



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS PROFESIONALES
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

"EFECTOS DEL NAPROXEN EN PERROS:
EVALUACION DE SIGNOS CLINICOS DE LOS CASOS
PRESENTADOS A CONSULTA CON DIAGNOSTICO
DE INTOXICACION POR NAPROXEN EN EL HOSPITAL
VETERINARIO PARA PEQUEÑAS ESPECIES U.N.A.M.
EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE 1989 A 1990"

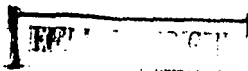
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A:
ROSA MARIA CARRERA MARISCAL

ASESOR: M.V.Z. LUIS ERNESTO RAMIREZ O.



MEXICO, D. F.



1991



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
HIPOTESIS	5
OBJETIVO	6
MATERIAL Y METODOS	7
RESULTADOS	8
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	16
ANEXO	17
LITERATURA CITADA	37

RESUMEN

CARRERA MARISCAL, ROSA MA. "Efectos del Naproxen en perros: Evaluación de signos clínicos de los casos presentados a -- consulta con diagnóstico de Intoxicación por Naproxen en el Hospital Veterinario para Pequeñas Especies U.N.A.M. en el período comprendido de 1989 a 1990".

Asesor: Luis Ernesto Ramírez Ortiz.

Los efectos adversos del Naproxen en perros están reconocidos en la medicina veterinaria pero a pesar de ésto muchos médicos veterinarios zootecnistas lo siguen utilizando como el antiinflamatorio de primera elección.

En este trabajo se analizan los efectos adversos del Naproxen en 112 perros considerando la causa de administración, la dosificación, la morbilidad, la mortalidad y los hallazgos de laboratorio, además de intentar establecer una correlación de la semiología como una consecuencia de la administración de esta droga aún a dosis terapéuticas.

INTRODUCCION

De los pacientes presentados al Hospital Veterinario para Pequeñas Especies U.N.A.M., se reciben aproximadamente de 3 a 4 casos por mes de Intoxicación por Naproxen. Es importante recordar que las drogas antiinflamatorias esteroidales y no esteroidales son ampliamente usadas para modificar la respuesta inflamatoria y proveer en algunos casos analgesia (7, 42). Estos agentes actúan inhibiendo el sistema enzimático -- responsable de convertir al ácido araquidónico en eicosanoides, que son unos de los mediadores químicos de la inflamación (3,42). Los antiinflamatorios no esteroidales son derivados del ácido enólico (pirazonas y benzotiazinas) o del ácido carboxílico (salicilatos, ácido propiónico, ácido antranílico, ácido aminocotínico, quinolinas e indolinas). Los más populares en la medicina veterinaria son los derivados de los salicilatos (aspirina), pirazonas (dipirona) y del ácido -- propiónico (naproxen)(3,42).

El Naproxen*, es un ácido orgánico derivado del ácido -- propiónico (11,13,24,42,47), que inhibe la síntesis de prostaglandinas por lo cual, tiene propiedades analgésicas, antihiperémicas y antiinflamatorias (11,13,24,47), por lo tanto se -- utiliza como tratamiento paliativo en casos de artritis, espondilitis anquilosante y lesiones de tejido blando después -- de un trauma o cirugía (11,12,42,47).

*(Equiproxen, flanax, naxen, febrax) Laboratorios SYNTEX.

Este agente es usado con más frecuencia en caballos y - en humanos en los cuales inducen menos efectos adversos, pero los perros parecen ser, en forma particular, sensibles a los efectos colaterales de ésta droga (11,13,42).

La toxicidad del Naproxen en los perros se debe a las - altas concentraciones plasmáticas que alcanza, lo cual es el resultado de una absorción rápida y eficiente después de la - administración oral y a un tiempo prolongado de excreción -- (11,13,24,42). Se conoce que la vida media de eliminación en el humano es de 14 horas en promedio; en el caballo de 4 horas y en el perro puede variar en un rango que va de 35 a 74 horas. En el perro la droga es rápidamente absorbida después de la administración oral, a tal grado que ocurre su pico de concentración plasmática entre 0.5 y 3 horas. (11,13,24,42). Asimismo, la eliminación del Naproxen en el humano y otras - especies es por vía urinaria, mientras que en el perro es a través de las heces, siendo esta vía de eliminación más lenta debido a la circulación enterohepática (11,13,24,42).

Las alteraciones que induce la administración del Napro - xen en el perro van desde gastritis, úlceras gastroduodena-- les e insuficiencia renal. Además, dependiendo del órgano in - volucrado se pueden encontrar cualquiera de los siguientes - signos: letargia, debilidad, anorexia, vómito, diarrea, mele - na, anemia, deshidratación, mucosas pálidas, náusea, dispep - sia, dolor abdominal, constipación, estomatitis y muertes de - bidas a sangrados gastrointestinales (11,12,13,14,24,29,42).

Las pruebas de laboratorio pueden reportar reacciones - leucemoides, anemia, elevación de la AST (aspartato amino -- transferasa), elevación del NUS (nitrógeno uréico sanguíneo), creatinina, fósforo y el hallazgo más relevante en el urianá lisis es la gravedad específica baja (11,24,42,47).

La dosis considerada como tóxica del Naproxen en el perro es de 15 mg/kg cada 24 horas. Sin embargo, se han reportado algunas lesiones gastrointestinales a dosis de 5 mg/kg- cada 24 horas. Algunos autores mencionan que dosis de 1.5 -- mg/kg cada 24 horas son toleradas durante 3 meses sin signos de toxicidad, pero para mantener las concentraciones plasmá- ticas terapéuticas en los perros se requiere de una dosis -- inicial de 5 mg/kg seguida de una dosis diaria de manteni--- miento de 1.2 a 2.8 mg/kg.

HIPOTESIS

El Naproxen tiene efectos adversos en el perro aún a dosis terapéuticas (5 mg/kg/24 horas).

OBJETIVO

**Evaluar las alteraciones gastroentéricas y renales en
perros con sobredosis y dosis terapéuticas de Naproxen.**

MATERIAL Y METODOS

- 1.- Se revisaron 112 expedientes clínicos de perros que fueron presentados a consulta en el Hospital Veterinario para Pequeñas Especies U.N.A.M. con historia de haber recibido Naproxen, en el período comprendido de enero de 1989 a diciembre de 1990.
- 2.- Los aspectos que se revisaron en cada expediente -- fueron los siguientes: historia clínica, exámen físico, signos clínicos, resultados de laboratorio y dosis de Naproxen administrada.

RESULTADOS

En el período comprendido de enero de 1989 a diciembre de 1990, han sido presentados al Hospital Veterinario para Pequeñas Especies U.N.A.M., 112 pacientes de diferentes edades, razas y sexo, que recibieron Naproxen por diversas causas: Fracturas (26%); Discopatías (19%); Miositis por traumatismo (10%); Luxaciones (8%); Heridas (6%); Ruptura del ligamento cruzado anterior (5%) y; Artritis, Tumores, Neumonía, Cistitis hemorrágica por traumatismo, Displasia de cadera, Infecciones del cuarto premolar, Abscesos, Blefaritis, Glaucoma, Osteomielitis, Neumotórax, Orquitis, Neuritis traumática, Anorexia y Enteritis (26%). (Gráfica I y Cuadro I). Cabe señalar, que en el 88.4% de estos casos, ha sido el médico veterinario quien lo ha prescrito, mientras que en el porcentaje restante, han sido los propietarios de los pacientes quienes lo han administrado sin previa consulta.

El efecto adverso más común después de la administración oral o parenteral de Naproxen es la úlcera gástrica o intestinal y en forma ocasional la necrosis hepática o renal en pacientes críticos.

En este estudio, aparentemente 25 pacientes (22%) de los 112 perros (100%), no presentaron signología alguna, mientras que los signos gastrointestinales fueron observados en 87 casos (78%), siendo en estos los más comunes: Deshidratación (71%), Anorexia (43%), Melena (42%), Vómito ---

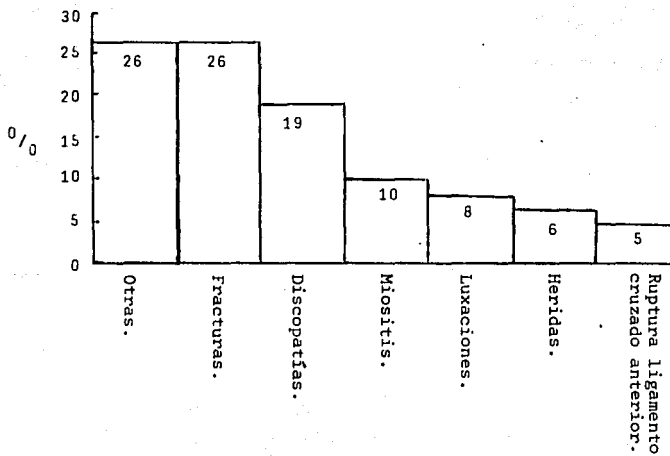
(41%), Depresión (40%), Hematemesis (36%), Dolor abdominal (33%), Mucosas pálidas (22%), Tiempo de llenado capilar --- prolongado (22%), Muerte (10%), Poliuria - polidipsia (9%), Diarrea (8%), Choque (5%) y peritonitis como consecuencia de la perforación pilórica (2%). (Gráfica II y Cuadro II).

Los hallazgos de laboratorio más sobresalientes en los casos de intoxicación por Naproxen encontrados en este trabajo fueron: Anemia (60%); Leucocitosis (52%); Reacción --- leucemoide (5%); Aumento de los valores séricos de ALT --- (6%), AST (0%), Creatinina (53%), FAS (fosfatasa alcalina - sérica)(53%), NUS (47%) y; gravedad específica de la orina-baja (38%). (Gráfica III).

En este estudio, los efectos adversos se observaron -- con dosificaciones que varían entre los 4.5 mg/kg/24 horas hasta 750 mg/kg/24 horas. De los pacientes que presentaron signología de intoxicación, 24 recibieron una dosis menor a la reportada como tóxica y 63 una dosis mayor. En los pa -- cientes que no presentaron signología la dosis varió de --- 2 mg/kg/24 horas a 91.6 mg/kg/24 horas, de los cuales; 11 - recibieron una dosis menor a 15 mg/kg/24 horas y 14 una dosis mayor. El promedio de la duración del tratamiento con - Naproxen en los pacientes de este trabajo fué de aproximada mente 2 días.

Por lo anteriormente mencionado se recomienda que hasta que no se conozca la eficacia y seguridad del Naproxen, - la droga no debe ser utilizada en perros para aliviar el do lor o la inflamación (11,12,13,24).

GRAFICA I:

PORCENTAJE DE AFECCIONES EN PERROS
DONDE SE ADMINISTRO NAPROXEN

CUADRO I

CAUSAS DE ADMINISTRACION DEL NAPROXEN

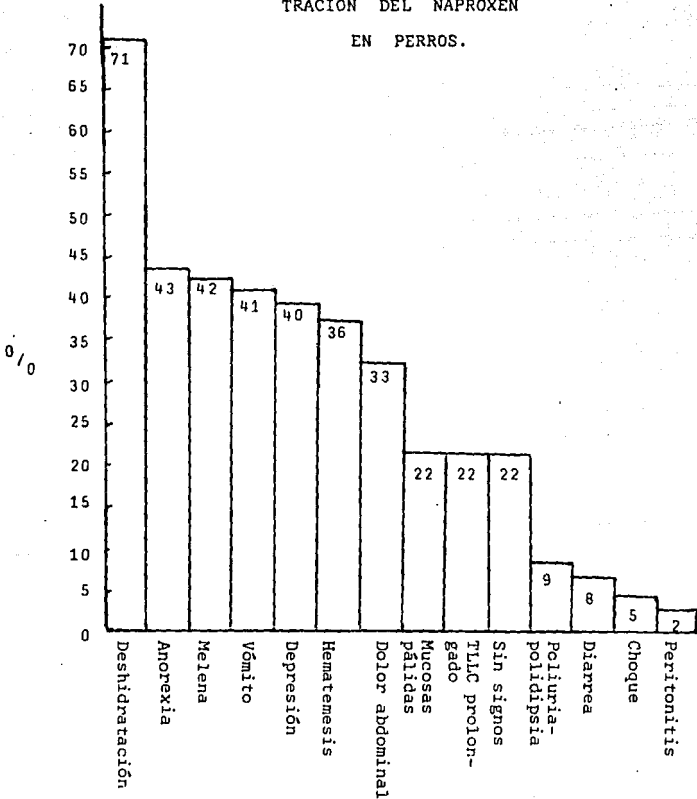
DIAGNOSTICO	No. DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Fracturas	29	26.0
Discopatías	21	19.0
Miositis por traumatismo	11	10.0
Luxaciones	9	8.0
Heridas	7	6.0
Ruptura de ligamento <u>cr</u> zado anterior	6	5.3
Artritis	4	3.6
Tumores	4	3.6
Neumonía	4	3.6
Cistitis hemorrágica por traumatismo	3	2.7
Displasia de cadera	2	1.8
Infección del IV premolar	2	1.8
Abscesos	2	1.8
Anorexia	1	0.9
Blefaritis	1	0.9
Glaucoma	1	0.9
Osteomielitis	1	0.9
Neumotórax	1	0.9
Orquitis	1	0.9
Enteritis	1	0.9
Neuritis traumática	1	0.9

GRAFICA II

PORCENTAJE DE LOS SIGNOS CLINICOS
PRESENTADOS DESPUES DE LA ADMINIS

TRACION DEL NAPROXEN

EN PERROS.



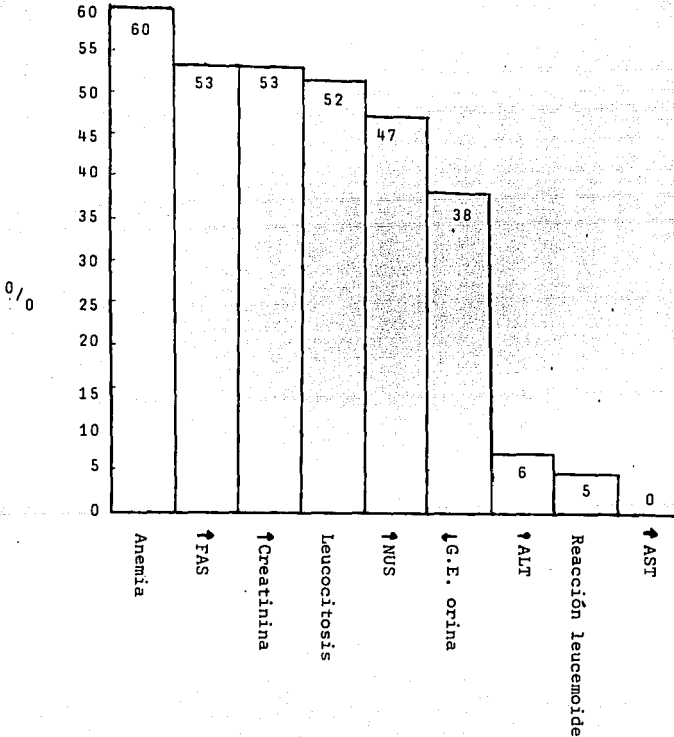
CUADRO II

PORCENTAJE DE PRESENTACION SEMIOLOGICA -
EN LOS PACIENTES QUE RECIBIERON NAPROXEN

SIGNOS CLINICOS	No. DE CASOS	PORCENTAJE (%)
Deshidratación	62	71
Anorexia	38	43
Melena	37	42
Vómito	36	41
Depresión	35	40
Hematemesis	31	36
Dolor abdominal	29	33
Tiempo de llenado capilar prolongado	19	22
Mucosas pálidas	19	22
Muerte	11	10
Poliuria-polidipsia	8	9
Diarrea	7	8
Choque	4	5
Peritonitis	2	2

GRAFICA III

HALLAZGOS DE LABORATORIO EN PORCENTAJE
EN PERROS TRATADOS CON NAPROXEN .



DISCUSION

De acuerdo a los resultados expuestos, se puede hacer notar que de los 112 pacientes como total; 25 pacientes -- (22%) aparentemente no desarrollaron signos de Intoxica--- ción aún a dosis mayores a la reportada como tóxica (15 -- mg/kg/24 horas). Lo anterior pudo deberse a: resistencia - del paciente a la droga, los propietarios no se percataron de los signos clínicos debido a que no conviven en forma - directa con los pacientes o que la dosis administrada, en algunos casos, no fué la necesaria para alcanzar los nive- les terapéuticos o de intoxicación.

Los 87 pacientes restantes (78%), presentaron signolo gía de Intoxicación por Naproxen, lo cual se debe a las -- concentraciones sanguíneas persistentes que alcanza esta - droga, como resultado de la eficiente y rápida absorción - después de la administración oral y a un tiempo prolongado de excreción llevado a cabo a través de las heces. Además, se debe de tener en cuenta que algunos de estos pacientes- se encontraban en estado crítico, es decir, que sufrían de hipovolemia, choque, estrés severo, disminución del gasto- cardiaco o disminución de la perfusión tisular, deshidrataci ón e insuficiencia renal preexistente, por lo que en --- ellos se observó una predisposición a sufrir una erosión o ulceración gástrica.

CONCLUSIONES

Debido a los efectos adversos que ocasiona el Naproxen en el perro, se concluye lo siguiente:

- 1.- No usar el Naproxen en perros para aliviar el dolor ni la inflamación hasta que su eficacia y seguridad sean más estudiadas en esta especie.
- 2.- En caso de que la administración de agentes antiinflamatorios no esteroideos sea necesaria, se deberá de usar el ácido acetilsalicílico, a pesar de que -- también tiene efectos adversos.
- 3.- En los pacientes en estado crítico (hipovolemia, choque, estrés severo, disminución del gasto cardiaco o en animales con insuficiencia renal preexistente) no se deberá usar el Naproxen.
- 4.- En base a los hallazgos de laboratorio, se puede sospechar del poder nefrotóxico de esta droga cuando éstos reporten azotemia y una gravedad específica de la orina baja. Por lo cual, se recomienda tomar pruebas de funcionamiento renal en todos los pacientes - que reciban terapia con Naproxen, en especial, aquellos que se encuentren en estado crítico.

ANEXO

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos son ampliamente utilizados en la Medicina Veterinaria para el tratamiento de artritis (2,6,8), miositis (11,12,27) y otras condiciones inflamatorias del tejido óseo y blando (5,16,32,36,44). - Además, estas drogas poseen una actividad analgésica (5,7,10,40), antipirética (9.21.22.42) e inhiben la agregación plaquetaria en grados variables (13,18,25,26,30,34,35,37).

Estas drogas son utilizadas principalmente en el caballo y en el perro por sus propiedades antiinflamatorias (15,31,--32,36,40,49). Sin embargo, debido a los efectos tóxicos vistos en perros su uso debe ser restringido en esta especie, --siendo el ácido acetilsalicílico el agente a elección cuando su administración es requerida (15,16,17,28,31,41).

Debido a que estas drogas son utilizadas por sus características antiinflamatorias es importante conocer la fisiopatología de la inflamación, la cual es definida como la respuesta corporal primaria a una lesión o daño subletal al tejido y termina con la destrucción permanente o con la cicatrización absoluta del mismo (11,22,31,42). Varios factores han sido --considerados como la causa inicial del proceso inflamatorio, --entre éstos se encuentran: antígenos virales, bacterianos, --protozoarios o micóticos; parásitos; agentes químicos o bioquímicos, los cuales pueden ser exógenos o endógenos; o a un daño físico como calor, frío, mecánico, choque eléctrico y radiación (11,17,31,32,40). En términos generales, se ha acepta

do que una lesión transitoria produce una respuesta inflamatoria aguda, mientras que un estímulo repetido o persistente una respuesta crónica (11,22,40,42,47).

El proceso de inflamación se caracteriza por los cuatro "signos cardinales" descritos por Celsus (36 A.C. a 32 D.C.), los cuales incluyen: Tumor (hinchazón), calor (hipertermia), rubor (enrojecimiento) y dolor (11,22,31); la pérdida de la función fué después añadida a la lista por Galeno (130-200 - D.C.) (22,40,42). La presentación de estos signos se debe a la interacción de reacciones vasculares, inmunológicas o celulares, así como a la actuación de varios mediadores químicos, entre los cuales se encuentran: aminas vasoactivas como la histamina y la 5 hidroxitriptamina (serotonina); linfocinas; productos leucocitarios (enzimas y radicales de oxígeno); quininas, como la bradiquinina; así como los sistemas del complemento y de la coagulación (11,17,18,22,31,32,40,--42,47).

En los últimos 15 años otro grupo de mediadores, los eicosanoides fueron descubiertos como componentes del proceso inflamatorio donde tienen una actividad vasodilatadora, aumentan la permeabilidad vascular, promueven la leucotaxis, intervienen en el dolor, en la broncoconstricción y en la agregación plaquetaria. Asimismo, se sabe que estos compuestos interactúan con otros mediadores como aminas vasoactivas y bradiquininas para facilitar el proceso inflamatorio (5,6, 18,22,31,40).

Los eicosanoides son derivados de los ácidos grasos poliinsaturados que se adquieren a través de la dieta, en forma principal del ácido linoléico, el cual es transformado a ácido araquidónico (9,11,31,40); éste se distribuye en el cuerpo y por lo general se deposita en la fracción fosfolipídica de las membranas celulares de todas las células corporales. Al existir algún estímulo inflamatorio, la fosfolipasa A_2 se activa y el ácido araquidónico es liberado quedando de esta manera, disponible como sustrato para las enzimas ciclo-oxigenasa y lipoxigenasa (6,18,21,31,32,36,40,42,44) (Fig. 1). Entre los estímulos que pueden iniciar la cascada del ácido araquidónico se incluyen: endotoxinas, trauma mecánico, trombina, hipoxia, reacciones antígeno-anticuerpo, incremento de calcio intracelular, plaquetas derivadas del factor de crecimiento, activación de factor plaquetario, estimulación nerviosa renal, reducción de la perfusión renal, algunas drogas como la furosemida y una gran variedad de hormonas vasoactivas (9).

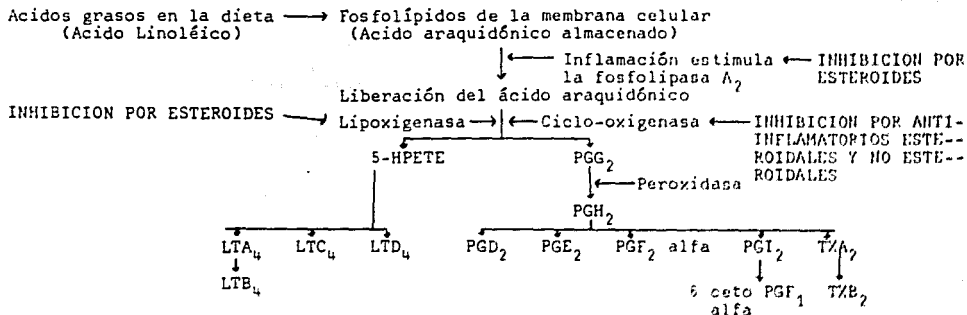
La enzima ciclo-oxigenasa está localizada en todas las células con excepción de las células sanguíneas maduras (6,--11) y su función es convertir al ácido araquidónico a endoperoxidos cíclicos intermedios (prostaglandina G_2 [PGG_2] y prostaglandina H_2 [PGH_2]). Estos metabolitos, después son convertidos a: prostaglandinas (prostaglandina D_2 [PGD_2], prostaglandina E_2 [PGE_2], prostaglandina F_2 alfa [PGF_2 alfa], prostaglandina o prostaciclina I_2 [PGI_2]) y; tromboxanos (tromboxano A_2 [TXA_2] y tromboxano B_2 [TXB_2]) (6,9,11,20,30,31,32,--36,38,39,40,42,44). Estos productos son degradados rápidamente.

Los eicosanoides son derivados de los ácidos grasos poliinsaturados que se adquieren a través de la dieta, en forma principal del ácido linoléico, el cual es transformado a ácido araquidónico (9,11,31,40); éste se distribuye en el cuerpo y por lo general se deposita en la fracción fosfolipídica de las membranas celulares de todas las células corporales. Al existir algún estímulo inflamatorio, la fosfolipasa A_2 se activa y el ácido araquidónico es liberado quedando de esta manera, disponible como sustrato para las enzimas ciclo-oxigenasa y lipoxigenasa (6,18,21,31,32,36,40,42,44) (Fig. 1). Entre los estímulos que pueden iniciar la cascada del ácido araquidónico se incluyen: endotoxinas, trauma mecánico, trombina, hipoxia, reacciones antígeno-anticuerpo, incremento de calcio intracelular, plaquetas derivadas del factor de crecimiento, activación de factor plaquetario, estimulación nerviosa renal, reducción de la perfusión renal, algunas drogas como la furosemida y una gran variedad de hormonas vasoactivas (9).

La enzima ciclo-oxigenasa está localizada en todas las células con excepción de las células sanguíneas maduras (6,--11) y su función es convertir al ácido araquidónico a endoperoxidos cíclicos intermedios (prostaglandina G_2 [PGG_2] y prostaglandina H_2 [PGH_2]). Estos metabolitos, después son convertidos a: prostaglandinas (prostaglandina D_2 [PGD_2], prostaglandina E_2 [PGE_2], prostaglandina F_2 alfa [PGF_2 alfa], -- prostaglandina o prostaciclina I_2 [PGI_2] y; tromboxanos (tromboxane A_2 [TXA_2] y tromboxane B_2 [TXB_2] (6,9,11,20,30,31,32,--36,38,39,40,42,44). Estos productos son degradados rápidamente

FIG. 1

METABOLISMO DEL ACIDO ARAQUIDONICO



ENDOPEROXIDOS CICLICOS INTERMEDIOS:

* PGG₂ = Prostaglandina G₂

* PGH₂ = Prostaglandina H₂

PROSTANOIDES O EICOSANOIDES:

* PGD₂ = Prostaglandina D₂

* PGE₂ = Prostaglandina E₂

* PGF₂ alfa = Prostaglandina F₂ alfa

* PGI₂ = Prostaciclina Destruídos rápidamente a

* TXA₂ = Tromboxane A₂ metabolitos inertes estables.

6 ceto PGF₁ alfa

TXB₂ = Tromboxane B₂

ACIDOS HIDROPEROXIEICOSANGICIDOS:

* S-HPETE = S-hidroperoxieicosatetraenoico

LEUCOTRINAS:

* LTA₄ * LTC₄

* LTB₄ * LTD₄

te y no son depositados en las células (6,9). En forma general, se sabe que las prostaglandinas tienen la habilidad de promover la inflamación (5,6,21), los tromboxanos de actuar en forma primaria aumentando la agregación plaquetaria y; las prostaciclínas promoviendo la vasodilatación e inhibiendo la agregación plaquetaria (21).

La enzima lipoxigenasa se encuentra localizada en los leucocitos, plaquetas y en varias células de los pulmones como las células epiteliales alveolares y macrófagos, células endoteliales vasculares y mastocitos (6,11) y es la encargada de convertir el ácido araquidónico en ácidos hidroxiperoxicicosanoicos (5-HPETE), que son metabolizados a eicosanoicos no cíclicos llamados Leucotrininas (6,9,11,31,32,40,42) (Fig. 1). La leucotrina A_4 es hidrolizada a leucotrina B_4 (11,31). La leucotrina B_4 [LTB_4] es un potente factor quimiotáctico endógeno que incrementa la migración de leucocitos a los sitios de inflamación, también potencializa a la bradiquinina producida por una exudación vascular y junto con las prostaglandinas vasodilatadoras pueden intervenir en el aumento de la permeabilidad vascular asociada con la inflamación (9,31,32,36,40,42). Las leucotrininas C_4 y D_4 son también llamadas sustancias de reacción lenta a la anafilaxia; estas son importantes mediadores en humanos en la broncoconstricción asmática (31,42).

Es importante destacar que la enzima lipoxigenasa no es sensible a las drogas antiinflamatorias no esteroideas, por lo tanto estos agentes no reducen la migración de

lular (6,9,11,18,31,40,42).

Se sabe que los efectos terapéuticos así como los tóxicos de los antiinflamatorios no esteroideos se deben a la inhibición de la enzima ciclo-oxigenasa y a la reducción subsecuente de la síntesis de prostaglandinas (2,5,9,10,11,12,16,17,21,23,27,31,34,40,42,44), por lo que se hace necesario hacer una breve revisión de los efectos de las prostaglandinas en el organismo.

Las prostaglandinas (PG's), son una familia de aproximadamente 50 ácidos grasos insaturados de 20 carbonos que se encuentran presentes en varios tejidos corporales (22) y éstos son: próstata, vesícula seminal, ovario, endometrio, --- amnios, cerebro, nervio, intestino, grasa, pulmón, riñón, -- glándula adrenal, hígado, páncreas, corazón, iris y timo -- (38) y que tienen una variedad de efectos fisiológicos como: controlar el flujo sanguíneo regional y secreciones; modular la actividad vascular y no vascular del músculo liso, así como modular algunos efectos hormonales (9,17,20,31,38), se ha comprobado que juegan un papel importante en el funcionamiento normal del sistema gastrointestinal, renal, cardiovascular, respiratorio y reproductivo (6,11,38).

Los prostanoides que juegan un papel importante en la protección del tracto gastrointestinal son la prostaglandina del tipo E, particularmente la PGE_2 . Sin embargo, la PGI_2 y la PGF_2 alfa también tienen una interacción importante (11,39,42).

Las prostaglandinas modulan las secreciones gástricas e intestinales como la inhibición de la secreción de ácido clorhídrico (PGE_2 , PGI_2) (5,6,7,21,23), modulan la motilidad gastrointestinal; la PGE en particular provee citoprotección, produciendo vasodilatación en la mucosa gástrica y aumento en la producción de moco gástrico e intestino --delgado, por lo que, en general, mantienen la secreción y composición del moco (6,11,12,16,21,23,37,39); la PGE también estimula la secreción de bicarbonato (6,7,11,21,23,37,39); las prostaglandinas estimulan a las células epiteliales gastrointestinales e incrementan el movimiento del ---agua y electrolitos dentro del intestino delgado; preservan el aporte sanguíneo gástrico, además de ser los mensajeros intracelulares para el estímulo del movimiento celular (5,6,11,20,21,37,39,42).

En el riñón, los endoperóxidos sintetizados en este órgano son convertidos de forma inmediata a prostaglandinas (PGE_2 , PGI_2 , PGF_2) y tromboxane (TXA_2). La PGE_2 aumenta el flujo sanguíneo renal y la excreción de cloruro de sodio y agua; es una prostaglandina vasodilatadora (modula el tono arteriolar aferente y eferente) (11) y el papel fisiológico en sí de las PG's vasodilatadoras es atenuar el efecto vasoconstrictor de los nervios renales y de la angiotensina II (6); la PGI_2 que también es una PG's vasodilatadora tiene el mismo efecto anterior además de tener --una acción antiagregatoria plaquetaria; la PGF_2 alfa es un ligero vasoconstrictor. Por otro lado, el tromboxane es un

potente agregador plaquetario y causa vasoconstricción en el riñón (9,44,48) (Fig. 2).

La síntesis de PG's a nivel renal está influenciada por un estímulo fisiológico que incluyen a la angiotensina II -- (6,9), vasopresina, bradiquinina, catecolaminas alfa adrenérgicas, isquemia, calcio y algunas drogas diuréticas como la furosemina (44).

Las PG's y el TXA_2 son sintetizadas en la médula renal y en menor extensión en la corteza. En la médula, los túbulos colectores y las células intersticiales producen grandes cantidades de PGE_2 y PGF_2 alfa. Algunas prostaciclina también son producidas en los túbulos colectores y en la vasculatura medular. Los mayores sitios corticales de la síntesis de PG's son el glomérulo, arteriolas y los túbulos colectores corticales. Los túbulos colectores corticales sintetizan PGE_2 en forma exclusiva. Los sitios intrarenales de la síntesis de PG's pueden ser afectados por un número de estímulos que causen la liberación de PG's dentro del microambiente local. La PGI_2 y la PGE_2 son las prostaglandinas sintetizadas en la corteza, regulan la función cortical incluyendo la tasa de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal (5,6,9,11,21,42), proveen resistencia vascular y secreción de renina, mientras que la PGE_2 es el compuesto sintetizado en mayor grado por la médula, y tiene la función de regular la excreción de cloruro de sodio y agua (9). En síntesis, las PG's en el riñón: mantienen el flujo sanguíneo renal y por -

Fig. 2

ACCION DE LAS PROSTAGLANDINAS
A NIVEL RENAL

SITIO	TIPO DE PG	EFEECTO
Corteza		
- Vasculatura	PGI_2 - PGE_2	Vasodilatación
- Glomérulo	PGI_2 - PGE_2	Mantenimiento de la tasa de filtración glomerular normal.
	TXA_2	Reducción de la tasa de filtración glomerular (Vasoconstricción).
Médula		
- Túbulos colectores	PGE_2 - PGF_2 alfa	Natriuresis y diuresis.
- Células intersticiales.	PGE_2	Vasodilatación, natriuresis y diuresis.

ende la producción de orina; regulan la función cortical -- (tasa de filtración glomerular); ayudan al transporte iónico tubular; proveen resistencia y secreción vascular; regulan la secreción de cloruro de sodio ya que tienen una acción natriurética y también regulan la secreción de agua -- por 3 factores: el primero es porque antagoniza la actividad de la hormona antidiurética (ADH), el segundo porque inhibe al cloro activo y transporte de urea y tercero porque regula el flujo sanguíneo medular; y, además modulan la liberación de renina con la subsecuente generación de angiotensina II (5,9,11,42,44).

Las PG's también producen una variedad de respuestas fisiológicas en el Sistema Cardiovascular. La formación simultánea de PG's vasodilatadoras y vasoconstrictoras provocan un balance en el calibre de los vasos sanguíneos y un mantenimiento en el flujo sanguíneo de los órganos. Las PG's cardiovasculares, prostaciclina y tromboxanos juegan un papel importante, bien característico en la hemostasis (6,11). La PGE_1 , PGD_2 y PGI_2 por lo general, son potentes vasodilatadores, inhiben la agregación plaquetaria y producen el eritema característico de la inflamación (11,22), -- por otro lado; la PGF_2 alfa y TXA_2 , como se mencionó con anterioridad, son potentes vasoconstrictores locales, y el tromboxane causa además agregación plaquetaria, por lo cuál, el equilibrio que existe entre la síntesis de PGI_2 y TXA_2 evita una agregación plaquetaria excesiva. En caso de existir un desequilibrio entre el tromboxane y la prostaciclina,

se observará una trombosis o un sangrado incontrolable, según sea el caso (6,20,30). A pesar de que la PGE inhibe la agregación plaquetaria como se mencionó anteriormente, la PGE_2 aumenta la agregación plaquetaria, con lo cual, puede promover la coagulación sanguínea (11,22). La acción vasodilatadora de las PG's involucra a las arteriolas, precapilares, esfínteres y vénulas (6,11,20,30).

En el Sistema Respiratorio, especialmente en los pulmones, la PGI_2 y PGE_2 producen vasodilatación y vasoconstricción arterial pulmonar respectivamente (11). En algunas especies, el TXA_2 es liberado por los pulmones durante la anafilaxia y choque endotóxico y produce vasoconstricción pulmonar. En forma general, las PGF contraen y las PGE relajan los músculos traqueal y bronquial respectivamente, mientras que el TXA_2 es un ligero broncodilatador (11). Algunas de las PG's relajan el músculo liso bronquial y pueden desempeñar un papel en el asma y otras enfermedades alérgicas (20).

En el Sistema Reproductivo, las PG's se caracterizan por producir: luteólisis y contracción miometrial (PGF), --promueven el parto (PGE y PGI_2) y el aborto (PGF y PGE), es to es: cuando éstas se inyectan cerca del término inducen el trabajo de parto e inducen el aborto cuando se inyectan intraamnióticamente a la mitad de la gestación, también pueden desempeñar un papel en la regulación del ciclo reproductivo femenino (6,20). En las hembras preñadas, las PG's --- (PGE y PGI_2) también son importantes en mantener el flujo sanguíneo de la placenta y especialmente en los vasos mater

males y fetales (ejemplo: los ductos venosos y arteriales)- (6). La PG_2 alfa puede ser usada en varios esquemas para el control del estro en diferentes especies, porque es capaz de estimular los mecanismos del control fisiológico que causan la regresión lútea (1,38).

Dentro de los antiinflamatorios no esteroidales consideramos 2 grandes grupos: Los derivados del Acido Enólico, donde las bases químicas más importantes son la dipirona y el acetaminofén (2,6,18,25) y los derivados del Acido Carboxílico donde los más representativos son los salicilatos (ácido acetilsalicílico); derivados del ácido aminonicotínico (flunixin) y los derivados del ácido propiónico como el Naproxen (5,16,17,22,26,35,41); éste último salió a la venta en México en 1976 (27).

El mecanismo de acción y los efectos farmacológicos de los antiinflamatorios no esteroidales son similares. Como se mencionó anteriormente, comparten una habilidad común de bloquear la síntesis de PG's inhibiendo a la enzima ciclo-oxigenasa (4,8,16,18,21,23,26,32,36,37,42,44), además; se cree que esta clase de drogas inhiben la formación de quininas y antagonizan farmacológicamente la sustancia de reacción lenta (SRS-A) del músculo liso y del endotelio vascular (2,5,17,31). Las propiedades farmacocinéticas varían dependiendo del tipo de agente y de las especies animales en las que se usa (6).

El Naproxen pertenece a la familia de los antiinflamatorios no esteroidales por lo que, como se mencionó en pá-

rrafos anteriores, tiene propiedades antiinflamatorias (4,-11,27,34), propiedades antipiréticas (8,13,24,32,41) y propiedades analgésicas (22,23,34,41,43); considerándose 20 veces más potente que la aspirina (18).

Es usado en Medicina Humana para el tratamiento de inflamación asociada con desórdenes músculo-esqueléticos (6,-8,19,40,41) como artritis reumática, espondilitis anquilosante, osteoartritis, artritis gotosa aguda, artrosis, fibrositis o reumatismo no articular, entre otras (11,13,18,-22,26,32,34).

Esta droga se utiliza en caballos (31,33,40,41,45), -- cuando existen problemas del tejido blando como en los casos de miositis donde reduce el dolor. Asimismo se administra como tratamiento paliativo en los casos de reumatismo (11,19,36). La dosis recomendada por vía oral es de 10 mg/kg, 2 veces al día durante 14 días consecutivos (8,33); y por vía endovenosa es de 5 mg/kg teniendo una vida media plasmática de 4 horas.

La absorción del Naproxen después de su administración oral es de forma rápida (5,6,34,41,42) y provoca una biohabilidad del 68-100% (19). Se sabe que la rapidez de absorción pero no el grado en que se absorbe, depende de la pre-

sencia de alimento en el estómago. Asimismo existen otros factores que pueden acelerar esta absorción, por ejemplo; la administración simultánea de bicarbonato de sodio. No obstante, otros factores pueden disminuirla como son el óxido de magnesio o el hidróxido de aluminio (18,26). La absorción rectal también ha sido reportada, pero las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan con mayor lentitud (34).

Esta droga está altamente unida a las proteínas plasmáticas (más del 99%), teniendo un bajo volúmen de distribución. Sin embargo, ésta no puede ser la causa de su lenta eliminación, ya que en el humano y en el caballo, a pesar de que la droga está altamente unida a proteínas, la vida media de eliminación es de 12-15 horas y de 5-6 horas respectivamente, mientras que en el perro puede variar de 35 a 70 horas (18,23,24,34,41,42). En el perro debido a su extenso ciclo enterohepático, la eliminación de esta droga es lenta (6,11,19) y ésto se lleva a cabo a través de las heces, mientras que en el humano y otras especies animales, la droga se elimina en forma primaria por la orina (13,16,24,26,32,45).

La dosis del Naproxen considerada como tóxica en el perro es de 15 mg/kg cada 24 horas vía oral, donde ocasiona lesiones gastrointestinales, cambios en el peso corporal, cambios en los valores hematológicos y muerte (11,13,19,23,41,42,45), pero algunas lesiones gastrointestinales también han sido observadas en perros a una dosis de 5 mg/kg/24 ho-

ras vía oral (11,13,16,23,24), obteniendo concentraciones de plasma activo en 0.5 a 3 horas (19,34,41,42). Se ha reportado que con una dosis de 1.5 mg/kg/24 horas en el perro vía oral, ha sido tolerada por 3 meses sin signos de toxicidad. A pesar de lo anterior, algunos autores proponen que una dosis oral inicial de 5 mg/kg seguida de una dosis diaria de 1.2 a 2.8 mg/kg mantiene las concentraciones plasmáticas terapéuticas (11,19,42).

Sin embargo, el uso del Naproxen en perros y gatos no está recomendado debido a los efectos adversos que ocasiona (10), como se mencionó anteriormente, esto se debe a las altas concentraciones sanguíneas persistentes que alcanza como resultado de la eficiente y rápida absorción después de la administración oral y a una excreción prolongada (13,16).

En general, los antiinflamatorios no esteroideos producen irritación gastrointestinal en grados variables, lo que puede producir gastritis ulcerativa y hemorragia (5,6,8,21,25,26,34,37,42).

Entre los signos más comunes en el perro se encuentran: anorexia, vómito, diarrea, melena, deshidratación, membranas mucosas pálidas, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, polidipsia, pérdida de peso, anemia, náusea, dispepsia, constipación, estomatitis, letargia (12,13,18,24,26,29,32,43,46), peritonitis como resultado de perforación pilórica, choque y muerte (23).

Lo anterior puede ser agravado si el paciente se encuentra en estado crítico, como en los casos de hipovolemia, cho

que, deshidratación, estrés severo, disminución del gasto cardiaco o disminución de la perfusión tisular donde existe una redistribución del flujo sanguíneo de las vísceras a los órganos vitales como son el corazón, cerebro y pulmones. Así pues, el bloqueo en la producción de PG's a nivel gastrointestinal puede producir hiperacidez, disminución del flujo sanguíneo de la mucosa, disminución en la secreción de moco y de bicarbonato predisponiendo a los pacientes a la presentación de erosión o ulceración gástrica por un retraso en la renovación celular y por ende de la cicatrización (5,6,21,39,42), aunado a todas éstas pérdidas protectoras del tracto gastrointestinal y a la producción de úlcera en el estómago o intestino, potencialmente puede haber una perforación teniendo como consecuencia una peritonitis (23).

En los casos de intoxicación por antiinflamatorios no esteroidales, las pruebas de laboratorio pueden reportar: Reacciones leucemoides, anemia, aumento de la AST (aspartato amino transferasa), aumento de la ALT (alanin amino transferasa), aumento del NUS (nitrógeno uréico sanguíneo), aumento de la creatinina y del fósforo sérico. En el urianálisis el hallazgo más relevante es la gravedad específica baja (11,12,13).

En sí, los antiinflamatorios no esteroidales tienden a acumularse en el estómago, intestino delgado y riñón, por lo que altos niveles de estas drogas en estos tejidos pueden ser los responsables de ocasionar los efectos tóxicos vistos, ya que estos tejidos necesitan los niveles basales-

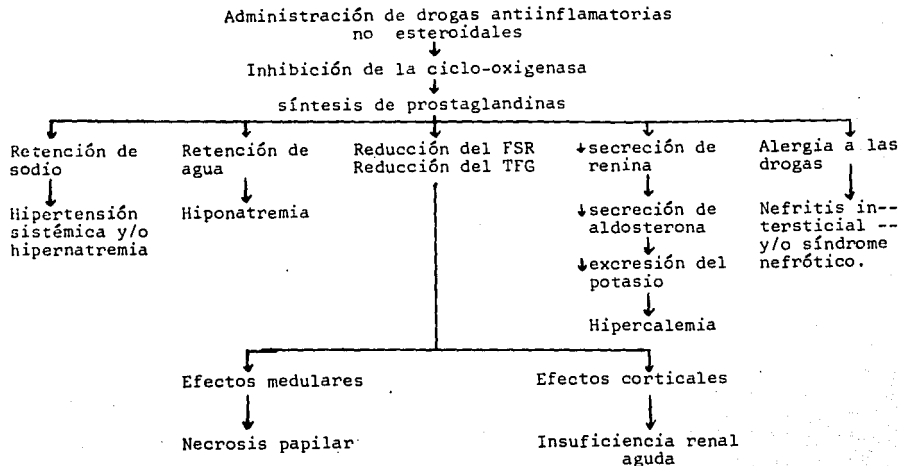
de PG's para llevar a cabo su función fisiológica (5).

Se ha reportado que la administración de antiinflamatorios no esteroidales a grandes dosis y por largos períodos de tiempo en humanos, ocasionan nefrotoxicidad. Los síndromes clínicos ocasionados con la administración de estas drogas en humanos incluyen: hipertensión arterial sistémica, -- hipo o hipernatremia, necrosis papilar, falla renal aguda, -- hipercalemia y nefritis intersticial inducido por drogas (5, 9,21,42,44) (Fig. 3).

El Naproxen es una droga nefrotóxica (14,24,28,31,32,-- 41,42,43,44), reduce el efecto natriurético y diurético de -- la furosemida así como los efectos antihipertensivos de agentes como las tiazidas, betabloqueantes y del captopril (18). Las drogas nefrotóxicas dañan al epitelio tubular interac---tuando con las membranas celulares o con los organelos intracelulares. La función de la membrana celular puede alterarse por una disminución en el transporte del ATP o por una pe---roxidación lipídica. Las drogas también pueden iniciar un daño inmunomediado subsecuente a una lesión en la membrana celular. El resultado de una lesión celular de los túbulos es la disfunción del nefrón y un descenso en la filtración glomerular, lo cual provoca una insuficiencia renal aguda y es debida a la combinación de: Obstrucción tubular, vasocons---tricción renal e inhibición de la permeabilidad glomerular. Debido al descenso de la filtración glomerular puede desarro---llarse azotemia. Sin embargo, esta azotemia no es evidente a menos de que 2/3 o 3/4 partes de los nefrones no sean funcionales (28).

Fig. 3

CONSECUENCIAS POTENCIALES EN LA ADMINISTRACION DE ANTIINFLAMATORIOS
NO ESTEROIDALES EN RIÑON



La toxicidad renal más común en humanos y la única reportada en perros es la insuficiencia renal aguda. Sin embargo, para que existan los efectos adversos ocasionados -- por los antiinflamatorios no esteroideos deberá existir alguna condición que disminuya el flujo sanguíneo renal (Fig. 4), ya que en humanos y animales cuya perfusión renal es -- normal, la administración de estos agentes tiene pocos efectos sobre el mantenimiento del aporte sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular (9,21,42,44).

FIG. 4

CONDICIONES EN LAS CUALES LA FUNCION RENAL
DEPENDE DE LA SINTESIS DE PROSTAGLANDINAS.

- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Ascitis con insuficiencia hepática
- Deplesión del volúmen de sal
 - * Deshidratación
 - * Diarrea
 - * Restricción de sodio en la dieta
- Hemorragias
- Anestesia general
- Administración de diuréticos
- Diabetes mellitus
- Enfermedad renal
 - * Insuficiencia renal
 - * Obstrucción urinaria
 - * Glomerulonefropatías
 - * Síndrome nefrótico
- Choque

LITERATURA CITADA

1. Alanis, L.J.: Fundamentos sobre Urología Clínica en Perros y Gatos. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional - Autónoma de México. México, D.F., 1988.
2. Alexander, F.: Antipyretics and anti-inflammatory agents.- An introduction to Veterinary Pharmacology. 4th ed. Longman. London, 1985.
3. Aronson, A.L. and Riviere, J.E.: Adverse drug reactions. -- In: Current Veterinary Therapy IX. Small Animal Practice. Edited by: Kirk, R.W., 169-175. W.B. Saunders, Philadelphia, 1986.
4. Aronson, C.E.: Veterinary Pharmaceuticals and Biologicals. Harwal Publishing. Pennsylvania, 1981.
5. Beadle, R.E. and Short, Ch.R.: Pharmacology of antiarthritic drugs. Vet. Clin. North Am., 8: 401-417 (1978).
6. Boothe, D.M.: Controlling inflammation with nonsteroidal - anti-inflammatory drugs. Vet. Med., 50: 875-883 (1989).
7. Boulay, J.P., Lipowitz, A.J. and Klausner, J.S.: Effect of - cimetidine on aspirin-induced gastric hemorrhage in dogs. Am. J. vet. Res., 47: 1744-1746 (1986).
8. Brander, G.C., Pugh, D.M. and Bywater, R.J.: Veterinary ---- Applied Pharmacology and Therapeutics. 4th ed. Bailliere-Tindall. Great Britain, 1982.

9. Brown, S.A.: Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice. Edited by: Kirk, R.W., 1158-1160. W.B. Saunders, Philadelphia, 1989.
10. Carithers, R.W. and Potthoff, A.: Pain and analgesia in dogs and cats. Continuing Education., 11: 887-897 (1989).
11. Conlon, P.D.: Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. Vet. Clin. North Am., 18: 1115-1131 (1988).
12. Cosenza, S.F.: Drug induced gastroduodenal ulceration in dogs. Mod. Vet. Pract., 65: 923-925 (1984)
13. Daehler, M.H.: Transmural pyloric perforation associated with Naproxen administration in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc., 189: 694-695 (1986)
14. Davis, L.L.E.: Adverse drug reactions. In: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Third ed. Edited by: Ettinger, S.J., Vol. I, 499-510. W.B. Saunders. 1989.
15. Davis, L.L.E.: Clinical pharmacology of salicylates. J. Am. Vet. Med. Assoc., 176: 65-66 (1980).
16. Davis, L.L.E.: Comparative therapeutics of canine and human rheumatoid arthritis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 185: 558 - 562 (1984).
17. Estrada, J.L.: Estudio recapitulativo de los usos terapéuticos y propiedades farmacológicas de los analgésicos no esteroidales en los animales domésticos. Tesis de licenciatura. Fac. de Med. Vet. y Zoot. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., 1985.

18. Flower, R.J. Moncada, S. y Vane, J.R.: Agentes analgésico-antipiréticos y antiinflamatorios. Drogas empleadas en el tratamiento de la gota. En: Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editado por: Goodman, G.A., 643-679. 7a. ed. Médica Panamericana, México, D.F., 1988.
19. Frey, H.H. and Rieh, B.: Pharmacokinetics of Naproxen in the dog. Am. J. vet. Res., 9: 1615-1617 (1981).
20. Ganong, W.F.: Manual de Fisiología Médica. El Manual Moderno. México, D.F., 1980.
21. Garvey, M.S.: The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDS) in critical patients-the controversy. Second International Veterinary Emergency and Critical Care Symposium. Sn. Antonio, Texas. 1990. 45-46. College of Internal Vet., Sn. Antonio, Texas., 1990.
22. Gerald, M.C.: Pharmacology. An introduction to drugs. -- 2nd ed. Prentice-Hall. New Jersey, 1981.
23. Gfeller, R.W. and Sandors, A.D.: Naproxen-associated duodenal ulcer complicated by perforation and bacteria and barium sulfate-induced peritonitis in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc., 198: 644-646 (1991).
24. Gilmour, M.A. and Walshaw, R.: Naproxen-induced toxicosis in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc., 191: 1431-1432 (1987).
25. Giovanoni, R. and Warren, R.G.: Farmacología Veterinaria. Labor. México, D.F., 1987.

26. Goodman, G.A. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed. Mac Millan Publishing. Pennsylvania, 1980.
27. Goth, A.M.D.: Medical pharmacology. Principles and Concepts. The C.V. Mosby. Saint Louis, 1978.
28. Grauer, G.F.: Toxicant-Induced acute renal failure. In: Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice. -- Edited by: Kirk, R.W., 126-130. W.B. Saunders. Philadelphia, 1989.
29. Ham, B.: Warning against Naproxen. Svensk Veterinortidning., 40: 675-676 (1988).
30. Handagama, P.: Salicylate toxicity. In: Current Veterinary Therapy IX. Small Animal Practice. Edited by: Kirk, R.W., 524-527. W.B. Saunders. Philadelphia, 1986.
31. Higgins, A.J. and Lees, P.: The acute inflammatory process, arachidonic acid metabolism and the mode of action of antiinflammatory drugs. Equine Veterinary Journal., 16: 163-175 (1984).
32. Katzung, B.G.: Farmacología Básica y Clínica. El Manual-Moderno. México, D.F., 1984.
33. Lewis, B.P. and Wilken, L.O.: Veterinary drug Index. W.B. Saunders. Philadelphia, 1982.
34. Litter, M.: Farmacología Experimental y Clínica. 7a. ed. El Ateneo. Argentina, 1985.

35. Meyers, F.H., Jawetz, E. y Goldfien, A.: Manual de Farmacología Clínica. El Manual Moderno. México, D.F., 1980.
36. Moore, J.N.: Nonsteroidal antiinflammatory drug therapy -- for endotoxemia: We're doing the right thing, aren't we?. The Compend. Equine., 10: 741-744 (1988).
37. Moreland, K.J.: Ulcer disease of the upper gastrointestinal tract in Small Animals: Pathophysiology, diagnosis -- and management. Continuing Education., 10: 1265-1279 ---- (1979).
38. Ochoa, S.N.D.: Revisión bibliográfica sobre la función de las prostaglandinas en el proceso del parto. Tesis de licenciatura. Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán. -- Universidad Nacional Autónoma de México. Edo. de México, -- 1988.
39. Papich, M.G. and Rubin, S.I.: Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Companion Animal Practice. --- Part I: The inflammatory response and mechanism of action. Canine Pract., 15: 29-33 (1990).
40. Papich, M.G. and Rubin, S.I.: Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Companion Animal Practice: --- Part II: Drugs, therapeutic uses and adverse effects. Canine Pract., 15: 27-33 (1990).
41. Papich, M.G. and Rubin, S.I.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice. Edited by: Kirk, R.W., 47-53. W.B. Saunders. Philadelphia, 1989.

42. Papich, M.G.: Medical therapy for gastrointestinal ulcers. In: Current Veterinary Therapy X. Small Animal Practice. Edited by: Kirk, R.W., 911-918. W.B. Saunders. Philadelphia, 1989.
43. Roudebush, P. and Morse, G.E.: Naproxen toxicosis in a dog. J. Am. Vet. Med. Assoc., 179: 805-806 (1981).
44. Rubin, S.I.: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostaglandins and the kidney. J. Am. Vet. Med. Assoc., 9: 1065-1068 (1986).
45. Schiltz, R.A.: Naproxen in dogs and cats. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180: 1397 (1982).
46. Smith, R.E.: Naproxen toxicosis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 180: 107 (1982).
47. Sumano, L.H. y Ocampo, C.L.: Farmacología Veterinaria. Mc-Graw-Hill. México, D.F., 1988.
48. Vander, A.J.: Fisiología renal. 3a. ed. Mc. Graw-Hill. México, D.F., 1986.