

141

207



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

DETERMINACION DE LA FARMACOCINETICA DE LA FENILBUTAZONA EN CABALLOS MAYORES DE DIEZ AÑOS DE EDAD

T E S I S

Que para obtener el Título de Médico Veterinario Zootecnista  
p r e s e n t a

JORGE ARNOLDO KRAFFT VERA



Asesores: M.V.Z. Héctor Sumano López  
Dr. Salvador Uribe Carvajal

México, D. F.

1991

**FALLA DE ORIGEN**



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

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

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

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

## CONTENIDO.

I.	RESUMEN.....	1
II.	TITULO	2
III.	INTRODUCCION.....	2
IV.	HIPOTESIS.....	6
V.	OBJETIVOS.....	6
VI.	MATERIALES Y METODOS.....	7
	1. Animales de experimentación.....	7
	2. Protocolo de administración.....	7
	3. Curva de concentración.....	8
	4. Cuantificación serológica de la fenilbutazona.....	9
	5. Análisis de la cinética de la distribución y eliminación de la fenilbutazona.....	10
VII.	RESULTADOS.....	12
VIII.	DISCUSION.....	16
IX.	LITERATURA CITADA.....	22
X.	CUADROS Y FIGURAS.....	32

**RESUMEN.**

KRAFFT VERA JORGE ARNOLDO. "Determinación de la farmacocinética de la fenilbutazona en caballos mayores de diez años de edad". Bajo la asesoría del MVZ. Hector Sumano López y el Dr. Salvador Uribe Carvajal.

Se realizaron curvas de distribución eliminación de fenilbutazona en cuatro caballos mediante la administración intravenosa espaciadas por 24 horas. Donde se obtuvieron cinéticas de eliminación de orden cero y de primer orden siendo ésta compatible con un modelo de distribución de dos compartimientos. Las curvas de cinética indicaron una eliminación más lenta en las dosis posteriores a la primera, este retraso fue mas marcado en los animales de mayor edad. Se propone que este patrón de administración se tome en cuenta, es eficiente y minimiza la acumulación que puede ser tóxica en los niveles plasmáticos más allá del rango terapéutico.

"DETERMINACION DE LA FARMACOCINETICA DE LA FENILBUTAZONA EN  
CABALLOS MAYORES DE DIEZ AÑOS DE EDAD."

INTRODUCCION.

A pesar de que existen muchos antiinflamatorios esteroidales, el dimetil sulfóxido y la flunixinina sal meglumina, son los antiinflamatorios más usados en equinos. La fenilbutazona, un derivado de la pirazolona, sigue siendo también una de las primeras opciones para el tratamiento de las inflamaciones articulares, problemas osteoartríticos y musculares en caballos (1, 2, 15, 20, 25, 55, 57).

En un principio, la fenilbutazona se utilizó como un agente de la fórmula solubilizadora de la aminopirina (18). Posteriormente, se le empleó para el tratamiento de la gota en el hombre (23, 25), así como para el alivio de la artritis y condiciones similares (24, 57).

Para los caballos, este fármaco entra dentro de la 3ª categoría en las pruebas de antidoping, después de estimulantes y depresores (8, 9, 12, 44, 45, 57, 61, 62).

Se considera que la potencia antiinflamatoria de la fenilbutazona es muy parecida a la de los salicilatos y ligeramente inferior a la de los corticosteroides (24, 30, 31, 33, 38, 39, 43, 56, 57). Sus efectos analgésicos y antipiréticos son menores que los observados en los salicilatos. Sin embargo, es más

antipirética que otras pirazonas y menos analgésica que el precursor de este grupo, la aminopirina (25, 29). Estas propiedades se deben básicamente al bloqueo de las síntesis de prostaglandinas, por inhibición de la enzima ciclooxigenasa (10, 33, 63). Además, la fenilbutazona promueve la absorción tubular de ácido úrico (13, 15, 18, 38, 47). Por su capacidad de retener sodio y cloro sin alterar el potasio, la fenilbutazona tiende a mantener la volemia, lo que resulta útil cuando se realizan grandes esfuerzos como los realizados por los caballos de carreras (17, 31, 45, 46, 62). Se sabe que la administración de fenilbutazona a un paciente en tratamiento con warfarina aumenta la actividad anticoagulante (23).

La excreción y por lo tanto la vida media varían también entre las diferentes razas e incluso entre cada caballo, siendo más lenta en caballos de salto y más rápida en caballos confinados a pastoreo (5, 29, 33, 37, 55, 56, 61), más aún, se ha visto que a mayor edad hay un incremento en la susceptibilidad para los efectos tóxicos dada su acumulación (34, 57).

El rango de dosificación es muy amplio (cuadro 1). Puede presentarse toxicidad por acumulación dada su cinética de orden cero (28, 33, 51, 56, 57), por esto, se ha sugerido que no se administre por más de ocho días. La tasa de acumulación debe depender de la dosis. Las dosis más baja y más alta que se hayan utilizado en caballos es 2.2 mg/kg y 15 mg/kg (56).

La fenilbutazona tiene varios efectos colaterales (Cuadro 2). De estos efectos el más importante para la clínica equina es la

formación de úlceras gástricas (10, 15, 17, 28, 33, 49, 57).

En humanos, la fenilbutazona también se considera un fármaco de cinética de orden cero (56) con niveles pico a las 6 ó 10 horas de su administración intramuscular (2, 3, 15, 20, 32, 60). No obstante, en la clínica caballar se prefiere la administración endovenosa para evitar su severo efecto irritante. La fenilbutazona se une más de un 90% a las proteínas plasmáticas (2, 5, 14, 56) y su vida media fluctúa entre 3.5 y 7 horas, persistiendo en el plasma por más de 24 horas (4, 19, 29, 38, 56, 57). Se biotransforma en oxifenbutazona, hidroxifenilbutazona e hidroxioxifenbutazona, tres metabolitos activos que en el caballo también presentan cinética de orden cero (3, 19, 27, 56, 57).

La tasa de acumulación de los medicamentos de cinética de orden cero se analiza midiendo los ángulos de distribución-eliminación y éstos pueden variar de manera proporcional a la dosis (56); por ésto se consideró de interés clínico-práctico desarrollar un modelo cinético para predecir el número de dosificaciones necesarias para no sobrepasar los niveles terapéuticos (concentración plasmática) que fluctúan entre 5 y 20  $\mu\text{g/ml}$  (16, 22, 57), utilizando el nivel más alto y más bajo de la dosificación de la fenilbutazona; esto es 15  $\text{mg/Kg}$  y 2.2  $\text{mg/Kg}$ .

Es importante considerar que en las farmacologías clásicas (14, 15, 18, 20, 23, 24, 25, 31, 32, 39, 43, 54, 56, 60) no se ha identificado éste parámetro y que sin embargo, se reconocen los efectos tóxicos, que se manifiestan por diversos signos como anemia, debilidad, depresión, ulceraciones intestinales, shock,

etc. (cuadro 1 y referencias 11, 12, 28, 33, 34, 49, 51, 57).

La fenilbutazona tiende a acumularse, es posible que la curva de distribución-eliminación alcance niveles cada vez más altos al término de los intervalos de dosificación, prolongándose la eliminación por varias horas en comparación al día anterior; la diferencia de velocidad de acumulación en caballos mayores a los diez años de edad es el objetivo de éste trabajo.

Se ha mencionado en varios estudios (33, 57) que la cinética de la fenilbutazona puede cambiar con la edad. En los caballos más viejos la eliminación es más lenta. Esto hace pensar que si se aplican dosis superiores a los 8.8 mg/kg (7, 40) a caballos viejos, se presentarán cambios patológicos característicos como alteraciones hematológicas (7, 36, 40), ulceraciones gastrointestinales (7, 26, 40, 58), necrosis del colon (36, 40), necrosis de las crestas renales (26, 40, 48) y vasculitis (40).

Aún faltan muchos datos para completar los estudios cinéticos de la fenilbutazona y sus metabolitos (21). Tobin et al. (57) propone que deben hacerse estudios para determinar si la edad modifica la cinética de la fenilbutazona, llevando al aumento de los efectos tóxicos.

Se ha sugerido que la cinética de la fenilbutazona se modifica dependiendo de la hora del día en que se aplique (22, 55), o del individuo en tratamiento (22, 50, 55). E incluso se han detectado diferencias en un mismo sujeto (45).



### HIPOTESIS.

La tangente del ángulo de distribución-eliminación ( $\beta$ ) disminuye proporcionalmente con tres administraciones de fenilbutazona por vía intravenosa a intervalos de 24 horas, provocando una acumulación exponencial del fármaco en el suero.

### OBJETIVOS.

- 1) Determinar el ángulo de la tangente de la fase de distribución-eliminación en cada una de las tres administraciones y para dos niveles de dosis (2.2 y 15 mg/kg).
- 2) Determinar si existe un decremento constante de la tangente del ángulo de la fase de distribución-eliminación.
- 3) Calcular los parámetros básicos de la cinética de la fenilbutazona por vía endovenosa.
- 4) Determinar el orden de acumulación-eliminación de la fenilbutazona.

## MATERIALES Y METODOS.

### Animales de experimentación:

Se utilizaron cuatro caballos de entre diez y catorce años de edad, de nombre Pampero, As de Oros, Melífero y Andariega respectivamente y cuyas reseñas se presentan a continuación:

-Pampero: Caballo macho castrado. Raza pura sangre inglés. Edad 14 años. Color colorado retinto. Peso 450 kg

-As de Oros: Caballo macho castrado. Raza cuarto de milla. Edad 12 años. Color bayo palomino. Peso 437 kg

-Melífero: Caballo macho castrado. Raza pura sangre inglés. Edad 10 años. Color colorado sangre linda. 452 kg

-Andariega: Yegua. Raza cuarto de milla. Edad 13 años. Color alazán tostado. Peso 428 kg

### Protocolo de administración:

Se sujetó al caballo por medio de un almartigón unido al roncal, en la zona del canal cervical se hizo asepsia con alcohol al 70 % para poder abordar la vena yugular. Se administró por esta vía el fármaco a la dosis baja de 2.2 mg/kg (por ejemplo un total 990 mg, 4.95 ml del producto comercial para el caballo Pampero) o a la dosis alta de 15 mg/kg (por ejemplo un total 6780 mg, 33.90 ml del producto comercial para el caballo Melífero) durante tres días, con intervalo de dosificación de 24 horas. Para la toma de

las muestras sanguíneas se utilizaron agujas calibre 21 y tubos al vacío del tipo vacutainer, tapa roja; a los 10, 20, 40, 60 minutos y 2, 4, 8, 16 y 24 horas después de la administración de la fenilbutazona. Los tubos fueron refrigerados hasta que se extrajo el suero mediante centrifugación a 1500 rpm/5 minutos. Se almacenó éste a  $-70^{\circ}$  C. hasta que se utilizó para la determinación del nivel de fenilbutazona.

#### Curva de concentración:

Para poder determinar el nivel de fenilbutazona en el suero de cada caballo, se desarrolló una curva de concentración de fenilbutazona en suero contra densidad óptica a 265 nm.

De la concentración original del producto comercial que tiene fenilbutazona 200 mg/ml (Butafenil<sup>®</sup>, laboratorios Tornel), se diluyó 1 ml en 99 ml de solución salina fisiológica (1:100) para obtener 2 mg/ml. De esta dilución se tomaron 4 ml para diluirlos en 96 ml de solución salina fisiológica (4:100) obteniéndose una solución de 80  $\mu$ g/ml. Se tomó de esta última 640  $\mu$ l y se aforó a 1 ml, es decir 360  $\mu$ l, obteniendo así el valor de 51.2  $\mu$ g/ml. Posteriormente se hicieron diluciones dobles seriadas en tubos que contenían 1 ml de suero "blanco" de caballo, transfiriendo a cada tubo 1 ml. (1:1). El suero "blanco" de caballo, era el suero que no contenía fenilbutazona. Este suero se obtuvo de uno de los caballos antes de la administración del fármaco.

Los tubos de la curva de concentración se trataron con el método de Burns et al (6), (ver siguiente párrafo) y se leyeron en

un espectrofotómetro Zeiss. Esta curva de concentración abarcó el rango de 0.4 a 25.6  $\mu\text{g}$  (cuadro 3 y figura 1).

Quantificación serológica de la fenilbutazona:

Se utilizó el método descrito por Burns et al. (6) modificando únicamente la cantidad de cada reactivo y el tiempo del experimento.

Se colocó un mililitro de suero en un tubo de ensaye con tapa, se le agregaron 166  $\mu\text{l}$  de una solución de 3N de HCl y 6.666 ml de heptano. Posteriormente se agitó en vortex por 55 segundos y se centrifugó a 1500 rpm/5 min. Se transfirieron 5 ml de la fase de heptano a otro tubo con tapa que contenía 3 ml de NaOH al 3N. Nuevamente se agitó por 40 segundos en vortex, siguiendo con una segunda centrifugación a 1500 rpm/5 min.

El sobrenadante se tranfirió a otro tubo por aspiración con una pipeta pasteur de punta fina. Después se virtió individualmente cada muestra en una cubeta de cuarzo de tres ml. y se determinó su densidad óptica en un espectrofotómetro de luz ultravioleta a la frecuencia de onda 265 nm.

Análisis de la cinética de distribución y eliminación de la fenilbutazona:

La concentración de la fenilbutazona en plasma se utilizó para calcular los valores de distribución y distribución-eliminación necesarios para los cálculos cinéticos que incluyen:

- $C_0$  = Concentración al tiempo cero extrapolado.
- $V_c$  = Volumen de distribución del compartimiento central.

Se obtiene con la fórmula:

$$V_c = \frac{\text{Dosis total I.V.}}{C_0}$$

- $V_d \text{ área}$  = Volumen de distribución en el área.

Se obtiene con la siguiente fórmula:

$$V_d \text{ área} = \frac{\text{Log } C_0}{(\text{Log } A/\alpha + \text{Log } B/\beta)} \beta$$

- $Cl \ t$  = Depuración; fórmula:  $V_d \text{ área} \times \beta$
- $\alpha$  y  $\beta$  = Constante de declinación inicial y terminal en las concentraciones séricas.

Los valores de los ángulos  $\alpha$  y  $\beta$  se obtienen con la fórmula:

$$\frac{\text{Log del cateto opuesto}}{\text{Cateto adyacente}}$$

- $T_{1/2}$  = Vida media de distribución y distribución-eliminación posterior a la administración, se obtiene en forma gráfica.

- $K_{12}$  y  $K_{21}$  = Constantes de paso de un compartimiento a otro, fórmulas:  $K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{el}$ .

$$K_{21} = \frac{(\text{Log } A \times \beta) + (\text{Log } B \times \alpha)}{\text{Log } B + \text{Log } A}$$

- $K_{el}$  = Constantes de eliminación central.

Fórmula:

$$\frac{\alpha \times \beta}{K_{21}}$$

- A y B = Intersección a tiempo cero con el eje de las fases de distribución y eliminación respectivamente.
- Gráficas: Las curvas fueron establecidas y graficadas conforme al programa de computación "Harvard Graphics".

## RESULTADOS.

Se usó el método de Burns et al. (6) para medir la concentración sérica de fenilbutazona. Como se puede observar en la figura 1 se obtuvo un aumento lineal en la densidad óptica de la muestra con respecto a su concentración de fenilbutazona.

En total se llevaron a cabo 108 determinaciones de cinética de depuración de fenilbutazona en los cuatro caballos. Se establecieron cuatro curvas de distribución-eliminación, siendo de estas dos de dosis baja (2.2 mg/kg) y dos de dosis alta (15 mg/kg).

Las gráficas se ajustaron en todos los casos a un modelo de dos compartimientos que se ejemplifica en la figura 2. Donde se muestra la administración del fármaco al compartimiento central que es en este caso el plasma. Del compartimiento central, el fármaco se distribuyó a varios órganos como son el riñón, el hígado, el bazo y otros. En nuestro modelo estos órganos constituyen el compartimiento periférico.

Con este modelo se obtuvieron las gráficas que se presentan en las figuras 3, 4, 5 y 6. Los datos numéricos correspondientes se presentan en los cuadros 4, 5, 6 y 7.

En la figura 3 y cuadro 4 se presentan las curvas de distribución y eliminación del caballo Pampero que fue uno de los que recibieron la dosis baja de fenilbutazona. Aquí se observa una tendencia a disminuir la velocidad de eliminación del fármaco después de la segunda dosis. La eliminación fue aún más lenta

después de la tercera dosis.

El otro caballo que recibió la dosis baja de fenilbutazona fue As de Oros (cuadro 5, figura 4). As de Oros mostró curvas de eliminación diferentes a las de Pampero pues la eliminación de la segunda y tercera dosis ocurrieron con cinética semejante a la primera dosis.

La dosis alta de fenilbutazona se administró a otros dos caballos. En el caso del caballo Melífero (cuadro 6, figura 5), las curvas de eliminación aumentaron en cada administración, reduciéndose así el ángulo de dichas curvas y prolongando la vida media.

El segundo animal al que se le administró la dosis alta fue la yegua Andariega la cual también mostró elongación de las curvas de eliminación dependiendo del número de la administración. La diferencia con respecto al caballo Melífero es que la elongación de los tiempos de eliminación no fue tan prolongada. (Cuadro 7, figura 6).

Se analizaron las curvas de eliminación de cada espécimen (figuras 2 a 5) para determinar los valores del ángulo  $\alpha$  de distribución y el ángulo  $\beta$  de distribución-eliminación para cada caso (cuadro 8 y figura 7). Se observó que en el ángulo  $\alpha$  del caballo Pampero disminuyó progresivamente. Por el contrario, en el caballo As de Oros incrementó el valor de  $\alpha$  en el segundo día, para descender en el tercer día al valor original de 0.094. Los ángulos  $\alpha$  en los caballos a los que se les administró la dosis alta, mostraron un incremento al segundo día con tendencia a mantenerse



en el tercero para el caballo Melífero, mientras que, la yegua Andariega, mostró un descenso para el segundo día con nuevo aumento en el tercer día, cercano al valor de la primera administración.

Los ángulos  $\beta$  de los caballos tratados con la dosis baja (cuadro 8, figura 7) mostraron variaciones similares a las observadas en los ángulos  $\alpha$ . Pampero mostró disminución del ángulo  $\beta$  con la segunda administración y aún más disminución con la tercera administración. As de Oros mostró aumento del ángulo  $\beta$  en la segunda administración y disminución para la tercera inyección. Cuando se administraron las dosis altas, los dos caballos mostraron reducción de los valores de  $\beta$  en la segunda y la tercera administración (cuadro 8, figura 7).

Los promedios de las vidas medias ( $T_{\frac{1}{2}}$ ) para cada uno de los animales (cuadros 9 y 10 y figura 8 para dosis baja y cuadros 11 y 12 y figura 9 para dosis alta), mostraron los siguientes datos: En el caballo Pampero incrementó las  $T_{\frac{1}{2}}$  de distribución y de distribución-eliminación. En As de Oros descendió para el segundo día pero incrementó al tercero. Con la dosis alta, en el caballo Melífero,  $T_{\frac{1}{2}}$  descendió con la segunda dosis y aumentó con la tercera administración tanto en la  $T_{\frac{1}{2}}$  de distribución y como en la distribución-eliminación. La yegua Andariega mostró un ligero incremento de  $T_{\frac{1}{2}}$  de distribución en el segundo día que, disminuyó en el tercer día. En cambio la  $T_{\frac{1}{2}}$  de distribución-eliminación para Andariega aumentó con ambas dosis. (figura 9)

Los valores de A, B y  $C_0$  (cuadro 13) corresponden a puntos bajo las gráficas de cada caballo y de cada día. Los valores

variaron significativamente para distribución (A), para la eliminación (B) y para el valor extrapolado al tiempo cero (C<sub>0</sub>) dependiendo de que la dosis fuese baja o alta.

Los valores cinéticos de las curvas de distribución y distribución-eliminación de fenilbutazona para cada animal, se agruparon en las tablas de los cuadros 14, 15, 16 y 17. Estos cuadros pretenden facilitar la evaluación de la cinética de la fenilbutazona en cada caballo.

## DISCUSION.

Se trató de definir si la cinética de distribución y de eliminación de la fenilbutazona en caballos seguía un patrón homogéneo de orden cero o de primer orden; esto es, si la vida media se modifica al aumentar la dosis o permanece igual. En humanos, con otras pirazolonas (24) se presenta una bien definida cinética de orden cero. En los caballos la cinética de la fenilbutazona no parece depender de la dosis dentro de los rangos terapéuticos (53). En contraste, Piperno *et al.* (47) encontraron que con 4.4 mg/kg se obtenía un nivel máximo de 18  $\mu\text{g/ml}$ , con 8.8 mg/kg se obtenía un nivel máximo de 25  $\mu\text{g/ml}$  y con 17.6 mg/kg se obtenía un nivel de 63  $\mu\text{g/ml}$ . En las diferentes dosis se modificó significativamente el ángulo  $\beta$  de distribución-eliminación, lo que es característico de cinética de orden cero. Ellos mismos observaron que la administración repetida de la fenilbutazona por tres días no modificó los ángulos  $\beta$  significativamente. Lees y Higgins (33), reportaron que la fenilbutazona tiene una cinética de orden cero pues su eliminación es dependiente de la dosis, con vidas medias que fluctúan entre 3 y 8 horas.

Se consideró de gran importancia definir la cinética de la fenilbutazona en caballos de edad avanzada. Un fármaco de cinética de orden cero tiende a acumularse, por lo que los niveles tóxicos debidos a la administración de dosis repetidas puede presentarse fácilmente en estos animales. La fenilbutazona podía tener efectos tóxicos al administrarse en dosis superiores a las terapéuticas, de

4.4 mg/kg/día (28), 10 mg/kg (59) o bien de 8.8 mg/kg (7, 40).

Los signos clínicos de toxicidad por fenilbutazona en sangre incluyen anorexia, depresión, convulsiones y otros detallados en el cuadro 2. Es curioso pues encontrar que los estudios realizados en otras ocasiones (33, 53) no son congruentes acerca de si la fenilbutazona tiene una cinética de primer orden o de orden cero. Esta observación tiene mayor relevancia cuando se considera que no existen variaciones cinéticas dentro del rango terapéutico (47) sin embargo, dicho rango varía desde 2.2 mg/kg hasta 15 mg/kg (15, 62). Varios autores (7, 21, 42) consideran que el límite terapéutico es 8.8 mg/kg.

En contraste con lo sugerido por Soma (53), Lees y Higgins (33) concluyen que existe una acumulación evidente de la fenilbutazona con dosis elevadas y que por lo tanto existe una toxicidad potencial a medida que se incrementan las dosis. Se explicó esta diferencia indicando que la fenilbutazona se biotransforma en oxifenbutazona y en metabolitos hidroxilados. Por ello se propuso que la determinación de las cinéticas de todos los metabolitos podría aclarar si la fenilbutazona es o no un fármaco de cinética de orden cero, Lees y Higgins (33) encontraron un aumento en la vida media de la fenilbutazona cuando los animales eran previamente tratados con el metabolito de este antiinflamatorio, la oxifenbutazona. Dado que se encuentra inhibido el metabolismo hepático por la presencia de la oxifenbutazona, la fenilbutazona tiende a permanecer más tiempo en el organismo.

En este estudio se encontró que el comportamiento de la fenilbutazona no siguió los patrones descritos en la literatura. Por ejemplo, en el caballo Pampero que recibió dosis bajas de este fármaco se presentó una disminución progresiva del ángulo  $\beta$  de distribución-eliminación, con lo que se aumentó notablemente la vida media de los días 1, 2 y 3 (figura 8 cuadro 9), ninguna de estas 3 vidas medias están registradas en la literatura. Es posible que la diferencia se deba a la edad del animal utilizado. En el caballo As de Oros, en el que también se administró dosis baja, se presentó un efecto contrario, es decir, el ángulo  $\beta$  aumentó con lo que las vidas medias disminuyeron con las administraciones subsecuentes (figura 8 cuadro 10). La diferencia de edades entre estos dos caballos fue de dos años siendo el segundo más joven. Esto estaría de acuerdo con Lees y Higgins (33) y Tobin *et al.* (57), en cuanto a que parece existir una influencia de la edad para manejar metabólicamente a la fenilbutazona. La diferencia entre las cinéticas de eliminación de la fenilbutazona en ambos animales fue en extremo marcada dado que en el caballo Pampero (el más viejo) se presentó un efecto acumulativo mientras que en el caballo As de Oros, la fenilbutazona se comportó con una cinética más parecida al primer orden.

En el caso de las dosis altas los ángulos  $\beta$  presentaron una tendencia a reducirse en ambos animales dando lugar a vidas medias cada vez mayores (figura 9 y cuadros 11 y 12). En estos dos caballos también existió una diferencia de edad de tres años. No se detectó cambio de cinética de orden cero a primer orden,

probablemente debido a que las elevadas concentraciones de fenilbutazona saturaron los sistemas enzimáticos hepáticos de biotransformación (24, 56).

El comportamiento de estos cuatro animales vistos de manera independiente demuestra que no existe una homogeneidad de la respuesta cinética de los caballos viejos a la fenilbutazona. Las vidas medias de distribución-eliminación fluctuaron desde 11 horas hasta 32 horas esto es casi tres veces superior al valor más pequeño y cuatro veces mayor que el valor máximo reportado en la literatura (37, 47, 57). Estos resultados no concuerdan con las vidas medias propuestas para los caballos de alrededor de 4.5 horas (57); pero sí coinciden con los hallazgos de que la cinética de la fenilbutazona varía con el individuo y con la dosis (22, 50, 55).

Estas diferencias hacen necesaria una consideración particular sobre la confiabilidad de la metodología utilizada en el trabajo (4). Los métodos descritos en otros trabajos (21, 27, 37) como el de cromatografía de alta resolución (HPLC), desarrollado en la última década no se consideraron de interés dado que el método descrito por Burns *et al* (6) es adecuado para valorar los ángulos  $\alpha$  y  $\beta$ . Esta metodología posee fidelidad razonable entre los rangos utilizados en esta investigación (25.6  $\mu\text{g/ml}$  a 0.4  $\mu\text{g/ml}$ ) (57) y ha sido utilizada por diversos autores (6, 47). Las curvas de concentración realizadas arrojaron una notable reproducibilidad que permite considerar a los resultados obtenidos como cuantitativamente confiables y homogéneos. Más aún la

distribución de los puntos de recuperación y experimentación de las curvas en las figuras 3, 4, 5 y 6 indican que existe una notable homogeneidad en los resultados.

En este estudio se encontró para los animales dosificados con 2.2 mg/kg (dosis baja) que existían concentraciones plasmáticas teóricas extrapoladas al eje de las "Y" (Co) alrededor de los 20 µg/ml mientras que, al aplicar dosis de 15 mg/kg se dispararon las concentraciones en un 600%, logrando datos por arriba del 120 µg/ml lo que coincide con Piperno *et al.* (47) y Lehmann *et al.* (35). Es importante señalar que aunque estos resultados concuerdan con los autores mencionados, no se explica en este diseño el porqué se consideran los límites de dosificación terapéuticos o máximos tolerables como de 8.8 mg/kg (40, 41). Aquí, al usar casi el doble de la dosis por tres días seguidos, no se detectaron signos iniciales de toxicidad aguda como anorexia, depresión o shock hipovolémico (57). Los niveles del valor extrapolado al tiempo cero (Co) fueron de 100 a 170 µg/ml de fenilbutazona, esto es, de 2 a 3 veces más que lo obtenido por Maitho *et al.* (37) para los ponies de Welsh Mountain con dosis de 4.4 mg/kg. Por otro lado, los niveles que obtuvimos en este estudio han sido descritos como terapéuticos en el hombre (57).

El diseño de dosificación seguido dió lugar a curvas de concentración plasmática que sugieren que el medicamento se comporta dentro del organismo con una cinética de dos compartimientos abiertos (ver figura 2). Los valores farmacocinéticos pueden ser comparados de manera global con lo

obtenido por otros autores, excepto en lo referente a la vida media y fase de eliminación que en los caballos sometidos a dosis bajas fue de 14 a 32 horas en Pampero y 11 a 16 horas en As de Oros y en los sometidos a dosis altas fue de casi 10 horas hasta más de 18. Esto es, los estudios realizados en este ensayo demuestra que la vida media de la fenilbutazona varía con administraciones subsecuentes en caballos viejos (más de 10 años). Estos caballos tienen, como lo sugirió Lees y Higgins (33) una dificultad evidente para eliminar el fármaco. Así pues, con base en los resultados obtenidos se puede sugerir que la fenilbutazona debe utilizarse en caballos con intervalos largos entre cada administración, para evitar reacciones de toxicidad por sobredosis; dado que, el rango de los niveles terapéuticos oscila entre 5 y 20  $\mu\text{g/ml}$  (57). Se puede sugerir inicialmente que la dosis baja de fenilbutazona se administre cada 12 horas para alcanzar niveles terapéuticos dentro del rango. Para el caso de las dosis elevadas, las administraciones deberán realizarse cada 36 horas para los niveles terapéuticos máximos y cada 48 horas para los niveles mínimos. Se sugiere una frecuencia de administración de 12 horas para las dosificaciones bajas y una de 24 horas para la dosificación elevada.



## LITERATURA CITADA.

1. Adams, H. and Lorraine, J.: Veterinary treatments and medications for horsemen. 3rd ed. Equine Research Publications. NY, USA, 1977.
2. Alexander, F.: An introduction to veterinary farmacology. 3rd ed. Churchill Livingstone. NY, USA, 1976.
3. Barragry, T.B.: Phenylbutazone in equine practice - A review. Ir. Vet. Journal., 27: 7-11 (1973).
4. Bogan, J.A.: The determination of phenylbutazone in horse plasma. Vet. Rec., 90: 199 (1972).
5. Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary aplied pharmacology and therapeutics. 4th ed. Bailliere, Trindal and Cassell. London, UK. 1982.
6. Burns, J.J., Rose, R.K., Chenkin, T., Goldman, A. Schulert, A. and Brodie, B.B.: The physiological disposition of phenylbutazone (Butazolodin) in a man and a method for its estimation in biological material. J. Pharm. and Exptl. Therapy. 109: 346-357. (1953).

7. Collins, L.G., Tyler, D.E.: Experimentally induced phenylbutazone toxicosis in ponies: Description of the syndrome and its prevention with syntetic prostaglandin E2. Am. J. Vet. Res. 46: 1605-1615. (1985).
8. Courtot, D. and Jaussaud, P.: Pharmacokinetics of phenylbutazone in relation to the control of doping in the race horse. Recuel de Medicine Veterinaire. 157: 785-790. (1981).
9. Cradock, G.J.: Butazolidin in competing horses. Vet. Rec. 102: 21. (1978).
10. Devlin, T.M.: Text book of biochemistry with clinical correlations. 2nd ed. Wiley Medical Publication. NY, USA. 1986.
11. Dunavant, M.L. and Murry, E.S.: Clinical evidence of phenylbutazone induced hypoplastic anemia. Am. Ass. of Eq. Pract. 1: 383-385. (1977).
12. Dunn, P.S.: A clinicians view on the use and misuse of phenylbutazone in the horse. Eq. Vet. J. 4: 63-65. (1972).
13. Finnochio, E.J., Ozog, F.J., Oehme, F.W., Johnson, J.H. and Osbaldiston, G.W.: Detection of phenylbutazone and oxyphenbutazone in the urine of thoroughbreds. J. Am. Vet. Med. Ass. 156: 454-456. (1970).

14. Frimmer, M.: Farmacología y toxicología veterinaria. Ed. Acribia. Zaragoza, España. 1973.
15. Fuentes, V. y Sumano, H.: Farmacología veterinaria. Impresores Tampico. México. 1982.
16. Gabel, A.A., Tobin, T., Ray, R.S. and Maylin, G.A.: Phenylbutazone in horse: A Review. J. Eq. Med. S. 1: 221-225. (1977).
17. Gabriel, K.L. and Martin, J.E.: Phenylbutazone: Short-term versus long-term administration to thoroughbred and standardbreds. J. Am. Vet. Med. Ass. 140(4): 337-341. (1962).
18. Gaddum, J.: Gaddum's pharmacology. 7th ed. Oxford University Press. London, UK. 1972.
19. Gandal, C.P., Dayton, P.G., Winer, M. and Perel, J.M.: Studies with phenylbutazone, oxyphenbutazone and paradichlorophenylbutazone in horses. Cornell Vet. 59: 577-580. (1969).
20. Gerald, M.: Pharmacology. An introduction to drugs. 6th ed. Prentice Hall Inc. New Jersey, USA. 1981.

21. Gerken, D.F. and Sams, R.A.: Pharmacokinetics of oxyphenbutazone in horses. J. Vet. Pharmacol. Therap. **11**: 283-287. (1988).
  
22. Gerring, E.L., Lees, P. and Taylor, J.B.: Pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolites in the horse. Eq. Vet. J. **13**(3): 152-157. (1981).
  
23. Goldstein, A., Aronow, L. y Kalman, S.M.: Farmacologia. 2a. ed. Ed. Limusa, México. 1979.
  
24. Goodman and Gilman, A.: The Farmacological basis of therapeutics. 8th ed. Pergamon Press, NY, USA. 1990.
  
25. Goth, A.: Farmacologia Médica. 9a. ed. The CB Mosby Co. London, UK. 1979.
26. Gunson, D.E. and Soma, L.R.: Renal papillary necrosis in horses after phenylbutazone administration and water deprivation. Vet. Pathol. **20**: 603-610. (1983).
  
27. Hardee, G.E. Lai, J.W. and Moore, J.N.: Simultaneous determination of flunixin, phenylbutazone, oxyphenbutazone and gammahydroxyphenylbutazone in equine plasma by high-performance liquid chromatography: With application to pharmacokinetics. J. of Liquid Chr. **10**: 1991-2003. 1982.

28. Hunt, J.M., Lees, P. and Edwards, G.B.: Suspected non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in a horse. Vet. Rec. 117: 581-582. (1985).
29. Jeffcot, L.B. and Colles, C.M.: Phenylbutazone and the horse; a review. Eq. Vet. J. 9: 105-110. (1977).
30. Jones, E.W., Hamm, D.: Comparative efficacy of phenylbutazone and naproxen in induced equine myositis. J. Eq. Med. Surg. 1: 206-210. (1977).
31. Kratz, J. and Carr, J.: Pharmacology principles of medical practice. 5th ed. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, USA. 1961.
32. Kuschinsky, G.: Manual de farmacología. 2a. ed. Ed. Marín S.A. Barcelona, España. 1973
33. Lees, P. and Higgins, A.J.: Clinical pharmacology and therapeutics uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. Eq. Vet. J. 17(2): 83-96. (1985).
34. Lees, P. and Michel, S.: Phenylbutazone toxicity in ponies. Vet. Rec. 105: 26-30. (1979).

35. Lehmann, von W., Wintzer, H.J. and Frey, H.H.: Kinrtic einiger analgestisch-antiinflammatorrischer arzneimettel in serum und sinovia bein pferd. Deutsche Tierarzt. Wochenschrift. 88: 218-220. (1981).

36. MacKay, R.J., French, T.W., Nguten, H.T. and Mayhew, I.G.: effects of large doses of phenylbutazone administration to horses. Am. J. Vet. Res. 44: 774-780. (1983).

37. Maitho, T.E., Lees, P. and Taylor, J.B.: Absorption and pharmacokinetics of phenylbutazone in welsh mountain ponies. J. Vet. Pharmacol. Therap. 9: 26-39. (1986).

38. Mandel, H.G. and Davison, C.: Nonnarcotic analgesics and antipyretics II: Nonsalicylates and drugs useful in gout. Deill's pharmacology in medicine. Ed. by Dipalma, J.R., 412-416. McGraw-Hill Book Co. NY, USA. 1971.

39. Melmon, S. and Morrelli, H.: Clinical pharmacology. McMillan Publishing Co. Inc. NY, USA. 1972.

40. Meschter, C.L., Maylin, G.A. and Krook, L.: Vascular pathology in phenylbutazone intoxicated horses. Cornell Vet. 74: 282-297. (1984).

41. Meschter, C.L., Gilbert, M., Krook, L., Maylin, G. and Corradino, R.: The effects of phenylbutazone on the intestinal mucosa of the horse: A morphological, ultrastructural and biochemical study. Eq. Vet. J. 22(4): 255-263. (1990).
42. Mescher, C.L., Gilbert, M., Krook, L., Maylin, G. and Corradino, R.: The effects of phenylbutazone on the morphology and prostaglandin concentrations of the pyloric mucosa of the equine stomach. Vet. Pathol. 27: 244-253. (1990).
43. Meyer, J.L., Booth, N.H. and McDonald, L.D.: Veterinary pharmacology and therapeutics. 4th ed. Iowa State University Press, Iowa, USA. 1977.
44. Milne, F.J.: Proceedings of the 20th annual convention of equine practitioners. Ed. F. J. Milne. Guelph, Canada. 1975.
45. Moss, M.S.: Uses and misuses of anti-inflammatory drugs in race horses - II. Eq. Vet. 4: 69-73. (1972).
46. Osol, A. and Pratt, R.: The U. S. Dispensatory. 27th ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia, USA. 1973.
47. Piperno, E., Ellis, D.J., Getty, S.M. and Brody, T.M.: Plasma and urine levels of phenylbutazone in the Horse. J. Am. Vet. Med. Ass. 153: 195-198. (1968).

48. Read, W.K.: Renal medullary crest necrosis associated with phenylbutazone therapy in horses. Vet. Pathol. 20: 662-669. (1983).

49. Roberts, M.C.: Suspected phenylbutazone Toxicity in an adult stock-horse. Aust. Vet. Pract. 11: 112-114. (1981).

50. Rose, R.J., Kohnke, J.R. and Baggot, J.D.: Bioavailability of phenylbutazone preparations in the horse. Eq. Vet. J. 14: 234-237. (1982).

51. Snow, M., Douglas, A. and Holmes, L.: Phenylbutazone toxicity in ponies. Vet. Rec. 106: 68. (1980).

52. Snow, M., Douglas, A., Thompson, A., Parkings, J.J., Holmes, L.: Use of phenylbutazone in ponies. Am. J. Vet. Res. 42: 1754-1759. (1981).

53. Soma, L.R., Gallis, D.E., Davis, W.L., Cochran, T.A. and Woodward, C.B.: Phenylbutazone kinetics and metabolite concentrations in the horse after five days of administration. Am. J. Vet. Res. 44(11): 2104-2109. (1983).

54. Spinelli, J. y Enos, R.: Farmacología y terapeutica veterinaria. Ed. Interamericana. México. 1982.



55. Sullivan, M. and Snow, D.H.: Factors affecting absorption of non-steroidal anti-inflammatory agents in the horse. Vet. Rec. 110: 554-558. (1982).
56. Sumano, H. y Ocampo, L.: Farmacologia veterinaria. 1a. ed. McGraw-Hill. México, 1988.
57. Tobin, T., Chay, S., Kamerling, S., Woods, W.E., Weckman, T.J., Blake, J.W. and Lees, P.: Phenylbutazone in the horse: A review. J. Vet. Pharmacol. Therap. 9: 1-25. (1986).
58. Traub, J.L., Gallina, A.M., Grant, B.D., Reed, S.M., Gavin, P.R. and Paulsen, L.M.: Phenylbutazone toxicosis in the foal. Am. J. Vet. Res. 44: 1410-1418. (1983).
59. Traub, J.L.: Non-esteroidal Anti-inflammatory Drug Induced Ulcers. Proc. 33th. An. Conv. Nov.-Dec.: 129-132. (1987).
60. Upson, D.: Upson's handbook of clinical veterinary pharmacology. V. M. Publishing Corp. Kansas, USA. 1981.
61. Vogel, C.: The use of phenylbutazone in the horse. Vet. Rec. 103: 571. (1978).
62. Vogel, C.: Use of phenylbutazone in competition horse. Vet. Rec. 108: 248. (1981).

63. Zicker, S.T. and Brumbaugh, G.W.: Effects of phenylbutazone on glucose tolerance and on secretion of insuline in healthy geldings. Am. J. Vet. Res. 50(5): 743-746. (1989).

Cuadro 1: Dosis de fenilbutazona recomendadas para equinos

<u>Dosificación:</u>	<u>Referencia:</u>
15 mg/Kg.	(15)
10 mg/Kg máximo durante 5 días.	(34)
8.9 mg/Kg durante 3 ó 4 días, siguiendo 4.4mg/Kg durante otros 4 días.	(34)
8.0 mg/Kg por 4 días, siguiendo 4.0 mg/Kg por otros 4 días	(30)
6.6 mg/Kg una sola vez y 4.0 mg/Kg durante 7 días.	(52)
5 mg/Kg por via oral.	(55)
4.2 mg/Kg dos veces en el 1er. dia, 2.2 mg/Kg dos veces por dia durante 4 días y seguido por 2.2 mg/kg diaria.	(33)
4 mg/Kg.	(8)
3.5 mg/Kg.	(49)
2.2 mg/Kg durante 7 días	(62)

Cuadro 2: Efectos adversos de la fenilbutazona en equinos.

<u>Efecto:</u>	<u>Referencia:</u>
Flebitis necrosante de la vena porta.	(17, 43, 54, 60)
Alteraciones sanguíneas, (anemia aplástica).	(10)
Vacuolas citoplasmáticas e intranucleares en células inmaduras de la serie eritroide y mieloide.	(12, 54)
Disminución de las proteínas plasmáticas.	(15, 44, 51)
Disminución en los niveles de calcio.	(15)
Uremia.	(15)
Anorexia, depresión del sistema nervioso central y convulsiones.	(54)
Deshidratación.	(14, 60)
Edema abdominal.	(15, 51)
Úlceras gástricas	(10, 15, 17, 28, 33, 49, 57)
Enteropatías	(51)

Cuadro 3: Curva de concentración de fenilbutazona contra densidad óptica.

<u>Concentración de fenilbutazona</u>	<u>Absorbancia</u>
25.6	.291 ±.008
12.8	.147 ±.001
6.4	.074 ±.015
3.2	.037 ±.002
1.6	.022 ±.005
0.8	.013 ±.002
0.4	.010 ±.002

Los valores de la fenilbutazona son expresados en  $\mu\text{g/ml}$  de suero. Los valores de densidad óptica son expresados en unidades de absorbancia. Se ajustó una recta por el método de mínimos cuadrados. Esta mostró un coeficiente de correlación de 0.9999 y una pendiente de 0.0112. Se usó un espectrofotómetro Carl-Zeiss. Las muestras se introdujeron en una cubeta de cuarzo con paso de luz de 1 cm y se midieron a una longitud de onda de 265 nm.

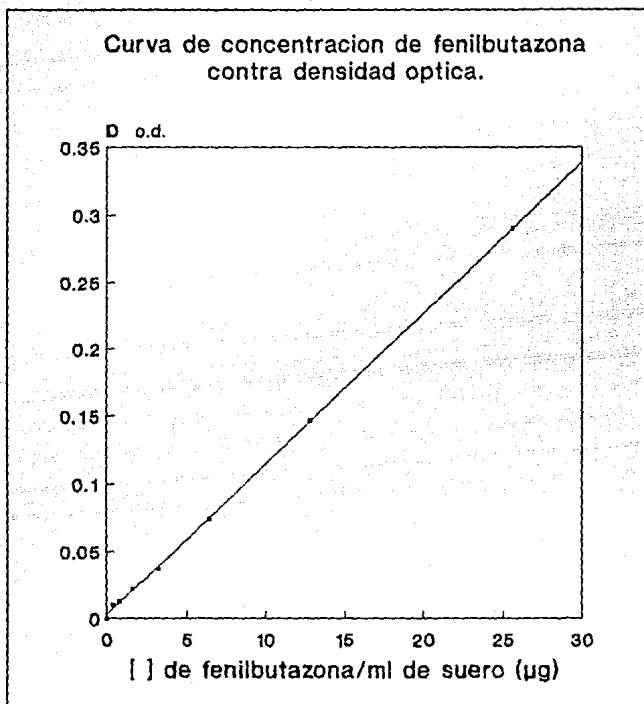


Figura 1: Curva de concentración de fenilbutazona contra absorbancia.

Los datos fueron tomados del cuadro 3.

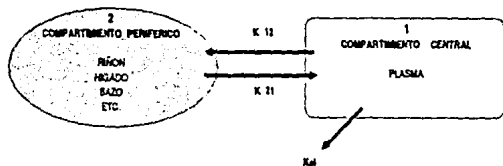
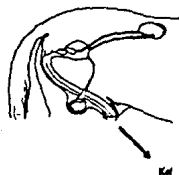
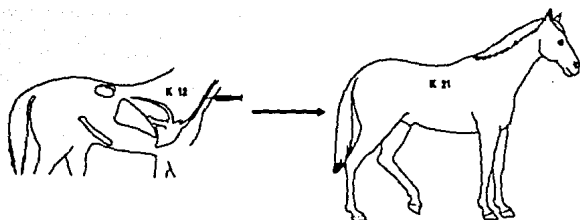


Figura 2: Representación esquemática de la dinámica de desplazamiento de la fenilbutazona aplicada por vía intravenosa en caballos. Se muestran dos compartimientos: el primero; el plasma y el segundo; los órganos en los que se acumula la fenilbutazona.

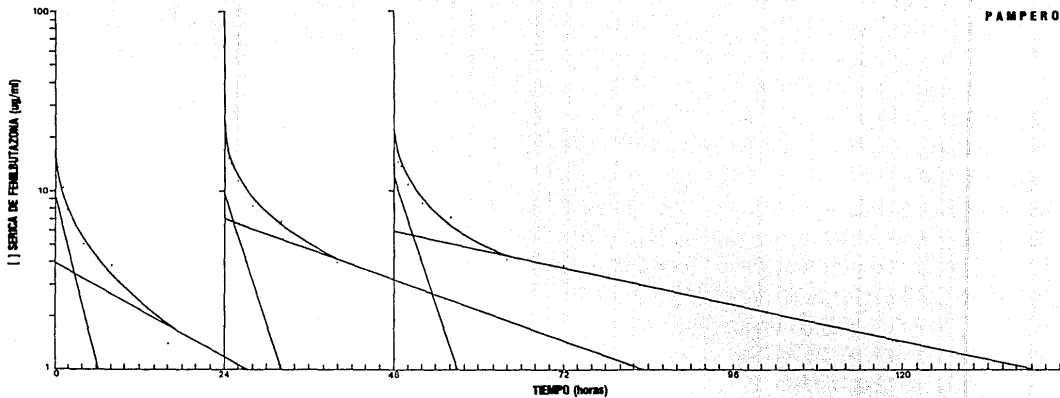
Cuadro 4: Pampero; Valores de distribución-eliminación para la fenilbutazona.

Muestra	Tiempos	Δ o.d.	μg/ml
<b>1er. día</b>			
1	10'	.196	17.17
2	20'	.173	15.12
3	40'	.133	11.55
4	1h.	.118	10.21
5	2h.	.089	7.62
6	4h.	.059	4.95
7	8h.	.046	3.79
8	16h.	.019	1.38
9	24h.	.022	1.65
<b>2o. día</b>			
1	10'	.224	19.67
2	20'	.197	17.26
3	40'	.174	15.20
4	1h.	.161	14.05
5	2h.	.132	11.46
6	4h.	.096	8.25
7	8h.	.079	6.73
8	16h.	.048	3.97
9	24h.	.040	3.25
<b>3er. día</b>			
1	10'	.209	18.33
2	20'	.199	17.45
3	40'	.165	14.40
4	1h.	.157	13.70
5	2h.	.124	10.75
6	4h.	.100	8.60
7	8h.	.084	7.18
8	16h.	.049	4.06
9	24h.	.046	3.79

Se administró la dosis de 2.2 mg/kg (dosis baja).

Protocolo de administración de la página 7.





PAMPERO

Figura 3: Pampero; Curvas de distribución-eliminación de fenibutazona.

Datos tomados del cuadro 4.

Cuadro 5: As de Oros; Valores de distribución-eliminación de fenilbutazona.

Muestra	Tiempos	Δ o.d.	μg/ml
<b>1er. día</b>			
1	10'	.267	23.50
2	20'	.242	21.27
3	40'	.220	19.31
4	1h.	.181	15.83
5	2h.	.162	14.13
6	4h.	.123	10.66
7	8h.	.079	6.73
8	16h.	.041	3.34
9	24h.	.032	2.54
<b>2o. día</b>			
1	10'	.282	24.84
2	20'	.232	20.38
3	40'	.202	17.70
4	1h.	.201	17.62
5	2h.	.162	14.14
6	4h.	.124	10.74
7	8h.	.096	8.25
8	16h.	.048	3.97
9	24h.	.030	2.36
<b>3er. día</b>			
1	10'	.270	23.77
2	20'	.250	21.99
3	40'	.212	18.59
4	1h.	.195	17.08
5	2h.	.171	14.94
6	4h.	.138	11.99
7	8h.	.093	7.98
8	16h.	.044	3.61
9	24h.	.031	2.45

Se administró la dosis de 2.2 mg/kg (dosis baja).

Protocolo de administración de la página 7.

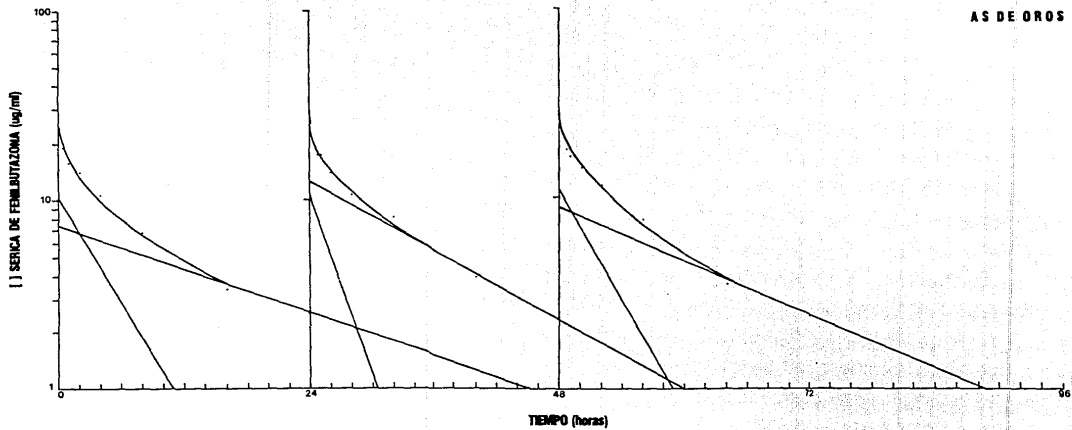


Figura 4: As de Oros; Curvas de distribución-eliminación de fenilbutazona.

Datos tomados del cuadro 5

Cuadro 6: Melífero; Valores de distribución-eliminación de fenilbutazona.

Muestra	Tiempos	$\Delta$ o.d.	$\times 5 = \mu\text{g/ml}$
1er. día			
1	10'	.209	91.65
2	20'	.212	93.00
3	40'	.143	62.20
4	1h.	.153	66.65
5	2h.	.144	62.65
6	4h.	.118	51.05
7	8h.	.115	49.70
8	16h.	.070	29.65
9	24h.	.044	18.05
2o. día			
1	10'	.251	110.40
2	20'	.230	101.02
3	40'	.227	99.68
4	1h.	.205	89.87
5	2h.	.191	83.63
6	4h.	.171	74.70
7	8h.	.137	59.54
8	16h.	.094	40.36
9	24h.	.061	25.64
3er. día			
1	10'	.290	127.78
2	20'	.286	126.00
3	40'	.251	110.40
4	1h.	.247	108.60
5	2h.	.245	107.71
6	4h.	.216	94.78
7	8h.	.185	80.95
8	16h.	.154	67.12
9	24h.	.106	45.71

Las muestras se diluyeron 1:5 y se midió su absorbancia. El resultado se interpoló con la curva de concentración (cuadro 3), para determinar la concentración de fenilbutazona en  $\mu\text{g/ml}$ .

Protocolo de administración de la página 7 con dosis de 15 mg/kg.

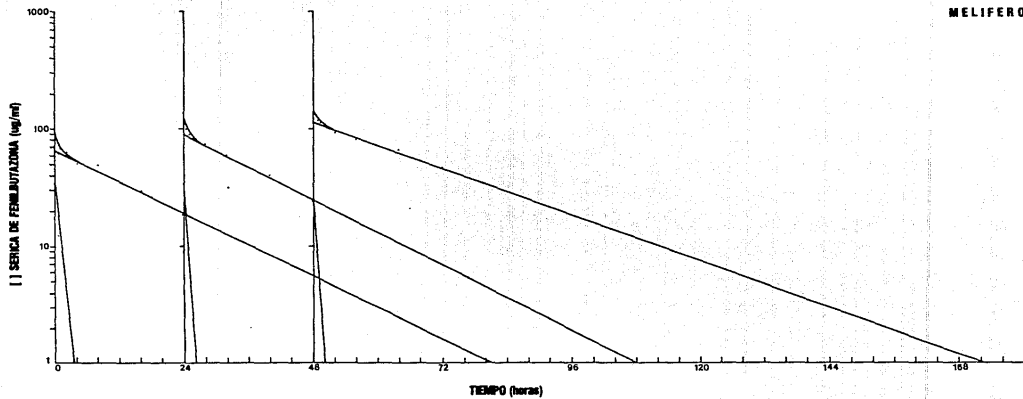


Figura 5: Melifero: Curva de distribución-eliminación de la fenibutazona. Dosis alta (15 mg/kg).

Datos tomados del cuadro 6.

Cuadro 7: Andariega; Valores de distribución-eliminación de fenilbutazona.

Muestra	Tiempo	Δ o.d.	x5 = μg/ml
1er. día			
1	10'	.255	112.17
2	20'	.246	108.16
3	40'	.231	101.47
4	1h.	.225	98.79
5	2h.	.201	88.08
6	4h.	.166	72.48
7	8h.	.131	56.86
8	16h.	.077	32.78
9	24h.	.044	18.06
2o. día			
1	10'	.277	121.98
2	20'	.220	96.56
3	40'	.238	104.59
4	1h.	.230	101.00
5	2h.	.204	89.42
6	4h.	.186	81.39
7	8h.	.124	53.75
8	16h.	.094	40.36
9	24h.	.059	24.75
3er. día			
1	10'	.356	157.22
2	20'	.394	129.57
3	40'	.279	122.88
4	1h.	.255	112.17
5	2h.	.264	116.19
6	4h.	.207	90.76
7	8h.	.176	76.94
8	16h.	.123	53.29
9	24h.	.073	30.99

Las muestras se diluyeron 1:5 y se midió su absorbancia. El resultado se interpoló con la curva de concentración (cuadro 3), para determinar la concentración de fenilbutazona en μg/ml.

Protocolo de administración de la página 7 con dosis de 15 mg/kg.

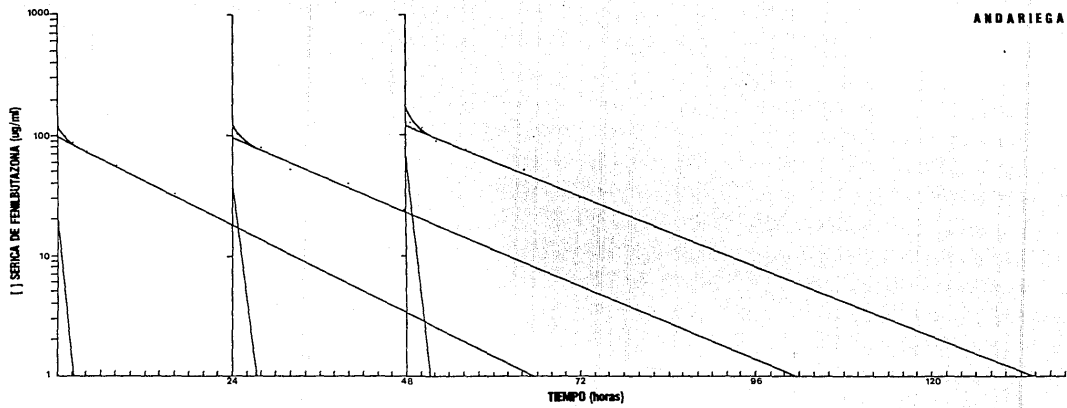


Figura 6: Andariega: Curvas de distribución-eliminación de fenilbutazona. Dosis alta (15 mg/kg).

Datos tomados del cuadro 7.

Cuadro 8: Valores del ángulo  $\alpha$  de distribución y del ángulo  $\beta$  de distribución-eliminación.

Caballo	Angulo alfa			Angulo beta		
	Día			Día		
	1	2	3	1	2	3
PAMPERO *	.154	.122	.107	.021	.014	.008
AS DE OROS *	.094	.158	.094	.018	.028	.023
MELIFERO **	.447	.723	.707	.022	.023	.016
ANDARIEGA **	.601	.450	.549	.030	.025	.024

\* = Caballos con dosis de 2.2 mg/kg.

\*\* = Caballos con dosis de 15 mg/kg.



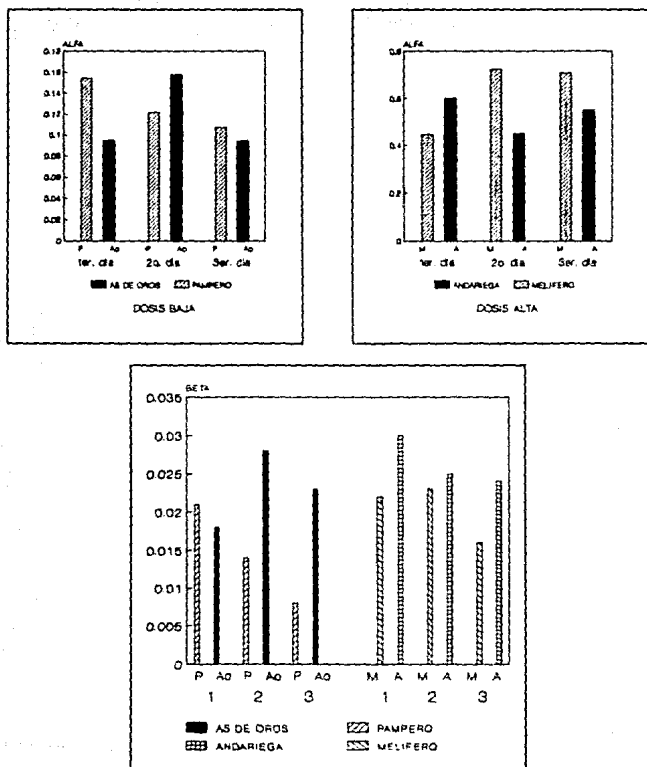


Figura 7: Gráfica de los valores de los ángulos  $\alpha$  y  $\beta$ .

P = Pampero, Ao = As de Oros. M = Melífero. A = Andariega

Cuadro 9: Pampero; Promedios de vidas medias ( $T_{1/2}$ ) de las fases de distribución y distribución-eliminación.

	1er. día				
Distribución					
$\mu\text{g.}$	9.1	4.5	2.27	1.13	
h.	0	2	1.8	1.9	$\bar{x} = 1.9$
Distribución-eliminación.					
$\mu\text{g.}$	3.9	1.95			
h.	0	14			$\bar{x} = 14$
	2o. día				
Distribución					
$\mu\text{g.}$	9.6	4.8	2.4	1.2	
h.	0	2.5	2.1	2.7	$\bar{x} = 2.4$
Distribución-eliminación					
$\mu\text{g.}$	7	3.5	1.75		
h.	0	20.8	21.2		$\bar{x} = 21$
	3er. día				
Distribución					
$\mu\text{g.}$	10.1	5.05	2.52	1.26	
h.	0	2.7	2.7	3	$\bar{x} = 2.8$
Distribución-eliminación					
$\mu\text{g.}$	6	3	1.5		
h.	0	34	30		$\bar{x} = 32$

Dosis baja de 2.2 mg/kg.

Cuadro 10: As de Oros; Promedios de vidas medias (T<sub>1/2</sub>) de las fases de distribución y distribución-eliminación.

1er. día					
Distribución					
μg.	10.5	5.25	2.62	1.31	
h.	0	3	3.5	3	$\bar{x} = 3.1$
Distribución-eliminación					
μg.	7.2	3.6	1.8		
h.	0	16	16		$\bar{x} = 16$
2o. día					
Distribución					
μg.	10.3	5.15	2.57	1.28	
h.	0	2	1.8	1.8	$\bar{x} = 1.9$
Distribución-eliminación					
μg.	11	5.5	2.75		
h.	0	11.6	10.4		$\bar{x} = 11$
3er. día					
Distribución					
μg.	10.5	5.25	2.62	1.31	
h.	0	3.2	3.0	3.3	$\bar{x} = 3.1$
Distribución-eliminación					
μg.	9	4.5	2.25	1.12	
h.	0	12.5	13.5	12.3	$\bar{x} = 12.7$

Dosis baja de 2.2 mg/kg.

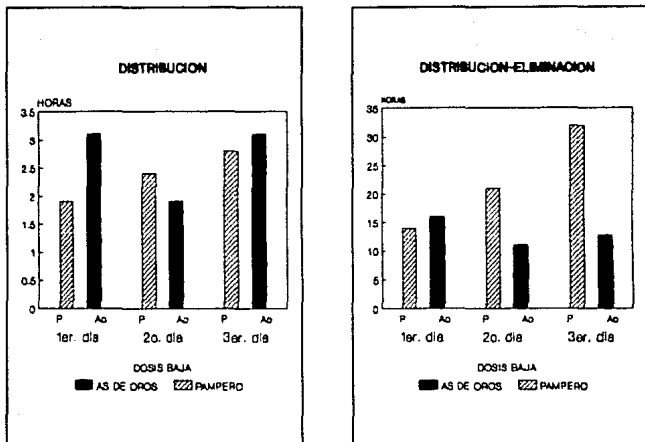


Figura 8: Vida media ( $T_{1/2}$ ) de fenilbutazona en las fases de distribución y distribución-eliminación.

Datos tomados del cuadro 9 para Pampero (P) y del cuadro 10 para As de Oros (Ao).

Cuadro 11: Melífero; Promedios de vidas medias (T<sub>1/2</sub>) de las fases de distribución y distribución-eliminación.

1er. día							
Distribución							
μg.	33.3	16.65	8.32	4.16	2.08	1.04	
h.	0	.7	.6	.7	.6	.7	$\bar{x} = 0.66$
Distribución-eliminación							
μg.	62.0	31.0	15.5	7.75	3.87	1.93	
h.	0	13.9	13.5	14.0	14.1	12.5	$\bar{x} = 13.6$
2o. día							
Distribución							
μg.	28.0	14.0	7.0	3.5	1.75		
h.	0	.4	.4	.4	.5		$\bar{x} = 0.42$
Distribución-eliminación:							
μg.	89.0	44.5	22.25	11.12	5.56	2.78	1.39
h.	0	12.8	13.5	13.2	11.9	12.5	13.1 $\bar{x} = 12.8$
3er. día							
Distribución:							
μg.	26.0	13.0	6.5	3.25	1.62		
h.	0	.5	.5	.4	.4		$\bar{x} = 0.45$
Distribución-eliminación:							
μg.	105.0	52.5	26.25	13.12	6.56	3.28	1.64
h.	0	19.4	18.6	13.0	23.4	17.6	17.3 $\bar{x} = 18.2$

Dosis alta de 15 mg/kg.

Cuadro 12: Andariega; Vidas medias ( $T_{1/2}$ ) de las fases de distribución y distribución-eliminación.

1er. día							
Distribución:							
µg.	21.0	10.5	5.25	2.62	1.31		
h.	0	.5	.5	.5	.5		$\bar{x} = 0.5$
Distribución-eliminación:							
µg.	95.0	47.5	23.75	11.87	5.93	2.96	1.48
h.	0	10.4	9.3	9.6	10.8	10.4	8.6 $\bar{x} = 9.8$
2o. día							
Distribución:							
µg.	34.0	17.0	8.5	4.25	2.12	1.06	
h.	0	.8	.6	.7	.5	.7	$\bar{x} = 0.66$
Distribución-eliminación:							
µg.	94.0	47.0	23.5	11.75	5.87	2.93	1.46
h.	0	12.2	11.2	11.6	12.4	11.6	12.1 $\bar{x} = 11.8$
3er. día							
Distribución:							
µg.	65.0	32.5	16.25	8.12	4.06	2.03	1.01
h.	0	.5	.7	.4	.7	.5	.4 $\bar{x} = 0.5$
Distribución-eliminación:							
µg.	110.0	55.0	27.5	13.75	6.87	3.43	1.71
h.	0	13.4	12.9	11.3	13.1	12.7	10.8 $\bar{x} = 12.8$

Dosis alta de 15 mg/kg.

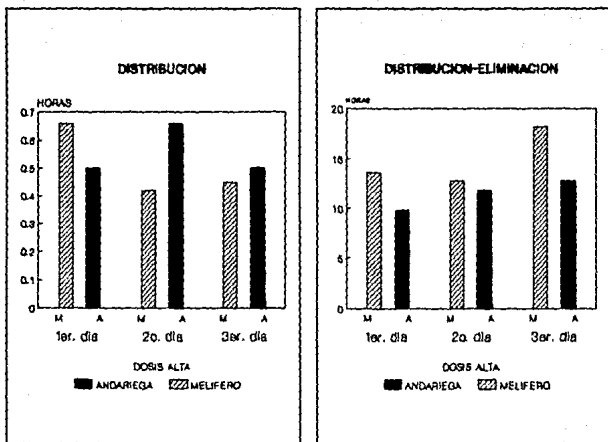


Figura 9: Vida media ( $T_{1/2}$ ) de fenilbutazona en las fases de distribución y distribución-eliminación.

Datos tomados del cuadro 11 para Melifero (M) y del cuadro 12 para Andariega (A).

Cuadro 13: Valores de los puntos A, B y Co de las curvas de cinética de eliminación de la fenilbutazona.

	1er. día			2o. día			3er. día		
	A	B	Co	A	B	Co	A	B	Co
PAMPERO	9.1	3.9	19.5	9.6	7.0	20.5	10.1	6.0	19.0
AS DE OROS	10.5	7.2	25.0	10.3	11.0	26.0	10.5	9.0	25.5
MELIFERO	33.3	62.0	100	28.0	98.9	115	26.0	105	132
ANDARIEGA	21.0	95.0	120	34.0	94.0	130	65.0	110	170

A = valor de intersección de la tangente del ángulo  $\alpha$  con el eje de las "Y".

B = valor de intersección de la tangente del ángulo  $\beta$  con el eje de las "Y".

Co = valor de donde parte la curva de distribución-eliminación al tiempo cero extrapolado.



Cuadro 14: Pampero; Valores cinéticos de las curvas de eliminación de fenilbutazona. Dosis baja.

	1er. día	2o. día	3er. día
Co	19.5	20.5	19.0
A	9.1	9.6	10.1
B	3.9	7.0	6.0
$\alpha$	0.154	0.122	0.107
$\beta$	0.021	0.014	0.008
Vc	50.76	48.29	52.1
Vd área	1.787	1.374	1.499
Cl t (ml/kg/min)	.037	.019	.011
T $\frac{1}{2}$ dist.	1.9	2.4	2.8
T $\frac{1}{2}$ dist.-elim.	14	21	32
K12	.0987	.0454	.0471
K21	.0717	.0639	.0512
Kel	.0451	.0267	.0167

Cuadro 15: As de Oros; Valores cinéticos de las curvas de eliminación de fenilbutazona. Dosis baja.

	1er. día	2o. día	3er día
Co	25.0	26.0	25.5
A	10.5	10.3	10.5
B	7.2	11.0	9.0
$\alpha$	0.094	0.158	0.094
$\beta$	0.018	0.018	0.023
Vc	39.6	38.07	38.82
Vd área	1.328	1.159	1.168
Cl t (ml/kg/min)	.0239	.0324	.0268
T $\frac{1}{2}$ dist.	3.1	1.9	3.1
T $\frac{1}{2}$ dist.-elim	16.0	11.0	12.7
K12	.0273	.0451	.0221
K21	.0526	.0938	.0572
Kel	.0321	.0471	.0377

Cuadro 16: Melífero; Valores cinéticos de las curvas de eliminación de fenilbutazona. Dosis alta.

	1er. día	2o. día	3er. día
Co	100	115	132
A	33.3	28.0	26.0
B	62	89	105
$\alpha$	0.477	0.723	0.707
$\beta$	0.022	0.023	0.016
Vc	67.5	58.69	51.13
Vd área	1.071	1.033	1.033
Cl t (ml/kg/min)	.0235	.0237	.0165
T $\frac{1}{2}$ dist.	0.66	0.42	0.45
T $\frac{1}{2}$ dist.-elim.	13.6	12.8	18.2
K12	.1782	.2822	.2739
K21	.2518	.4247	.4224
Kel	.0390	.0391	.0267

Cuadro 17: Andariega; Valores cinéticos de las curvas de eliminación de fenilbutazona. Dosis alta.

	1er. día	2o. día	3er. día
Co	120	130	170
A	21	34	65
B	95	94	110
$\alpha$	0.601	0.450	0.549
$\beta$	0.030	0.025	0.024
Vc	56.25	51.92	39.70
Vd área	1.017	1.027	1.051
Cl t (ml/kg/min)	.0305	.0256	.0252
T $\frac{1}{2}$ dist.	0.50	0.66	0.53
T $\frac{1}{2}$ dist.-elim.	9.8	11.8	12.3
K12	.2104	.1682	.2274
K21	.3722	.2643	.3020
Kel	.0484	.0425	.0436