

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA Y
ZOOTECNIA**



**Determinación del efecto gastrolesivo en *Canis familiaris*
por uso de ketoprofeno mediante el test de thevenon en la
ciudad de Chimbote.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

VÍCTOR KEINER COTOS GUERRERO

TRUJILLO, PERÚ

2018

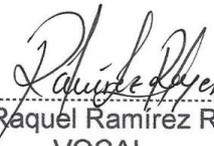
La presente tesis ha sido revisada y aprobada por el siguiente Jurado:



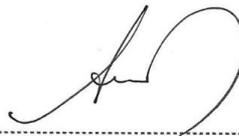
M.V. Mg. Patricia Guerrero Díaz
PRESIDENTE



M.V. Mg. Francisco Carvajal Mestanza
SECRETARIA



M.V. Raquel Ramírez Reyes
VOCAL



M.V. Angélica Huamán Dávila
ASESOR

DEDICATORIA

A Dios por bendecirme para llegar hasta donde he llegado, porque hiciste realidad este sueño anhelado.

A mis padres, Víctor Cotos Ayala y Dora Guerrero Ramírez que siempre me han apoyaron incondicionalmente, que me han sabio guiarme en todo momento con esfuerzo y valores que jamás olvidare.

A mi familia en general por siempre estar apoyándome en todas mis metas.

AGRADECIMIENTO

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se lo debo a ustedes ente los que incluye este.

Son muchas las personas que han formado parte de mi vida profesional a las que les encantaría agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en mi corazón, sin importar en donde estén quiero darles las gracias por formar parte de mí, por todo lo que me han brindado y por todas sus bendiciones.

A mí jurado, los doctores, Patricia Guerrero Díaz, Francisco Carvajal Mestanza y Raquel Ramírez Reyes por su tiempo prestado, por la comprensión y por la ayuda en toda mi carrera y más aún en la realización de mi tesis.

ÍNDICE GENERAL

	Página
CARATULA	i
APROBACIÓN DEL JURADO DE TESIS	ii
DEDICATORIA	iii
AGRADECIMIENTO	iv
ÍNDICE GENERAL	v
ÍNDICE DE CUADROS.....	vii
ÍNDICE DE ANEXOS.....	viii
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT	1
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA	3
2.1. Fisiología de la secreción gástrica.	3
2.2. Barrera de la mucosa gástrica.	4
2.3. Fisiopatología.....	6
2.4. Causas.....	10
2.5. Enfermedad hepática y gastrolesión.....	17
2.6. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y hepatotoxicidad.....	20
2.7. Enfermedad renal y gastrolesión.	20
2.8. Antiinflamatorios no esteroideos: Ketoprofeno.	21
III. MATERIALES Y MÉTODOS	25
3.1. Lugar de ejecución y duración del estudio	25
3.2. Materiales.	25
3.2.1. Biológico	25
3.2.2. Farmacológico	26
3.2.3. Grupos experimentales.....	26
3.3. Metodología	26
3.3.1. Consentimiento informado.	26
3.3.2. Determinación del estado de paciente sano.	26
3.3.3. Toma de muestra sanguíneas.	27

3.4. Hemograma completo automatizado.	28
3.5. Determinación de la ALT y AST automatizadas.....	28
3.6. Determinación de sangre oculta en heces mediante el Test de Thevenon.....	28
3.7. Inducción de gastrolesión por ketoprofeno 1 % en <i>Canis familiaris</i>	30
3.8. Análisis de Datos	31
IV. RESULTADOS.....	32
V. DISCUSIÓN	36
VI. CONCLUSIONES.....	39
VII. RECOMENDACIONES	40
VIII. BIBLIOGRAFÍA	41
IX. ANEXOS	47

ÍNDICE DE CUADROS

	Página
Cuadro 1. Resultados del Test de Thevenon de Canis familiaris en función a la administración intramuscular de ketoprofeno pre y post tratamiento y dosis.	32
Cuadro 2. Promedio de constantes bioquímicas hepáticas de Canis familiaris en función a la administración intramuscular de ketoprofeno pre y post tratamiento y dosis.	33
Cuadro 3. Promedio de los componentes sanguíneos de Canis familiaris en función a la administración intramuscular de ketoprofeno pre y post tratamiento y dosis.	34

ÍNDICE DE ANEXOS

	Página
Anexo 1. Ficha clínica.....	47
Anexo 2. Resultados del Test de Thevenon	48
Anexo 3. Hemograma.....	49
Anexo 4. Carta de consentimiento informado	50

RESUMEN

Se evaluaron 30 *Canis familiaris*, adultos, de 1 a 5 años, de diferentes razas, sexo, mayores de 5 Kg y clínicamente sanos, en la ciudad de Chimbote; los cuales fueron distribuidos al azar en dos grupos, que recibieron ketoprofeno intramuscular a dosis de 1 y 2 mg/kg respectivamente, durante tres días, con el objetivo de determinar el efecto gastrolesivo de ketoprofeno, mediante el hallazgo de sangre oculta en heces demostrado por el Test de Thevenon, resultando que la administración de ketoprofeno intramuscular indujo en pacientes la presencia de sangre oculta en heces en el 56.67 % del total, de los cuales un 40 % y 73.33 % fueron para los tratados con 1 mg y 2 mg respectivamente. Al comparar los hemogramas de los pacientes pre y post tratados; hubo una leve disminución de hematocrito y eosinófilos, sin embargo hubo incrementos en plaquetas y leucocitos. Al comparar los valores de hemogramas y bioquímica sanguínea por dosis de tratamiento, no hubo diferencias estadísticas entre sí. Sin embargo la actividad sérica de transaminasas ALT y AST mostraron incrementos significativos compatibles con necrosis hepática activa post exposición. Se puede afirmar que la administración de ketoprofeno intramuscular induce a la gastrolesión dosis dependiente, hepatitis inflamatoria y leves cambios en el hemograma.

ABSTRACT

We evaluated 30 *Canis familiaris*, adults, from 1 to 5 years old, races, sexes and over 5 kg clinically healthy, in the city of Chimbote; which were randomly distributed in two groups, who received intramuscular ketoprofen at doses of 1 and 2 mg / kg respectively, for three days, in order to determine the gastrolesive effect of ketoprofen, by finding occult blood in feces demonstrated by The Thevenon Test, resulting that the administration of intramuscular ketoprofen induced in patients the presence of occult blood in feces in 56.67% of the total, of which 40% and 73.33% were for those treated with 1 mg and 2 mg respectively. When comparing the blood counts of pre and post-treated patients; there was a slight decrease in hematocrit and eosinophils, however there were increases in platelets and leukocytes. When comparing blood count and blood chemistry values per treatment dose, there were no statistical differences between them. However, the serum activity of transaminases ALT and AST showed significant increases compatible with active hepatic necrosis after exposure. It can be stated that the administration of intramuscular ketoprofen induces dose-dependent gastrolesion, inflammatory hepatitis and slight changes in the blood count.

I. INTRODUCCIÓN

El lumen gastroduodenal es un ambiente complejo compuesto por ácidos, pepsina, ácidos biliares y enzimas proteolíticas. Aunque las altas concentraciones lumbinales de ácido clorhídrico, pueden producir daño epitelial gástrico, los ácidos biliares y las enzimas proteolíticas pueden dañar las células epiteliales de la membrana de la mucosa y la inducción de una respuesta inflamatoria y apoptosis (Henderson y Webster, 2006).

En la actualidad existen muchos procesos inflamatorios producidos por múltiples etiologías, los mismos que pueden producir diversos signos y manifestaciones clínicas en los animales de compañía, siendo las más comunes el dolor y la inflamación. Para aliviar éstas dolencias se usan frecuentemente antiinflamatorios, siendo los no corticoides ampliamente usados para tratar diversas patologías dolorosas e inflamatorias; siendo el grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no selectivos de la enzima ciclooxigenasa 2 los que producen mayor cantidad de efectos adversos reflejados en el tracto gastrointestinal, teniendo a la gastrolesión uno de los principales efectos adversos por uso de AINES COX₂ no selectivos (Henderson y Webster, 2006; Sumano y Ocampo, 2010).

La manera en que estos fármacos producen gastrolesión, es mediante la inhibición de la enzima COX1, la misma que es la responsable de la producción de el moco gástrico por parte de las células oxínticas del estómago, el mismo que produce un efecto amortiguador o buffer al ácido gástrico producido por las células parietales (Henderson y Webster, 2006; Luna, y otros, 2007).

Cuando se administran AINES COX₂ no selectivos, una de las principales manifestaciones es el vómito, como respuesta a la gastritis

inducida por el uso de éstos fármacos, produciendo en diversos grados lesión de la mucosa gástrica la misma que produce hemorragias digestivas, pudiendo ser éstas no visibles en casos leves hasta verdaderas hemorragias macroscópicas en casos más severos.

Por lo anteriormente mencionado; el presente trabajo de investigación tiene como objeto determinar la gastrolesión en *Canis familiaris* por uso de ketoprofeno mediante el Test de Thevenon en la ciudad de Chimbote.

II. REVISIÓN DE BIBLIOGRAFÍA

2.1. Fisiología de la secreción gástrica.

La modulación de la secreción ácida gástrica efectuada por las células parietales gástricas es realizada por: el sistema neuroendocrino, la neurotransmisión colinérgica; la secreción endocrina de gastrina y la secreción paracrina de la histamina y las prostaglandinas (PGs) (De Novo, 2003). En la membrana basolateral de las células parietales existen receptores para estas tres sustancias que estimulan la secreción: gastrina, acetilcolina (receptor muscarínico M_3), y la histamina (H_2) (Guilford y Strombeck, 1996; Katz, 2003; Thomas y Ayman, 2014).

Estos tres secretagogos primarios actúan sinérgicamente para promover secreción del ácido gástrico. La gastrina se produce en las células G del antro gástrico, y su secreción es estimulada por la ingestión de alimentos y el aumento de luminal del pH gástrico (Guilford y Strombeck, 1996; Garnett, 1998; Katz, 2003; Thomas y Ayman, 2014). La acetilcolina se libera a través de las fibras colinérgicas como respuesta a la fase cefálica donde participan el olfato y el sabor de los alimentos y por las influencias gástricas tales como distensión (Guilford y Strombeck, 1996; Katz, 2003; Garnett, 1998). Cuando la gastrina o la acetilcolina se unen a los receptores en la superficie basolateral de la célula parietal, aumentan el calcio citosólico, que a su vez estimula la proteínquinasa C, lo que resulta en la activación del ion hidrógeno (H^+) - ion potasio (K^+) de la bomba ATP_{asa} en las células endocrinas superficiales apicales llamadas células enterocromafines y como éstas están en estrecha proximidad a las células parietales y tienen receptores para la gastrina y la acetilcolina, sirven a la vez como una fuente importante de la secreción de histamina, el más potente estimulador de la secreción de ácido, y es liberada desde las células enterocromafines para activar los receptores H_2 sobre las células

parietales. Esto resulta en la activación de la adenilato ciclasa, lo que aumenta cAMP intracelular, activando la proteínquinasa A para estimular la secreción de ácido por la bomba de $H^+ - K^+ ATP_{asa}$. En reposo, la bomba $H^+ - K^+ ATP_{asa}$ permanece intracelular dentro de estructuras de las células parietales. Cuando se activa $H^+ - K^+ ATP_{asa}$, estas estructuras se fusionan con la membrana apical, y se inicia la secreción ácida (Redlak y Miller, 2003; Henderson y Webster, 2006; Thomas y Ayman, 2014).

2.2. Barrera de la mucosa gástrica.

La mucosa del tracto gastrointestinal (GI), utiliza varios mecanismos de defensa física y química para protegerse del entorno luminal. La citoprotección de la mucosa gástrica está mediada por siete factores principales que componen su barrera: una capa hidrófoba de moco, la secreción de bicarbonato, el factor de crecimiento epidérmico, la hidrofobicidad de células de la mucosa, una alta tasa de flujo sanguíneo de la mucosa, la renovación rápida de células epiteliales y la producción de prostaglandinas (PG) (Matz, 1995; De Novo, 2003; Henderson y Webster, 2006; Thomas y Ayman, 2014).

El componente más superficial de la barrera de la mucosa gástrica es la capa de moco secretado por las células de cuello de las glándulas gástricas y de las células superficiales de la mucosa (Ganong, 2003; De Novo, 2003, Thomas y Ayman, 2014). Esta capa de moco forma un gel glicoproteico insoluble en agua, estable, que se adhiere a las superficies mucosas y actúa como un lubricante para prevenir el daño (Guilford y Strombeck, 1996; Matz, 1995). La mecánica más importante reside en que las capas de bicarbonato secretadas por las células mucosas del cuello, permiten el mantenimiento de un pH gástrico de la mucosa epitelial de 4 – 6; en contraste con un pH luminal de 1 a 2. La capa de moco-bicarbonato, junto con las uniones estrechas de células epiteliales gástricas, protegen el

epitelio gástrico de la difusión de los iones de hidrógeno libres de la luz gástrica hacia las células de la mucosa (Webster, 2001; De Novo, 2003; McQuaid, 2004; Thomas y Ayman, 2014). Las secreciones salivales y el factor de crecimiento epidérmico gástrico se encuentran dentro de la capa de moco y se cree que desempeñan un papel importante tanto en el factor de crecimiento epidérmico con funciones de prevención y reparación del daño de la mucosa gástrica (De Novo, 2003; Henderson y Webster, 2006).

El siguiente componente de la barrera de la mucosa gástrica es la hidrofobicidad, ya que las membranas celulares que recubren la pared del estómago contienen fosfolípidos, que, en virtud de su hidrofobicidad, repelen contenido luminal de sustancias solubles en agua tales como el hidrógeno y de ese modo evitan que el ácido y la pepsina produzcan lesión (Henderson y Webster, 2006; Thomas y Ayman, 2014).

El cuarto mecanismo de defensa es la alta tasa de flujo sanguíneo de la mucosa suministrado por una densa red de capilares submucosos. Este flujo sanguíneo es regulado en gran medida por las PGs, permitiendo el suministro de oxígeno y nutrientes vitales para las células de la superficie y es necesaria para satisfacer la alta demanda metabólica para la producción de productos de secreción gástrica (McQuaid, 2004; De Novo, 2003; Henderson y Webster, 2006).

Otro componente de la barrera de la mucosa gástrica es la capacidad del epitelio gástrico para repararse continuamente y rápidamente de células dañadas; mecanismo conocido como restitución epitelial (Guilford y Strombeck, 1996; De Novo, 2003). La restitución epitelial implica un proceso por el cual la migración de las células epiteliales se extienden en grandes cantidades sobre la mucosa dañada de forma rápida (<1 hora) para poder sellar pequeñas erosiones y restablecer un

epitelio intacto, evitando de este modo un mayor daño a la mucosa. (McQuaid, K., 2004; Brzozowski, T.; Konturek, 2005; Henderson y Webster, 2006).

La última y uno de los elementos más importantes de la barrera de la mucosa gástrica son la producción de PGs, producidas por las células de la mucosa gástrica. Las PGs, en particular del grupo E e I, que protegen a la mucosa mediante el aumento de la producción de moco y la secreción de bicarbonato, el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa, estimulando el crecimiento de células epiteliales, e inhibiendo la secreción ácida (Guilford y Strombeck, 1996; McQuaid, 2004; Henderson y Webster, 2006).

2.3. Fisiopatología

Una multitud de enfermedades y medicamentos pueden perturbar la integridad de la mucosa gastroduodenal y abrumar los mecanismos protectores de la mucosa. Cuando se ve comprometida la integridad de la barrera de la mucosa, una cascada de eventos patológicos se desarrolla, contribuyendo a un mayor daño de la capa de la mucosa. En primer lugar, la velocidad de difusión del ácido gástrico y pepsina aumentan, lo que conlleva a la inflamación de la mucosa y hemorragia endotelial, atrayendo células inflamatorias, incluidos los neutrófilos y mastocitos, las que se activan y liberan histamina, leucotrienos, factores activadores de plaquetas, enzimas proteolíticas, y radicales libres (Shulman y Krawiec, 2000; Redlak, Dennis y Miller, 2003; Singh, Bath y Om, 2011).

La liberación de histamina provoca aún más la secreción de ácido, mientras que otros mediadores promueven la vasodilatación, vasoconstricción, aumento de la permeabilidad capilar, edema, la translocación de células inflamatorias, y taponamiento capilar. Estos eventos exacerban el daño de la inicial de la mucosa, reduciendo el flujo de

sangre, conllevando a la isquemia, alteración de la renovación celular, y reducción de la secreción de moco y de PGs (Henderson y Webster, 2006).

La cicloxigenasa (COX) es la enzima clave en la síntesis de las prostaglandinas, a través de la oxidación del ácido araquidónico. Las prostaglandinas realizan tanto funciones relacionadas con la homeostasis de diversos órganos como con el dolor, la inflamación y el desarrollo de neoplasias. En 1971, sir John Vane sugirió que el mecanismo más importante de acción de los medicamentos parecidos a la aspirina era la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas. Hoy sabemos que la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroides interfieren con la acción de la COX1. Los estudios iniciales demostraron que la actividad de la COX se puede incrementar en células activadas, y que esta actividad no es inhibida totalmente por los corticosteroides (García y Gómez-Reino; 2000).

Esta evidencia llevó al descubrimiento de la existencia de dos isoformas de la COX, denominadas COX-1 y COX-2. Aunque ambas ciclooxigenasas tienen similar afinidad por el ácido araquidónico, y son homólogas en un 90%, presentan diferente afinidad por el sustrato y se encuentran en distintos lugares dentro de la célula (Vane, 1971).

También hay diferencias en los genes que codifican las dos enzimas. Ciclooxigenasa-1 (COX-1) La COX-1 desempeña un papel importante en la síntesis de los prostanoides para propósitos fisiológicos y regula funciones como la protección gastrointestinal, la homeostasis vascular, la hemodinámica renal y la función plaquetaria. El gen de la COX-1 mide aproximadamente 22 kb, tiene 11 exones y procede de una duplicación de un gen común muy ancestro. Se encuentra en el cromosoma 9 y su región promotora no tiene caja TATA pero sí que contiene muchos lugares de transcripción, lo que sugiere que su gen es del tipo de «genes de mantenimiento». En la célula, generalmente la COX-1 se encuentra en

el citoplasma o cerca del retículo endoplásmico. Aunque la COX-1 se expresa constitutivamente en muchos tejidos, sus valores cambian durante el desarrollo. La estructura proteica de ambas enzimas es similar, con una homología superior al 90%. El peso molecular de la COX-1 es aproximadamente de 69,05 kD, y los exámenes cristalográficos han demostrado diferencias estructurales derivadas de la secuencia de aminoácidos. Su estructura presenta dos dominios, el que se une a las membranas está constituido por cuatro hélices que forman un canal que permite la entrada del ácido araquidónico de la membrana al lugar con actividad enzimática (Masferrer, Zweifel y Seibert; 1996).

Aunque la existencia de varias isoformas de la COX había sido postulada a mediados de los años setenta, no fue hasta comienzo de los noventa cuando se obtuvieron evidencias concretas de una segunda isoforma de la COX, que no se encuentra presente normalmente en la célula pero aparece rápidamente tras la exposición de la célula a agentes como lipopolisacáridos o citocinas proinflamatorias, y regula la producción de los prostanoïdes que participan en la inflamación y en otros procesos no inflamatorios, tanto fisiológicos como patológicos^{3,5}. Por este motivo se denominó a la COX-2 forma inducible, y a la COX-1 forma constitutiva. La COX-2 tiene un gen de menor tamaño, localizado en el cromosoma 1, mide aproximadamente 8,3 kb y contiene 10 exones. Su región promotora tiene lugares de ligadura que se sabe que reconocen a los glucocorticoides, a la interleucina-6 y a otras citocinas. En la célula, la COX-2 se encuentra fundamentalmente en la región perinuclear y en la membrana nuclear(Masferrer, Zweifel y Seibert; 1996).

Su aparición en las células puede ser estimulada o inducida en muchos tipos de ellas , incluidas las relacionadas con la respuesta inflamatoria, aunque estudios recientes han demostrado que se expresa constitutivamente en diferentes puntos del aparato genital masculino y

femenino y durante los procesos relacionados con la ovulación, la implantación ovular, la inducción del parto y la reproducción. También se expresa en diferentes tipos de neuronas y participa en la transformación cancerosa, en este caso a través de mecanismos de resistencia a la muerte programada (apoptosis). El mecanismo de acción en estos casos no es simplemente el de la inhibición de las PGs sino también el acoplamiento o la interferencia con las funciones de otras proteínas. Su peso molecular es de 69,09 kD. Estructuralmente la COX-1 y la COX-2 son parecidas, pero el sitio de unión para el ácido araquidónico es diferente. La COX-2, presenta un canal más amplio, que permite el acceso al AINE de gran tamaño que no penetrarían en el canal de la COX-1. Su estructura tridimensional consta de tres unidades independientes: una similar al factor de crecimiento epidérmico 2, otra en la membrana y otra en la que contiene los dominios enzimáticos. Además de las diferencias génicas comentadas, de distribución, regulación, expresión y estructura, ambas enzimas se activan por diferente estímulo, usan diferentes pools de sustrato y se acoplan a diferentes fosfolipasas A2. En células murinas, cuando la actividad de la COX-2 se bloquea, el ácido araquidónico liberado por ciertos estímulos no se puede convertir en PGs, aunque exista actividad de COX-1 en la célula. En el tracto gastrointestinal, la PGE₂ reduce la producción del ácido gástrico y produce vasodilatación de la mucosa. Además, aumenta la secreción de moco, jugo gástrico y bicarbonato duodenal. En humanos la mayoría de las PGs con efecto protector de la mucosa gástrica se sintetizan a vía COX-1. Sin embargo, en los cánceres de colon humano, la COX-2 se expresa en grandes cantidades (Masferrer, Zweifel y Seibert; 1996).

2.4. Causas

Existen una serie de causas predisponentes hacia la lesión gástrica o duodenal en los perros (Feldman y Burton, 1991).

En un estudio retrospectivo 27 de 43 perros con úlcera gastroduodenal y enfermedad hepática a los cuales se les administraron AINEs presentaron ulceraciones asociadas al uso de AINEs. De los 23 perros con una sola causa predisponente, cinco tenían enfermedad hepática, cuatro habían recibido AINEs y/o tratamiento con corticosteroides y cinco perros tuvieron gastroenteritis infiltrante (es decir, eosinofílica o plasmocítica / linfocítica), 10 de los cuales tenía AINE o la terapia con corticosteroides como uno de los factores, tenía dos factores predisponentes. Muchos perros tenían tres o más problemas que contribuyeron, incluyendo coagulación intravascular diseminada (CID), septicemia, cirugía mayor y trauma grave (Halter y otros, 2001; Henderson y Webster, 2006).

En un estudio retrospectivo separado de 22 perros con gastrolesión, 16 mostraron patología hepática marcada, tres tenían neoplasia de células cebadas, y dos tenían insuficiencia renal crónica. En otro estudio de 23 perros y gatos con perforación gastroduodenal espontánea, cuatro tenían enfermedad hepática, siete habían recibido tratamiento con AINEs, y nueve tenían una historia previa de administración de corticosteroides (Lascelles y otros, 2005).

2.4.1. Antinflamatorios no esteroideos (AINEs) y gastrolesión asociada a uso.

Los antinflamatorios no esteroideos (AINE) constituyen uno de los grupos farmacológicos de uso más frecuente en la medicina actual,

siendo la piedra angular en el tratamiento del dolor y la inflamación, actividad que es producida mediante la inhibición de las enzimas cicloxigenasas (COX), que intervienen en la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos (Acón, Zapata y Méndez, 2012).

Los AINEs son una de las causas más comunes de ulceración GI en humanos y perros. En personas usuarias de AINEs, la prevalencia de erosiones gastroduodenales endoscópicamente detectables varía de 14% a 60%, mientras que la incidencia de úlceras es 10% a 30%. La incidencia de complicaciones gastrointestinales asociados con el uso de AINEs en perros es desconocida; sin embargo, múltiples estudios han ilustrado las lesiones gástricas en casi todos los perros a los que se les administró ácido acetil salicílico (De Novo, 2003; Luna y otros, 2007).

Los AINEs reducen la inflamación mediante la inhibición de la cicloxigenasa, la cual debería producir diversas prostaglandinas H_2 , las mismas que son convertidas en diversos eicosanoides como PGD_2 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, PGI y tromboxano A_2 ; todos ellos mediadores y amplificadores del dolor nociceptivo. Por lo que los AINEs son usados como analgésicos, sin embargo pueden producir diversos efectos adversos como el desarrollo de úlcera gástrica, enteropatía perdedora de proteínas, nefrotoxicosis, desordenes de coagulación y agregación plaquetaria (Luna y otros, 2007).

Se han establecido factores de riesgo provocados por AINEs para el desarrollo de las úlceras en los seres humanos, que incluyen la edad avanzada, antecedentes de úlcera gastroduodenal, sangrado gastrointestinal, el uso concomitante de corticoides o anticoagulantes, o la administración de múltiples dosis altas de AINEs, y la presencia de una grave desorden sistémico (Luna y otros, 2007). Este problema puede estar sub estimado en la medicina veterinaria debido a que muchos propietarios pueden no notar signos de enfermedad gastrointestinal leve en

sus mascotas (Neiger, 2003; Tomlinson y Blikslager, 2003)

El daño de la mucosa causado por AINEs es doble: un efecto ácido tópico directo sobre la mucosa gástrica y un efecto sistémico mediada por la inhibición de la enzima cicloxigenasa (COX) que tiene efectos gastroprotectores de mucosa mediados por PGs. Los AINEs también pueden causar daño de la mucosa por la disminución de la hidrofobicidad de la capa de moco, permitiendo que el ácido gástrico y pepsina lesionen el epitelio de la superficie a través de la escasa difusión.. Este efecto de los AINE se debe en parte a un efecto tóxico directo sobre las células productoras de moco a través de desacoplamiento de fosforilación oxidativa mitocondrial (Halter y otros, 2001; Abelo y otros 2002).

El segundo y más importante componente a la ulceración inducida por AINEs es el efecto sistémico a través de la inhibición de la síntesis de PG (PGE₂, PGI₂), mediada por la COX. Este mecanismo no sólo es responsable de la acción antiinflamatoria de los AINEs, si no también fundamental para el desarrollo de efectos secundarios a través de la inhibición de la inhibición de PG, y concomitantemente la inhibición dependiente gastroprotector de la COX y por lo tanto la disminución de la producción de PG conduce a una disminución del flujo sanguíneo de la mucosa, la baja producción epitelial de moco, la escasa secreción de bicarbonato, y por ende la lesión de las células epiteliales (Gajraj, 2003).

Las dos formas de la COX, designadas como COX-1 y COX-2, juegan diferentes papeles en tanto la protección y daños del tracto gastrointestinal. La COX-1 se expresa constitutivamente en el tejido gastrointestinal normal y se cree que es responsable de la producción fisiológica de PGs (PGE₂, PGI₂, PGD₂) que tienen un efecto citoprotector sobre la mucosa gástrica (Halter y otros, 2001, Brzozowski y otros, 2005; Tomlinson y Blikslager, 2003). En contraste, la COX 2, es la forma

inducible, se expresa en muchas células inflamatorias y está implicada en la producción de fisiopatológica de PGs (por ejemplo, PGE₂) que causan dolor e inflamación (Henderson y Webster, 2006).

Sobre esta base de esta visión tradicional de la acción de la COX, el uso clínico de los inhibidores de la COX-2 específicos ha ganado mucha popularidad tanto en la medicina humana y veterinaria como una estrategia para prevenir el daño gastrointestinal provocado por AINEs. Sin embargo, la evidencia emergente sugiere que la visión clásica de la acción de la COX descrito aquí puede no ser tan simplista como se pensaba originalmente.

La hipótesis clásica de que la inhibición de la COX-1 inducida por AINE es responsable de los efectos secundarios GI ha minimizado la función de la COX-2 en la expresión del daño de la mucosa GI y su participación en el mantenimiento de la citoprotección gástrica. Aunque la COX-1 es la isoenzima predominante en mucosa gástrica normal, el aumento de la evidencia muestra que la COX-2 se expresa constitutivamente en el tracto GI y que su expresión puede ser inducida en el daño de la mucosa GI (Nishihara y otros, 2001).

Diversos estudios han demostrado la regulación positiva de la expresión de COX-2 en la curación de las úlceras gástricas. Otros estudios apoyan la observación de que la inhibición selectiva de COX-1 por sí sola puede no ser ulcerogénica y que el bloqueo simultáneo de tanto la COX-1 y COX-2 es necesaria para inducir lesiones. Además, los inhibidores selectivos de la COX-2 se ha demostrado que agravar notablemente daño de la mucosa gástrica inducida por la perfusión e isquemia (Takeyoshi y otros, 2001; Brzozowski y Konturek, 2005). Parece que la expresión de la COX-2 representa una segunda línea de defensa de la mucosa gastrointestinal, así como un importante mediador y reparador de la mucosa. Por lo tanto los inhibidores de la COX-2 pueden estar

contraindicados en casos de daño o irritación de la mucosa previamente dañada. Sin embargo, en estudios de humanos afirman que los inhibidores selectivos de la COX-2 causan menos efectos secundarios gastrointestinales que los AINEs convencionales. Los resultados no han sido tan sencillos en los pacientes veterinarios. Estudios múltiples realizados en caninos han demostrado claramente una mayor incidencia de erosiones de la mucosa gastroduodenal endoscópicamente visibles, pero clínicamente silenciosas después de la administración de AINEs en comparación con la administración de placebo. Sin embargo, no se detectaron diferencias entre los perros que se le administraron carprofeno (COX-2 selectivo), meloxicam (COX-2 selectivo), ketoprofeno (COX-1 selectivo), etodolaco (COX-1 selectivo), y un placebo (Takeyoshi y otros, 2001; Boston y otros, 2003; Brzozowski y Konturek, 2005; Lascelles, y otros, 2005; Henderson y Webster, 2006; Luna y otros, 2007).

En otro estudio se evaluaron los efectos de la aspirina con cubierta entérica, carprofeno, y etodolaco en perros sanos, los que recibieron aspirina tuvieron puntuaciones significativamente más altas de lesión (hemorragias, erosiones, ulceraciones) que los que recibieron un placebo. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en las puntuaciones medias para lesiones gastroduodenales entre los perros que recibieron un placebo, carprofeno, o etodolaco (Boston y otros, 2003; Tomlinson y Blikslager, 2003).

Cuando se examinaron los datos de los eventos adversos de los medicamentos desde el Centro de la FDA para la Medicina Veterinaria, deracoxib (un AINE inhibidor de COX-2 específica), tuvo informes positivos significativamente mayores para efectos gastrointestinales (por ejemplo, vómitos, melena, dolor abdominal, peritonitis, perforación gastrointestinal, ulceración GI) que los otros AINEs con menos actividad COX-2 selectivos (Reporte ADE, 2016).

Por otra parte, en un estudio retrospectivo reciente, 50 se registraron 29 casos de perforación gastrointestinal en perros que recibieron tratamiento con deracoxib. Sin embargo, en esta serie de casos, al 55 % de perros se les dio mayor a las dosis aprobadas o habían recibido otros AINE o corticosteroides (59%) estrechamente asociados con deracoxib.⁵⁰ Está claro que hay muchas preguntas sin respuesta en este ámbito y que el papel de ambas isoformas de la COX es más complejo de lo previsto. Mas investigación es necesaria en esta área; Mientras tanto, se debe tener precaución en el uso de los inhibidores de la COX-2 selectivos como "drogas GI seguras" (Halter y otros, 2001; Radi y Khan, 2006).

Un factor que complica la evaluación importante de la seguridad clínica de inhibición de la COX-2 frente a COX-1; es que la selectividad COX-2 o COX-1 de los AINE se determina in vitro y puede reflejar de manera inadecuada en efectos de drogas in vivo. Por ejemplo, con el uso de una línea celular de monocitos / macrófagos caninos, se encontró que carprofeno logró ser sólo 1,75 veces más activo contra la COX-2 que COX-1, mientras que en un ensayo enzimático separado, realizado en perros; carprofeno inhibió la actividad de COX-2 100 veces más de COX-1. Además, existen diferencias entre especies importantes de la actividad de COX que hacen que la extrapolación entre especies inaceptables (Webster, 2001; Abelo y otros, 2002; Tomlinson y Blikslager, 2003).

Aunque la inhibición de la COX claramente juega un papel clave en lesión de la mucosa inducida por AINE, también se han identificado otros mecanismos de daño de la mucosa. Mucha atención se ha centrado recientemente en el papel de la adherencia de los neutrófilos y los factores derivados de neutrófilos en la lesión de la mucosa, donde la marginación de neutrófilos circulantes, mediado por la regulación positiva de moléculas de adhesión, es un acontecimiento temprano y crítico en la patogénesis de las gastropatías inducidas por AINEs, que puede ocurrir como

consecuencia de la inhibición de la síntesis de endotelial de PG; sin embargo, el mecanismo exacto es aún no claro. La adhesión de neutrófilos al endotelio vascular puede conducir a la obstrucción de los capilares, lo que resulta en la reducción del flujo sanguíneo de la mucosa y de predisposición de ese modo lesión de la mucosa a través de isquemia (Abelo y otros, 2002).

Otro factor implicado en la patogénesis de las lesiones inducidas por AINE es la peroxidación de lípidos mediada por la liberación de radicales libres derivados del oxígeno y proteasas de los neutrófilos los que activan la peroxidación lipídica y la oxidación de las proteínas celulares, eventos en la destrucción de membranas celulares (Biswas, Bandyopadhyay y Chattopadhyay, 2003; Radi y Khan, 2006).

En modelos experimentales de la ulceración gástrica en roedores, el grado de daño de la mucosa gástrica inducida por AINE ha sido directamente correlacionado con especies reactivas de oxígeno, tales como el radical hidroxilo, y el grado de peroxidación de lípidos. Algunos de estos estudios también han demostrado que la prevención de la peroxidación lipídica por la vitamina E o la melatonina puede proteger la mucosa gástrica contra el daño provocado por AINEs. Se necesitan estudios clínicos adicionales para aclarar el papel de la terapia antioxidante en la prevención de la ulceración gástrica inducida por AINEs. (Biswas y otros, 2003; Henderson y Webster, 2006).

Los inhibidores de la lipoxigenasa (LOX), tales como tepoxalina, son relativamente nuevos AINE en la medicina veterinaria. Se teoriza que la inhibición de enzimas COX con los AINE tradicionales podría resultar en la acumulación de sustratos que se pueden maniobrar en otras rutas metabólicas del ácido araquidónico, tales como la vía 5-LOX. La sobreproducción de productos 5-LOX, tales como el leucotrieno B₄, tiene

documentado que en la mucosa gástrica humana después del tratamiento con AINE, el leucotrieno B4 aumenta la permeabilidad microvascular y es un potente estímulo para la quimiotaxis, adhesión y la degranulación de neutrófilos, que puede contribuir a la lesión y daño de la mucosa gástrica. La tepoxalina inhibe la COX-1, COX-2, y la actividad de LOX en perros con artritis crónica. Por lo tanto, se podría suprimir teóricamente la lesión de la mucosa gástrica inducida por la acumulación de leucotrienos (Agnello y otros, 2005).

En estudios a corto plazo en animales de laboratorio, tepoxalina carecía de actividad ulcerogénica gástrica dentro de su intervalo terapéutico antiinflamatorio, y el pretratamiento con tepoxalina ha demostrado tener un efecto preventivo sobre las lesiones de la mucosa gástrica inducidas por indometacina.⁶⁹ Aunque estos primeros estudios son prometedores, una escasez general de información sobre LOX está disponible en la literatura, y no ha habido ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos en los perros (Agnello y otros, 2005).

2.5. Enfermedad hepática y gastrolesión.

Dentro de las hepatotoxinas y hepatooxidantes se consideran principalmente compuestos exógenos con relevancia clínica donde se incluyen diversos fármacos a dosis normales y sobre dosis. El hígado es responsable de diversas funciones metabólicas de aproximadamente 500 funciones diversas. Está involucrado en la síntesis de productos y derivados de la glucosa, síntesis de proteínas plasmáticas, factores de coagulación y formación de úrea, los cuales son liberados a la circulación (Singh y otros, 2011).

El retículo endoplasmático liso hepático es el principal lugar donde se metabolizan y aclaran todos los tóxicos, es el lugar donde se sintetiza el

colesterol, las hormonas esteroideas, ácidos grasos y sustancias exógenas como toxinas y alcohol. El rol principal es el aclaramiento y transformación de los químicos que puedan producir toxicidad e injurias. La biotransformación hepática incluye las fases I y II, donde se dan reacciones de oxidación, reducción, hidroxilación y desmetilación; todas ellas resueltas por el sistema enzimático citocromo P 450 localizado en el retículo endoplasmático (Singh y otros, 2011).

Dentro de los biomarcadores hepáticos actualmente se usan con mucha frecuencia por ser específicos en determinar la injuria hepática, se usan la alanin amino transferasa (ALT), aspartato amino transferasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP) y las bilirrubinas. Las elevaciones séricas de estos biomarcadores de toxicidad hepática son indicadores confiables de lesión hepática. Una elevación de las transaminasas y las bilirrubinas en valores que superan al doble de la referencia son considerados como marcadores de hepatotoxicidad (Takeyoshi y otros, 2001; Reuben, 2004, Center y otros, 2005; Center, 2016).

Dentro de las alteraciones enzimáticas en la injuria hepática con la elevación de las transferasas se atribuyen a drogas como el acetaminofen, alopurinol, amiodorona, diclofenaco, isoniazida, ketoconazol, metrotexato, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tetraciclinas y anticonvulsivantes dentro de las principales drogas (Center, 2016).

La ALT es considerada como el biomarcador estándar de hepatotoxicidad, ésta enzima juega un papel importante en el metabolismo de los aminoácidos y gluconeogénesis. Se encarga de catalizar mediante reducción y transferencia de grupos amino hacia grupos alanino hacia cetoglutarato. Los valores de referencia tienen un rango amplio desde 5-50 UI/L (Dufour y otros, 2000; Takeyoshi, y otros, 2001; Singh y otros, 2011).

La AST, es otra enzima involucrada en la producción de proteínas, la misma que cataliza la reducción y transferencia de grupos amino a aspartato hacia cetoglutarato. Los valores de referencia normales en pacientes sanos se encuentran en rangos que van desde 7- 40 UI/L; es necesario tener en cuenta que hay varias isoenzimas localizadas en otros órganos como músculo, cerebro y riñones. Daños producidos a éstos tejidos también podrían producir incrementos séricos (Dufour y otros, 2000; Takeyoshi, y otros, 2001; Singh y otros, 2011).

La enfermedad hepática, tanto aguda como crónica, es frecuentemente identificada como una causa predisponente importante de ulceración gástrica y duodenal. La patogénesis es multifactorial y algo especulativa, incluye el aumento de la secreción de ácido gástrico y fallas en el flujo sanguíneo de la mucosa (De Novo, 2003). El aumento de la secreción de ácido gástrico en la enfermedad hepática se debe en parte a la disminución de la degradación hepática de gastrina y la histamina, lo que resulta en un aumento de los niveles sanguíneos de estos secretagogos y por lo tanto aumentan la secreción de ácido, lo que induce un incremento de la concentración de ácidos biliares en suero, que estimula la secreción de gastrina y puede inducir la apoptosis de las células epiteliales gástricas. La disminución flujo sanguíneo de la mucosa GI se produce en la enfermedad crónica del hígado como resultado de la hipertensión portal y la trombosis de los vasos gástricos. En la insuficiencia hepática aguda, la reducción del flujo sanguíneo también puede ocurrir como resultado de la trombosis secundaria donde la producción de moco y la renovación de células epiteliales son secundariamente disminuidas debido a la mala perfusión del flujo sanguíneo de la mucosa (Takeyoshi, y otros, 2001; Tomlinson y Blikslager, 2003; Henderson y Webster, 2006; Singh y otros, 2011).

2.6. Antinflamatorios no esteroideos (AINEs) y hepatotoxicidad.

Los efectos hepatotóxicos de los AINEs pueden incluir elevaciones asintomáticas hasta elevaciones clínicas de las transaminasas hepáticas, donde los pacientes afectados muestran en casos de hepatotoxicidad muchas veces signos clínicos como anorexia, hiporexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal mareos, entre otros signos. Los mecanismos por los que los AINEs inducen hepatotoxicidad están relacionados a efecto dosis dependiente y a reacciones idiosincráticas. Los dos mecanismos principales de la hepatolesión responsables incluyen dos vías diferentes; la primera la injuria hepatocelular o necrosis que incluye normalmente en fases iniciales las elevaciones de las aminotransferasas, bilirrubinas y la fosfatasa alcalina. La injuria secundaria es la colestasis, que incluye elevaciones de la gamma glutamil transferasa y bilirrubinas totales e indirecta (Takeyoshi, y otros, 2001; Singh y otros, 2011).

La falla hepática es frecuentemente inducida por la isquemia y la falla en la perfusión, produciéndose daños en la microvasculatura directamente. Luego en el mecanismo isquemia reperfusión diversas reacciones inflamatorias se desarrollan liberando citoquinas pro inflamatorias, factor de necrosis tumoral, metabolitos del ácido araquidónico como los tromboxanos A₂ (TxA₂), prostaglandinas (PG) I₂, PGE₂. TxA₂, los mismos que activan la cascada de coagulación y activación plaquetaria, asociada también a la vasoconstricción del músculo liso vascular que incrementa aún más la isquemia y por ende la lesión hepática (Takeyoshi, y otros, 2001).

2.7. Enfermedad renal y gastrolesión.

La enfermedad renal predispone a los perros a ulceración gástrica, ya que los riñones desempeñan un papel importante en la eliminación de

la gastrina, ya que hasta 40% de circulación de gastrina se filtra y se excreta por los riñones. Por lo tanto, una disminución del aclaramiento de la gastrina que resulta en la hipergastrinemia y el aumento de la producción de ácido gástrico ha sido propuesta a ser un componente central en la patogénesis de la enfermedad de úlcera gástrica crónica. (Webster, 2001; Henderson y Webster, 2006). Sin embargo, un estudio reciente sugiere que la hipersecreción de gastrina, en lugar de disminuir aclaramiento, también puede contribuir a la ulceración gástrica en la enfermedad renal.

80 La controversia rodea la importancia de la hipersecreción de ácido gástrico en la patogénesis de la gastritis en el perro urémico porque no todos los estudios pueden demostrar que la hiperacidez gástrica en el perro urémico produce gastritis. Otro factor que se ha implicado es la disminución del flujo sanguíneo de la mucosa causada por una lesión vascular difusa, resultando en compromiso de la capa de bicarbonato en el moco y los niveles de alteraciones epiteliales gástricos debido a los elevados niveles de amoníaco, como resultado de metabolismo producirá también un aumento de la urea que se difunde a partir de fluidos intersticiales desde el estómago, pudiendo contribuir a la lesión epitelial gástrica inducida por uremia (Takeyoshi y otros, 2001; Tomlinson y Blikslager, 2003; Lascelles y otros, 2005; Henderson y Webster, 2006; Luna, y otros, 2007).

2.8. Antinflamatorios no esteroideos: Ketoprofeno.

Es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo y antipirético. Su nombre químico es ácido 3-benzoil-a-metil (\pm) - bencenoacético; tiene peso molecular de 254.3 Da y su fórmula condensada es $C_{16}H_{14}O_3$; tiene pK de 5.02. Es sensible a la luz del sol (Takeyoshi y otros, 2001; Neiger, 2003; Webster, 2001; Sumano y Ocampo, 2010).

Farmacocinética.

Las tabletas se absorben completamente y pueden administrarse con o sin alimento a perros y gatos. Se metabolizan en hígado y se excretan por la orina. Una vez que se administran por VO el efecto en perros y gatos comienza en 1 h; en caballos empieza a las 2 h de administrarla por vía IM o IV. En caballos sanos la concentración sinovial máxima es de 0.39 pg/ml a la hora de administrarlo por vía IV y en caballos con sinovitis es de 2.5 pg/ ml; las concentraciones en el líquido sinovial tienden a ser más altas que las plasmáticas, lo que hace superior al ácido acetilsalicílico en este sentido. No existe un método estandarizado para medir la duración de su efecto (Takeyoshi y otros, 2001; Sumano y Ocampo, 2010).

Indicaciones y dosis.

En perros se recomienda como antiinflamatorio y como analgésico en caso de dolor de músculo esquelético, como antipirético y para disminuir las molestias post quirúrgicas. La dosis inicial es de 2 mg/ kg por vía IM, IV o SC y puede continuarse hasta por cuatro días más con 1 mg/kg por vía oral (Sumano y Ocampo, 2010).

Efectos adversos.

En la mayoría de las especies no se ha evaluado el efecto del ketoprofeno en fertilidad, gestación o salud fetal. Excepto bajo ciertas circunstancias especiales, no se recomienda su uso cuando existan los siguientes problemas: hipersensibilidad al ketoprofeno, úlceras GI, enfermedades hepáticas y renales y trastornos de la coagulación. Los animales con afecciones hemodinámicas se vuelven más vulnerables a la isquemia y al daño renal agudo por la inhibición de las PG. Los animales

con terapias prolongadas son más susceptibles a padecer necrosis papilar renal. Provoca vasodilatación en los riñones. Puede provocar vómito, diarrea y anorexia en gatos y perros. Con una dosis >20 mg/ kg/ día/ 90 días se produce anorexia, diarrea, melena y pérdida de peso en perros. Con dosis de 36 mg/ kg/ día ocurre toxicosis GI, hepática y renal; se distribuye hacia leche en cantidades pequeñas. La concentración en leche es <25 ng/ml después de 8-24 h de administrar vía IV 2.2 mg/kilogramo (Narita y otros, 2008; Sumano y Ocampo, 2010).

Interacciones

El uso de ketoprofeno con otros antiinflamatorios no esteroideos puede incrementar el riesgo de que se produzcan úlceras GI y necrosis papilar renal. La administración de ketoprofeno con corticosteroides puede exacerbar los daños al tubo digestivo (Sumano y Ocampo, 2010).

2.8.1. Fisiopatología de la gastrolesión producida por el uso de ketoprofeno

Las reacciones más frecuentemente relacionadas con estos fármacos son de tipo GI y van desde dolor epigástrico hasta hemorragia gastroduodenal y perforación gástrica, duodenal o ambas con peritonitis y muerte. En múltiples casos, el médico veterinario o el dueño no relacionan la medicación con la hiporexia del animal o su malestar y continúan medicándolo, causando a menudo hemorragias graves y hasta la muerte por complicaciones relacionadas con edema por alteración de la función renal y por hipoproteinemia, anemia, insuficiencia renal aguda o peritonitis (Neiger, R. 2003; Radi y Khan, 2006; Henderson y Webster, 2006; Luna, y otros, 2007).

El mecanismo de inducción del efecto irritativo gastrointestinal de los antiinflamatorios no esteroideos es aún materia de investigación, pero se cree que el efecto es mediado por la inhibición de la producción de prostaglandinas (PG). Normalmente las PGE_2 y la PGI_2 disminuyen la acidez y el contenido de pepsina gástrica. Las PG estimulan la secreción de bicarbonato por las células epiteliales y la producción del moco, con lo que son responsables de mantener una zona amortiguadora entre las células secretoras de ácido clorhídrico y el microambiente generado por este ácido y otras secreciones intestinales (Henderson y Webster, 2006; Luna, y otros, 2007).

Sin embargo, no existe una correlación directa entre la capacidad inhibitoria de PG y la capacidad ulcerógena, por lo que esta explicación es sólo parcial y no refleja otros mecanismos implicados en la irritación GI. Por ejemplo, la inhibición de la cicloxigenasas por antiinflamatorios no esteroideos puede desviar el metabolismo del ácido araquidónico y dar lugar a una producción mayor de leucotrienos, ácidos hidropoxi-eicosatetraenoicos y radicales libres de oxígeno que se sabe afectan aún más gravemente la mucosa intestinal y gástrica (Narita y otros, 2005; Henderson y Webster, 2006; Luna, y otros, 2007).

Las lesiones más comunes incluyen sangre oculta en heces, melenas, hematoquecia, úlceras gástricas, desarrollo de enteropatías perdedoras de proteínas, nefrotoxicosis, desórdenes de la coagulación, alteraciones de la agregación plaquetaria; estas lesiones son muchas veces dosis y tiempo dependientes y dependientes principalmente de la inhibición de la cicloxigenasa 1 en la cascada inflamatoria (Luna, y otros, 2007).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de ejecución y duración del estudio

Las pacientes que cumplieron con las condiciones del estudio fueron captados en los consultorios veterinarios de la ciudad de Chimbote, conformados por la Veterinaria Cotos, Veterinaria Olaya y Veterinaria Mascota.

3.2. Materiales.

3.2.1. Biológico

En el presente estudio se trabajó con 30 especímenes de *Canis familiaris* adultos de diferentes razas y sexos, de 1 a 5 años y mayores de 5 kilogramos.

Criterios de inclusión

Perros, clínicamente sanos, consumidores exclusivos de dietas extruidas comerciales, no consumidores de alimentos caseros que contengan carne, verduras y colorantes.

Criterios de exclusión:

Perros, enfermos, consumidores de dietas caseras que contengan carnes rojas, verduras y/o colorantes o se alimenten en forma mixta (alimento extruido y dieta casera).

3.2.2. Farmacológico

Ketoprofeno solución inyectable al 1 % (Ketofen ®)

3.2.3. Grupos experimentales

Los pacientes fueron agrupados homogéneamente en dos grupos experimentales A Y B de 15 pacientes cada uno.

Se le administró vía intramuscular ketoprofeno a dosis de 1mg y 2 mg cada 24 horas respectivamente, por un periodo de tres días consecutivos con la finalidad de determinar el efecto gastrolesivo.

3.3. Metodología

3.3.1. Consentimiento informado.

Para el presente estudio se tuvo en consideración el permiso del dueño de la mascota, mediante la firma de una carta de consentimiento anexo 4

3.3.2. Determinación del estado de paciente sano.

Todos los *Canis familiaris* que cumplieron con los criterios de inclusión, serán evaluados en forma clínica, hematológica y coprológica mediante un pre test de Thevenon.

Todos los exámenes de laboratorio clínico como hemograma, transaminasas hepáticas ALT y AST y el Test de Thevenon (para la determinación de la sangre oculta en heces); fueron realizados en el Laboratorio de Análisis Clínicos BioVet, de la ciudad de Nuevo Chimbote, siguiendo el método que a continuación se describe.

Para confirmar el estado de salud al paciente se le tomarán muestras sanguíneas en un tubo con EDTA y otra sin EDTA; para realizarle un hemograma completo. La muestra sanguínea sin EDTA se someterá a centrifugación a 5000 rpm/ durante 5 minutos con la finalidad de obtener plasma para dosar la alanin amino transferasa (ALT) y aspartato amino transferasa (AST), y verificar la salud hepática (Anexo 1). Si el paciente no mostrara alteraciones será considerado como parte de la investigación.

Finalmente se obtuvieron muestras frescas de heces de ambos grupos para realizarles un Test de Thevenon para detectar sangre oculta en heces. Si el paciente cumple con estas condiciones, finalmente será considerado como apto para recibir el Ketoprofeno 1% (Ketofen ®), vía intramuscular(anexo 2).

3.3.3. Toma de muestra sanguíneas.

La toma de muestras sanguínea se realizó mediante el sistema al vacío en tubos con EDTA; y sin EDTA.

Para realizar una correcta toma de muestras sanguíneas en los pacientes se siguió la siguiente secuencia:

- Identificación de tubos al vacío con datos del paciente.
- Sujeción adecuada.
- Disposición y uso adecuado del material para extracción sanguínea, en tubos al vacío con EDTA para sangre entera.
- Desinfección del área de toma de muestra y rasurado en caso de ser necesario.
- Identificación de las venas cefálica y/o safena.
- Aplicación del hemostato.
- Extracción de la muestra.

3.4. Hemograma completo automatizado.

El hemograma completo será realizado con muestras de sangre con EDTA, en el analizador hematológico Mindray BC 2800Vet, el mismo que emplea la tecnología de impedancia eléctrica para la determinación de la serie roja, plaquetar y leucocitaria.

3.5. Determinación de la ALT y AST automatizadas

La determinación de los valores de la ALT y AST serán realizadas en el analizador bioquímico automatizado Mindray CB 1200 Vet, el mismo que usa el método colorimétrico directo automatizado. Los resultados se emitirán en UI por litro de la enzima en estudio.

3.6. Determinación de sangre oculta en heces mediante el Test de Thevenon.

La sangre en las heces puede provenir de cualquier parte del tracto intestinal, desde la boca hasta el ano.

Para determinar la presencia de sangre oculta en heces de perros se deberá cumplir con las siguientes condiciones pre analíticas; como no haber ingerido alimentos que contengan carnes rojas, chorizos, morcillas, o vegetales con actividad de peroxidasa como por ejemplo los rábanos etc, durante por lo menos tres días antes del examen. Las muestras seriadas aumentan la exactitud del examen.

La técnica de Thevenon-Roland se aplica en elementos motivo de estudio impregnados al parecer de sangre en manchas secas, prendas de vestir, diferentes armas, algodón, papel, hojas, costras, escamas, muestras

liquidadas, heces de seres vivos, para identificación de manchas de sangre, para análisis subsiguientes (Arbeláez, 2009).

Esta técnica se lleva a cabo por las reacciones de óxido-reducción, que se basan en la detección de peroxidasas, catalasas y/o agentes oxidoreductores (el hierro presente en el grupo HEM de la hemoglobina), estos tienen la capacidad de descomponer el peróxido de hidrógeno, en agua más oxígeno, este oxida la leucobase (aminofenazona) y esta cambia de color, (de incoloro a lila, violeta o morado). El ácido acético da estabilidad a la reacción y en algunos casos rompe los lisosomas liberando las peroxidasas y catalasas de cualquier tipo de célula (Arbeláez, 2009).

La aminofenazona (sustrato), se oxida por acción del hierro presente en el grupo Hem de la hemoglobina, que descompone el peróxido de hidrógeno en agua más oxígeno, y este oxígeno se adhiere a la aminofenazona coloreándola por algunos segundos. Adicionalmente, el medio ácido es requerido para garantizar la máxima estabilidad de los productos formados en la reacción (pH de 4-5 aproximadamente), contribuyendo con el tiempo del sustrato. El cambio de color del sustrato utilizado en estas técnicas se debe al paso de su forma oxidada de la leucobase a su forma reducida, base coloreada, debido a la descomposición del peróxido de hidrógeno (Arbeláez, 2009).

3.6.1. Método de la Prueba de Thevenon (piramidón) (Antonozzi y Gulletta, 2015).

Fundamento: Los compuestos derivados de la hemoglobina (grupo hem) catalizan la oxidación del piramidón, por el peróxido de hidrógeno.

Técnica:

- Se colocará una porción de la muestra (aprox. 1 gramo) en un tubo de ensayo, le agregamos 3 gotas del ácido acético y mezclamos con un aplicador. (Esto es con la finalidad de hemolizar los hematíes que puedan estar presentes y liberar la hemoglobina)
- Se añadirá 3 gotas del cromógeno y agitamos el tubo. (El cromógeno forma un complejo con la hemoglobina).
- Se agregará 3 gotas del agua oxigenada y movemos suavemente. Este peróxido actúa sobre el complejo formado, oxidándolo, produciendo una coloración violeta.

3.7. Inducción de gastrolesión por ketoprofeno 1 % en *Canis familiaris*.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, una vez seleccionados fueron pesados, para luego calcular la dosis ketoprofeno (Ketofen 1%®), la misma que fue para 1mg y 2mg/kg administrada vía intramuscular durante tres días consecutivos, siguiendo el siguiente protocolo:

Todos los pacientes fueron previamente identificados según el Anexo 1, para luego administrarles ketoprofeno a las dosis descritas, por vía intramuscular por tres días consecutivos; al cuarto día se procedió a recolectar heces frescas en un vaso colector estéril de polipropileno con la finalidad de determinar la presencia de sangre oculta en heces mediante el Test de Thevenon y evidenciar si hay o no gastrolesión inducida por ketoprofeno IM a las dosis de 1 y 2 mg/kg y correlacionar los hallazgos con la integridad funcional del hígado.

Adicionalmente se tomaron muestras sanguíneas en un tubo con y sin EDTA para obtener sangre entera y plasma y realizar el hemograma y dosar las transaminasas ALT y AST.

Durante el periodo de tratamiento todos los pacientes ingirieron una dieta a base de alimento extruido y agua fresca ad libitum.

3.8. Análisis de Datos

El análisis de los resultados para cada variable se realizó con el programa informático XLSTAT. Los procesadores aplicados serán el análisis de varianza y la prueba de Duncan con un límite de confianza $p < 0.05$.

IV. RESULTADOS.

4.1. Test de Thevenon de *Canis familiaris* según dosis de ketoprofeno intramuscular pre y post tratamiento.

Las diferencias estadísticas en el Test de Thevenon mostraron incrementos marcadamente significativos entre pacientes pre y post tratamiento; donde se demuestra que ketoprofeno puede producir hasta en un 56.67 ± 0.06 % de inducción a la liberación de sangre oculta en heces de los pacientes tratados. Además, al comparar los resultados de pacientes por grupos experimentales, se evidencia que ketoprofeno puede inducir la aparición de sangre oculta en heces en todos los pacientes. Independientemente de la dosis de 1mg a 40 % y de 2 mg 73,33%.

Cuadro 1. Resultados del Test de Thevenon de *Canis familiaris* en función a la administración intramuscular de ketoprofeno pre y post tratamiento y dosis.

	Tratamiento		Dosis Ketoprofeno IM	
	Pre	Post	1 mg/kg	2 mg/kg
Thevenon (+)	0 ± 0.06 a	56.67 ± 0.06 b	40.00 ± 4.66 a	73.33 ± 4.66 a
Thevenon (-)	1.0 ± 0.06 a	43.34 ± 0.06 b	60.00 ± 0.06 b	26.67 ± 0.06 b

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

4.2. Bioquímica hepática básica de *Canis familiaris* en función a la administración intramuscular de ketoprofeno pre y post tratamiento y dosis.

Las diferencias estadísticas en la bioquímica hepática básica, donde mostró incrementos significativos entre pacientes pre y post tratamiento. Las elevaciones de las transaminasas ALT y AST fueron compatibles con necrosis hepática activa. Sin embargo al comparar los pacientes por grupos experimentales, ambos mostraban necrosis hepática activa pero sin diferencias estadísticas. Esto permitió determinar que ketoprofeno independientemente de las dosis produce un incremento de las transaminasas hepáticas que superan los valores de referencia.

Cuadro 2. Promedio de constantes bioquímicas hepáticas de *Canis familiaris* en función a la administración intramuscular de ketoprofeno pre y post tratamiento y dosis.

	Tratamiento		Dosis Ketoprofeno IM	
	Pre	Post	1 mg/kg	2 mg/kg
ALT	42.68 ± 4.54 a	101.12 ± 4.54 b	98.96 ± 4.54 a	103.27 ± 4.54 a
AST	44.10 ± 4.66 a	112.84 ± 4.66 b	114.28 ± 4.66 a	111.41 ± 4.66 a

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

LEYENDA:

ALT : Alanin amino transferasa, expresada UI/L.

AST : Aspartato amino transferasa, expresada en UI/L.

4.3. Promedio de los componentes sanguíneos de *Canis familiaris* en función a la administración intramuscular de ketoprofeno pre y post tratamiento y dosis.

Los promedios de los glóbulos rojos y hemoglobina no mostraron variación estadística significativa.

Los promedios del hematocrito y plaquetas mostraron una diferencia estadística significativa, siendo menor en los pacientes post tratamiento, sin embargo al comparar los tratamientos de 1 y 2 mg no muestran diferencias estadísticas.

El recuento de leucocitos solamente mostro diferencias entre grupos pre y post tratamiento, mostraron un incremento leve en ambos. Hubo diferencias pre y post tratamiento respecto al recuento diferencial los neutrófilos segmentados, bastonados, eosinófilos y monocitos. Al comparar los recuentos diferenciales de acuerdo a los grupos experimentales no existió diferencias estadísticas.

Cuadro 3. Promedio de los componentes sanguíneos de *Canis familiaris* en función a la administración intramuscular de ketoprofeno pre y post tratamiento y dosis.

	Tratamiento		Dosis Ketoprofeno IM	
	Pre	Post	1 mg/kg	2 mg/kg
G.R.	6.33 ± 0.18 a	6.18 ± 0.18 a	6.11 ± 0.18 a	6.39 ± 0.18 a
Hto.	45.22 ± 0.43 a	43.71 ± 0.43 b	44.36 ± 0.43 a	44.56 ± 0.43 a
Hb.	14.00 ± 0.15 a	13.84 ± 0.15 a	13.90 ± 0.15 a	13.93 ± 0.15 a
Plq.	256.57 ± 7.53 a	288.70 ± 7.53 b	289.27 ± 7.53 a	287.43 ± 7.53 a
Leucocitos	11598.87 ± 336.4 a	12376.17 ± 336.4 b	12446.67 ± 336.4 a	12285.53 ± 336.4 a
Bastones	111.33 ± 4.87 a	120.77 ± 4.87 b	123.90 ± 4.87 a	117.63 ± 4.87 a
Segmentados	7822.07 ± 270.3 a	8460.37 ± 270.3 b	8479.77 ± 270.3 a	8450.97 ± 270.3 a
Linfocitos	2969.00 ± 116.6 a	3124.24 ± 116.6 a	3159.70 ± 116.6 a	3088.77 ± 116.6 a
Eosinófilos	414.23 ± 22.48 a	3362.15 ± 22.48 b	367.7 ± 22.48 a	356.6 ± 22.48 a
Monocitos	245.03 ± 15.9 a	258.78 ± 15.9 a	270.53 ± 15.9 a	247.03 ± 15.9 a

Medias con una letra común no son significativamente diferentes ($p > 0.05$)

LEYENDA:

- G.R. : Glóbulos rojos expresados en millones por decilitro
Hto : Hematocrito; expresado en porcentaje
Hb : Hemoglobina expresada en gramos por decilitro
Plq : Plaquetas expresadas en miles por decilitro
Bast : Neutrófilos bastones
Seg. : Neutrófilos segmentados

V. DISCUSIÓN

Unos de los medicamentos más usados en la clínica de perros y gatos son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los mismos que producen la inhibición de la cicloxigenasa 1, induciendo a un déficit de producción de moco; predominando el daño a la mucosa produciendo eventos gastrolesivos (Ganong, 2003; Henderson y Webster, 2006; Sumano y Ocampo, 2006). Los hallazgos de la presente investigación coinciden con la fisiopatología antes descrita y los autores antes mencionados; debido a que un 40 % y 73.33 % de paciente que recibieron ketoprofeno a 1 y 2 mg por kilogramo de peso respectivamente presentaron sangre oculta en heces determinada por el Test de Thevenon.

El componente más superficial e importante de la citoprotección de la barrera de la mucosa gástrica es la capa de moco secretado por las células de cuello de las glándulas gástricas y de las células superficiales de la mucosa (Ganong, 2003; De Novo, 2003; Thomas y Ayman, 2014), produciendo bicarbonato, permitiendo el mantenimiento de un pH gástrico de la mucosa epitelial de 4 – 6 evitando así la gastrolesión. En la presente investigación se comprobó la gastrolesión mediante la administración de ketoprofeno incluso a dosis terapéuticas, la misma que se expresó por la presencia de sangre oculta en los pacientes tratados, datos que coinciden con el presente trabajo, donde ketoprofeno gastrolesión manifiesta con presencia de sangre oculta en heces en 40 % y 73.33 % de paciente que recibieron ketoprofeno a 1 y 2 mg por kilogramo de peso respectivamente

Igualmente los resultados coinciden con los reportes de Halter y otros, 2001, y Henderson y Webster, 2006, quienes reportaron que el 62.79 % de pacientes que recibieron AINEs, presentaron úlceras gastroduodenales, asumiéndose que produjeron resultados positivos en el Test de Thevenon; en el presente estudio los resultados fueron de 40 % y

73.3 % de presencia de sangre oculta en heces, dependiente de la dosis de 1 y 2 mg Kg/IM de ketoprofeno en tres días continuos. Las úlceras gastroduodenales inducidas por ketoprofeno, son producto de la disrupción de la protección de la barrera gástrica mediada por la inhibición de la cicloxigenasa 1, enzima que produce la gastroprotección al inducir la producción de moco alcalino por parte de las células oxínticas gástricas.

Lascelles y otros, 2005; reportaron que 72.73 % de perros que recibieron AINEs mostraron patología hepática importante, datos que coinciden con nuestro estudio, donde el 100 % de pacientes mostraron incrementos séricos de transaminasas hepáticas compatibles con necrosis demostradas por el incremento de la ALT, con promedios de 98.96 +/- 4.54 UI/L y 103.27 +/- 4.54 UI/L para los tratamientos. Estos valores son compatibles con derrame citosólico de enzimas, hepatotoxicidad, datos que coinciden igualmente con los reportes de Takeyoshi y otros, 2001; Reuben, 2004, Center y otros, 2005; Center, 2016.

Según Takeyoshi, y otros, 2001; Singh, Bath, y Om, 201, reportaron que los mecanismos por los que los AINEs inducen hepatotoxicidad están relacionados a efecto dosis dependiente y a reacciones idiosincráticas, sin embargo en el presente estudio no hubo diferencia dependiente de la dosis al momento del dosaje de transaminasas hepáticas.

Según Takeyoshi, y otros, 2001; la falla hepática es frecuentemente inducida por la isquemia y la falla en la perfusión, produciéndose daños en la microvasculatura, mediante la liberación de citoquinas pro inflamatorias, factor de necrosis tumoral, metabolitos del ácido araquidónico como los tromboxanos A₂ (TxA₂), prostaglandinas (PG) I₂, PGE₂. TxA₂, los mismos que activan la cascada de coagulación y activación plaquetaria, vasoconstricción del musculo liso vascular que incrementa aún más la isquemia y por ende la lesión hepática, mediada por hipoxia e

hipoperfusión. La hepatolesión como hallazgo del presente trabajo se demostró en todos los pacientes independientemente de dosis, ya que todos los pacientes post tratamiento comparados con el pre tratamiento; incrementaron los valores séricos de ALT y AST compatibles con injuria.

VI. CONCLUSIONES

El Test de Thevenon es una prueba que permitió determinar la gastrolesión por la presencia de sangre en heces de los pacientes tratados.

Los principales hallazgos post administración de ketoprofeno intramuscular fueron la gastrolesión dosis dependiente, inducción de hepatitis inflamatoria y leves cambios en el hemograma de pacientes tratados.

Por lo expresado se puede afirmar que en la presente investigación ketoprofeno no produjo ninguna alteración leucocitaria que se encontrase fuera de los rangos referenciales para la especie.

VII. RECOMENDACIONES

Concientizar en el uso de los AINES previa evolución clínica del paciente, considerando principalmente el peso del animal.

Realizar exámenes de bioquímica hepática en pacientes que se traten con AINEs y considerar su reserva en pacientes con hepatolesión de diversas etiologías.

Considerar la gastroprotección y hepatoprotección mediante la coadministración de inhibidores de la secreción ácida y fármacos hepatoprotectores en pacientes que serán tratados con ketoprofeno.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Abelo, A.; Holstein, B. y Eriksson, U. 2002. Gastric acid secretion in the dog: A mechanism-based pharmacodynamic model for histamine stimulation and irreversible inhibition by omeprazole. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*: 29(4): 365 - 382.

Acón, D.; y Zapata, N.; Méndez, A. 2012. Artritis Reumatoide. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*; LXIX(602);299-307.

Agnello, K.; Reynolds, L. y Budsberg, S. 2005. In vivo effects of tepoxalin, an inhibitor of cyclooxygenase and lipoxygenase, on prostanoid and leukotriene production in dogs with chronic osteoarthritis. *American Journal Veterinary Research* 66(6): 966 – 972.

Antonozzi, I. y Gulletta, E. 2015. Páncreas y función intestinal, Cap. 10; en *Medicina de Laboratorio Fundamentos y aplicaciones en el diagnóstico clínico*, Editorial Médica Panamericana, Tercera Edición.

Arbeláez, L. 2009. Validación de los métodos forenses blue star, y Thevenon Roland Piramidon, como pruebas preliminares en la investigación de sangre de interés forense. Tesis Universidad Pontificia Joverina, Bogotá, Colombia.

Biswas, K.; Bandyopadhyay, U. y Chattopadhyay, I. 2003. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. *Journal of Biological Chemistry* 278: 10993 – 11001.

Boston, S.; Moens, N.; Kruth, S. y Southorn, E. 2003. Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *Journal Veterinary Research* 64(11): 1369 – 1375.

Brzozowski, T.; Konturek, P. y Konturek, S. 2005. Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *Journal of Physiol Pharmacol* 56(5): 33 – 55.

Center, S.; Hawthorne, R.; Poteet, Steiner, J.; Twedt, D. y Williams, D. 2005. Diagnosing liver disease. IDEXX Laboratories, p. 1-15.

Center, S. 2016. *Veterinary Manual*. Recuperado De: <http://www.msdsvetmanual.com/digestive-system/hepatic-disease-in-small-animals/enzyme-activity-in-hepatic-disease-in-small-animals>.

De Novo, R. 2003. Diseases of the stomach, in Tams TR (ed): *Handbook of Small Animal Gastroenterology*, Ed. 2º, Philadelphia, WB Saunders.

Dufour, D.; Lott, J.; Nolte, F.; Gretch, D.; y Koff, R. 2000. Diagnosis and monitoring of hepatic injury: I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 46(1): 2027-2049.

Feldman, M. y Burton, M. 1991. Histamine₂-receptor antagonists: Standard therapy for acid-peptic diseases. *New England Journal of Medicine* 323(24):1672 - 1680.

Gajraj, N. 2003. Cyclooxygenase-2 inhibitors. *Anesth Analg.*: 96(6): 1720 – 1738.

Ganong, W. 2003 Regulation of gastrointestinal function, in Foltin J, Matragrano J.; Ransom, J. y Davis, K. (eds): Review of Medical Physiology, Ed 21. New York, McGraw-Hill. p. 496 - 497.

Garnett, W. 1998. Considerations for long-term use of proton-pump inhibitors. Am J Health Syst Pharm.:55(21): 2268 - 2279.

Guilford, W. y Strombeck, D. 1996. Gastric structure and function, in Guilford WG, Center CA, Strombeck D. (eds): *Small Animal Gastroenterology*, Ed 3°. Philadelphia, WB Saunders. p. 239 - 255.

Halter, F.; Tarnawski A.; Schmassmann, A. y Peskar, B. 2001. Cyclooxygenase 2: Implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: Controversial issues and perspectives. Gut.:49(3): 443 – 453.

Henderson, A. y Webster, C. 2006. Disruption of the gastric mucosal barrier in dogs. Tufts University, CE, article N° 1.

||Katz, P. 2003. Optimizing medical therapy for gastroesophageal reflux disease: State of the art. Rev Gastroenterol Dis: 3(2): 59 - 69.

Katzung BG (ed): Basic and Clinical Pharmacology, Ed 9°. New York, McGraw- Hill. p. 1034 - 1044.

Lascelles, B.; Bliklager, A.; Fox, S. y Reece, D. 2005. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). JAVMA227: 1112 – 1117.

Luna, S.; Basílio, A.; Steagall, P.; Machado, L.; Moutinho, F.; Takahira, R. y Brandão, C. 2007. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am. Jr. Vet. Res.*: 68 (1): 258 – 264.

Masferrer, J.; Zweifel, S. y Seibert, S. 1996. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexametasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest*; 86: 1375-9.

Matz, M. 1995 Gastrointestinal ulcer therapy, in Bonagura JD, Kirk RW (eds): *Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, WB Saunders. p. 706–710.

McQuaid, K. 2004. Drugs used in the treatment of gastrointestinal disease, in Katzung BG (ed): *Basic and Clinical Pharmacology*, ed 9. New York, McGraw-Hill, 2004, pp 1034–1044.

García, J.; Gómez-Reino, J. 2000. Fisiopatología de la Cicloxigenasa I y Cicloxigenasa II. *Rev Esp Reumatol.*; 27: :33-5.

Narita, T.; Sato, R.; Tomizawa, N.; Tani, K.; Komori, S. y Hara, S. 2008. Safety of reduced dosage ketoprofen for long term oral administration in healthy dogs. *AJVR*: 87(1): 1115- 1120.

Narita, T.; Tomizawa, N.; Sato, R.; Goryo, M. y Hara S. 2005. Effects of long term oral administration of ketoprofen in clinically healthy Beagle dogs. *J. Vet Med. Sci.*:67(9): 847 – 853.

Neiger, R. 2003. NSAID-induced gastrointestinal adverse effects in dogs: Can we avoid them?. *J Vet Intern Med.* 17 (1):259 – 261.

Nishihara, K.; Kikuchi, H. y Kanno, T. 2001. Comparison of the upper gastrointestinal effects of etodolac and aspirin in healthy dogs. *J Vet Med Sci.* 63(10): 1131 – 1133.

Radi, Z.; Khan, N. 2006. Effects of cyclooxygenase inhibition on the gastrointestinal tract. *Experimental and Toxicologic Pathology:* 58 (1) 163–173.

Redlak, M.; Dennis, M. y Miller, T. 2003. Apoptosis is a major mechanism of deoxycholate-induced gastric mucosal cell death. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 285:G870–G879, 2003.

Reuben, A 2004. Hy's law. *J. of Hepatol* 39 (2): 574-578.

Shulman, R. y Krawiec, D. 2000. Gastrointestinal complications of uremia, in Bonagura, J. (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia, WB Saunders, p 865.

Sumano, H. y Ocampo, H. 2010. *Farmacología Veterinaria*. Tercera edición. Editorial McGraw Hill, México D.F., p.

Singh, A.; Bath, T. y Om, P. 2011. Clinical biochemistry of hepatotoxicity; *Journal Clinic Toxicology:* 1: 2-19.

Takeyoshi, I.; Susone, Y.; Iwazaki, S.; Hirofumi, T.; Masaaki, A.; Mureo, K.; Susumu, O.; Matsumoto, K. y Morishita, Y. 2001. The effect of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in extended liver resection with ischemia in dogs. *Journal of surgical research:* 100 (1): 25 – 31.

Thomas, H. y Ayman, S. Fisiología del tracto gastrointestinal; en Cunningham Fisiología Veterinaria, Sección 4 Fisiología del tracto gastrointestinal capítulos 27 – 29; Editorial ELSEVIER, Quinta Edición, 2014, p. 263 – 274.

Tomlinson, J. y Blikslager, A. 2003. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastrointestinal tract injury and repair. *JAVMA*: 222(1): 946 – 951.

Vane, J. 1971. Inhibition of prostaglandin synthesis as mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature (New Biol)*; 231: 232-35.

Webster, C. 2001 Gastrointestinal drugs: Drugs that inhibit gastric acid secretion, in Roantree CJ (ed): *Clinical Pharmacology*. Jackson Hole, WY, Teton New- Media. p. 102 - 105.

IX. ANEXOS

Anexo 1. Ficha clínica

FICHA CLÍNICA DEL PACIENTE

Datos del propietario:

Nombre :

.....

Datos de la paciente y constantes fisiológicas

Nombre: Temperatura :°C

Edad: Frecuencia cardiaca:rpm

Raza: Frecuencia respiratoria :lpm

Anamnesis:

.....
.....
.....
.....
.....

AINE	DOSIS	VIA	TIEMPO
KETOPROFENO			
KETOPROFENO			

Anexo 2. Resultados del Test de Thevenon

Datos del paciente -

Nombre: Edad:

Raza: Pesovivo:

Resultados:

.....
.....
.....
.....
.....

Anexo 3. Hemograma.

Paciente :

Edad :

Raza:

Sexo:

ANÁLISIS	RESULTADO	RANGO REFERENCIAL
Hematíes		(5.5 – 8.0) m/ul
Hemoglobina	(12.0 – 18.0) g/dl	
Hematocrito		(37.0 – 50.0) %
VCM		(60.0 – 77.0) fL
HCM		(21) pg
CHCM		(32.0 – 36.0) g/dl
Plaquetas		(200 – 350) k/ul
Leucocitos		(9.0 – 13.0) k/ul
Formula diferencial		
Segmentados		(65 – 70) %
Abastionados		(0 – 1) %
Linfocitos		(15 – 30) %
Monocitos		(2 – 3) %
Eosinófilo		(2 – 5) %
Basófilos		(0 – 1) %
Neutrófilos		(65 – 70) %

Fuente: Dx Vet Laboratorio clínico e Imagenología veterinaria.

Anexo 4. Carta de consentimiento informado

PRESENTACIÓN: Estimado cliente, la presente carta tiene como objetivo informar y pedir su participación voluntaria a través de su animal de compañía (canino) en el trabajo de investigación titulado “Determinación del efecto gastrolesivo en *Canis familiaris* por uso de ketoprofeno mediante el Test de Thevenon en la ciudad de Chimbote.”

Yo.....
 Conocedor/a del trabajo de investigación titulado
 “Determinación del efecto gastrolesivo en *Canis familiaris* por uso de
 ketoprofeno mediante el Test de Thevenon en la ciudad de Chimbote.”

Elaborado por: Bachiller en medicina veterinaria : Victor Keiner Cotos
 Guerrero que tiene como objetivo : Determinar
 el efecto gastrolesivo en *Canis familiaris* mediante la determinación de
 sangre oculta en heces, producido por ketoprofeno intramuscular a dosis
 de 1 mg/kg y 2 mg/kg de peso vivo; mediante el Test de Thevenon en la
 ciudad de Chimbote.

Acepto, participar voluntariamente en dicha investigación, sabiendo que la
 investigación que brinde es anónima y será utilizado solo para fines de
 investigación; así mismo sé que puedo renunciar a participar en cualquier
 momento, sin perjuicio alguno.

Trujillo.....diciembre, 2016.

Firma del Investigador

Firma del voluntario