



agrovetermarket
creativity in veterinary

Evaluación de la efectividad y tolerancia de una combinación a base de Fenilbutazona con Dexametasona (Cortifen 200.25®) * en la resolución de dolores articulares en caninos **

Enrique Laforé Antón ***

Resumen

El presente trabajo se realizó en 8 caninos de ambos sexos, los animales presentaban dolores articulares en algunos en los miembros anteriores y en los miembros posteriores. Se usó una combinación de Fenilbutazona (200 mg) con Dexametasona fosfato (0.25 mg) para reducir la inflamación y calmar el dolor en perros problemas articulares. Los resultados obtenidos fueron que una dosificación promedio de 1 mL/15 Kg de peso vivo animal por 5 días seguidos en los perros con problemas articulares y que manifestaban dolor al movimiento del miembro y a la palpación producto de una inflamación, se logró resolver la sintomatología luego de la aplicación del producto lográndose una recuperación satisfactoria al final de los 5 días de tratamiento. La frecuencia cardíaca y respiratoria, así como la temperatura no se vieron alteradas con la aplicación del producto. No se observaron reacciones adversas al producto.

Abstract

The present study was performed in 8 canines of both sexes, which showed evidence of joint pain in the limbs (upper and lower limbs). A combination of Phenylbutazone (200 mg) and Dexamethasone phosphate (0.25 mg) was used to reduce the inflammation and ease the pain in dogs with joint problems. The results obtained showed that an average dose of 1 mL/15 Kg b.w. during 5 days in dogs with joint problems and pain at movement and palpation of the limbs due to inflammation, resolved the symptoms with satisfactory recovery of the animals after the 5 days of treatment. The cardiac and respiratory frequency as well as the body temperature did not show any alteration with the treatment. No adverse reactions to the drug were observed.

1. INTRODUCCIÓN

Fenilbutazona.

El grupo de las pirazolonas, en el que se incluye la fenilbutazona, contiene en su estructura una cetona derivada del pirazol y, junto a los oxicams, se incluye dentro de los ácidos enólicos. Las pirazolonas son ácidos débiles, cuyo pKa oscila entre 3,5-6,5, propiedad que les confiere el protón disociable en el carbono 4 del anillo pentano. Su absorción, rápida y extensa, se ve favorecida

por el medio ácido del estómago, donde mayoritariamente se encuentran en forma no ionizada (Puyt y cols., 1992).

Aunque Fenilbutazona (Butazolidina) no altera la evolución de la enfermedad básica, ha demostrado ser eficaz para aliviar el dolor, reducir la tumefacción y sensibilidad de incrementar la movilidad en pacientes con trastornos reumáticos. En el mecanismo de acción de la fenilbutazona desempeña un papel importante la inhibición de la ciclooxigenasa

* Cortifen 200.25® es una solución inyectable sobre la base de Fenilbutazona 200 mg y Dexametasona 0.25 mg

** Estudio realizado del 01 al 27 de Marzo del 2006

*** M.V. Enrique Laforé Antón. Jefe de Ventas – Línea Pequeñas Especies – Agroveter Market S.A.



agrovetermarket
creativity in veterinary

(prostaglandina sintetasas). Este efecto sirve para limitar la producción de prostaglandinas (principalmente de las series E y F) que participan en el desarrollo de las reacciones inflamatorias, dolorosas y febriles. Bajo condiciones experimentales, la fenilbutazona inhibe también la función de los leucocitos (quimiotaxis, liberación y/o actividad de enzimas lisosómicas).

Tras la administración intramuscular la fenilbutazona es absorbida gradualmente pero en su mayor parte y las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 6 a 10 horas. La fenilbutazona forma el metabolito activo oxifenbutazona. Los metabolitos principales en la orina son los C-glucuronidos de fenilbutazona y de Y-hidroxifenilbutazona

La administración parenteral comprende las vías intramuscular e intravenosa (lenta). La naturaleza ácida del fármaco requiere su vehiculización en soluciones alcalinas para su solubilización. Tras administración intramuscular se produce precipitación del fármaco a causa de la disminución del pH en la zona de inyección y atrapamiento iónico por el tejido adyacente (Cummings & Nordby, 1966), lo que retarda la absorción y reduce la biodisponibilidad.

Al igual que otros AINE [p.e., ibuprofeno o naproxeno (Zech y cols., 1993)] la FBZ a las concentraciones terapéuticas se une extensamente (>98%) a las proteínas plasmáticas y tisulares principalmente a la albúmina. A concentraciones superiores decrece el porcentaje de unión. El porcentaje de unión es del 87% para la FBZ (Puyt y cols., 1992). Pese a que el plasma contiene diferentes proteínas, los fármacos ácidos, como es el caso de los AINE, y en concreto la FBZ, se unen principalmente a la fracción de la albúmina.

La aplicación de los AINE en el perro atiende a diferentes tipos de desórdenes, y en

este sentido, las pirazonas eran, probablemente, el grupo más extensamente empleado en la clínica de pequeños animales. La FBZ resultó el tratamiento de elección para desórdenes músculo-esqueléticos dolorosos o inflamatorios y junto a ésta, la mayor frecuencia de empleo correspondió a dipirona y flunixin-meglumine (Watson y cols., 1996). La FBZ se mostró como un fármaco efectivo en perros con osteoartritis. Así mismo, demostró su eficacia en el tratamiento de la sinovitis experimental aguda en esta especie.

La FBZ presenta un elevado porcentaje de unión a proteínas, en torno al 95% (Zech y cols., 1993). El porcentaje de unión en una solución de proteína con albúmina al 5% se sitúa, para el perro, en torno al 97%. Como se podía esperar de los elevados porcentajes de unión a proteínas, hallaron, tras administración i.v. de 30 mg/kg de FBZ en perros sanos y febriles, valores semejantes de Vss en ambos grupos: 0,178 y 0,253, respectivamente (l/kg) La fenilbutazona se distribuye en varios tejidos y fluidos corporales por ejemplo el líquido sinovial. La fenilbutazona se metaboliza extensivamente en el hígado menos del 1 % de la dosis se excreta inalterado con la orina. Inhibe el metabolismo de diversos fármacos, pero también puede actuar como inductor de enzimas hepáticas.

Dexametasona

La dexametasona fosfato es un glucocorticoide sintético utilizado como antiinflamatorio e inmunosupresor. La dexametasona no tiene prácticamente actividad mineralcorticoide. Es considerada el corticoide de elección para tratar el edema cerebral ya que es el que mejor penetra en el sistema nervioso central. La dexametasona posee las acciones y efectos de otros glucocorticoides básicos y es uno de los miembros más activos de su clase.

Como glucocorticoide, la dexametasona es unas 20 veces más potente

* Cortifen 200.25® es una solución inyectable sobre la base de Fenilbutazona 200 mg y Dexametasona 0.25 mg

** Estudio realizado del 01 al 27 de Marzo del 2006

*** M.V. Enrique Laforé Antón. Jefe de Ventas – Línea Pequeñas Especies – Agroveter Market S.A.



agrovetermarket
creativity in veterinary

que la hidrocortisona. A igualdad de peso, la dexametasona es aproximadamente equivalente a la betametasona, cuatro a seis veces más potente que la metilprednisolona y la triamcinolona, seis a ocho veces más potente que la prednisona y la prednisolona, 25 a 30 veces más potente que la hidrocortisona, y unas 35 veces más potente que la cortisona. Además es uno de los corticoides de acción más prolongada.

Los glucocorticoides libres cruzan fácilmente las membranas de las células y se unen a unos receptores citoplasmáticos específicos, induciendo una serie de respuestas que modifican la transcripción y, por tanto, la síntesis de proteínas. Estas respuestas son la inhibición de la infiltración leucocitaria en el lugar de la inflamación, la interferencia con los mediadores de la inflamación y la supresión de las respuestas inmunológicas. La acción antiinflamatoria de los glucocorticoides implica proteínas inhibitoras de la fosfolipasa A2, las llamadas lipocortinas. A su vez, las lipocortinas controlan la biosíntesis de una serie de potentes mediadores de la inflamación como son las prostaglandinas y los leucotrienos. Algunas de las respuestas de los glucocorticoides son la reducción del edema y una supresión general de la respuesta inmunológica.

Los corticoesteroides antiinflamatorios en general interrumpen los mecanismos de la inflamación a distintos niveles. Inhiben los efectos vasculares (vasodilatación, formación del edema, migración leucocitaria), así como el fenómeno de depósitos de fibrina y colágeno, proliferación de fibroblastos y de costras.

La acción antiinflamatoria de la dexametasona se debe a la estabilización de la membrana lisosomal e inhibición de la degranulación de los mastocitos, contribuyendo a mantener la microcirculación e integridad de la membrana celular. Inhibe la fosfolipasa y así la

liberación de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

Las máximas concentraciones plasmáticas se obtienen al cabo de 1-2 horas. La duración de la acción de la dexametasona inyectada depende del modo de la inyección (intravenosa, intramuscular o intraarticular) y de la irrigación del sitio inyectado. Después de una administración sobre la piel, el grado de absorción del producto depende de la integridad de la misma. Aumenta en las zonas lesionadas y es particularmente intensa en los lugares en los que el estrato córneo es más delgado.

En la circulación sistémica, la dexametasona se une débilmente a las proteínas plasmáticas, siendo activa la porción no fijada a las proteínas. El fármaco se distribuye rápidamente en los riñones, intestinos, hígado, piel y músculos. Los corticoides cruzan la barrera placentaria y se excretan en la leche materna. La dexametasona es metabolizada en el hígado originando productos inactivos que son eliminados en la orina. La semivida de eliminación es de 1.8 a 3.5 horas y la semivida biológica de 36 a 54 horas.

La aplicación parenteral de la dexametasona fosfato, al ser una sal sódica soluble que se absorbe rápidamente, ocasiona inmediatamente máximos niveles séricos en pocos minutos, para desaparecer en pocas horas. El 90 % de los corticoides viajan unidos a las proteínas como la albúmina y una glucoproteína. La metabolización ocurre mayormente en el hígado, eliminándose metabolitos por la orina. La vida media de la dexametasona fosfato es de 200 minutos aproximadamente.

El efecto farmacológico de la Dexametasona Fosfato es principalmente en procesos inflamatorios y en el metabolismo de

* Cortifen 200.25® es una solución inyectable sobre la base de Fenilbutazona 200 mg y Dexametasona 0.25 mg

** Estudio realizado del 01 al 27 de Marzo del 2006

*** M.V. Enrique Laforé Antón. Jefe de Ventas – Línea Pequeñas Especies – Agroveter Market S.A.



agrovetermarket
creativity in veterinary

carbohidratos, proteínas y grasas. El beneficio terapéutico obtenido por la Dexametasona Fosfato en procesos inflamatorios está mediado por incremento en el secuestro de monocitos y linfocitos por el bazo, ganglios linfáticos y médula ósea, con lo cual se reduce la inmunidad celular y la inflamación, disminuye además la migración de los polimorfonucleares hacia el sitio de la inflamación, inhibe la acción de las linfoquinas y del metabolismo del ácido araquidónico.

La Dexametasona Fosfato se absorbe rápidamente por tejido muscular, alcanzando concentraciones máximas plasmáticas en aproximadamente 1 hora, su vida media plasmática es de 3.6 horas, la biodisponibilidad es de 80%, se fija a proteínas plasmáticas en aproximadamente 70%; el 97% del principio activo se elimina por degradación a nivel hepático y el resto por orina.

2. OBJETIVO

Evaluar la eficacia de una suspensión a base de combinación a base de Fenilbutazona 200 mg. más Dexametasona 0,25 mg (Cortifen® 200.25), en la reducción del dolor y la inflamación en problemas articulares.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales:

Se trabajó con 8 perros mestizos, de diferentes sexos, de 6 a 8 años de edad, aparentemente sin enfermedades infecciosas, no caquéticos ni obesos, así mismo fueron descartadas hembras gestantes y en lactancia; los cuales padecían de dolores articulares.

Métodos:

Área de Estudio

El presente trabajo se realizó en la provincia de Lima departamento de Lima en diferentes distritos de la ciudad, la cual se encuentra a una altura de 500 m.s.n.m. y tiene una temperatura promedio de 27° C en verano y 16° C en invierno.

Formación de Grupos

Para la evaluación a todos los perros se les dosificó con una suspensión inyectable de Fenilbutazona 200 mg. más Dexametasona 0,25 mg (Cortifen® 200.25).

A todos los animales se les aplicó de 1 mL/15 Kg de peso animal equivalente a 200 mg de Fenilbutazona y 0.25 mg de Dexametasona/15 Kg de peso vivo vía intramuscular por 5 días seguidos. Luego de la aplicación se observó al animal durante 30 minutos, a las 24 horas durante los 5 días que duró el tratamiento.

A todos los animales se les tomaron los siguientes datos:

- **Frecuencia Cardíaca.**- Se determinó mediante la toma de pulsaciones por medio de un estetoscopio.
- **Frecuencia Respiratoria.**- Se midió a través de la observación en el llenado y vaciado de aire de los pulmones lo que ocasiona movimientos a nivel de la caja torácica.
- **Temperatura corporal.**- Se empleó para su medición un termómetro veterinario vía rectal. Se expresó en grados centígrados.
- Además se registraron los efectos adversos.

* Cortifen 200.25® es una solución inyectable sobre la base de Fenilbutazona 200 mg y Dexametasona 0.25 mg

** Estudio realizado del 01 al 27 de Marzo del 2006

*** M.V. Enrique Laforé Antón. Jefe de Ventas – Línea Pequeñas Especies – Agroveter Market S.A.



agrovetermarket
creativity in veterinary

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- **Frecuencia Cardíaca.**- Los valores promedios para el grupo fueron de 120 latidos/minuto al momento de la aplicación, no habiendo cambios luego de la aplicación
- **Frecuencia Respiratoria.**- Los valores promedios para el grupo fueron de 23 ciclos/minuto al momento de la aplicación, no habiendo cambios luego de la aplicación
- **Temperatura corporal.**- Los valores promedios al inicio de la anestesia fue de 38.5°C al momento de la aplicación, no habiendo cambios luego de la aplicación

Los perros que sufrían de dolores articulares tuvieron una mejoría apreciable luego del tercer día de tratamiento, observándose a los animales de mejor ánimo y sin presencia de dolor a la palpación. Al final del tratamiento se realizaron pruebas de estiramiento del miembro afectado observándose que el perro no manifestaba dolor durante la prueba.

No se observaron reacciones adversas al producto.

5. CONCLUSIONES

- La combinación de Fenilbutazona con Dexametasona fosfato (**Cortifen® 200.25**), administrada por vía intramuscular a la dosis de 1 mL/ 15 Kg de peso vivo animal permite una recuperación rápida en problemas que cursen con dolores causados por inflamaciones articulares.
- Con el tratamiento de 5 días con el producto se logró una recuperación de los animales con dolores articulares.

- Las variaciones en la frecuencia cardíaca, respiratoria y temperatura no se vieron afectados por la aplicación del producto
- Las dosis recomendadas y aplicadas en este trabajo no reportaron síntomas de intolerancia o toxicidad al producto.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. BOOTH N.; McDONALD L. 1989. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. Editorial Acribia S. A. Zaragoza. España.
2. CUMMINGS N.A. & NORDBY G.L. (1966) Measurement of synovial fluid pH in normal and arthritic knees. Arthritis. Rheum., 9:47-56.
3. FORNEY B. 2004. Dexamethasone for Veterinary Use. 405 Heron Drive Suite Swedesboro, NJ 08085-1749 1-800-331.
4. GRECO D. S.; BROWN S. A. 1993. Dexamethasone pharmacokinetics in clinically normal dogs during low- and high-dose dexamethasone suppression testing. Am J Vet Res. 1993 Apr;54(4):580-5.
5. PUYT J.D. y Col. (1992) Les antiinflammatoires en médecine vétérinaire. Présentation générale et pharmacocinétique. Recl. Méd. Vét., 168 (8/9): 577-590
6. SUMANO H. OCAMPO L. 2000. Manual de Farmacología Clínica para Pequeñas Especies. Ediciones Cuellar. Mexico. 74-76.

* Cortifen 200.25® es una solución inyectable sobre la base de Fenilbutazona 200 mg y Dexametasona 0.25 mg

** Estudio realizado del 01 al 27 de Marzo del 2006

*** M.V. Enrique Laforé Antón. Jefe de Ventas – Línea Pequeñas Especies – Agroveter Market S.A.



agrovetermarket^{S.A.}
creativity in veterinary

7. Vademecun. Fármacos de la A a la Z.
<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/toc06.htm>.
8. WATSON A.D.J.; WILSON J.T. y Col. (1980). Phenykbutazone-induced blood dyscrasias suspected in three dogs. The Veterinary Record, 107:239-241.
9. ZECH R. y Col (1993). Plasma and tissuekinetics of phenylbutazone and naproxen in dogs. Arch. Int. Pharmacodyn. 325:113-128.

* Cortifen 200.25[®] es una solución inyectable sobre la base de Fenilbutazona 200 mg y Dexametasona 0.25 mg

** Estudio realizado del 01 al 27 de Marzo del 2006

*** M.V. Enrique Laforé Antón. Jefe de Ventas – Línea Pequeñas Especies – Agroveter Market S.A.