint Louis: Ed. Mosby, 1993.
- 7.- Mayoral P.D.editor Nociones de Terapeutica y Farmacodinamia. 3a ed. México:Sounders, 1964.
- 8.- Bevan J.A.. Fundamentos de Farmacología. 2a ed.México: Ed. Harla, 1976.
- 9.- Bowman W.C and Rand M.J. Textbook of Pharmacology. 2a ed. U.S.A.: Blackwell-Scientific-Publications, 1980.
- 10.- Foster R.W. Farmacología Básica, Zaragoza: Ed ACRIBA, 1991.
- 11.- Cottrell G.P., and Surkin B. Pharmacology, Philadelphia: F.A. Davis Company, 1995.
- 12.- Khanna N., Goswami M., Sen P. Ray A. Antinociceptive action of Azadirachta indica (neem) in mice; Indian Journal of Experimental Biology, 1995; 33: 848-850
- 13.- Daffonchio L., Bestetti A., Clavenna G., Fedele G., Ferrari M. and Omini C.: The Anti-inflammatory and Analgesic Profile of a New Foam Formulation of Ketoprofen Lisine Salt; Arzneimittel, 1995;45: 590-594.
- 14- Barragry T.B. Veterinary Drug Therapy Philadelphia, USA: Ed. Lea & Febiger;1994.

- 15.- Mc Van B. Referencias Farmaceuticas. México: Ed. Manual Moderno.1995
- 16.- Bywater RJ and Jenkins W.L. Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 5ª ed. USA:Barlière Tindall, 1991
- 17.-Day O.R., Furst D.E., Dromgoule S.H., Kam B., Roe R. and Poulus H.E. Relationship of Serum Naproxen Concentration in Rheumatoid Arthritis. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1982; 31: 733-740 .
- 18.- The Food and Drugs Administration. Naproxen Sodium Approved for Non Prescription Use. JAMA. 1994; 271: 494.
- 19.-Pharm D.J.S., Gallicano K., Garber G., Pakuts A., Hawley-Foss N., Hung L., McGilveray I., and Cameron W. Evaluation of the *in vivo* Effects of Naproxen on Zidovudine Pharmacokinetics in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 1992;52:464-478.
- 20.- Herfindal E.T, Gourley D:R and Lloyd H.L. Clinical pharmacy and therapeutics. 5a ed.USA: Williams and Wilkinson, 1992.
- 21.- Suma , Oboh CE, Rudy JA, Perkowski SZ. Plasma and Sinovial Fluids Kinetics, disposition, and urinary excretion of Naproxen in Horses. Am. Journal of Vet Research. 1995; 56,8:1075-1080.
- 22.- Castellanos MC. Idiart JR. Gastrointestinal Ulcerations Associated with Naproxen Administration in a Dog a Case Report. Israel Journal of Veterinary Medicine. 1993; 48.3:126-127.
- 23.-Sackman JE. Naproxen Toxicosis in a Dog. JAVMA. 1996; 179:805-806
- 24.- The Merk Index. 11a de. USA: De Centennial, 1989
- 25.- McCarty D. Arthritis and Allied Conditions 11a de. USA: Cea and Febiger. 1989.

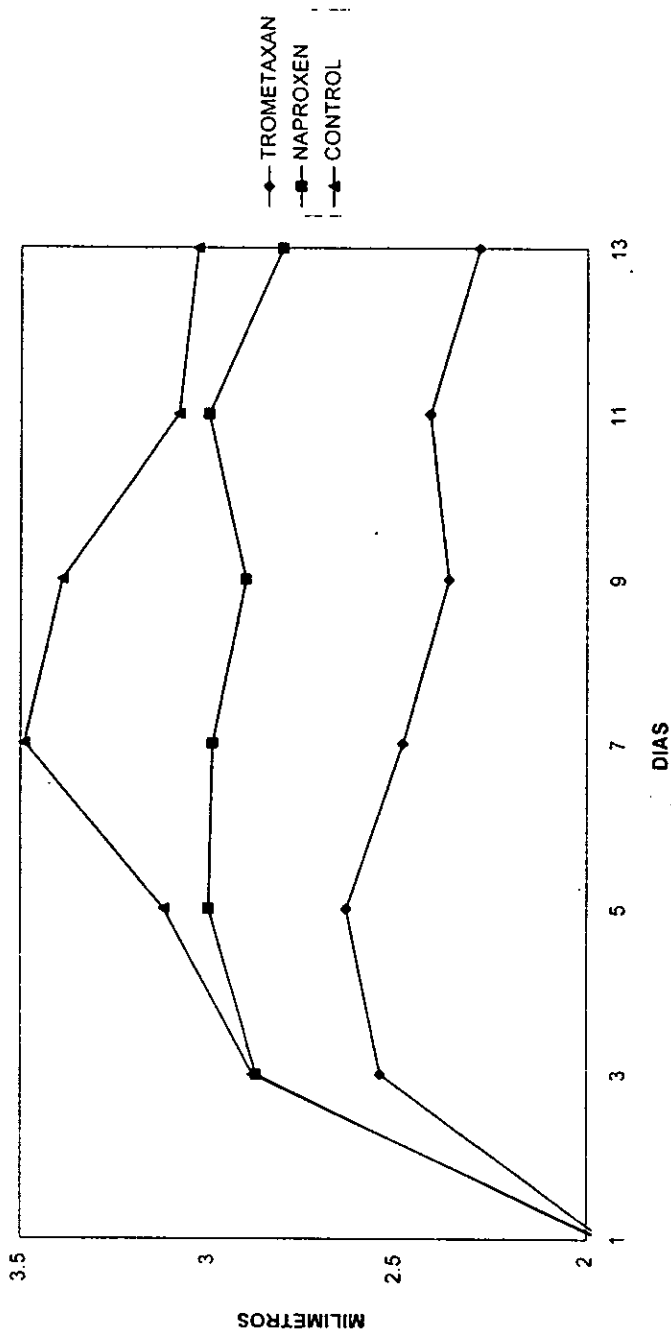
GRAFICA 1.- MEDIAS DE LOS ESTIRAMIENTOS INDUCIDOS POR EL ACIDO ACETICO, PREVIA APLICACION DE LOS FARMACOS (TROMETAXAN Y NAPROXEN)



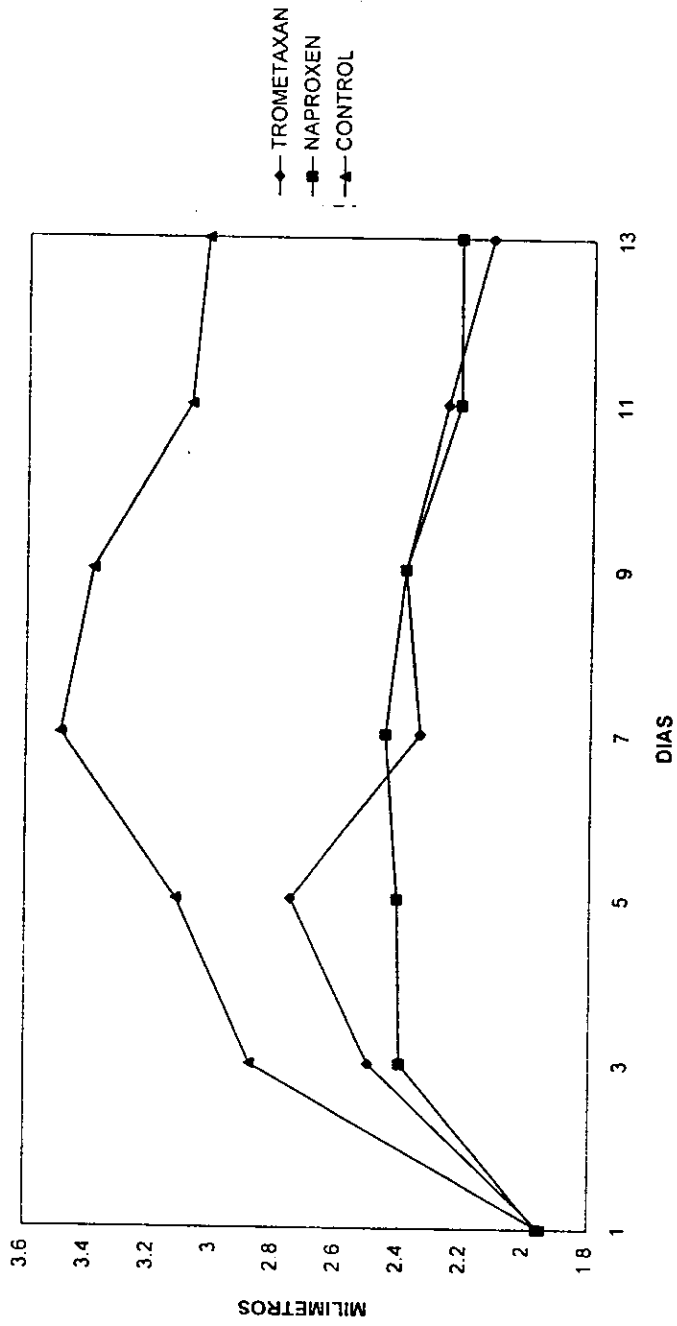
GRAFICA 2.- RELACION DEL EDEMA ENCONTRADO CON EL TRATAMIENTO A BASE DE TROMETAXAN Y NAPROXEN A VARIAS DOSIS, POSTERIOR AL DESAFIO CON CARRAGENINA 0.2 ml.



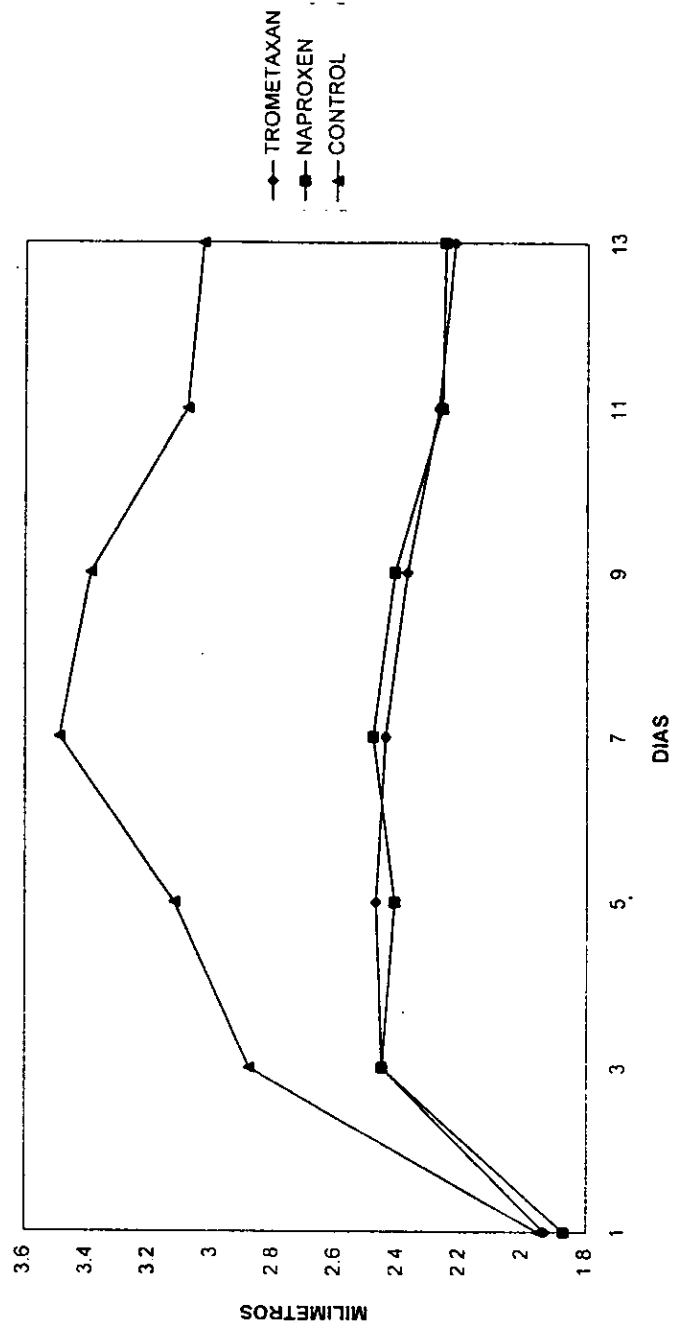
GRAFICA 3.-OBSERVACION DURANTE 13 DIAS DE LOS EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DEL TROMETAXAN Y NAPROXEN A DOSIS DE 6.25 mg/kg , DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 0.03 ml DE BCG EN SUSPENSION AL 0.5% CON ADYUVANTE DE FREUND.



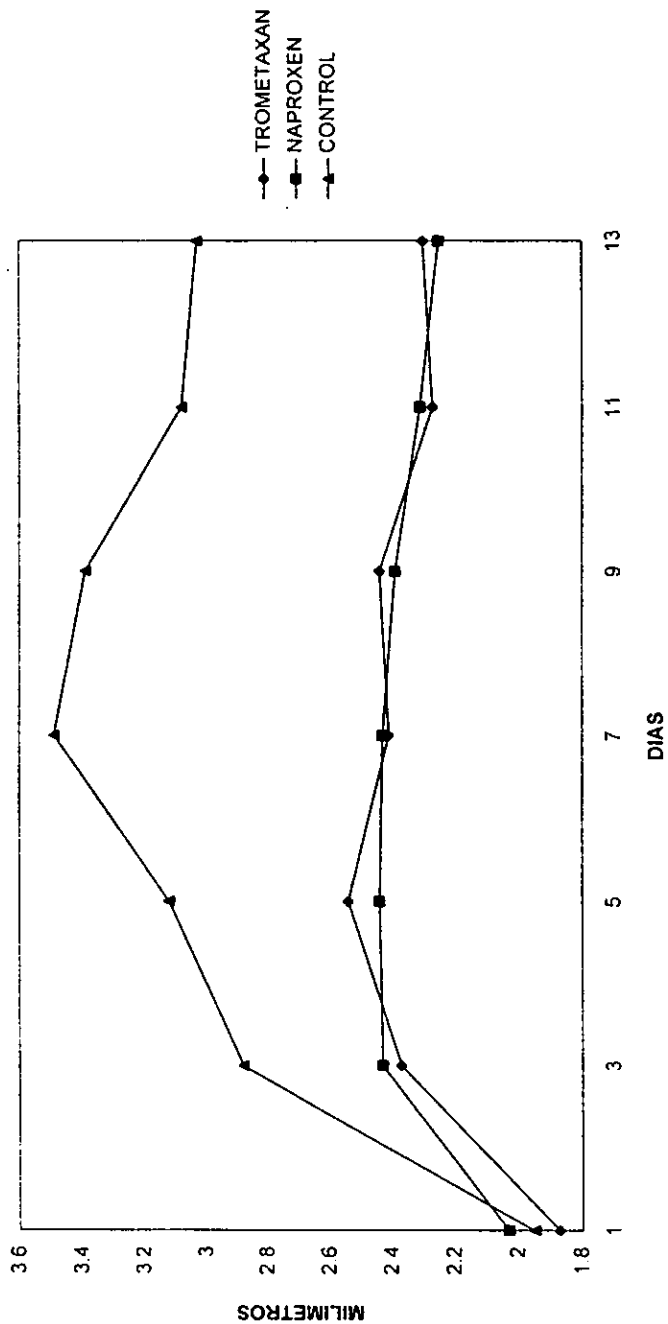
GRAFICA 4.- OBSERVACION DURANTE 13 DIAS DE LOS EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DEL TROMETAXAN Y NAPROXEN A DOSIS DE 12.5 mg/kg, DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 0.03 ml DE BCG EN SUSPENSION AL 5% CON ADYUVANTE DE FREUND.



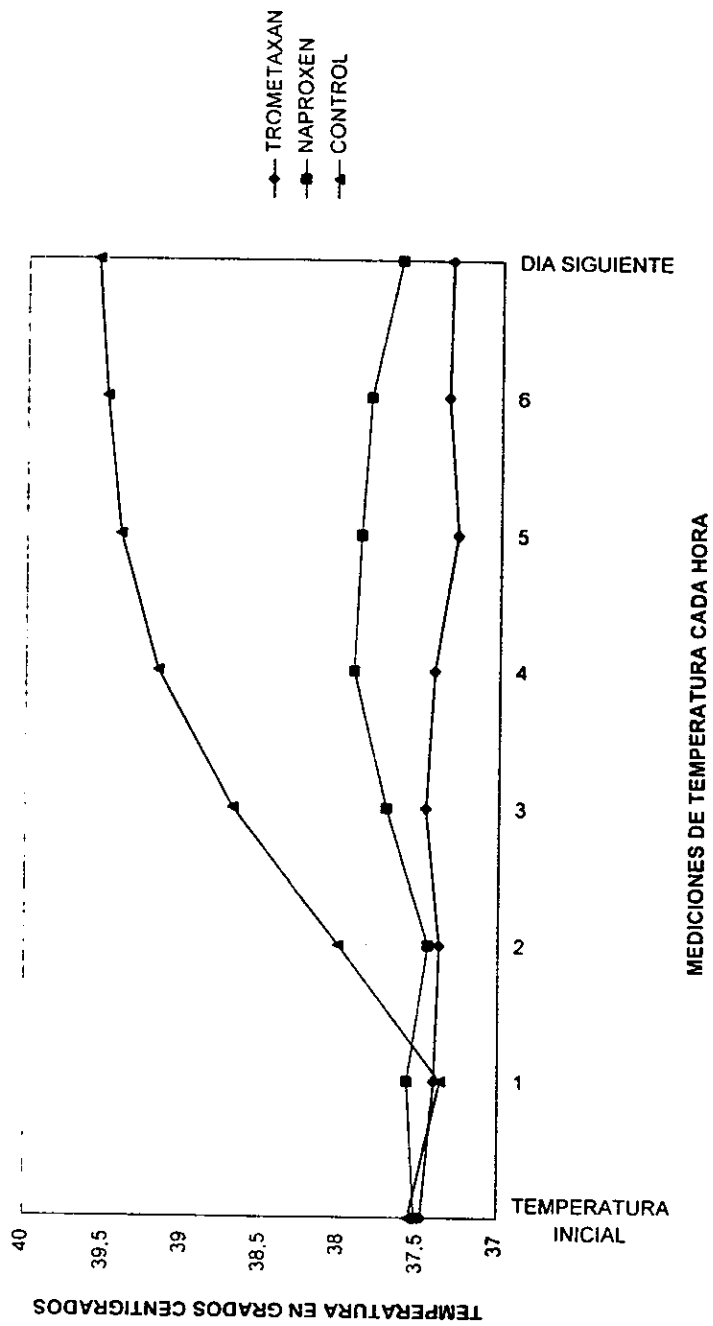
GRAFICA 5.- OBSERVACION DURANTE 13 DIAS DE LOS EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DEL TROMETAXAN Y NAPROXEN A DOSIS DE 50 mg/kg, DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 0.03 ml DE BCG EN SUSPENSION AL 5% CON ADYUVANTE DE FREUND.



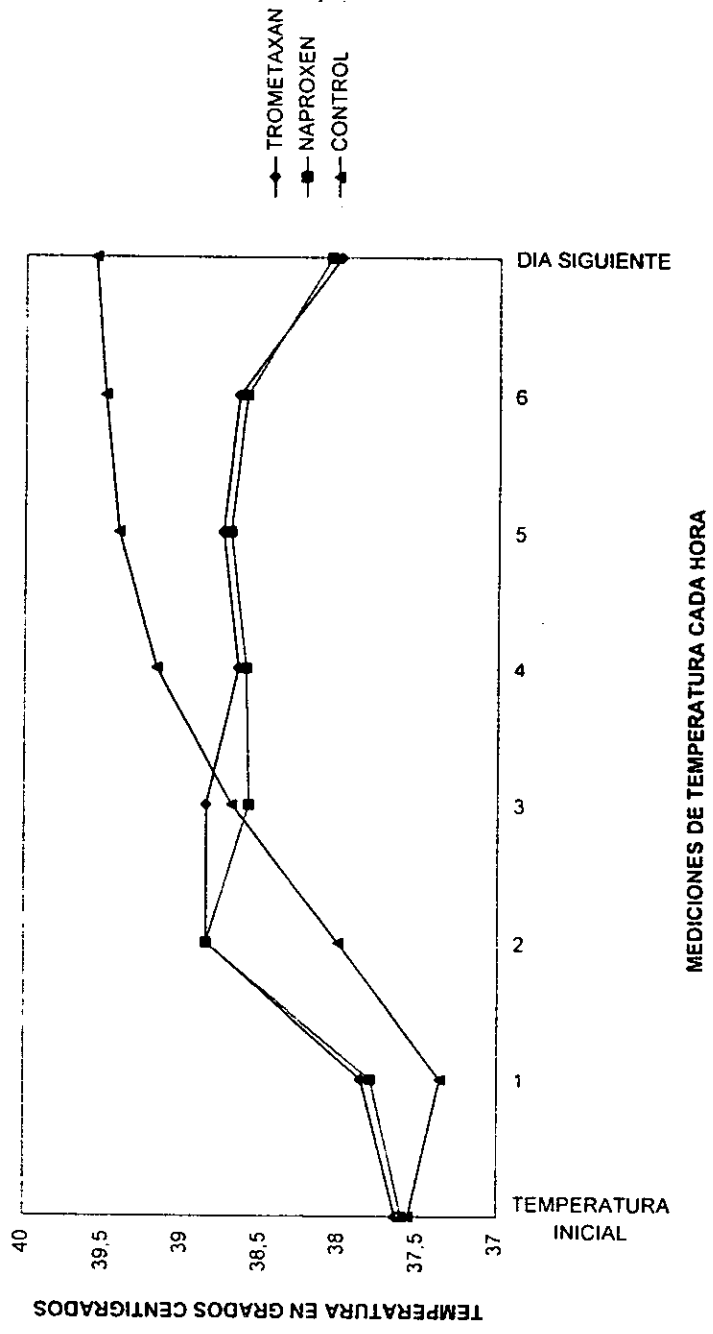
GRAFICA 6.- OBSERVACION DURANTE 13 DIAS DE LOS EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS DEL TROMETAXAN Y NAPROXEN A DOSIS DE 100 mg/kg, DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE 0.03 ml DE BCG EN SUSPENSION AL 5% CON ADYUVANTE DE FREUND.



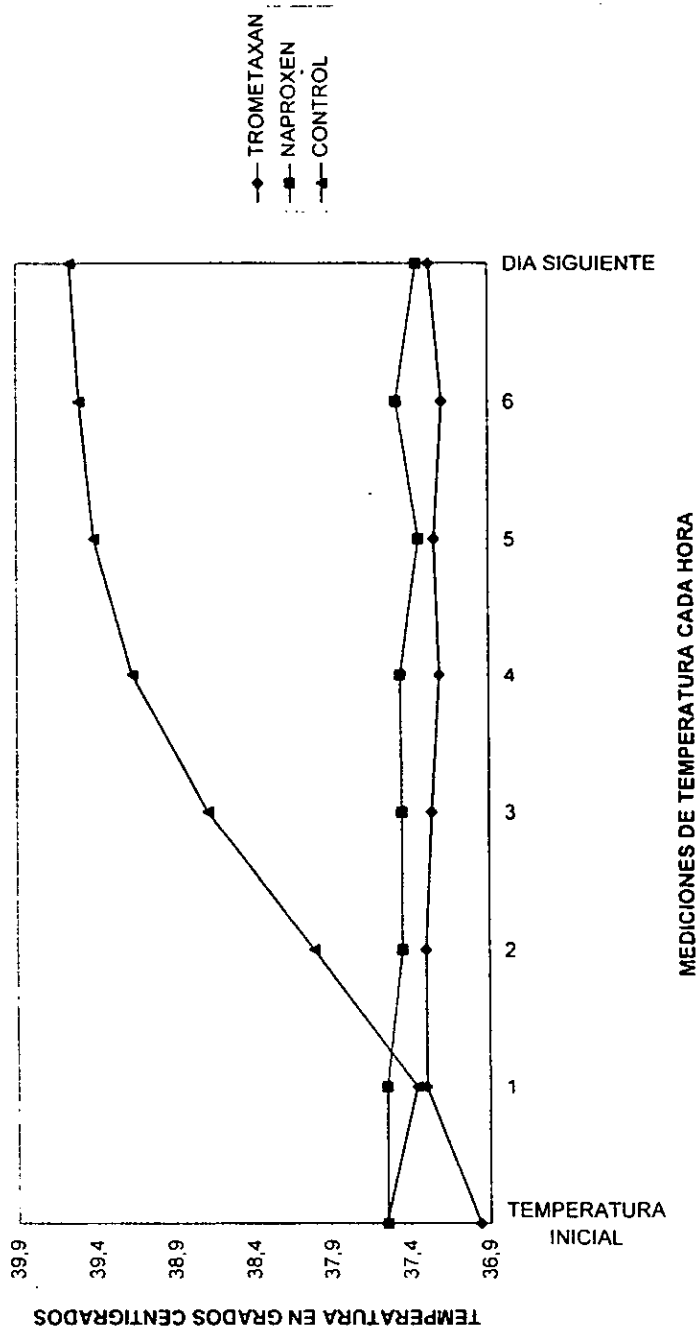
GRAFICA 7.- EFECTO ANTIPIRETICO DEL TROMETAXAN Y NAPROXEN A DOSIS DE 6.25 mg/kg, EN RATONES A LOS CUALES SE LES APLICO UN LISADO DE *Escherichia coli* INACTIVADO



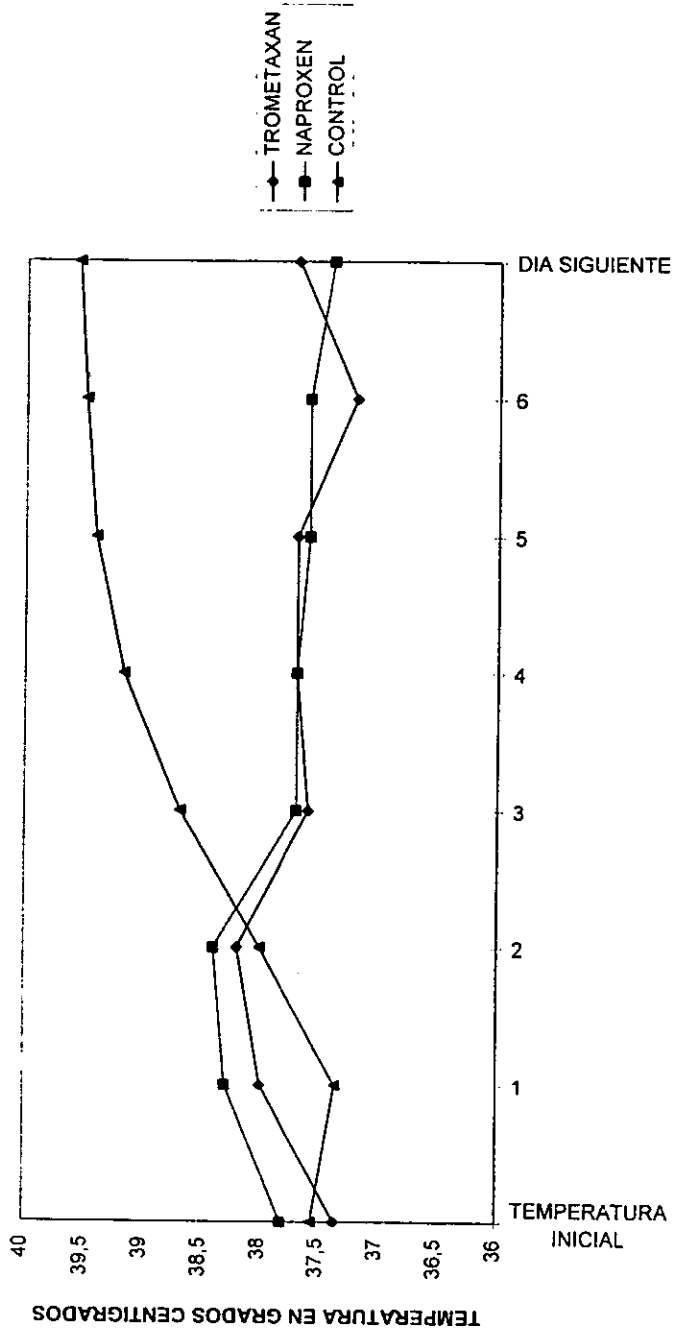
GRAFICA 8.- EFECTO ANTIPIRETICO DEL TROMETAXAN Y NAPROXEN A DOSIS DE 12.5 mg/kg, EN RATONES A LOS CUALES SE LES APLICO UN LISADO DE *Escherichia coli* INACTIVADO



GRAFICA 9.- EFECTO ANTIPIRETICO DEL TROMETAXAN Y NAPROXEN A DOSIS DE 50 mg/kg, EN RATONES A LOS CUALES SE LES APLICO UN LISADO DE *Escherichia coli* INACTIVADO



GRAFICA 10.- EFECTO ANTIPIRETICO DEL TROMETAXAN Y NAPROXEN A DOSIS DE 100 mg/kg, EN RATONES A LOS CUALES SE LES APLICO UN LISADO DE *Escherichia coli* INACTIVADO



MEDICIONES DE TEMPERATURA CADA HORA

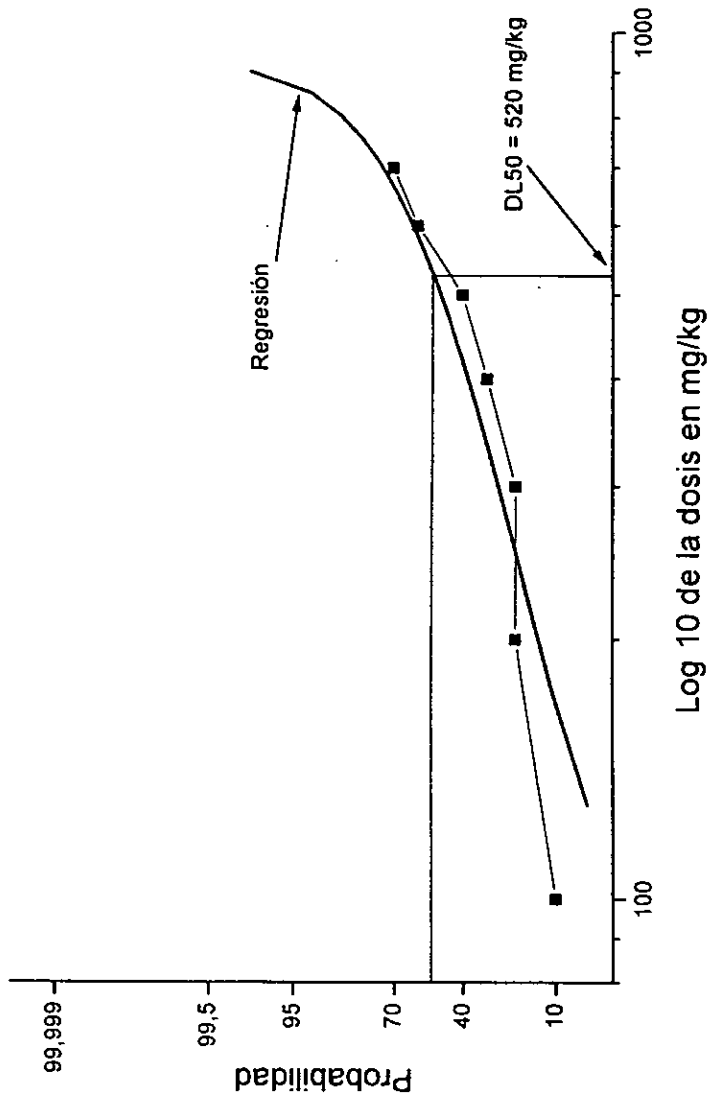


Figura 1. Mortalidad aguda en ratones dosificados por vía oral con naproxeno sódico.