

# I. INTRODUCCIÓN

## *I. INTRODUCCIÓN*

Los fármacos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos no esteroideos (AINEs) incluyen muy diversos compuestos de gran variedad de estructura química (si bien la mayoría son ácidos orgánicos) que comparten efectos terapéuticos y adversos.

Dada la gran utilización de los AINEs tanto en medicina humana como en veterinaria, se observa una constante aparición en el mercado de nuevas moléculas que aumentan su actividad y disminuyen su toxicidad. No por ello hay que menospreciar fármacos como la Fenilbutazona que en terapéutica equina viene utilizándose desde los años 50 con un alto grado de efectividad.

Con el fin de reducir las reacciones adversas a nivel gastrointestinal, uno de los principales problemas que provoca la Fenilbutazona y en general la mayoría de los AINEs, se sintetizó la Suxibuzona en 1969, la cual presenta una estructura química que es un éster de la primera. Esta simple diferenciación ha demostrado ser suficiente para disminuir sus efectos gastrolesivos sin repercutir en la eficacia clínica.

Aunque la utilización de Suxibuzona en medicina equina data de los años 80 y sus propiedades farmacológicas son debidas a su biotransformación a Fenilbutazona, no se disponía hasta la fecha de un estudio exhaustivo que evaluara el grado de similitud en sus perfiles cinéticos y que permitiera comparar la eficacia clínica entre la administración a caballos de Fenilbutazona y de Suxibuzona.

Con el objeto de analizar el perfil cinético de estas moléculas y tomando como producto de referencia una especialidad farmacéutica comercializada (cuyo principio activo es la Fenilbutazona y la dosis recomendada para este principio activo es de 4.4 mg/kg), se diseñó un estudio cruzado en el que se administró a cada caballo la Fenilbutazona y dosis equimoleculares de Suxibuzona (6.25 mg/kg) utilizando también su forma comercializada.

## I. INTRODUCCIÓN

---

Para poder realizar el estudio con el mínimo de variables posibles se diseñó un protocolo en el que se incluyó un grupo de animales homogéneos y representativos de su especie. Administrando en una primera fase el fármaco en ayunas y en una segunda fase, se diseñó un protocolo que tenía como objetivo evaluar el efecto de una dieta rica en fibra en la absorción de dichas moléculas.

Dado que no se conocía el grado de distribución de Suxibuzona en el líquido sinovial tras la administración oral de la misma a dosis terapéutica, se evaluó el acceso de la Fenilbutazona y su metabolito mayoritario la Oxifenbutazona, a dicho medio, en animales que durante el tratamiento estaban en ayunas.

**II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

## **II.1. FISILOGIA DEL MECANISMO DE ACCION DE LOS AINES**

### **II.1.1. Fisiología de la inflamación**

La inflamación es una reacción local conectivo-vascular, provocada por microorganismos o sustancias irritantes, cuyo fin es localizar y destruir dichos agentes patógenos, así como reparar los daños que éstos pueden producir. A nivel macroscópico, la respuesta más común se acompaña de eritema, edema y dolor (hiperalgesia) a la palpación y espontáneo.

De acuerdo con eso las causas de la inflamación son bacterias, virus y parásitos que actúan generalmente por sus toxinas, y por agentes irritantes, sobre todo sustancias químicas, a la vez que también se puede producir por lesiones térmicas o físicas.

Las respuestas inflamatorias surgen en tres fases diferentes mediadas por mecanismos distintos: 1) una fase transitoria aguda que se caracteriza por vasodilatación local y mayor permeabilidad capilar, 2) una fase subaguda tardía que se identifica por infiltración de leucocitos y fagocitos, y 3) una fase proliferativa crónica en que se advierten degeneración y fibrosis tisulares (Gallin *et al.* 1992, Kelly *et al.* 1993).

La inflamación se inicia con la vasodilatación de arteriolas y esfínteres precapilares que da origen a calor y rubor. Dicha vasodilatación va seguida de un aumento de la permeabilidad capilar que conduce a una exudación de plasma sanguíneo, líquido y proteínas (entre ellas anticuerpos) que se acumulan en el foco de la inflamación.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

Los mediadores de la respuesta inflamatoria pueden ejercer su efecto tanto directamente por interacción sobre los receptores de los canales iónicos de membrana específicos para sustancias como son adenosina trifosfato, serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) iones hidrógeno; como por acción indirecta a través de segundos mensajeros intracelulares. En este caso estarían la bradiquinina que actúa sobre receptores B<sub>2</sub>, citoquinas [interleuquina (IL)-1, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF) - $\alpha$ ], eicosanoides [prostaglandinas y leucotrienos (LT)B<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>], histamina actuando sobre receptores H1 y serotonina actuando sobre receptores 5-HT<sub>1</sub> (Dray *et al.* 1993).

De todos los factores anteriormente citados se considera que las prostaglandinas son los más importantes, por lo que la inhibición de su biosíntesis es el principal mecanismo de acción de los fármacos antiinflamatorios y en especial de los AINE (Vane 1971).

**Tabla II.1.** Funciones de las prostaglandinas (Kaplan-Machlis *et al.* 1999)

<b>Función Fisiológica</b>	<b>Prostaglandina(s) implicada(s)</b>
Relajación del músculo liso vascular	PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub> , PGI <sub>2</sub>
Promotora de la agregación plaquetaria	TXA <sub>2</sub>
Inhibición de la agregación plaquetaria	PGI <sub>2</sub>
Relajación del músculo liso bronquial	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>
Contracción del músculo liso bronquial	PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>
Incremento del flujo renal	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>
Protección de la mucosa gástrica	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>
Contracción de la musculatura lisa uterina	PGE <sub>2</sub> , PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>
Relajación de la musculatura lisa uterina	PGI <sub>2</sub>

### II.1.2. Biosíntesis de prostaglandinas

Las prostaglandinas se sintetizan a partir del ácido araquidónico cuando éste es liberado de los fosfolípidos de la membrana celular al producirse una lesión tisular por la acción de la fosfolipasa A<sub>2</sub> (Higgins *et al.* 1984a).

El ácido araquidónico actúa como sustrato de varias enzimas; si bien la vía de la ciclo-oxigenasa y la de la lipooxigenasa son las rutas metabólicas oxidativas mayoritarias (Meot *et al.* 1992).

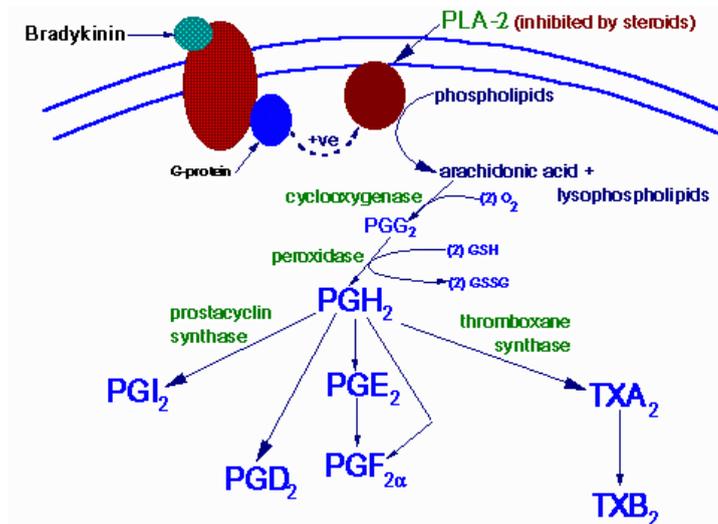
La ciclo-oxigenasa cataliza (Figura II.1.) la oxidación del ácido araquidónico obteniendo las prostaglandinas, las prostaciclina y los tromboxanos y la lipooxigenasa cataliza la peroxidación obteniendo “straight” cadenas de ácido hidroieicosatetraenoico (HETEs) y leucotrienos) (Cashman 1996).

### II.1.3. Inhibición de la ciclo-oxigenasa

Vane (1971) fue el primero en demostrar que drogas como la aspirina actúan inhibiendo los enzimas de la síntesis de las prostaglandinas, sugiriendo que ésta era la base de la acción analgésica de estas drogas. Posteriormente se ha demostrado que todos los AINE inhiben la síntesis de las prostaglandinas en uno o varios puntos de las síntesis de endoperóxidos.

La acción de los hidroperóxidos como primer paso del metabolismo del ácido araquidónico fue ampliamente discutido. Lands (1981) propuso que en los desórdenes de tipo inflamatorio la continua presencia de peróxidos lipídicos induce la reacción en cadena de radicales libres obteniendo la biosíntesis de ciclo-oxigenasa y más peróxidos. Estos hidroperóxidos generados a partir del metabolismo del ácido araquidónico ejercen un mecanismo “feedback” que estimula la actividad de la ciclo-oxigenasa.

### Síntesis de prostaglandinas y tromboxanos



### Síntesis de leucotrienos

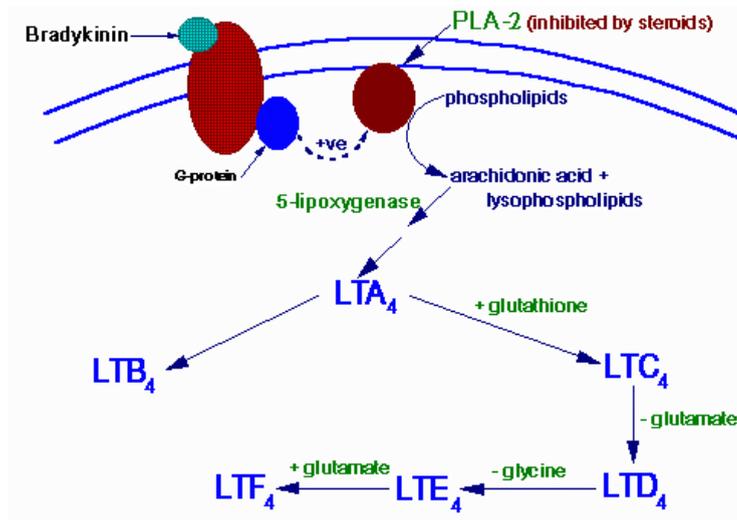


Figura II.1: Cascada del ácido araquidónico (Copyright M.W. King, 1996)

### II.1.4. COX-1 y COX-2

Dos endoperóxidos cíclicos, la PGG<sub>2</sub> y la PGH<sub>2</sub>, son intermediarios de la síntesis de varias prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. La Prostaglandin endoperóxido sintetasa (PGH sintetasa) cataliza la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas (Vane *et al.* 1990), concretamente convierte la PGG<sub>2</sub> a PGH<sub>2</sub>, se conoce que esta enzima está codificada por 2 genes que dan lugar a dos isoenzimas [COX-1 (PGH sintetasa-1) y COX-2 (PGH sintetasa-2)] que actualmente están bien caracterizadas (Xie *et al.* 1992, Sirosis *et al.* 1992).

COX-1 y COX-2 son proteínas estructuralmente distintas (Tabla II.2), sólo presentan un 60% de homología y es precisamente ésta diferenciación lo que justifica sus actividades y localización diferentes (Vane *et al.* 1998, Mitchell *et al.* 1998, Blikslager 1999).

**Tabla II.2.** Características de COX-1 y COX-2 (Kaplan-Machlis *et al.* 1999)

Característica	COX-1	COX-2
Nombres alternativos	ciclo-oxigenasa, PGHS1, PGH sintetasa	TIS-10, PGHS-2, miPGHS
mRNA	2.7 kb	4.8 kb
Proteína	602 aminoácidos	604 aminoácidos
Peso molecular	69 054 kD	69 093 kD

kb =kilobase; kD =kilodalton; mRNA= RNA mensajero; PGHS= prostaglandin endoperóxido sintetasa; miPGHS= prostaglandin endoperóxido sintetasa mitogénica; TIS-10=genes inducibles del acetato de tetraecanoilforbol

La COX-1 se expresa en gran número de tejidos. Es importante en la producción de las prostaglandinas que regulan la homeostasis celular, como el flujo renal y en circunstancias donde las prostaglandinas poseen una acción protectora como es el caso de la mucosa gástrica (Vane *et al.* 1998, Garavito *et al.* 1999).

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

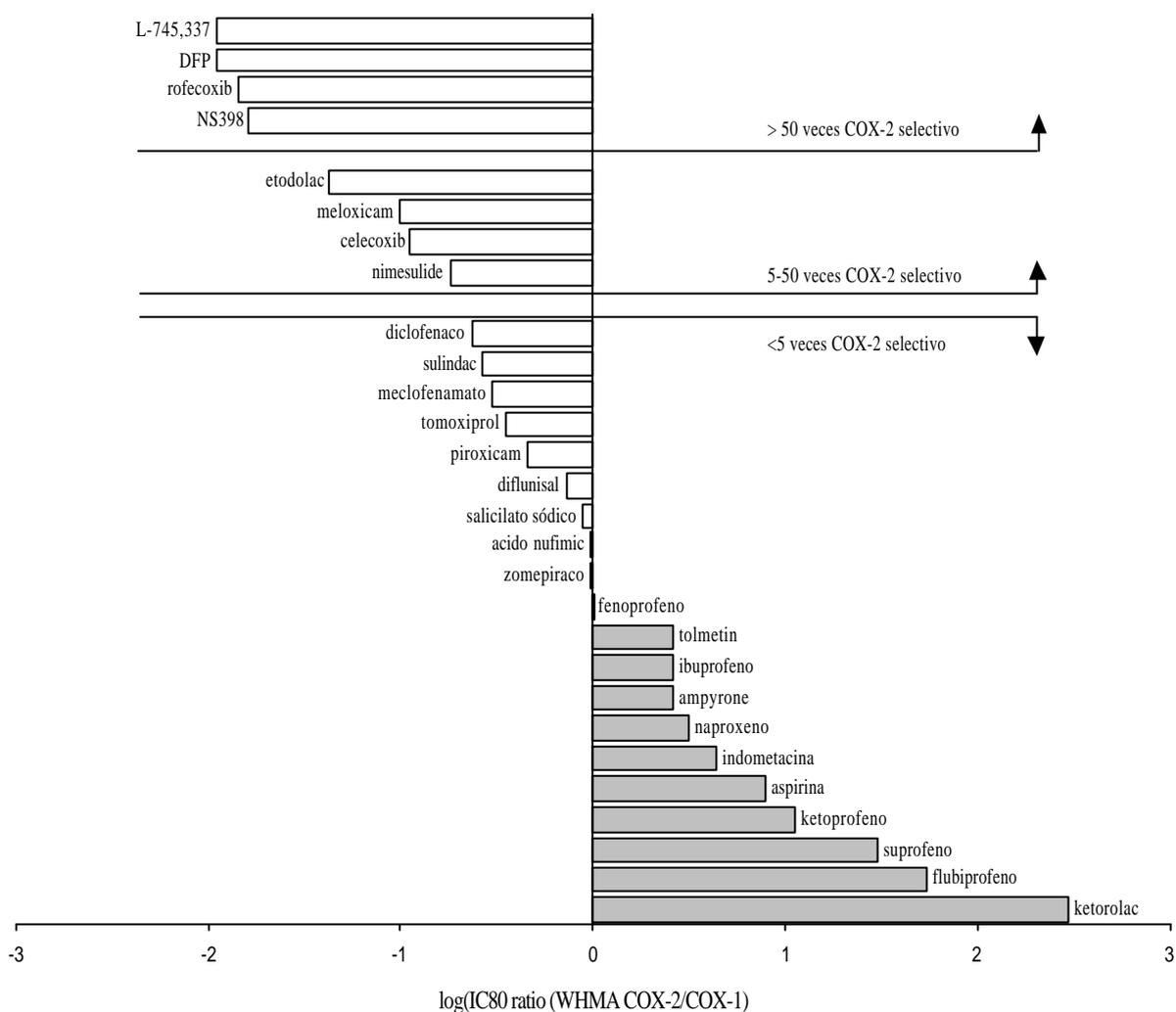
---

La COX-2 se expresa en las células endoteliales, macrófagos, fibroblastos sinoviales, mastocitos, condrocitos, y osteoblastos después de un traumatismo tisular, desempeñando un papel importante en la inflamación; ya que es la responsable de las elevadas concentraciones de eicosanoides que se hallan en los tejidos inflamados (Meade *et al.* 1993, Vane *et al.* 1998, Garavito *et al.* 1999). En condiciones fisiológicas actúa en gran variedad de tejidos como son el ovario, útero, riñón (regulando la presión sanguínea), en la médula y en sistema nervioso central (Wallace 1999).

La inhibición selectiva de la COX-2 representa el mecanismo deseado para los AINE puesto que se reducirían los efectos adversos; ya que en la actualidad la mayoría de ellos no son selectivos. Varios científicos han estudiado la capacidad selectiva de inhibición *in vitro* de las dos isoenzimas por los antiinflamatorios. En la Figura II.2 se muestran los resultados, utilizando el test WHMA (Human modified whole blood assay) realizados por Warner *et al.* (1999).

Como puede observarse en la Figura II.2 aparecen fármacos ya comercializados con selectividad a la inhibición de COX-2, como son celecoxib, rofecoxib o meloxicam y fármacos ampliamente utilizados que presentan una mayor afinidad por la COX-1 tan importantes como la indometacina, el ketoprofeno, la aspirina, etc. Esto demuestra que la capacidad de inhibición *in vitro*; si bien puede ser una orientación de actividad, no es el único mecanismo que influye en su eficacia terapéutica puesto que también hay que tener en cuenta otros factores como son la farmacocinética del fármaco (aclaramiento, semivida de eliminación, unión a proteínas, lipofilia,  $pK_a$ ) y la toxicidad a dosis equipotentes (Furst 1999).

**Figura II.2.** Valores de log [ IC<sub>80</sub> ratio WHMA ( COX2/COX1)] (Warner *et al.* 1999)



## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

Otra clasificación de los AINEs de acuerdo con su selectividad para las diferentes COX es la publicada por Kulkarni *et al.* (2000) (Tabla II.3) basada en las últimas publicaciones al respecto:

**Tabla II.3.** Clasificación de los principales AINEs de acuerdo con su selectividad respecto a las COX (Kulkarni *et al.* 2000)

Altamente COX-1 selectivos	Relativamente COX-1selectivos	Igualmente selectivos	Relativamente COX-2 selectivos	Altamente COX-2 selectivos
Flurbiprofeno	Fenoporfeno	Aspirina	Etodolac	Celecoxib
Ketoprofeno	Piroxicam	Ibuprofeno	Meloxicam	Rofecoxib
	Sulindac	Indometacina	Nabumetona	NS-398
		Ketorolac	Nimesulide	SC-58125
		Naproxeno		L-743337
		Pxaprosin		
		Tenoxicam		
		Tolmetin		

Tanto Kulkarny como Cuéllar (2000) coinciden en que los actuales inhibidores selectivos de COX-2 no poseen una mayor actividad analgésica y antiinflamatoria; si bien reducen considerablemente los efectos indeseables de los AINEs (úlceras, gastritis...) y pueden tener importantes consecuencias en los tejidos en que la COX-2 se expresa (cerebro, riñón...) y no está totalmente definida cual es la distribución de dicho isoenzima y su verdadera función, (Katori *et al.* 2000). Tanto Cuéllar como Marnett (1999) comentan que donde se abre una nueva indicación terapéutica de estos nuevos fármacos es en la prevención de varios tipos de cáncer, especialmente el de tracto gastrointestinal, donde la COX-2 parece ser un factor clave en la cancerogénesis. Además Adelizzi (1999) añade que podrían ser muy útiles en minimizar el daño celular neuronal asociado a la enfermedad de Alzheimer. Este hecho ha sido posteriormente confirmado por Kulkarni *et al.* (2000).

Si bien se puede afirmar que los inhibidores COX-2 abren una nueva vía terapéutica aún se desconocen sus efectos adversos o su eficacia clínica a largo plazo (Shah *et al.* 1999).

### **II.1.5. Mecanismos de acción de los AINE**

El principal mecanismo de acción de los AINEs es la inhibición de la ciclo-oxigenasa pero también actúan sobre otros lugares de acción:

a) Inhiben la migración de leucocitos hacia el exudado inflamatorio (Higgs *et al.* 1983)

b) Inhiben la expresión o la actividad de algunas moléculas de adherencia celular [selectinas, integrinas, molécula 1 de adherencia celular (ICAM-1), molécula 1 de adherencia de células vasculares (VCAM-1), integrinas leucocíticas] que actúan al ser activadas las células endoteliales que a su vez orientan a las células circulantes al sitio de inflamación (Kavanaugh *et al.* 1994, Rao *et al.* 1994, Campbell 2000).

c) Inhiben la producción y por tanto también las acciones de la bradiquinina en el lugar de la inflamación (Lees *et al.* 1991).

d) Estabilizan las membranas celulares mediante la liberación de enzimas lisosomales y radicales libres de oxígeno (Gogny *et al.* 1992).

e) Inhiben la enzima lipooxigenasa, con el consiguiente bloqueo de la síntesis de leucotrienos (Gogny *et al.* 1992).

f) Inhiben de manera directa la activación y función de los neutrófilos, por bloqueo independiente de su capacidad de inhibir la síntesis de prostaglandinas (Abramson *et al.* 1989).

### II.2. PIRAZOLONAS

#### II.2.1. Clasificación de los AINE

Existen diversas clasificaciones de los AINEs, a continuación se incluye una tabla con los antiinflamatorios más frecuentes clasificados por su estructura química, puesto que tal como se comenta en el apartado II.1.5. el mecanismo de acción de los mismos se basa principalmente en el grupo químico al que pertenecen.

**Tabla II.4.** Clasificación química de los AINEs (Kallings 1993; Insel 1998,)

---

Derivados del ácido salicílico

Aspirina, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato, diflunisal, ácido salicílico, sulfasalazina, olsalazina

Derivados del para-aminofenol

Acetaminofen (paracetamol)

Indol y ácidos indenacéticos

Indometacina, sulindac, etodolac

Ácidos heteroarilacéticos

Tolmetín, diclofenac, ketorolac

Ácidos arilpropiónicos

Ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina

Ácidos antranílicos (fenamatos)

Ácido mefenámico; ácido meclofenámico

Ácidos aminonicotínicos

Flunixin meglumine

Ácidos enólicos

Oxicam (piroxicam, tenoxicam, meloxicam)

Pirazolonas (**fenilbutazona, suxibuzona, oxifenbutazona**, isopirina y dipirona)

Alcanonas

Nabumetona

---

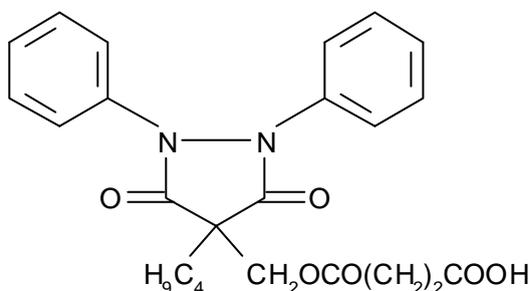
## II.2.2. Caracterización química de las principales pirazolonas: Suxibuzona, Fenilbutazona y Oxifenbutazona

### II.2.2.1. SUXIBUZONA

La Suxibuzona es un fármaco de síntesis, descubierto y desarrollado por los Laboratorios Dr. ESTEVE, S.A., con actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética.

Es una pirazolona y se clasifica dentro del grupo terapéutico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con una estructura química que corresponde al hemisuccinato de 4-hidroximetilbutazolidina (hidrógeno succinato de 4-butil-4-hidroximetil-1,2-difenilpirazolidina-3,5-diona).  $C_{24}H_{26}N_2O_6$ .

La Organización mundial de la Salud (O.M.S.) propuso el nombre de Suxibuzona para esta molécula, que se denominó, en las fases iniciales de su desarrollo, como AE-17. Su número en el Chemical Abstracts es el 27470-51-5 (Merck 1996a).



Fórmula de la Suxibuzona

Se sintetiza a partir de la Fenilbutazona. Es un polvo blanco cristalino, inodoro, ligeramente amargo, con un peso molecular de 438,48; prácticamente insoluble en agua y n-hexano; poco soluble en NaOH 0,01N, fácilmente soluble en metanol, etanol, acetona y cloroformo; muy soluble en N,N-dimetilformamida. Tiene un punto de fusión entre 125 y 127°C.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

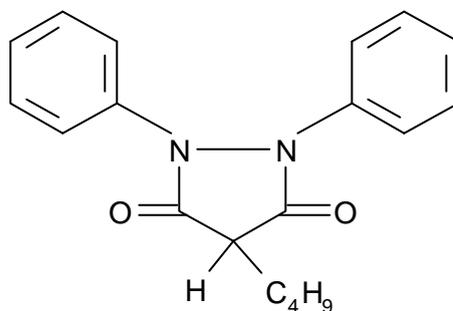
---

La Suxibuzona se ha utilizado, desde 1969 en medicina humana y desde 1971 en veterinaria, para el tratamiento de alteraciones inflamatorias y procesos dolorosos de intensidad leve del sistema músculoesquelético, tales como: contusiones, artritis, osteoartritis, tendonitis, tendosinovitis, bursitis, miositis, en diversas especies animales: perro, caballo, cerdo, ternero y aves.

### II.2.2.2. FENILBUTAZONA

La Fenilbutazona es un fármaco de síntesis, descubierto y desarrollado por los Laboratorios Geigy en 1951, con actividad antiinflamatoria analgésica y antipirética.

Es una pirazolona y se clasifica dentro del grupo terapéutico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con una estructura química que corresponde al 4-butil-1,2-difenil-3,5-dioxopirazolidina.  $C_{19}H_{20}N_2O_2$  (Merck 1996b).



Fórmula de la Fenilbutazona

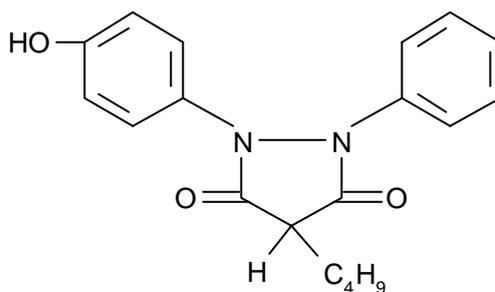
Es un polvo blanco cristalino, inodoro, ligeramente amargo, con un peso molecular de 308,3 (Merck 1989 b). Poco soluble en agua, muy soluble en etanol, metanol y éter; y en menor cuantía en cloroformo, acetona y benceno. Tiene un punto de fusión entre 104 y 107°C (Laik 1982).

### II.2.2.3. OXIFENBUTAZONA

Oxifenbutazona es un fármaco de síntesis, descubierto y desarrollado por los Laboratorios Geigy en 1956, con actividad antiinflamatoria analgésica y antipirética.

Es una pirazolona y se clasifica dentro del grupo terapéutico de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con una estructura química que corresponde al 4-butil-1-(4-hidroxifenil)-2-fenil-3,5-pirazolidindiona.  $C_{19}H_{20}N_2O_3$  (Merck 1996c).

Es un polvo blanco cristalino, inodoro, ligeramente amargo, con un peso molecular de 324,38. Poco soluble en agua, muy soluble en soluciones alcalinas y ligeramente soluble en alcohol, cloroformo y éter. Tiene un punto de fusión entre 124-125°C (Al-Badr 1982).

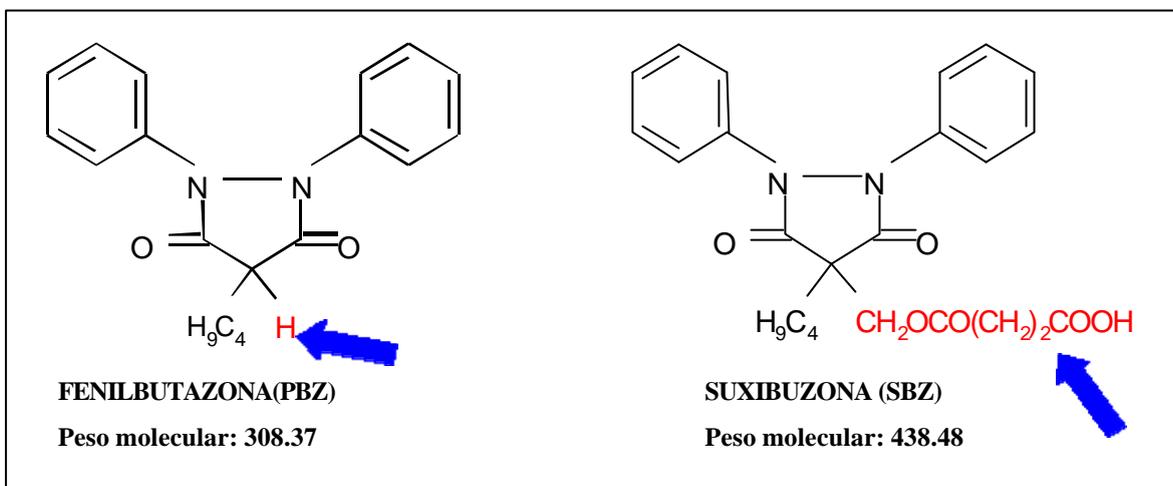


Fórmula de la Oxifenbutazona

### II.2.3. Comparación química de Fenilbutazona y Suxibuzona

La sustitución en la Fenilbutazona del hidrógeno en posición 4 por un ácido succínico confiere a la Suxibuzona unas propiedades farmacológicas y químicas distintas. En los animales la Suxibuzona se metaboliza a Fenilbutazona y ambas moléculas son muy semejantes como puede observarse en la Fig. II.3.

**Figura II.3.-** Representación de la estructura molecular de la Fenilbutazona y Suxibuzona



### II.2.4. Relación estructura-actividad de las pirazolonas

Las características estructurales comunes para gran cantidad de AINEs son: el sistema aromático plano, un grupo ácido y una cadena lateral (Hamor 1984).

Los grupos aromáticos y el grupo ácido pueden ser necesarios para que exista una unión eficaz entre el fármaco y las proteínas en el punto de acción, mientras que la cadena lateral serviría para ajustar el volumen global de la molécula y sus distribución entre las estructuras hidrófilas y lipófilas. La necesidad del grupo ácido se ha visto justificada porque si bien existen compuestos capaces de inhibir las prostaglandinas sin ser ácidos, se ha observado que sólo los ácidos se acumulan en el tejido inflamado en concentraciones suficientes como para inhibir eficazmente dicha síntesis.

Se han realizado numerosas modificaciones de la estructura de la Fenilbutazona, en un intento de reducir la toxicidad e incrementar la actividad que han facilitado el conocimiento exhaustivo de su relación estructura-actividad. Existe una relación estrecha entre la acidez y la capacidad antiinflamatoria de los derivados de la Fenilbutazona y su actividad biológica. Al elevar la acidez se reduce la capacidad antiinflamatoria y la capacidad de retener sodio, pero se elevan en gran medida los efectos uricosúricos.

La Fenilbutazona y las 3,5-pirazolidindionas presentan protones ionizables, en este caso enólicos. Así pues, la sustitución del átomo de hidrógeno sobre el carbono 4 de la Fenilbutazona por un grupo metilo, para dar la 4-butil-1,2-difenil-4-metil-3,5-pirazolidindiona elimina por completo la actividad antiinflamatoria, éste y otros datos sugiere que el sistema  $\beta$ -dicarbonílico enolizable es esencial.

El grupo butilo en el carbono 4 puede sustituirse por un radical propilo o alilo, en cuyo caso la actividad se mantiene.

La presencia de un grupo cetónico en posición gamma de la cadena lateral también proporciona un compuesto activo, la  $\gamma$ -cetofenilbutazona.

La actividad se mantiene cuando la posición *para* de uno o ambos grupos bencénicos se encuentra sustituida por grupos metilo, cloro o nitro y se pierde totalmente si se sustituye el anillo de pirazolidina por un ciclopenténico.

### II.2.5. Actividad farmacológica de las pirazolonas

Las pirazolonas han sido descritas como AINEs porque su principal mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y consecuentemente disminuir la inflamación.

Se conoce bien que éstos inhiben la ciclo-oxigenasa (Flower ya publicó dicho mecanismo para la Fenilbutazona y Oxifenbutazona en 1974 y para Suxibuzona Kanda *et al.* en 1980 ratificándolo Martínez en 1990). En el 2001 Brideau *et al.* publicaron un estudio donde cuantificaron la tasa de inhibición de las isoenzimas COX-1 y COX-2 por la Fenilbutazona a partir de sangre de caballo, perro y gato; pudiendo confirmar que existe más selectividad en la inhibición de la COX-1 que en la COX-2, hecho que ya era predecible por los efectos secundarios de este fármaco.

En un estudio realizado en animales de laboratorio por Martínez en 1990 se demostró que tras la administración de 3 mg/kg de Suxibuzona a ratas, las concentraciones de  $\text{PGF}_{2\alpha}$  disminuían en un 70% y cuando se administraba una misma dosis de Fenilbutazona, la disminución era de un 73%. Esto sugiere que ambos fármacos presentan una actividad farmacológica similar, observando en este mismo estudio que esta actividad se mantenía o aumentaba ligeramente si la dosis administrada era de 100 mg/kg, hecho que demuestra que un aumento significativo de la dosis no supone un incremento de la actividad, en cambio sí que conlleva una mayor aparición de efectos adversos. Este estudio mostró un escaso poder inhibitorio de la  $\text{PGE}_2$  por parte de la Suxibuzona.

Dado que la Fenilbutazona es principalmente el fármaco responsable de la actividad, tanto si se administra directamente como si se administra Suxibuzona, tiene interés evaluar la relación entre las concentraciones plasmáticas y eficacia terapéutica, especialmente en la especie equina puesto que es la especie en la que generalmente se utilizan estas moléculas.

Muchos autores han correlacionado las concentraciones plasmáticas con la toxicidad de los antiinflamatorios pero pocos lo han hecho con la eficacia, especialmente en aquellos que presentan una corta semivida de eliminación y, en cambio, presentan una larga duración de su actividad (Toutain *et al.* 1994). Por eso la Fenilbutazona fue objeto de estudio por este autor, ya que presentando una  $T_{1/2}$  relativamente corta, 6h en caballo tras una dosis de 8.8 mg/kg (Soma *et al.* 1983), mostraba una reducción significativa de la prostaglandina  $E_2$  en el exudado durante 24h (Higgins *et al.* 1984b).

Toutain, basándose en el equilibrio existente entre la concentración plasmática y la observada en el lugar de acción y utilizando el estudio publicado por Campbell en 1990, correlacionó los niveles de fármaco con su efecto farmacológico utilizando la ecuación de Michaelis-Menten. Simultáneamente, diseñó un modelo experimental en caballos a los que les indujo una artritis, valorando la eficacia de las concentraciones plasmáticas de Fenilbutazona obtenidas tras una administración de 4 mg/kg i.v. Para ello analizó los siguientes parámetros clínicos: temperatura local de la piel de la zona carpal, longitud del paso (stride length) y ángulo de flexión de la pierna lesionada.

Posteriormente, este autor correlacionó concentraciones y efectos, aplicando el ajuste a el modelo sigmoideo de  $E_{max}$  (Holford & Sheiner, 1982):

$$E = E_0 \pm \frac{E_{max} C_e^n}{EC_{50}^n + C_e^n}$$

donde  $E_{max}$  es el efecto máximo,  $C_e$ : concentración plasmática,  $EC_{50}$ : Concentración plasmática que produce el 50% del máximo efecto y  $n$  es el exponente que expresa la sigmoicidad  $C_e^n$ .

Los resultados que obtuvo fueron los siguientes:

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**Tabla II.6.** Parámetros farmacodinámicos de Fenilbutazona obtenidos por un modelo PK/PD (media±D.S.) (Toutain *et al.* 1994)

	Longitud de paso (n=5)	Angulo de flexión (n=3)	Temperatura de la piel (n=5)
E <sub>max</sub> (cm o grados)	13.9 ± 10.3	3.2 ± 1.4	-
E <sub>max</sub> (%)	10.7 ± 9.4	6.5 ± 7.8	5.0 ± 3.0
EC <sub>50</sub> (µg/mL)	3.6 ± 2.2	1.5 ± 1.2	-
IC <sub>50</sub> (µg/mL)	-	-	4.3 ± 3.2
E <sub>0</sub> (cm o grados)	140.0 ± 15.3	16.7.3 ± 10.7	-
n	23.5 ± 25.5	3.4 ± 3.6	14.1 ± 14.6
T <sub>1/2</sub> K <sub>eo</sub> (h)	2.1 ± 1.2	4.7 ± 1.9	6.9 ± 4.2

T<sub>1/2</sub> K<sub>eo</sub> (h): semivida de la equilibración del efecto

Al aplicar estos valores a la ecuación anteriormente descrita permite correlacionar la concentración plasmática con estos determinados efectos farmacodinámicos.

Los primeros estudios que se publicaron realizados por Gabel *et al.* (1977), Jenny *et al.* (1979) y Gerring *et al.* (1981b) indicaron que la concentración plasmática de Fenilbutazona considerada terapéutica en caballo estaría entre 5 y 20 µg/mL, rango excesivamente amplio si se tienen en cuenta los resultados de Toutain.

De todas formas, la mayoría de autores coinciden en que dada la actividad farmacológica de la Fenilbutazona no únicamente habría que tener en cuenta la concentración plasmática sino también su presencia en el exudado donde sus concentraciones si bien son menores, son más efectivas y perduran durante más tiempo.

En un estudio realizado por Higgins *et al.* (1984b) indujeron un exudado inflamatorio agudo a 7 ponies por implantación subcutánea de 3 esponjas estériles impregnadas con carragenina. El tratamiento consistió en una única dosis de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona i.v. a la vez que se les implantaba la esponja. Se analizaron los exudados a las 6, 12 y 24h cuantificando por

radioinmunoensayo los eicosanoides presentes. Por cromatografía líquida se determinaron las concentraciones plasmáticas y en el exudado de Fenilbutazona y Oxifenbutazona. Los resultados que se obtuvieron se resumen en las siguientes tablas:

**Tabla II.7.** Concentraciones de eicosanoides (media±D.S.) en exudado inflamatorio para el grupo control y el grupo tratado con Fenilbutazona a 4.4 mg/kg i.v. (n=7) (Higgins *et al.* 1984b)

Tiempo (h)	PGE <sub>2</sub>		6-Ketoprofeno-PGF <sub>1α</sub>		TXB <sub>2</sub>	
	Control	Tratado	Control	Tratado	Control	Tratado
6	9.8 ± 1.9 (86.7%***)	0.9 ± 0.2	15.7 ± 2.7 (86.4%***)	2.2 ± 0.9	4.2 ± 0.8 (n.s.)	2.6 ± 1.0
12	7.1 ± 1.5 (88.6%**)	1.1 ± 0.3	9.7 ± 1.8 (77.3%**)	1.9 ± 0.5	4.2 ± 0.8 (n.s.)	2.6 ± 1.0
24	3.7 ± 0.8 (71.1%**)	1.0 ± 0.2	3.6 ± 0.5 (50.0%**)	1.8 ± 0.3	1.3 ± 0.3 (n.s.)	1.8 ± 0.3

\*\*\* p< 0.001

\*\* p< 0.01

n.s.: no significantes

**Tabla II.8.** Concentraciones en plasma y exudado de Fenilbutazona y Oxifenbutazona (µg/mL) (n=6) (Higgins *et al.* 1984b)

Tiempo (h)	PLASMA		EXUDADO	
	PBZ	OXI	PBZ	OXI
6	9.7 ± 0.9	1.6 ± 0.1	5.9 ± 1.2	1.5 ± 0.1
12	2.3 ± 0.2	0.6 ± 0.05	4.1 ± 0.7	1.1 ± 0.1
24	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.02	1.8 ± 0.2	0.7 ± 0.1

Estos resultados permiten correlacionar las concentraciones obtenidas en el plasma y el exudado con los porcentajes de inhibición de eicosanoides obtenidos, indicadores de la respuesta inflamatoria. Así como, se puede observar la

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

presencia, en concentraciones significativas, de Fenilbutazona y Oxifenbutazona en el exudado, durante más de 24 horas.

Lees *et al.* (1986c) publicaron otro estudio muy similar, en el que la Fenilbutazona era administrada por vía oral, obteniendo los resultados que se muestran en la tabla siguiente:

**Tabla II.9.** Concentraciones de eicosanoides (media±D.S.) en exudado inflamatorio para el grupo control y el grupo tratado con Fenilbutazona a 3.3 mg/kg oral (n=5) (Lees *et al.* 1986c)

Tiempo (h)	6-Ketoprofeno-PGF <sub>1α</sub>		TXB <sub>2</sub>		PGE <sub>2</sub>		PBZ plasma (µg/mL)
	Control	Tratado	Control	Tratado	Control	Tratado	
4	3.4 ± 1.1	0*	7.1 ± 1.6	3.9 ± 0.9	3.7 ± 0.6	2.1 ± 0.5	3.2 ± 1.2
8	3.9 ± 0.8	0*	10.3 ± 2.8	1.5 ± 0.4*	5.1 ± 1.0	0.7 ± 0.3*	8.1 ± 2.6
12	1.8 ± 0.5	0.2 ± 0.2**	9.0 ± 2.4	0.6 ± 0.6*	2.7 ± 0.4	2.6 ± 0.4	5.5 ± 1.1
24	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.5	2.1 ± 1.1	0.3 ± 0.3**	2.3 ± 0.3	2.2 ± 0.7	2.7 ± 0.6

\* p < 0.01

\*\* p < 0.05

En ellos se puede observar una disminución significativa de la PGF<sub>1α</sub>, el TXB<sub>2</sub> y la PGE<sub>2</sub> tras el tratamiento con Fenilbutazona.

### II.2.6. Toxicidad y reacciones adversas

#### II.2.6.1. Consideraciones generales

Los AINEs presentan diferentes reacciones adversas sobre los distintos órganos, algunos dependientes de la farmacocinética propia de cada AINE, de la dosis y/o de la vía de administración.

Por vía oral se pueden apreciar ciertos efectos sobre el tracto digestivo que pueden ser de origen directo sobre la mucosa gastrointestinal debidos al pKa del fármaco, a su lipofilia y a la velocidad de absorción o bien indirectos (Brune & Beck 1991).

Sobre los efectos indirectos, se sabe que vienen mediados básicamente por la inhibición de la síntesis de eicosanoides, que si bien son la base de su acción farmacológica, también lo son de gran parte de las reacciones adversas sobre el tracto gastrointestinal y renal, principalmente.

Las reacciones adversas más conocidas y documentadas son las que afectan al tracto digestivo manifestándose en forma de dispepsia, pirosis, microhemorragias y ulceraciones gástricas y/o duodenales que pueden evidenciarse mediante endoscopia o a menudo por simples radiografías del aparato digestivo.

Menos evidentes, pero no así menos graves, son las reacciones adversas sobre el sistema renal. Éstas pueden comportar insuficiencia renal severa por lo que hay que tener en cuenta la nefrotoxicidad al iniciar un tratamiento con pirazonas.

Antes de pasar a describir éstas y otras reacciones adversas, sobre la agregación plaquetaria, función hepática, función respiratoria... hay que destacar la interrelación entre los AINEs y dichos efectos.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

Brune y Beck (1991) describieron la siguiente relación:

1. La absorción rápida en el inicio del estómago se relaciona con una intensa irritación gastroduodenal y ulceración.
2. El alto grado de circulación enterohepática viene asociada a ulceraciones y perforaciones de íleon y yeyuno.
3. La intensa metabolización hepática puede concordar con lesiones hepáticas
4. La elevada circulación intrarenal de la fracción activa puede tener efectos nocivos para el riñón.

Sharma *et al.* (1999) añadieron un factor farmacocinético que se correlaciona con los efectos adversos y es la semivida de eliminación, puesto que se ha observado que fármacos con semivida de eliminación larga (piroxicam, tenoxicam) producen déficits de prostaglandinas a lo largo del día, mientras que si tienen la semivida corta (ibuprofeno, nimesulida...) dichos déficits sólo ocurren puntualmente, por lo que son mejor tolerados.

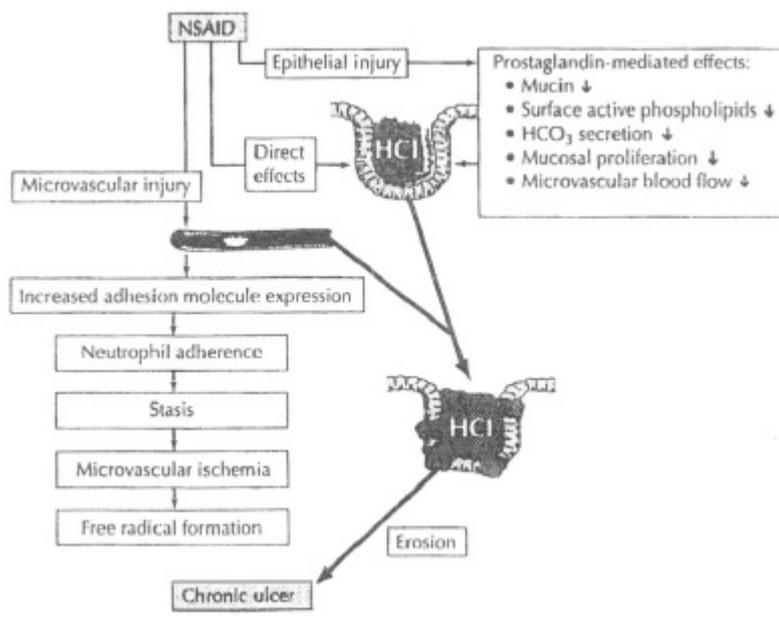
Estas observaciones indican que el perfil farmacocinético de cada AINE se correlaciona, al menos en parte, con conocidos efectos adversos. Por ello existe un gran interés en la síntesis de prodrogas cuyas modificaciones farmacocinéticas favorezcan la disminución de los efectos adversos.

### II.2.6.2. Reacciones adversas sobre el tracto gastrointestinal

Está ampliamente documentada la relación existente entre lesiones gástricas y duodenales y la administración de AINEs, por ello existe un estudio constante de fármacos que disminuyan estas reacciones adversas.

Estas reacciones adversas pueden deberse a dos motivos principales tras la administración de los AINEs vía oral: 1) Efecto irritante tópico y 2) Efecto sistémico. (Whitle *et al.* en 1984, Peskar *et al.* en 1986, Rodríguez-Télez *et al.* 2001). Estos efectos se globalizan en el esquema que se muestra a continuación:

**Figura II.4.** Esquema representativo de la relación entre la toxicidad gastrointestinal y la administración de AINEs vía oral (Scheiman 2001)



COX-1=Ciclooxigenasa-1; GI =gastrointestinal  
 NSAID = antiinflamatorio no esteroideo ; HCl = ácido clorhídrico  
 HCO<sub>3</sub> = bicarbonato

### ***Efecto irritativo tópico***

El efecto irritativo tópico o directo se ha descrito entre otros autores por Scheiman (1994) por un mecanismo conocido como trampa de iones por el cual los AINEs de comportamiento químico ácido son concentrados en la mucosa gástrica y producen una lesión celular directa.

Se podría decir que la actuación de los AINEs sobre la barrera gastroduodenal se debe a tres mecanismos (Rodríguez-Téllez *et al.* 2001):

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

- A nivel epitelial: Se reduce la síntesis y secreción de mucus por un mecanismo proteolítico. Estos cambios de viscosidad del mucus y de su capacidad eléctrica, favorecen la difusión retrógrada de iones.
- A nivel intraepitelial: Lesión en el epitelio directamente por quedar atrapadas las fracciones ionizadas en el interior del epitelio.
- A nivel supraepitelial: Se producen trombosis en la microcirculación y vasoconstricción de arteriolas de la submucosa.

Según Beltrán *et al.* (1996) las lesiones producidas directamente se deberían a un cambio en la permeabilidad de la membrana de la mucosa gástrica permitiendo la entrada de ácidos gástricos y consecuentemente degeneración celular. Cuando este efecto tóxico tiene lugar sobre las células endoteliales a nivel de estómago se producen además microhemorragias y microtrombosis que provocan isquemia a nivel de la mucosa, fenómeno que potencia aún más la aparición de lesiones (MacAllister *et al.* 1993).

### *Efecto sistémico*

La vía sistémica por la cual se producen lesiones ulcerativas se debe a la inhibición de la isoenzima COX-1 por la cual se bloquea la síntesis de PGE<sub>2</sub> y PGI<sub>2</sub>, principales responsables del efecto gastroprotector.

Se sabe que las prostaglandinas a nivel digestivo tienen un efecto gastroprotector, colaboran en el mantenimiento de un adecuado flujo sanguíneo en la mucosa gástrica, inducen la producción de bicarbonato por parte de las células epiteliales, aumentan el mucus protector, disminuyen el volumen de acidez y contenido de pepsinas de las secreciones gástricas, a la vez que colaboran en el mecanismo de reparación de las células epiteliales de la mucosa gastrointestinal.

Otro de los factores que afecta la integridad de la mucosa gástrica se debe a que al quedar inhibida la vía de metabolización del ácido araquidónico a través de la ciclooxigenasa por efecto de los AINEs, se incrementa la vía de la lipooxigenasa, aumentando los leucotrienos, ácidos hidroperoxi-eicosatetranoicos y radicales libres de oxígeno que a su vez también son gastrolesivos (Kore 1990; Robbins 1999).

### *II.2.6.2.1. Diferencias en el potencial ulcerogénico entre Fenilbutazona y Suxibuzona*

Se dispone de estudios comparativos que permiten afirmar que la Suxibuzona es menos ulcerogénica que su predecesora la Fenilbutazona, a la vez que su utilización clínica durante años en diversas especies así lo confirma.

Los primeros estudios comparativos publicados que se disponen datan del año 1974 realizados por Kellett, donde al administrar a ratas dosis únicas orales equimoleculares (100-400 mg/kg de Fenilbutazona o 140-560 mg/kg de Suxibuzona) o repetidas (50-100-200 mg/kg de PBZ o 70-140-280 mg/kg de SUX durante 4 días). Se observó que el número de úlceras en las ratas tratadas con SUX era significativamente menor que en las tratadas con PBZ a la dosis más elevada única y se observaba un número inferior de animales que presentaban lesiones al administrar los producto durante 4 días.

Fujimura *et al.* (1977) realizaron un estudio de actividad ulcerogénica 50 (UC50) entre ambos fármacos en ratas y los resultados obtenidos indicaron que el límite para la Fenilbutazona era de 40 mg/kg y para la Suxibuzona era de 800 mg/kg. A esta dosis se producían lesiones ulcerativas en el 40 % de los animales.

Gol-Aubert (1979) ratificó los resultados de Fujimura realizando un estudio comparativo entre Suxibuzona y Fenilbutazona administradas por vía oral a ratas a una dosis de 100 mg/kg. Estos autores observaron que el potencial ulcerogénico de la Fenilbutazona era 10 veces superior al de la Suxibuzona.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

Posteriormente se publicaron estudios en el hombre (Mizushima *et al.* 1983) que ratificaban estos resultados. En 1999 Sabaté, en su tesis doctoral, publicó resultados para el caballo.

Sabaté (1999) realizó un estudio en 15 caballos clínicamente sanos. A 5 de ellos se les administró Fenilbutazona a 10 mg/kg p.v. b.i.d. durante 2 días seguido de 5 mg/kg durante 12 días, con la misma pauta pero a las dosis de 15 y 7.5 mg/kg a 5 caballos se les administró Suxibuzona y al resto cantidades equivalentes de placebo.

Los resultados obtenidos por el análisis anatomopatológico del tracto gastrointestinal fueron que todos los animales tratados con Fenilbutazona presentaron lesiones ulcerativas de gran tamaño; mientras que en el grupo tratado con Suxibuzona fueron 2 de los 5 y en el placebo 1. A la vez que la superficie media ulcerada era significativamente superior en el grupo de Fenilbutazona, por lo que se concluyó que la Suxibuzona presentaba mejor tolerancia gástrica al administrarse dosis equimoleculares de ambos fármacos.

### II.2.6.3. Reacciones adversas sobre el riñón

Los principales efectos adversos sobre el riñón incluyen fallos renales agudos y crónicos, edema y alteraciones de los electrolitos. Estas reacciones están en concordancia con el mecanismo que poseen las prostaglandinas a nivel renal (PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) en la homeostasis hidro-electrolítica (mantenimiento del flujo sanguíneo renal, ratio de la filtración glomerular, modulación de la liberación de la renina, transporte tubular de iones y excreción de agua).

Si bien las prostaglandinas renales sólo tienen un pequeño efecto en animales o personas con una correcta hidratación, la gravedad de los problemas se acentúa en caso de hipovolemia o si existen lesiones renales previas (Sharma *et al.* 1999).

### II.2.6.4. Reacciones adversas sobre el hígado

No son tan frecuentes como las gastrointestinales pero se ha descrito toxicidad hepática en el tratamiento con los AINEs de elevado “efecto de primer paso”; es decir, con elevada metabolización a través del hígado. Brune y Beck (1991) indican que podría ser debido a la producción de productos intermedios de la reacción.

Dado que la Fenilbutazona es un fármaco con elevada metabolización hepática y éste es a su vez el principal metabolito de Suxibuzona, no hay que descartar la posible aparición de estos efectos en cualquier especie.

### II.2.6.5. Otras reacciones adversas

A nivel hemático los AINEs pueden provocar alteraciones en la función plaquetaria. Dichas alteraciones son dosis-dependientes y reversibles, excepto con el ácido acetilsalicílico, afectando también el tono de la pared arterial.

Los AINEs inhiben la formación de tromboxano  $A_2$  y prostaglandin-endoperóxidos. Éstos intervienen en la agregación plaquetaria e interfieren con la homeostasis y la coagulación. Las plaquetas son especialmente sensibles al ácido acetilsalicílico debido a una inhibición irreversible de la COX. Otros AINEs inhiben la fase secundaria de la agregación plaquetaria inducida por fosfato de adenosina, ácido araquidónico o colágeno pudiendo prolongar el tiempo de sangría (Sharma *et al.* 1999). Este fenómeno también ha sido descrito para la Fenilbutazona pero sólo a altas dosis (Meyers *et al.* 1979).

Se ha descrito que el uso continuado de pirazonas puede ocasionar la aparición de discrasias sanguíneas (anemia aplásica, leucopenia, agranulocitosis y trombocitopenia), descritas más ampliamente en el hombre que en otras especies de animales. En el caballo no existe gran evidencia de que estas reacciones se den en alta probabilidad (Merck 1998).

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

En general, se sabe que las pirazolonas pueden causar reacciones de hipersensibilidad desarrollando anafilaxia, urticaria y otro tipo de reacciones cutáneas, no siendo dosis-dependientes, desconociendo hasta la fecha el verdadero mecanismo que las provoca y parece no estar relacionados con el efecto terapéutico de estos fármacos (Mandell 1999, Levy 2000).

La Fenilbutazona atraviesa la barrera placentaria con mucha facilidad por lo que no se recomienda el uso en hembras gestantes, a la vez que no se recomienda el uso en la última fase de la gestación debido a que al inhibir las prostaglandinas, también se inhibe el inicio del parto (Crisman *et al.* 1991). Tampoco son recomendables estos fármacos en el período de lactancia porque se conocen que pasan a través de la leche materna (Crisman *et al.* 1989).

### II.2.6.6. Toxicidad

Un valor orientativo de la toxicidad inherente de los fármacos es la  $DL_{50}$  en rata por vía oral. La información que se dispone de Suxibuzona y Fenilbutazona, demuestra que ambos fármacos presentan un potencial toxicológico similar si se tienen en cuenta dosis molares comparables, puesto que la  $DL_{50}$  para Suxibuzona estaría entre 797-1843 mg/kg (Demestre *et al.* 1977) y 647-1311 mg/kg para Fenilbutazona (Budavary *et al.* 1989). Estos estudios revelan que la toxicidad observada a altas dosis se debe a problemas gastrointestinales, hepáticos y renales que justifican las reacciones adversas que se detallarán más adelante. En un estudio comparativo de toxicidad aguda entre Fenilbutazona y Oxifenbutazona en hámster observan una  $DL_{50}$  comparable para ambas moléculas: 1260 mg/kg para Fenilbutazona y 1180 para Oxifenbutazona (Archives of Toxicology 1984).

En relación a la toxicidad crónica se dispone de varios estudios comparativos muy completos entre Fenilbutazona y Suxibuzona que también revelan su similitud toxicológica:

- ✧ Toxicidad oral en perro (Yoshida *et al.* 1980) donde se trataron grupos de 8 perros Beagle de ambos sexos, que recibieron dosis orales diarias de Suxibuzona, de 0; 71; 142 y 213 mg/kg/día durante 3 meses. Un quinto grupo recibió Fenilbutazona una dosis de 150 mg/kg por vía oral (equimolecular a 213 de Suxibuzona). Observando que únicamente a la máxima dosis administrada se apreciaban signos importantes de toxicidad; tales como, mortalidad en un animal, toxicidad hepática (hinchazón e inclusión hialina de eosinófilos en células hepáticas) y ulceraciones gástricas.
  
- ✧ Toxicidad crónica en rata (Nakano *et al.* 1979). Se administró por vía oral a ratas, 14 machos y 14 hembras por grupo; durante 12 ó 18 meses a diferentes dosis de 0, 36, 71, 142 y 284 mg/kg/día de Suxibuzona y 200 mg/kg/día de Fenilbutazona. Este estudio manifiesta que los signos encontrados de toxicidad en animales a las dosis superiores a 36 mg/kg de Suxibuzona y en el grupo tratado por Fenilbutazona fueron: disminución de peso, Hb, GOT, GPT, LDH y linfocitos; aparición de sangre oculta en heces, y aumento de plaquetas. Se ha establecido como dosis de seguridad de Suxibuzona 36 mg/kg. Como nota a destacar de este estudio la dosis más alta administrada se podía comparar con la de Fenilbutazona observando unos signos de toxicidad similares a excepción de que, mientras que aparecían úlceras importantes en 5 de 14 animales tratados con Fenilbutazona, ningún animal tratado con Suxibuzona presentó ulceración.

### II.2.7. Farmacocinética

Como ya se ha mencionado anteriormente, la Suxibuzona es un éster de la Fenilbutazona y dicha característica química hace que en la mayoría de las especies animales, el efecto terapéutico se deba a la Fenilbutazona que se forma en el hígado una vez absorbida la Suxibuzona. Es decir, aunque la Suxibuzona posee propiedades farmacológicas por sí misma, la presencia inmediata de su metabolito, la Fenilbutazona, no permite desvincular a ambos fármacos, a la vez que permite definir a la Suxibuzona como una prodroga de la Fenilbutazona.

#### II. 2.7.1. Absorción

La principal vía de administración de estos dos fármacos es la vía oral. Ha habido intentos de utilizar otras vías de administración, pero debido a las características fisicoquímicas de ambos fármacos, se presentan importantes dificultades que las hacen poco viables:

- *Vía intravenosa*: Si bien se puede pensar que es la vía de elección terapéutica, en el caso de estos fármacos son necesarias soluciones alcalinas que facilitan su solubilización y presentan un potencial irritante considerable cuando se inyectan, pudiendo provocar flebitis (McKellar *et al.* 1995).
- *Vía intramuscular*: Por el mismo motivo que la administración intravenosa se produce una precipitación de los fármacos en el músculo por efecto del pH en la zona de inyección disminuyendo su biodisponibilidad, esta vía no se aconseja para la Fenilbutazona ni para la Suxibuzona; si bien aún es utilizada en algún caso en terneros (Fraser *et al.* 1993).
- *Vía oral*: Tanto la Suxibuzona como la Fenilbutazona se absorben bien por vía oral. No se conoce el pKa de la Suxibuzona pero sí el de la Fenilbutazona que es de 4.5 y el de la Oxifenbutazona que es de 4.7 (Puyt *et al.* 1992). Se sabe que las pirazolonas son ácidos débiles y en general su pKa oscila entre 3.5 y 6.5; siendo su absorción muy favorecida por el medio ácido (estómago) ya que en él se hallan mayoritariamente en forma no ionizada; se sabe que la

Fenilbutazona cuyo pKa es 4.5, presenta los siguientes ratios de moléculas ionizadas frente a no ionizadas en función del pH: 1:100 en pH = 2.6; 1:1 en pH= 4.5 y 100: 1 en pH de 6.6 (Lees *et al.* 1988).

Estas moléculas son muy liposolubles por lo que en general se absorben con facilidad; si bien la absorción puede tener lugar en toda la longitud del tracto gastrointestinal, este efecto viene ampliamente favorecido en el intestino delgado donde aumenta la superficie de contacto (Sullivan *et al.* 1982).

La biodisponibilidad de las formulaciones para la administración oral vendrá condicionada por (Obach y Doménech, 1998):

- 1) Factores relacionados con el principio activo (tamaño de partícula, polimorfismo, coeficiente de reparto, pKa, solubilidad, velocidad de disolución).
- 2) Factores relacionados con el tipo de formulación o tecnológicos.
- 3) Factores relacionados con el individuo (fisiológicos y patológicos).

### II. 2.7.2. Distribución

La estructura química propia de las pirazonas hace que estos fármacos presenten una gran susceptibilidad para unirse a las proteínas plasmáticas, llegando a superar el 98% como en el caso de la Fenilbutazona (Lambert *et al.* 1978, Gerring *et al.* 1981b, Maitho *et al.* 1986), el 87% para la Oxifenbutazona (Puyt *et al.* 1992) y el 81% para la Suxibuzona (Delbeke *et al.* 1993), siendo la albúmina la principal proteína de unión.

Aunque son sustancias muy liposolubles, el alto porcentaje de unión a proteínas es indicativo del bajo volumen de distribución de estas moléculas, por ejemplo la Fenilbutazona presenta un Vd de 0.14 – 0.25 L/kg en caballo (Tobin *et al.* 1986, Semrad *et al.* 1993) , 0.13 - 0.18 L/kg en vaca (De Veau *et al.* 1998), 0.18 L/kg en perro (Mills *et al.* 1995).

Según Crisman *et al.* (1989) la unión a proteínas explica las bajas concentraciones encontradas en leche y saliva en yeguas; en cambio, sí que se

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

han detectado concentraciones considerables en la placenta de Oxifenbutazona y Fenilbutazona (Crisman *et al.* 1991) que hace que estos fármacos sean desaconsejables en la gestación de las yeguas. Hay estudios más recientes realizados en vacas (De Veau *et al.* 1998) que demuestran que el paso a la leche se realizaría por transporte activo, puesto que aún siendo bajas las concentraciones, éstas son superiores a las esperadas por un simple fenómeno de difusión. Sólo se excretaría por ésta vía un 0.33% de la dosis administrada.

Si bien las pirazonas presentan un bajo volumen de distribución, su liposolubilidad facilita que se alcancen concentraciones en los tejidos inflamados más elevadas y durante más tiempo del que cabría esperar. Este hecho ha sido explicado extensamente por Clarke *et al.* (1989) y por Guthrie *et al.* (1996), los cuales justifican este fenómeno por la extravasación de proteínas que se dan en la respuesta inflamatoria, por el cambio de la permeabilidad de las membranas y por el descenso del pH que se da en el interior de la célula que facilita la retención del fármaco en el interior de la misma (Brune *et al.* 1977).

Este fenómeno es el responsable de que estos fármacos presenten una duración de la acción antiinflamatoria superior a la que sería esperable de los niveles plasmáticos observados. Higgins *et al.* (1983, 1984b) y Mills *et al.* (1996) lo describieron en caballos, Clarke *et al.* (1989) en bóvidos, Zech *et al.* (1993) en perros, Cheng *et al.* (1996) en burros... Estos autores observaron una acumulación en los tejidos inflamados, obteniendo concentraciones elevadas en el exudado de procesos inflamatorios.

Como ocurre con un gran número de fármacos, existe otro factor que puede modificar las concentraciones tisulares de las pirazonas, y este es el factor cronobiológico. Se ha descrito que durante la noche aumenta la fracción libre de fármaco previamente unido a proteínas plasmáticas y, por tanto, se facilita su paso a través de las membranas (Bruguerolle *et al.* 1993 y Belanger *et al.* 1982).

### II. 2.7.3. Metabolismo

Si bien no existen muchos estudios sobre el metabolismo de la Suxibuzona, Shindo *et al.* (1979) estudiaron el patrón del metabolismo de esta molécula y es el que se describe en la Figura II.5. Este patrón podría ser semejante en diferentes especies animales.

Si se administra Suxibuzona por vía intravenosa se observa que ésta desaparece rápidamente del torrente circulatorio, convirtiéndose en Fenilbutazona (Delbeke *et al.* 1993, Jaraiz 1999b); si bien en alguna especie se ha detectado el derivado glucuronado de la misma.

Una vez que aparece la Fenilbutazona las vías sucesivas del metabolismo sí que están ampliamente descritas y se sabe que por metabolismo hepático se forma Oxifenbutazona (metabolito también con actividad terapéutica),  $\gamma$ -hidroxifenilbutazona ( $\gamma$ -hidro) y  $\rho,\gamma$ -dihidroxifenilbutazona; a la vez que se pueden detectar derivados glucurónidos de todas estas moléculas.

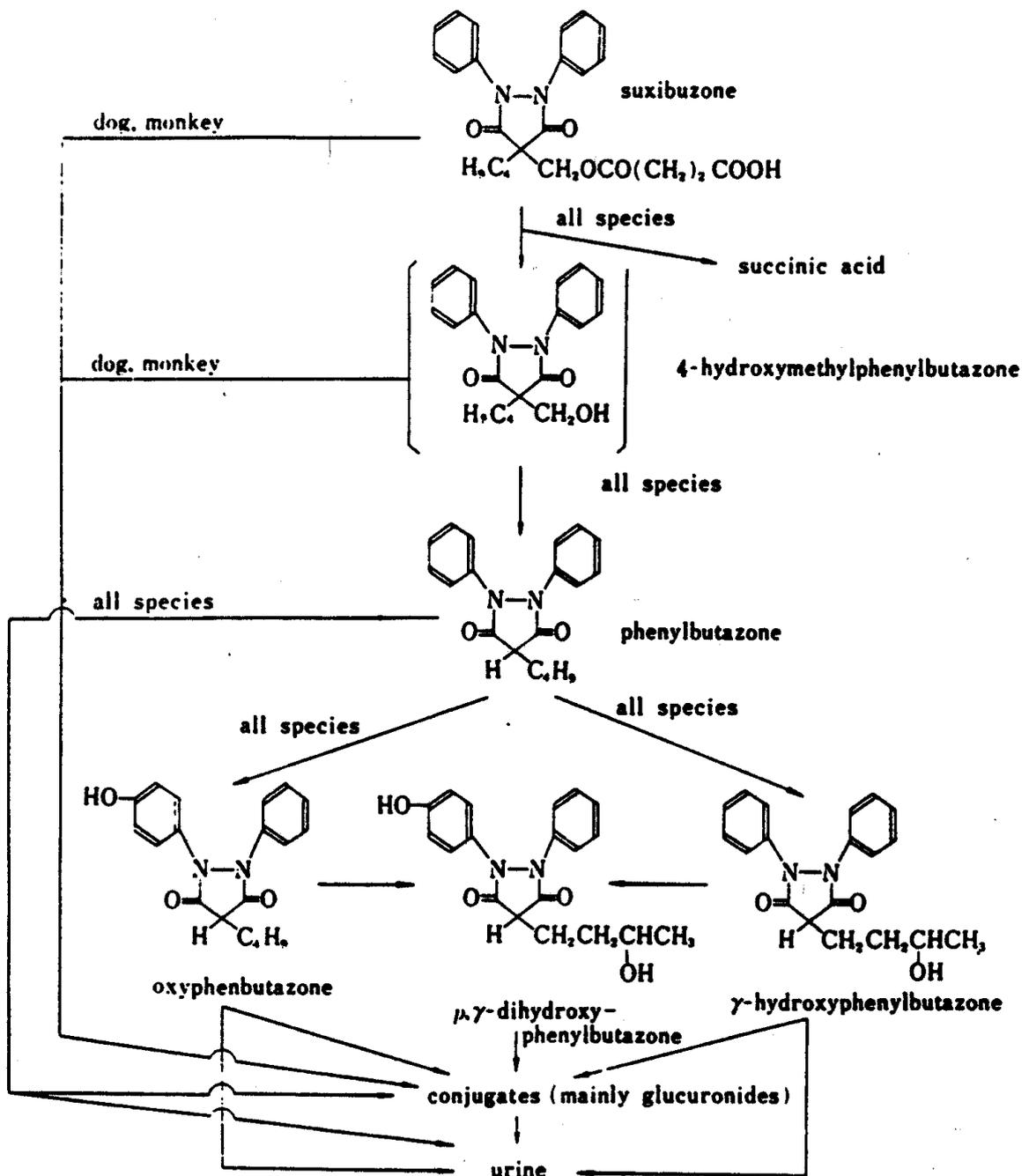
En el estudio realizado por Yasuda *et al.* (1982) donde se comparó el perfil cinético de la Suxibuzona y de la Fenilbutazona en el hombre tras la administración por vía oral, se realizó un análisis cuantitativo de la absorción, metabolismo y excreción comparativa de ambos fármacos, observando que justo tras la administración, la Fenilbutazona se excretaba en heces de forma inalterada en un porcentaje inferior al 1%; sin embargo, la Suxibuzona no era detectada en heces, hecho que parece indicar que la absorción de ambas moléculas era completa. El estudio concluye que la Suxibuzona es una prodroga de la Fenilbutazona en el hombre puesto que no es detectada en plasma y sólo es detectada en orina en forma de glucurónido. Se sugiere que la Suxibuzona es hidroxilada por las esterasas de la mucosa intestinal, primero en un producto intermedio de descomposición casi instantánea que posteriormente originaría Fenilbutazona.

La actividad de las esterasas intestinales, parece ser el factor diferenciador entre especies, así en perro y en mono, que poseen una muy baja actividad de

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

estos enzimas, se puede detectar Suxibuzona inalterada tras la administración oral, mientras que en rata, conejo, hombre y caballo no se ha detectado en plasma (Yasuda *et al.* 1982, Delbeke *et al.* 1993).

Figura II.5. Patrón de metabolismo de la Suxibuzona (Shindo *et al.* 1979)



### II. 2.7.4. Excreción

Dado que la biotransformación es la principal vía de eliminación de la Fenilbutazona, sólo son detectados pequeños porcentajes de fármaco inalterado en la orina, en cambio sus metabolitos se encuentran en gran cantidad.

Menos del 1% de Fenilbutazona es excretada de forma inalterada a través de la orina en las 24h siguientes a la administración. La lenta excreción de Fenilbutazona resulta de la reabsorción tubular y de la alta tasa de unión a proteínas plasmáticas que impide que la Fenilbutazona se filtre en los glomérulos. Por otro lado, los metabolitos hidroxilados (Oxifenbutazona o  $\gamma$ -hidroxifenilbutazona) se excretan por la orina en mayor porcentaje (Gerring *et al.* 1981a).

Smith *et al.* (1985) realizaron un estudio de disposición administrando Fenilbutazona marcada radioactivamente con  $^{14}\text{C}$  por vía oral e intravenosa en el caballo. Se recuperó el 95% de la dosis administrada en los 7 días siguientes a la administración. La excreción urinaria fue del 55% de la dosis y se recuperó en un período de 0-72h. No se detectó producto marcado en heces hasta las 20 h, pero desde las 20 hasta las 150h se recuperó el 37% de la dosis administrada intravenosa y el 40% de la administrada por vía oral. La alta presencia de producto en heces sugiere la fuerte excreción biliar. En este estudio se cuantificaron los porcentajes de productos eliminados en orina y fueron los siguientes: 4% de la dosis correspondió a Fenilbutazona inalterada, Oxifenbutazona (20%),  $\gamma$ -hidroxifenilbutazona (14%) y dos metabolitos minoritarios  $\rho$ ,  $\gamma$ -hidroxifenilbutazona (1.5%) y  $\gamma$ -ketofenilbutazona (<1%), quedando un pequeño porcentaje de metabolitos sin identificar.

La excreción renal de los fármacos es controlada por tres factores: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción tubular. Únicamente fármacos muy polares son excretados en cantidades apreciables por el riñón. Los factores que afectan la excreción renal son: la función renal, la unión a proteínas, el pH de la orina y el flujo de la orina, por lo que de todos ellos depende la variabilidad en la excreción renal de los fármacos (Regardh 1985).

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

El pH de la orina suele variar entre 5-8. Dado que la mayoría de los fármacos son ácidos débiles (y entre ellos las pirazolonas), la excreción renal es susceptible de variar en función del pH de la orina puesto que únicamente la fracción no ionizada puede penetrar en la membrana lipídica tubular y ser reabsorbida. El grado de ionización incrementa con el aumento del pH por lo que se favorece su eliminación (Regardh 1985).

Tras la administración oral de Suxibuzona y Fenilbutazona en el hombre se observa que existe una excreción < 1% por vía fecal en forma de Fenilbutazona, hecho que indica que no existe excreción de Suxibuzona inalterada, por lo que la absorción se puede considerar completa (Yasuda *et al.* 1982).

### II. 2.7.5. Factores que modifican la cinética de los fármacos

#### II. 2.7.5.1. Efecto del alimento

Dada la administración concomitante de los fármacos junto con el alimento, es muy importante conocer las alteraciones farmacocinéticas que pueden existir y que pueden tener consecuencias clínicas.

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede modificar la absorción de los fármacos y ésta puede verse afectada con una disminución, retraso, incremento, aceleración o bien sin alteración. Y las variables que afectan la biodisponibilidad son: (i) las características fisicoquímicas de la especialidad, (ii) el horario de las comidas en relación con el de la administración de los fármacos, (iii) el tamaño y composición de las comidas, (iv) la dosis administrada (Singh 1999).

De la bibliografía existente se concluye que la absorción de la Fenilbutazona se ve alterada en presencia de alimento. Sullivan y Snow (1982) realizaron un estudio en ocho potros y cuatro caballos pura sangre en los que evaluaron este factor al administrar Fenilbutazona (5 mg/kg en forma de polvo oral) en ayunas o con su régimen alimenticio habitual. Los resultados obtenidos indicaron que al

comparar las curvas de niveles plasmáticos de cada animal se observaba un retraso en alcanzar la  $C_{max}$ , a la vez que disminuía la misma y también la AUC.

Rose *et al.* (1982) estudiaron la biodisponibilidad de la Fenilbutazona cuando se administraba por vía oral, para ello administraron una dosis de 8.9 mg/kg a seis caballos e hicieron un seguimiento durante 12 h, realizando 4 tratamientos diferentes: (A) intravenoso, (B) pasta oral antes de la comida, (C) inmediatamente después de la comida y (D) polvo oral en una pequeña porción de pienso. Si bien el tiempo de muestreo (12h) resultó ser insuficiente, se pudieron calcular los principales parámetros farmacocinéticos en cuatro caballos, indicando que los tratamientos B y D presentaban una excelente biodisponibilidad; y el tratamiento C presentaba una  $C_{max}$  inferior y una  $T_{max}$  superior, todo ello acompañado de una área bajo la curva inferior.

Bogan *et al.* (1984) publicaron un estudio donde compararon el efecto de la administración en ayunas o con el alimento en tres caballos a la dosis de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona por vía oral (en forma de pasta oral) y observaron que en los tres animales aparecía una disminución de la  $C_{max}$  y de la  $AUC_{0-24}$ ; si bien el  $T_{max}$  no se veía alterado.

Maitho *et al.* (1986) estudiaron la absorción de la Fenilbutazona en seis ponies a la dosis de 4.4 mg/kg administrándola en cuatro fases distintas, teniendo en cuenta diferentes horarios del día, tanto para la alimentación como para la administración del fármaco, según se describe en la tabla siguiente:

**Tabla II.10.** Cuadro horario de la alimentación y dosificación (Maitho *et al.* 1986)

FASE	ALIMENTACION Alfalfa y pienso		HORARIO DE ADMINISTRACION DE LA DOSIS
	11 h	16 h	
I	X	X	11 h
II	X	X	16 h
III	-	X	16 h
IV	-	X	11 h

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes:

**Tabla II.11.** Parámetros farmacocinéticos (Maitho *et al.* 1986)

Parámetro	Fase I	Fase II	Fase III	Fase IV
$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$9.5 \pm 0.7$	$11.9 \pm 1.1$	$14.1 \pm 1.2$	$11.8 \pm 2.3$
$T_{\max}$ (h)	$3.8 \pm 1.3$	$13.2 \pm 1.2$	$5.3 \pm 1.5$	$5.9 \pm 1.8$
$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$130 \pm 10$	$124 \pm 11$	$134 \pm 20$	$141 \pm 20$
$t_{1/2}$	8.9	5.6	4.5	5.6
$C_{24\text{h}}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$1.8 \pm 0.4$	$2.8 \pm 0.9$	$0.9 \pm 0.4$	$0.9 \pm 0.4$

Observaron que la fase donde se producía un mayor retraso en la absorción era la III; si bien la  $C_{\max}$  más baja encontrada era en la fase I. El  $AUC_{0-\infty}$  calculada en las distintas fases no fue significativamente diferente. Maitho comenta la presencia de dobles picos en la absorción, probablemente debido a una absorción rápida a nivel de estómago, seguida de una posterior absorción más lenta a nivel de intestino modulada por la presencia de fibra en la que se adhiere la Fenilbutazona y se libera lentamente.

Lees *et al.* (1986a) también estudiaron indirectamente el efecto del alimento al administrar a 5 caballos una pasta oral de Fenilbutazona durante 8 días (el primer día 2 dosis de 4.4 mg/kg y del día 2 al 8, una única de 3.3 mg/kg). Los animales ingerían el fármaco a la vez que recibían su alimentación habitual con las dosis correspondientes de pienso y alfalfa. Los resultados de este estudio son confusos y se observa una elevada variabilidad interindividual, a la vez que también se detectaban dobles picos que los autores justifican por la posible adsorción de la Fenilbutazona a la fibra, pero también lo atribuyen al tipo de emulsión de la formulación empleada.

Posteriormente Lees *et al.* (1988) profundizaron la interacción entre el alimento y la Fenilbutazona *in vivo* e *in vitro* y observaron que el fármaco se adhería al alimento al realizar un cultivo *in vitro*, el porcentaje de unión se incrementaba con el tiempo y disminuía con la concentración. Al realizar la prueba *in vivo* a tres ponies a los que se les administró una dosis de 4.4 mg/kg también se observó que se producía una adhesión del fármaco al alimento, siguiendo un proceso reversible.

La bibliografía existente parece indicar que existe un efecto de retraso de la absorción de la Fenilbutazona en el caballo como causa de la presencia de alimentos en particular fibra; si bien este efecto no se ha cuantificado con exactitud a la vez que no se ha valorado desde el punto de vista clínico.

### II. 2.7.5.2. Edad

La edad puede afectar en el metabolismo de ciertas drogas. La funcionalidad hepática incrementa muy rápidamente desde el nacimiento hasta edades jóvenes; sin embargo, en este período aún no se considera que el hígado funcione plenamente, a la vez que dicha funcionalidad decrece en edades maduras (aunque no se conoce exactamente hasta que grado puede disminuir), factor altamente estudiado para el aclaramiento renal que sí se ve altamente modificado en edades maduras. Uno de los mecanismos que menos se modificaron con la edad es la glucuronidación (Jack 1985), aunque en los mismos días después del nacimiento está muy reducida debido a la baja disponibilidad de ácido glucurónico en el organismo.

Por ello cabe estudiar cada fármaco en particular evaluando las posibles variaciones de concentraciones plasmáticas en función de la edad, sobre todo en aquellos que poseen un estrecho margen terapéutico y su vía de eliminación sea la renal, que sería el caso de los metabolitos de la Fenilbutazona.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

### II. 2.7.5.3. Enfermedades

La mayoría de estudios publicados de farmacocinética se basan en datos obtenidos de individuos sanos y normales; sin embargo quienes reciben los fármacos suelen ser sujetos en los que algún proceso fisiológico o bioquímico está alterado. Se puede considerar que el efecto de un fármaco puede quedar modificado por una anormalidad inducida por una enfermedad. (Levine *et al.* 1982). Es difícil resumir el efecto de todas las enfermedades en la farmacocinética de las pirazonas; sin embargo, es necesario destacar algunas de ellas.

Los estados de deshidratación o hiperhidratación (edema) modifican el volumen de distribución de los fármacos. El grado de ionización de los fármacos puede verse alterado por el pH del medio, por lo que cambios en el mismo provocados por alcalosis o acidosis metabólica alteran la excreción o distribución de los mismos (Levine *et al.* 1982).

En trastornos graves de hígado o riñón, hay que ser prudentes con fármacos cuya eliminación depende de estos órganos. Si se mantiene la misma pauta de dosificación, el fármaco puede irse acumulando hasta alcanzar niveles tóxicos.

En el caso de la Fenilbutazona hay que destacar que modificaciones en la tasa de proteínas plasmáticas circulantes, en particular la albúmina, pueden comportar significantes cambios en la fracción libre de la Fenilbutazona, pudiendo verse incrementado el volumen de distribución, la disponibilidad de ésta en los tejidos, su excreción renal, etc., lo cual implicaría cambios relevantes en el perfil farmacocinético de la Fenilbutazona y su principal metabolito, la Oxifenbutazona.

### II. 2.7.5.4. Interacciones con otros fármacos

En general, las interacciones farmacocinéticas de los AINEs se pueden dividir en tres clases: (1) drogas que afectan la farmacocinética de los AINEs, (2) un AINE que interfiera en la farmacocinética de otro AINE y (3) AINEs que interfieran en la farmacocinética de otro fármaco. Aunque la farmacocinética de ciertos AINEs puede ser considerablemente afectada por la administración concomitante de otros fármacos (incluso otro AINE), este tipo de interacciones raras veces tienen serias complicaciones (Verbeeck 1990, Brouwers *et al.* 1994).

Otra forma de clasificar las interacciones entre fármacos sería la de dividirla en dos categorías: a) Interacciones farmacocinéticas y b) Interacciones farmacodinámicas, las cuales resultan de una alteración de la respuesta en el órgano diana (Verbeeck 1990). En relación a los AINEs son más frecuentes el primer tipo de interacciones pudiéndose llevar a cabo desde la absorción gastrointestinal, desplazamiento del fármaco del lugar de unión de las proteínas plasmáticas o tisulares, cambios en el metabolismo o en la excreción renal o biliar. El hecho más frecuente es el que las interacciones ocurran simultáneamente a diferentes niveles (ver Tabla II.12)

#### (1) Ejemplos de fármacos que afectan la farmacocinética de los AINEs:

- Antiácidos: Existe una disminución de la velocidad de absorción al administrar ciertos antiácidos con algunos AINEs que a la vez puede verse modificada por la ingesta del alimento; si bien se ha demostrado que este factor no ha demostrado tener relevancia clínica. Estas interacciones han sido descritas para la aspirina (Gaspari *et al.* 1988), el ácido tolfenámico (Neuvonen y Kivisto 1988), el tenoxicam (Day *et al.* 1987) y el piroprofeno (Gum y Luders 1981).

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

- Sucralfato: El sucralfato es una sustancia compleja formada por disacáridos sulfatados y hidróxido polialumínico efectivo en la prevención de lesiones gastroduodenales causadas por AINEs. Se ha descrito que disminuye la absorción de ibuprofeno (Pugh *et al.* 1984), indometacina (Caillé *et al.* 1987) y naproxeno (Caillé *et al.* 1987).
- Colestiramina: Interfiere la absorción de drogas ácidas, a la vez que incrementa la eliminación de ciertas sustancias ácidas por inhibir la circulación enterohepática. En relación a los AINEs se ha descrito que aumenta la eliminación de piroxicam y tenoxicam.
- Antagonistas del receptor H<sub>2</sub>- Histamina: Drogas como la cimetidina y ranitidina son ampliamente usadas en el tratamiento de las úlceras gastrointestinales. La cimetidina se une al citocromo P450 y disminuye la actividad microsomal hepática inhibiendo la biotransformación de muchas drogas. Este efecto se da en menor grado con la ranitidina, a la vez que la formación de glucuroconjugados no se ve alterada. El efecto de un aumento en las AUC plasmáticas ha sido descrito para el piroxicam (Said y Foda 1989) y el flubirprofen (Sullivan *et al.* 1986); sin embargo, la relevancia clínica no ha sido clarificada hasta el momento.
- Probenecid: Es un uricosúrico largamente usado en el tratamiento de la gota. a) Inhibe competitivamente la secreción tubular de ácidos orgánicos en el riñón, b) Compite con la excreción biliar de ácidos orgánicos c) Reduce la glucuronidación por competición con la uridin difosfato glucuroniltransferasa y d) compite con los lugares de unión de proteínas plasmáticas. Por lo que probenecid incrementa concentraciones plasmáticas de indometacina, naproxeno, ketoprofeno, carprofeno y zomepirac.

- Corticosteroides: Se ha publicado el aumento de la oxidación de la **Fenilbutazona** al administrarse una inyección intravenosa de hidrocortisona (Aarbakke *et al.* 1977).
- Hormonas esteroideas: Aumentan la eliminación de drogas metabolizadas por uridin difosfato glucuroniltransferasa. La metandienona incrementa las concentraciones plasmáticas de la **Oxifenbutazona**, principal metabolito de la **Fenilbutazona** (Gupta *et al.* 1982).
- Inductores enzimáticos: Muchas drogas como el fenobarbital, fenitoína, rifampicina son potentes inductores enzimáticos y pueden potencialmente incrementar el metabolismo oxidativo y conjugativo de muchos fármacos, por lo que aumentaría la eliminación de la **Fenilbutazona** (Verbeeck 1990).
- Alcohol: Está bien establecido que el consumo del alcohol puede afectar el metabolismo de los fármacos. En el caso de los AINEs se conoce poco este efecto; sin embargo se sabe que incrementa las lesiones gastrointestinales (Verbeeck 1990).

### (2) Interacciones farmacocinéticas AINE-AINE:

Aunque existen algunas publicaciones que indican un uso frecuente de varios AINEs a la vez, a fin de conseguir un aumento de eficacia, no está claro que este fin se consiga. Existe poca información sobre las interacciones que pueden ocurrir pero cabe prever que dadas las similitudes que existen en la distribución y eliminación, exista interacción farmacocinética al coadministrar más de un AINE.

La administración de aspirina con otro AINE puede provocar una disminución de las concentraciones plasmáticas de este último, probablemente por competición en la unión a proteínas plasmáticas, este

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

hecho se ha descrito para naproxeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, ketoprofeno, piroprofeno, indometacina, tolmetin, diclofenaco, meclofenamato, isoxicam, tenoxicam,... (Verbeeck 1990). También se conoce que el diflunisal incrementa las concentraciones plasmáticas de la indometacina, debido a que compiten por la glucuronidación, inhibiendo el diflunisal ésta conjugación de la indometacina (Eriksson *et al.* 1989).

### (3) Interacciones farmacocinéticas AINE y otros fármacos:

Estas son las interacciones clínicas más importantes puesto que los AINEs son fármacos de amplia utilización y en algunos casos se prescriben en largos tratamientos.

- Anticoagulantes orales. Hay varios mecanismos por los cuales los AINEs pueden aumentar el sangrado en pacientes que reciben estos fármacos: a) farmacocinéticos, 2) farmacodinámicos, por ejemplo, a través de su efecto en la hemostasia primaria, y 3) por sus posibles efectos sobre la mucosa gástrica.

La aspirina no es simplemente un potente inhibidor de las funciones de la plaqueta, inhibiendo las prostaglandinas y causando erosiones gástricas, sino que a altas dosis aumenta la respuesta hipoprotrombinémica de los anticoagulantes orales, por lo que está totalmente desaconsejada esta combinación (Mielke1983).

La **Fenilbutazona**, la **Oxifenbutazona** y la azapropazona (Aggeler *et al.* 1967; Powell-Jackson 1977) aumentan dramáticamente la respuesta hipoprotrombinémica de los anticoagulantes orales, puesto que compiten por el mismo lugar específico de unión a proteínas plasmáticas, desplazando a estos fármacos y aumentando su fracción libre.

- Hipoglucemiantes orales. Los salicilatos aumentan la respuesta de las sulfonilureas (Giugliano 1981), aunque el mecanismo no es del todo conocido, si bien se cree que se debe al desplazamiento de estos fármacos de las proteínas plasmáticas, en las cuales están altamente unidos. La **Fenilbutazona**, la **Oxifenbutazona** y la azapropazona inhiben el metabolismo de estos fármacos (se inhibe la excreción renal) por lo que se reduce el aclaramiento plasmático potenciando en exceso su efecto hipoglucemiante, desaconsejando en todo caso su administración conjunta (Pond *et al.* 1977).
- Digoxina es un agente inotrópico, altamente usado en medicina humana que posee una estrecha franja terapéutica y se elimina por excreción renal. Dado que los AINEs inhiben su excreción se recomienda monitorizar cuidadosamente al iniciar una terapia con AINEs o discontinuamente en pacientes digitalizados puesto que el aumento de concentraciones es variable en función del AINE (Marcus 1985, Magnani *et al.* 1995).
- Anticonvulsivantes como la fenitoína, el fenobarbital, el ácido valproico y la carbamacepina son eliminados por biotransformación. **La Fenilbutazona, la Oxifenbutazona** y la azapropazona inhiben el metabolismo de la fenitoína, incrementando sus concentraciones plasmáticas, aumentando el riesgo de intoxicación (Zweers-Zeilmaker *et al.* 1997). La fenitoína y el ácido valproico se unen a las proteínas plasmáticas en porcentajes superiores al 90% y se conoce que el ácido salicílico es capaz de desplazarlos de su unión (Leonard *et al.* 1981).
- Litio. Este agente antipsicótico con un estrecho margen terapéutico se elimina prácticamente exclusivamente por el riñón. La mayoría de AINEs disminuyen el aclaramiento de plasma, por lo que en caso de administración conjunta se debe disminuir la dosis de litio administrada (Norman *et al.* 1984).

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

- Metotrexato. Es un antagonista del ácido fólico, utilizado en terapia anticancerígena y con elevada toxicidad. Se han descrito interacciones con aspirina, **Fenilbutazona**, indometacina, diclofenaco, ketoprofeno, naproxeno, azapropazona ,... que se cree son debidas a que como los AINEs inhiben la síntesis de las prostaglandinas, disminuyen el porcentaje de excreción renal del metotrexato (Gabrielli *et al.* 1987).
- Diuréticos. Esta interacción ha sido descrita ampliamente para el ácido salicílico y la acetazolamida observando que disminuye significativamente su unión a proteínas plasmáticas y la secreción tubular de este último, elevando su toxicidad (Sweeney *et al.* 1986).

### (4) Interacciones farmacodinámicas:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por los AINEs es la principal causa de las interacciones farmacodinámicas, por ejemplo son capaces de interferir la actividad de diuréticos y agentes hipotensores  $\beta$ -bloqueantes de forma clínicamente significativa (Verbeeck 1990, Brouwers *et al.* 1994).

Al inhibir las prostaglandinas renales, los AINEs son capaces de aumentar la toxicidad renal de la ciclosporina (Brater 1988).

**Tabla II.12.** Interacciones farmacocinéticas de los AINEs (Brouwers *et al.* 1994)

Fármaco	AINE implicado	Relevancia clínica	Efecto observado
<b>FÁRMACOS QUE AFECTAN A LOS AINES:</b>			
Antiácidos	Salicilatos	+	Aumento de la excreción si el antiácido cambia el pH de la orina >7. ↓ efecto de la aspirina o salicilatos
Sucralfato	Probablemente todos	±	↓ absorción. Es relevante cuando se quiere una respuesta rápida al dolor
Antagonistas H <sub>2</sub> . Histamina	Probablemente todos	-	No hay efectos clínicos
Resinas intercambiadoras ácidos biliares	Probablemente todos los que tienen uniones ácidas, ej. a. flumenámico, a. mefenámico, piroxicam,	+	Distorsión de la absorción
Probenecid	Probablemente todos	±	↑ Efecto ⇒ ↓ dosis AINE
Hormonas esteroideas	Probablemente todos	-	No está determinado el efecto
<b>AINES QUE AFECTAN A OTROS FÁRMACOS:</b>			
Anticoagulantes orales	<b>Pirazonas</b>	++	↑ Sangrado. Evitar combinación
Hipoglucemiantes orales	Salicilatos a altas dosis, <b>pirazonas</b>	++	↑ Efecto sulfonilureas Evitar combinación
Anticonvulsivantes	Aspirina, <b>pirazonas</b>	++	↑ Efecto anticonvulsivante Evitar combinación
Digoxina	Probablemente todos	± → ++	Impredecible ↑ digoxina. Evitar combinación
Litio	Probablemente todos	++	Impredecible ↑ litio. Evitar combinación
Metotrexato	Probablemente todos	++	Sólo relevante en ↑ dosis de metotrexato. Evitar combinación
Ciclosporina	Probablemente todos	++	↑ Ciclosporina. Evitar combinación
Agentes antimicrobianos	Indometacina	±	↑ Aminoglucósidos. Monitorización
Zidovudina	Indometacina, naproxeno	±	↑ Zidovudina. Sin efectos clínicos
Otros AINEs	Aspirina/ácidos enólicos Diflunisal/indometacina	± ++	↓ Efectos de los ácidos enólicos ↑ Indometacina ⇒ ↑ Toxicidad. Evitar
<b>Símbolos: + = Interacción clínica moderada; ++ = Interacción clínica severa, evitar combinación;</b> <b>- = Sin interacción clínica; ± = Interacción clínica posible</b>			

### II.2.8. Farmacocinética de los AINEs en el líquido sinovial

El líquido sinovial es considerado el compartimento más importante como lugar de acción en procesos reumatoides y, en consecuencia, uno de los lugares principales de acción de los AINEs. En general, se ha observado que si se comparan las concentraciones obtenidas en el líquido sinovial frente a las plasmáticas, éstas son más sostenidas en este fluido, hecho que contribuye a prolongar el efecto de los AINEs con corta semivida de eliminación plasmática (Day *et al.* 1999). También se ha observado que el coeficiente de partición entre líquido sinovial y plasma suele ser de 0.6 (en un rango entre 0.4 a 1.25) para los AINEs con semivida de eliminación corta. Los AINEs presentan una alta tasa de unión a proteínas plasmáticas, en particular la albúmina, y se ha observado que existe una concentración de albúmina inferior a la plasmática en este fluido, hecho que supone un aumento de la fracción libre y efectiva del fármaco en este fluido.

Los AINEs difunden a través de la membrana sinovial en su fracción libre; sin embargo, también pueden hacerlo unidos a proteínas; sobre todo al difundir del interior al exterior de la membrana.

#### 1. Fisiología del líquido sinovial

La membrana sinovial, llamada así únicamente por convención, no se comporta como un tejido anatómico con estructuras específicas; sino que se corresponde a una barrera de tejido endotelial, altamente irrigada por capilares. Los capilares proveen un flujo continuo de plasma a la articulación suministrando los nutrientes y fármacos a dicho tejido.

Los efectos de la inflamación sobre la disposición de los AINEs en el líquido sinovial no son claros; si bien cabría esperar que al producirse una inflamación y observarse un aumento de la albúmina, las concentraciones de AINEs deberían aumentar, pero no se observa esta correlación.

Existen una serie de factores a tener en cuenta, en lo que se refiere al paso de fármacos o solutos a través de la membrana sinovial, como son: su tamaño molecular y su polaridad, puesto que existe una reabsorción venular, a la vez que las proteínas son eliminadas por el drenaje linfático.

Al producirse una inflamación en una articulación se producen cambios en la oxigenación del líquido sinovial, cambios en el volumen y presión en la cavidad sinovial, depolimerización del hialuronato, cambios en la estructura y función de los capilares, que en conjunto llevará a producir cambios en la disposición de los AINEs; si bien su mismo efecto terapéutico (antiinflamatorios) modulará la farmacocinética en el líquido sinovial, por lo que ésta puede ir cambiando durante la duración del proceso inflamatorio.

### 2. Relación de la semivida de eliminación frente a la concentración/tiempo en plasma y líquido sinovial

Se ha observado que en AINEs con  $T_{1/2}$  plasmática de 2h aproximadamente (carprofeno, ibuprofeno, indometacina y ketoprofeno), la eliminación desde el líquido sinovial es mucho más lenta por lo que se llegan a obtener concentraciones en este fluido superiores a las plasmáticas, justificando así que la pauta de dosificación sea superior a la que requeriría su  $T_{1/2}$  plasmática (6-8 horas).

Contrariamente, fármacos como el naproxeno que tiene una  $T_{1/2}$  plasmática de 14 horas presenta unas concentraciones en líquido sinovial más sostenidas que en el plasma, pero nunca las llega a superar, por lo que se recomienda una pauta de dosificación relacionada con su  $T_{1/2}$  plasmática. Esta gran diferencia de concentraciones entre ambos fluidos se ve altamente subrayada en fármacos con una  $T_{1/2}$  plasmática aún superior como el tenoxicam, piroxicam y oxaprozin; observando que el grado de absorción de los AINEs condiciona grandemente las concentraciones en líquido sinovial.

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

### 3. Efecto de la unión a proteínas

La mayoría de los AINEs se unen en porcentajes superiores al 98% a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina y este porcentaje de unión se ve disminuido en el líquido sinovial, probablemente por la menor concentración de albúmina en este fluido, por ello existe una diferencia en las concentraciones de fracción libre del fármaco entre el plasma y el líquido sinovial favorable a este segundo fluido; a la vez que se ha visto que esta relación es tiempo dependiente y con gran variabilidad interindividual.

### 4. Efecto del pH

En muchos individuos el pH del líquido sinovial es inferior al del plasma; si bien esta afirmación no es cierta en todos los casos. Dado que la mayoría de AINEs son ácidos débiles la diferencia de pH alteraría la fracción no ionizada del fármaco y cabría esperar que disminuyeran las concentraciones de la fracción no ionizada del líquido sinovial por un simple proceso de difusión; no obstante, se ha observado que este factor es poco significativo frente a otros como la fenestración (paso a través de espacios de los capilares) que permite el paso de sustancias polares.

### 5. Farmacodinamia: Correlación entre efecto y concentración

Existen pocos estudios que correlacionen los efectos clínicos de los AINEs y sus concentraciones en líquido sinovial; este hecho radica en la dificultad que presenta la cuantificación de los niveles de prostaglandinas en las articulaciones; puesto que aunque habitualmente se estudia la articulación de la rótula, ésta no necesariamente debe extrapolarse a otras articulaciones.

De todas maneras, las concentraciones obtenidas por la mayoría de los AINEs en el líquido sinovial han demostrado ser suficientes para inhibir la síntesis de prostaglandinas en macrófagos aislados (Urquhart 1991).

II.2.8.1. Farmacocinética de Fenilbutazona en líquido sinovial

Fenilbutazona penetra bien en el líquido sinovial, las concentraciones alcanzadas en este fluido son algo menores que las plasmáticas; si bien, perduran más tiempo que en el plasma.

En 1987, Lees *et al.* publicaron un estudio en ponis tras la administración oral de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona, cuantificando las concentraciones plasmáticas y en líquido sinovial de Fenilbutazona y de Oxifenbutazona a las 6, 12 y 24 tras la administración (un sólo animal por punto) obteniendo las concentraciones siguientes:

**Tabla II.12.** Relación (ratio) de concentraciones en líquido sinovial frente al plasma de Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras la administración de 4.4 mg/kg de Fenilbutazona vía oral (n=1) (Lees *et al.* 1987)

Tiempo (h)	FENILBUTAZONA			OXIFENBUTAZONA		
	Líquido sinovial (µg/mL)	Plasma (µg/mL)	Ratio L.S/P	Líquido sinovial (µg/mL)	Plasma (µg/mL)	Ratio L.S/P
6	0.7	3.3	0.21	0.6	1.1	0.56
12	3.1	6.4	0.48	0.5	1.1	0.45
24	*	0.6	*	*	0.2	*

\* No se detectaron concentraciones en líquido sinovial

Jaraiz *et al.* (1999b) realizaron un estudio sobre la disposición de la Suxibuzona tras la administración intravenosa de una dosis de 7.5 mg/kg por vía intravenosa a seis caballos cuantificando en plasma y líquido sinovial tanto la Suxibuzona como sus metabolitos Fenilbutazona y Oxifenbutazona. Se extrajo una muestra de líquido sinovial a las 2, 4 y 9h tras la administración a cinco caballos, no detectándose Suxibuzona en ninguna muestra. La relación de concentraciones plasmáticas frente a las sinoviales de Fenilbutazona y Oxifenbutazona se muestran en la siguiente tabla:

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

**Tabla II.13.** Relación (ratio) de concentraciones en líquido sinovial frente al plasma de Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras la administración de 7.5 mg/kg de Suxibuzona vía intravenosa (n=5) (Jaraiz *et al.* 1999b)

Tiempo (h)	FENILBUTAZONA			OXIFENBUTAZONA		
	Líquido sinovial (µg/mL)	Plasma (µg/mL)	Ratio L.S/P	Líquido sinovial (µg/mL)	Plasma (µg/mL)	Ratio L.S/P
2	2.7 ± 0.9	11.2 ± 0.5	0.24	0.7 ± 0.2	1.4 ± 0.1	0.50
4	3.7 ± 0.5	10.2 ± 1.8	0.37	0.7 ± 0.1	1.7 ± 0.2	0.41
9	2.9 ± 0.4	6.5 ± 0.7	0.42	1.0 ± 0.1	2.2 ± 0.3	0.45

Jaraiz *et al.* (1999a) también realizaron un estudio tras la administración de una dosis única de 19 mg/kg de Suxibuzona vía oral (n=6) a caballos y obtuvieron los siguientes valores:

**Tabla II.14.** Relación (ratio) de concentraciones en líquido sinovial frente al plasma de Fenilbutazona y Oxifenbutazona tras la administración de 19 mg/kg de Suxibuzona vía oral (n=6) (Jaraiz *et al.* 1999a)

Tiempo (h)	FENILBUTAZONA			OXIFENBUTAZONA		
	Líquido sinovial (µg/mL)	Plasma (µg/mL)	Ratio L.S/P	Líquido sinovial (µg/mL)	Plasma (µg/mL)	Ratio L.S/P
3	1.8 ± 0.9	17.6 ± 7.1	0.10	0.4 ± 0.2	1.9 ± 0.6	0.22
6	4.4 ± 1.4	37.0 ± 6.1	0.12	0.6 ± 0.2	3.7 ± 0.8	0.16
9	6.4 ± 1.4	36.9 ± 4.3	0.18	1.0 ± 0.2	5.2 ± 0.6	0.19
24	3.8 ± 0.6	13.0 ± 1.8	0.29	1.9 ± 0.3	5.1 ± 0.8	0.38

### II.2.9. Eficacia clínica

#### II.2.9.1. Actividad antiinflamatoria

La principal acción terapéutica de los AINEs es su capacidad de disminuir la respuesta inflamatoria, como ya se ha comentado anteriormente, este efecto es debido al bloqueo de la síntesis de prostanoïdes (Vane 1973, Vane *et al.* 1998).

Al desencadenarse una lesión tisular los prostanoïdes, que en condiciones normales y a bajas concentraciones ejercen un papel beneficioso para el organismo, aumentan excesivamente su síntesis potenciando la respuesta inflamatoria: a) vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, cuyo resultado final es la aparición de edemas y tumefacciones y b) quimiotaxis de leucocitos y degranulación de mastocitos, fenómenos que potencian el efecto de otros mediadores de la inflamación tales como la histamina, bradiquinina y serotonina (Lees *et al.* 1991).

Al inhibirse la síntesis de los prostanoïdes causantes de la respuesta inflamatoria ésta se ve reducida por lo que la mayoría de procesos que desencadenan la inflamación se ven mejorados.

#### II.2.9.2. Actividad analgésica

El efecto analgésico de los AINE también es debido a la inhibición de prostanoïdes, disminuyendo la hipersensibilidad que se ha visto incrementada por efecto de la inflamación (Kallings 1993). Estudios realizados demuestran que en tejidos no inflamados estos fármacos no disminuyen la percepción al dolor (Kallings 1993; Tobin *et al.* 1986).

Las prostaglandinas amplifican los mecanismos periféricos de la percepción del dolor mediante la disminución del umbral sensitivo de los nociceptores (Jenkins 1987). Para ello se unen a los receptores terminales de los nervios sensoriales estimulando la descarga de impulsos nerviosos causando un aumento de dolor; asimismo, estas sustancias sensibilizan las terminaciones aferentes frente a los efectos de estímulos físicos y químicos que estimulan la síntesis de

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

otras sustancias como la histamina y la bradiquinina que también actúan sensibilizando los receptores del dolor (Kallings 1993).

De acuerdo con lo anteriormente descrito, la disminución de las prostaglandinas por inhibición de los AINEs disminuye la hipersensibilidad dolorosa asociada a la reacción inflamatoria. Si bien se han observado otros mecanismos a parte de la inhibición de la ciclo-oxigenasa que permiten aliviar dolores de origen central, estos mecanismos no han sido descritos para las pirazonas.

### II.2.9.3. Actividad antipirética

La mayoría de los AINEs poseen en mayor o menor medida actividad antipirética. Se conoce que esta actividad se debe a dos mecanismos: a) A nivel periférico, produciendo vasodilatación y aumento de flujo periférico cuyo resultado es un incremento de pérdidas calóricas, y b) A nivel central, inhibiendo el efecto de las prostaglandinas sobre el centro termorregulador hipotalámico (Serrano *et al.* 1993, Insel 1998).

La fiebre es una manifestación clínica que frecuentemente acompaña a los procesos inflamatorios, sobre todo de tipo infeccioso, originada por el desajuste de los sistemas termorreguladores orgánicos por efecto directo de las prostaglandinas PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>. El proceso de la fiebre se inicia por la liberación de unas sustancias llamadas citocinas, llamadas pirógenos endógenos, en respuesta a la presencia de determinados pirógenos exógenos (cuerpos extraños, agentes patógenos o determinados tipos de células cancerosas). Las citocinas (interleucinas: IL-1<sub>α</sub>, IL-1<sub>β</sub>, IL-6; interferones $\alpha$  y  $\beta$  ; TNF $\alpha$ .) penetran en el sistema nervioso central e inducen la síntesis de PGE<sub>1</sub> y PGE<sub>2</sub> a nivel del área pre-óptica del hipotálamo. Estos prostanoides desajustan las vías neuronales mediante las cuales el hipotálamo actúa a modo de termostato, fenómeno que conlleva un aumento de la temperatura corporal al quedar disminuidos los mecanismos naturales de termólisis y activados los de termogénesis (Gogny *et al.* 1992, Insel 1998).

Los AINEs inhiben la fiebre causada por agentes que estimulan la síntesis de citocinas y su actividad vendrá condicionada por su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica y poder realizar allí su acción farmacológica.

### II.2.9.4. Otras actividades

Otras de las principales acciones asociadas a los AINEs y que en algunos casos justifica su principal acción terapéutica, son el poseer una acción antitrombótica y una acción antiendotoxémica.

La acción antitrombótica de los AINEs resulta de la disminución de la síntesis plaquetaria de los endoperóxidos y tromboxanos (TXA<sub>2</sub>), los cuales actúan como potentes vasoconstrictores y proagregantes plaquetarios durante el fenómeno de la coagulación sanguínea (Kallings 1993, Insel 1998).

La acción antiendotoxémica se debe a la inhibición de la síntesis aumentada de prostanoïdes inducida por el efecto directo de las endotoxinas en aquellos procesos patológicos asociados con endotoxemia (Moore *et al.* 1986, Semrad *et al.* 1987).

### II.2.9.5. Aplicaciones terapéuticas de la Fenilbutazona en la especie equina

La especie equina y canina son las que utilizan con mayor asiduidad este fármaco, aprobado por la FDA en el 1973.

#### II.2.9.5.1. Dosis y pautas de tratamiento en la especie equina

La Fenilbutazona es el fármaco de referencia dentro de este grupo terapéutico y a lo largo de su amplio período de utilización la dosis recomendada ha ido variando a fin de conseguirse un máximo efecto terapéutico con un mínimo riesgo de efectos adversos.

Actualmente, la dosis y pauta habitual utilizada por la Fenilbutazona responde a una dosis diaria de 8.8 mg/kg repartida en dos tomas al día (4.4 mg/kg cada

## II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

---

12h) durante 2 días, como dosis de ataque y seguida de 4.4 mg/kg dividida en 2 tomas durante 4 días. Pudiéndose alargar el tratamiento, en caso de encontrarlo oportuno a 2.2 mg/kg/día hasta la desaparición de los síntomas (Lees *et al.* 1990, Merck 1998).

La pauta de tratamiento recomendada para la Suxibuzona es de 7.5 mg/kg dos veces al día durante 2 días (dosis ataque) y 3.75 mg/kg/12h (dosis de mantenimiento durante 3 a 6 días; si bien en un estudio realizado por Sabaté (1999), se demostró la eficacia de una dosis de 6.6 mg/kg p.v. b.i.d. durante 2 días seguido de 3.3 mg/kg p.v. b.i.d. durante 6 días.

### II.2.9.5.2. Usos terapéuticos en la especie equina

Dado que se ha demostrado que la Fenilbutazona es un potente AINE, se utiliza ampliamente en todos aquellos procesos patológicos que cursan con tumefacción e hipersensibilidad al dolor, entre los que destacan aquellos que afectan a los tejidos blandos y, directa o indirectamente, al aparato locomotor (Snow 1983, Higgins *et al.* 1983 y Tobin *et al.* 1986).

Uno de los principales usos es el tratamiento de las cojeras en el caballo, ya que disminuye la inflamación de los tejidos blandos (Blikslager 1999). También se utiliza en inflamaciones tisulares de origen traumático o quirúrgico (Johnston *et al.* 1997), en patologías crónicas de tipo degenerativas (Denoix *et al.* 1992), miopatías, bursitis, distensiones de ligamentos, tendinitis (Tobin *et al.* 1986) y en menor grado, pero también ha demostrado ser eficaz en las endotoxemias (Stick 1987).

Dado que la Suxibuzona se metaboliza dando Fenilbutazona, todas las indicaciones sobre el uso de Suxibuzona se corresponden a las de la Fenilbutazona. El único estudio publicado sobre la eficacia clínica de Suxibuzona es el de Sabaté (1999), donde se demostró su gran eficacia frente a las cojeras que cursaban como un proceso agudo o crónico.