

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

**CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS
DIVISION DE CIENCIAS VETERINARIAS**



**ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS
(PREPARADO ENZIMATICO, DEXAMETASONA Y MELOXICAM)
EN EL MANEJO ANTINFLAMATORIO DE PERROS SOMETIDOS A
ORTOPEDIA QUIRURGICA.**

TESIS PROFESIONAL

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO Y ZOOTECNISTA

P R E S E N T A N :

AYALA RUIZ JOSE ADRIAN

LOPEZ GONZALEZ EDUARDO ROBERTO

TOPETE TOVAR HECTOR GERARDO DOMINGO

DIRECTOR DE TESIS: M.V.Z. ROBERTO BARCELO DE LA ISLA

LAS AGUJAS, ZAPOPAN, JALISCO. SEPTIEMBRE DE 1998.

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AGROPECUARIAS

DIVISIÓN DE CIENCIAS VETERINARIAS

ESTUDIO COMPARATIVO DE TRES ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS (PREPARADO ENZIMÁTICO, DEXAMETASONA Y MELOXICAM) EN EL MANEJO ANTINFLAMATORIO DE PERROS SOMETIDOS A ORTOPEDIA QUIRÚRGICA.

TESIS QUE PRESENTAN LOS P. M.V.Z.

AYALA RUIZ JOSE ADRIAN

LOPEZ GONZALEZ EDUARDO ROBERTO

TOPETE TOVAR HECTOR GERARDO DOMINGO

DIRECTOR DE TESIS: M.V.Z. ROBERTO BARCELO DE LA ISLA

ASESOR DE TESIS: M.V.Z. GUSTAVO CORONA CUELLAR

LAS AGUJAS, ZAPOPAN, JALISCO. SEPTIEMBRE DE 1998

CONTENIDO

RESUMEN	-----	A
INTRODUCCION	-----	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	-----	12
JUSTIFICACION	-----	13
HIPOTESIS	-----	14
OBJETIVOS	-----	15
MATERIAL Y METODOS	-----	16
RESULTADOS	-----	17
DISCUSION	-----	18
CONCLUSIONES	-----	19
BIBLIOGRAFIA	-----	20

RESUMEN

En la practica diaria en los procesos quirúrgicos en ortopedia canina. Es cotidiano el uso de antiinflamatorios como complemento del manejo integral post-quirúrgico y de rehabilitación en esta especialidad. El objetivo del presente trabajo fue el de realizar un comparativo con treinta perros los cuales se sometieron a procesos quirúrgicos de ortopedia en los cuales se utilizaron tres alternativas terapéuticas como son: Dexametasona, Meloxicam y un preparado enzimático, en un periodo de recuperación de ocho días, en el cual se midieron y compararon los resultados con cada uno de los preparados en las diferentes cirugías. La administración de estos preparados fue en grupos de diez perros y las principales cirugías de ortopedia que se realizaron fueron: osteosíntesis de cadera, fracturas de tibia y peroné, fracturas de fémur y fracturas de humero. Este trabajo de tesis se llevó a cabo en los quirófanos de diversas clínicas veterinarias de la zona metropolitana. La duración de cada cirugía fue de aproximadamente, de una hora y media a dos horas como promedio, para cada una, comprendiendo desde los pasos de la antisepsia, hasta la culminación con el post-operatorio inmediato, haciendo mención de la dieta a seguir, antiinflamatorio y antibióticos a utilizar, y las curaciones necesarias en un lapso de ocho días. Con este trabajo de tesis se pretende mostrar un comparativo del resultado y tiempos del mismo de cada uno de los preparados antiinflamatorios, así como mostrar la mejor opción con el mínimo de efectos secundarios en el proceso inflamatorio post-quirúrgico y con el mostrar una opción para el médico veterinario en el uso en procesos quirúrgicos de ortopedia.

El proceso inflamatorio es una entidad circunscrita a diferentes etiologías, es una respuesta de los tejidos a una agresión cualquiera, que puede ser de naturaleza química, térmica, inmunológica, traumática, bacteriana, vírica, protozoaria o micótica. (8) la inflamación es una respuesta esperada en un proceso traumático, (14) aún cuando este sea de tipo quirúrgico electivo, y a su vez es manejada con una gama de medicamentos que para tal efecto han sido utilizados, entre ellos se puede mencionar a los corticoesteroides, a los antiinflamatorios no esteroideos y a los enzimáticos, estos últimos aún no valorados en la práctica veterinaria en forma cotidiana. Cada uno de estos grupos de medicamentos ofrecen ventajas y desventajas, las cuales deben ser valoradas de acuerdo a la especie que se esté manejando, (1) e incluso, de acuerdo al proceso patológico que el animal presente. Cuando la etiología del proceso inflamatorio es un proceso quirúrgico, el cual en muchas ocasiones se realiza en forma ambulatoria el manejar adecuadamente la inflamación y el dolor postquirúrgico, serán fundamentales para el éxito de la cirugía, y no es referirse específicamente a la técnica quirúrgica, sino a tener un paciente sin molestias que se recuperará más rápida y satisfactoriamente, y por ende, la confianza del dueño del perro. De ahí la importancia de conocer nuevas perspectivas para el manejo de la inflamación relacionada a un proceso quirúrgico, conociendo las ventajas de un producto nuevo en el medio veterinario, como viene a ser la enzimoterapia, valorando su uso comparativamente a medicamentos ampliamente conocidos en el medio como son los AINES (Meloxicam) y corticoides (Dexametasona). Antiinflamatorios no esteroideos.

Según la gravedad de la lesión y la suficiencia de la defensa, la inflamación puede permanecer localizado en el sitio de origen o producir reacciones generales.

Los signos clínicos locales de la inflamación son: calor, rubor, tumefacción y dolor: un quinto signo clínico sería la pérdida de la función. (4) el calor y el enrojecimiento locales, resultante de la dilatación de la microcirculación en sitios adyacentes a la lesión. La tumefacción es producida principalmente por escape de líquido, proteínas plasmáticas y células de la sangre hacia los tejidos perivasculares. El dolor puede producirse por las prostaglandinas cuando hay liberación simultánea de bradicina o serotonina, o cuando hay aumento de la tensión tisular por edema.

Las manifestaciones locales de la inflamación aguda destacan patentemente los tres componentes principales de la lesión inflamatoria: 1) Modificaciones del flujo y el calibre vasculares (llamados también cambios Hemodinámicos); 2) Cambios en la permeabilidad vascular; 3) Exudado leucocitario.

1) **Cambios Hemodinámicos:** Inicialmente se presenta una constricción pasajera de arteriolas, cuyo mecanismo probablemente sea neurógeno o adrenérgico. La vasodilatación subsiguiente produce un aumento del riego sanguíneo, que genera los datos patognomónicos de los cambios hemodinámicos tempranos en la inflamación aguda, como son calor y enrojecimiento, transudado pasajero. Posteriormente se presenta un fenómeno denominado estancamiento o estasis, dado por lentitud de la circulación, microvasculatura, con salida de líquido inflamatorio rico en proteínas hacia los tejidos extravasculares, y los vasos de pequeño calibre están dilatados por eritrocitos.

Por último, la marginación leucocitaria consiste en que los leucocitos periféricos se adhieren al endotelio vascular, primero pasajeramente y después con mayor avidez: poco después, emigran a través de la pared vascular hacia el espacio extravascular, fenómeno llamado migración.

- 2) **Cambios de la permeabilidad vascular:** El escape de líquido como consecuencia de cambios de la permeabilidad de la microvasculatura, con hinchazón tisular resultante (edema) es una característica mayor y constante de las reacciones inflamatorias agudas.

Se reconocen tres clases generales de reacción. Primera: la reacción inmediata pasajera, la cual comienza inmediatamente después de la lesión y es característico el escape vascular de tipo histamínico. Segunda: La reacción inmediata continuada (también llamada inmediata duradera) suele observarse en lesiones graves, con necrosis de células endoteliales. Tercera: la reacción tardía duradera ocurre tras lesiones térmicas benignas a moderadas o radiación por rayos X o ultravioleta, con algunas toxinas bacterianas y en las reacciones de hipersensibilidad tardía (tipo IV).

La membrana basal, se conserva íntegra, especialmente en etapa temprana del edema inflamatorio, al sobrevenir migración leucocitaria, pueden escapar partículas fácilmente hacia el espacio extravascular. Ello se ha atribuido a enzimas proteolíticas de los neutrófilos migratorios que destruyen la membrana basal. (5)

- 3) **Exudado leucocitario:** La conglomeración de leucocitos, principalmente neutrófilos y monocitos en sitios de inflamación bien pudiera ser el carácter defensivo primario de la respuesta inflamatoria.

Las células fagocitarias engloban invasores extraños, y los gránulos ricos en enzimas los destruyen. La sucesión de acontecimientos puede dividirse en los siguientes:

- A) **Marginación, Pavimentación y Adherencia.**— Marginación, es la disposición periférica de los leucocitos, en la sangre que fluye de manera normal, los leucocitos y eritrocitos en los microvasos están circunscritos a la columna central axial, al sobrevenir lentitud y estancamiento del flujo, los leucocitos adoptan sitios en contacto con el endotelio, el endotelio tiene aspecto de estar revestido prácticamente por estas células, fenómeno llamado pavimentación. En el flujo sanguíneo estancado o lento, los eritrocitos tienden a adherirse y a formar acúmulos pequeños o pilas de monedas fenómeno que se ha llamado aglutinación intravascular. El endotelio y los leucocitos están cubiertos por túnicas celulares con carga negativa a causa de la concentración de ácido siálico, la lesión neutraliza estas cargas negativas (del endotelio o del neutrófilo) y causa adherencia. Después de la lesión, los leucocitos adquieren pseudópodos, estos tienen pequeño radio de curvatura, lo cual disminuye la densidad de carga. Los factores quimiotácticos aumentan la adherencia de neutrófilos a células endoteliales.
- B) **Migración.**— Denota el fenómeno por virtud del cual los leucocitos móviles escapan de los vasos sanguíneos a los tejidos perivasculares. Utilizan la misma vía neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos. El fenómeno consiste en motilidad activa y no en expulsión pasiva por la presión hidrostática de la sangre. El ensanchamiento de las uniones intercelulares, que permite la migración leucocitaria, no depende de contracciones de las células endoteliales, como ocurre en el caso del escape vascular provocado por histamina. El glóbulo rojo parece escapar de manera pasiva e involuntaria a través del vaso lesionado y permeable por la presión interna simultánea con la

migración de leucocitos. Este escape de eritrocitos explica la aparición de exudados hemorrágicos en las reacciones inflamatorias más graves. (5)

C) **Quimiotaxis.**- Puede definirse como migración unidireccional de leucocitos hacia un agente que los atrae. (5)

Hay sustancias exógenas y endógenas que pueden actuar como factores de atracción. Los dos agentes quimiotácticos más importantes para los neutrofilos son productos bacterianos y componentes del sistema de complementos. (5)

Los productos quimiotácticos del sistema de complemento son:

- a) Fragmentos C5
- b) C567
- c) Un fragmento C3 y C5 pueden ser generados no solamente por reacciones inmunológicas, sino también por desdoblamiento directo de C3 y C5 por proteasas bacterianas y enzimas proteolíticas en el plasma y los tejidos, de la índole de tripsina, plasmina y otras proteasas tisulares.

Una enzima, la serinaesterasa, que se presentan como precursor activo (proesterasa 1) en el neutrofilo, es convertida en la enzima activa al exponerse el leucocito al factor quimiotáctico. (5) la interacción primaria entre neutrofilo y el agente quimiotáctico es la conjugación de una porción pequeña de la cadena polipeptídica con un receptor estructuralmente específico en la superficie del neutrofilo. En estas reacciones participan proteínas contractiles intercelulares y en cierta medida, microtubulos. También se han definido sustancias quimiotácticas para los monocitos. Incluyen las siguientes:

Un factor formado en el suero por interacción de complejos antígeno – anticuerpo pero que no guarda relación con el sistema de complementos.

Fragmentos C3 y C5, que son quimiotácticos para neutrofilos.

Factores bacterianos.

Un factor que se presenta en el liquido de lisis de neutrofilos.

Un factor liberado por linfocitos sensibilizados cuando se exponen a un antígeno específico..

Los eosinofilos se acumulan en las reacciones inflamatorias inmunológicas, particularmente en sitios de alergias anafilácticas (hipersensibilidad de tipo 1). Ello se ha atribuido a liberación del factor quimiotáctico de eosinofilos de la anafilaxia (FQEA) por basofilos o células cebadas sensibilizados a IgE cuando se unen a un antígeno específico. Otros factores quimiotácticos de eosinofilos incluyen sustancias liberadas por linfocitos sensibilizados y algunos de los componentes del complemento quimiotáctico para neutrofilos (fragmentos de C5) (5).

D) **Fagocitosis.**- La fagocitosis y la liberación de enzimas potentes por los neutrofilos y los macrófagos son dos de los beneficios principales que se obtiene de la acumulación de leucocitos en el foco inflamatorio.

La fagocitosis de materia en partículas entraña tres etapas netas:

Primera.- Reconocimiento.- los neutófilos y los macrófilos reconocen y engloban bacterias o sustancias extrañas en ausencia de suero, pero la mayor parte de los microorganismos sólo se fijan hasta que son revestidos por factores séricos naturales llamados opsoninas. Se han identificado plenamente dos opsoninas, a saber: IgG (subtipos 1 y 3), posiblemente anticuerpo natural contra la partícula ingerida, y el llamado "fragmento opsonico de C3", generado por activación del complemento por mecanismos inmunitarios y no inmunitarios. Las partículas opsonizadas se fijan a dos receptores de la superficie de los neutófilos y los macrófagos, a saber: a) Un receptor para el fragmento Fc de las moléculas IgG (que reaccionan con opsoninas IgG) y b) un receptor C3 (que reacciona con fragmentos opsonicos C3) (5).

Segunda.- Englobamiento.- La membrana limitante de la vacuola fagocitaria se fusiona con la membrana limitante del gránulo lisosómico rico en enzimas del leucocito, lo cual hace que se descargue el contenido de los gránulos hacia este fagolisosoma. Hay desgranulación progresiva de neutrófilos y monocitos. Escape de enzimas hidrolíticas al igual que de productos metabólicos (ejem. Peróxido de hidrógeno) del leucocito fagocitario hacia el medio externo. El Ph del fagolisosoma desciende a aproximadamente 4.0 después de la fagocitosis, y es óptimo para la acción de las enzimas hidrolíticas ácidas pueden disgregar el microorganismo ingerido.

La citocalasina B, que desorganiza los microfilamentos, inhibe la fagocitosis.

Tercera.- Muerte, degradación o ambas.- se reconocen dos grupos de mecanismos bactericidas:

A) Mecanismos bactericidas que dependen de oxígeno: Durante la fagocitosis hay un estallido de actividad oxidativa, que resulta de activación de una oxidasa ligada a la membrana plasmática que convierte O₂ en H₂O₂. Estos mecanismos son:

Sistema H₂O₂- mieloperoxidasa-haluro: La activación de la oxidasa de piridin-nucleotido reducido por la fagocitosis produce liberación de H₂O₂ dentro del fagolisosoma, los gránulos azurofilos de los neutófilos poseen una enzima, la mieloperoxidasa (MPO). El efecto bactericida del peróxido de hidrógeno es multiplicado varias veces en presencia del mieloperoxidasa más un ión haluro, de la índole de yoduro, bromuro o cloruro. La inhibición del sistema H₂O₂ mieloperoxidasa-haluro torna a los pacientes excesivamente susceptibles a infecciones recurrentes.

Radical superóxido (O₂), y otros radicales tóxicos. Este sistema independiente de MPO también exige oxígeno. El superóxido, el oxígeno singulento y los radicales hidroxilo son muy reactivos,

Pudieran formarse durante el metabolismo oxidativo y se ha considerado que participan en la muerte de microorganismos por oxidación que no depende de MPO. El desarrollo de algunas bacterias es inhibido por su peróxido, reacción que está en razón inversa de la concentración de peroxidobismutasa en las bacterias. La producción de su peróxido es estimulada durante la fagocitosis e inhibida al añadir superoxidobismutasa. El sistema H₂O₂ - mieloperoxidasa -haluro es, con mucho, el más eficaz por lo menos en neutófilos.

B) Mecanismos bactericidas que no guardan relación con el oxígeno: El ion hidrogeno, derivado del aumento de la producción de lactato o de la acción de anhidrasa carbonica, produce disminución notable del Ph intravascular, Pocas bacterias pueden seguir desarrollandose a Ph 4.0.V muchas en realidad mueren por acción del ácido lactico.

Una enzima, la lisosima ataca las paredes de células bacterianas, especialmente de cocos gramnegativos, al hidrolisar el enlace ácido-murámico-N-acetilglucosamina que se presenta en la cubierta de glicopéptido de todas las bacterias.

También pueden causar lisis de membranas bacterianas las proteínas cationicas ricas en arginina (fagocitina) de los neutófilos. (5) Existen diferentes mediadores químicos, que van a

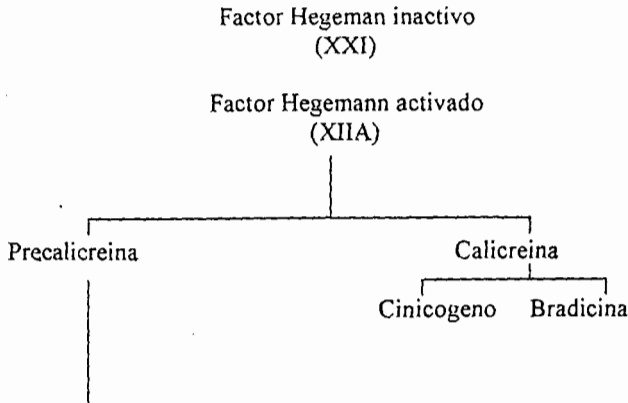
actuar durante la reacción inflamatoria, estos mediadores pueden provenir del plasma de la célula o en su defecto del tejido lesionado. Los principales mediadores químicos se clasifican en diferentes grupos como son:

1. Aminas vasoactivas: histamina y serotonina.
2. Proteasas plasmáticas: sistema de cinina.
Sistema de complemento.
Sistema de coagulación.
3. Prostaglandinas.
4. Productos de neutrófilos: Proteínas catiónicas
proteasas ácidas y
proteasas neutras.
5. Factores linfocíticos.
6. Otros mediadores de la inflamación: Sustancias de reacción lenta de anafilaxia, pirogeno, endógeno y sustancias, P.

Cuando se trata de un proceso inflamatorio de origen traumático, -el grupo que se ve involucrado es el de las proteasas plasmáticas el cual como ya se menciona comprende los sistemas de cinina, complemento y coagulación los cuales no actúan independientemente, sino que se encuentran interrelacionados.

Sistema de la cinina: Produce la liberación última de un nonapeptido vasoactivo, la bradisinina, que aumenta la permeabilidad vascular, causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos sanguíneos y dolor al inyectarlo en la piel. No es quimiotáctica. La cascada que produce cinina comienza con la activación del factor XII (PCA) activador de precalicreína o factor XII A que convierte a la precalicreína en la forma proteolítica activa, la calicreína. Esta última desdobla a un precursor glucoproteínico plasmático, el cininogeno y se produce bradisinina. La acción de la bradisinina es breve, pues es inactivada rápidamente por una enzima llamada cininasa. Tiene importancia que la calicreína misma sea activador potente del factor Hagemann, que permite amplificación autocatalítica del estímulo inicial que activa al factor. La calicreína misma parece tener algo de actividad quimiotáctica. (5).

Sistema de la cinina: Produce la liberación última de un nonapeptido vasoactivo, la bradicina, que aumenta la permeabilidad vascular, causa contracción del músculo liso, dilatación de los vasos sanguíneos y dolor al inyectarlo en la piel. No es quimiotáctica. La cascada que produce cinina comienza con la activación del factor XII del sistema de coagulación (Factor Hagemann). Se produce un fragmento de factor XII (PCA) activador de precalicreína o factor XIIA que convierte a la precalicreína en la forma proteolítica activa, la calicreína. Esta última desdobla a un precursor glucoproteínico plasmático, el cinecogeno y se produce bradisinina. La acción de la bradisinina es breve, pues es inactivada rápidamente por una enzima llamada cininasa. Tiene importancia que la calicreína misma sea activador potente del factor Hagemann, que permite amplificación autocatalítica del estímulo inicial que activa al factor. La calicreína misma parece tener algo de actividad quimiotáctica. (5).



Sistema que genera la cinina plasmáticas.

Sistema del complemento: Consistente en cierto número de proteínas componentes que presentan acción mutua con complejos de antígeno anticuerpo y son mediadores en la lesión e inflamación inmunologica. La activación del C1 por complejo inmunitarios produce C42, también llamados C3 convertasa, enzima importante, pues desdobra C3 en dos fragmentos críticos, C3a y C3b. C3a es liberado, pero C3b forma C423 presenta acción mutua con C5 para desprender C5a y se combina con C6 y C7 en el complejo C567. La conjugación ulterior de C567 con C8 y C9 produce C5b-9 el agente lítico final del complemento. (6).

C3 puede ser activado directamente (excluyendo C1, C4 y C2) por estímulos de la índole de endotoxinas, veneno de cobra y globulinas agregadas. Esta vía alternativa de activación del complemento es importante porque es un mecanismo por virtud del cual C3a y los mediadores ulteriores del complemento pueden ser producidos por estímulos lesivos no inmunológicos.

Los componentes del sistema de complemento que tienen actividad biológica en la inflamación son:

1. C3a aumenta la permeabilidad vascular. Además de ser producido por las vías clásicas y alternativa de activación, C3 puede desdoblarse directamente por plasmina, tripsina proteasa bacteriana y otras enzimas de desdoblamiento de C3 que se presentan en diversos tejidos.
2. C5a aumenta la permeabilidad vascular (es mucho más potente que C3a) y es quimiotáctico para neutrófilos y macrófagos. Es liberado por activación del complemento y por desdoblamiento directo de C5 por tripsinas, proteasas bacterianas y enzimas que se presentan en los lisosomas neutrófilos y los macrófagos.
3. Complejo C5a aumentan la permeabilidad de C3a y C5a se llaman "anafilatoxinas" principalmente al liberar histamina de células cebadas y plaquetas. (6)

VIA CLASICA

VIA ALTERNATIVA

C1 Antígeno - Anticuerpo

Endotoxina

Clara

IgG Conglomerada

C4 + C2

C3

Plasmina, proteasas
Tisulares y bacterianas

C1

C3b

C5

C6 + C7

C3a

C5a

C5b - 7 C8 + C9

C5b - 9

Aumento de la permeabilidad vascular

Quimiotaxis

+ Sistema de complemento

Lisis celular

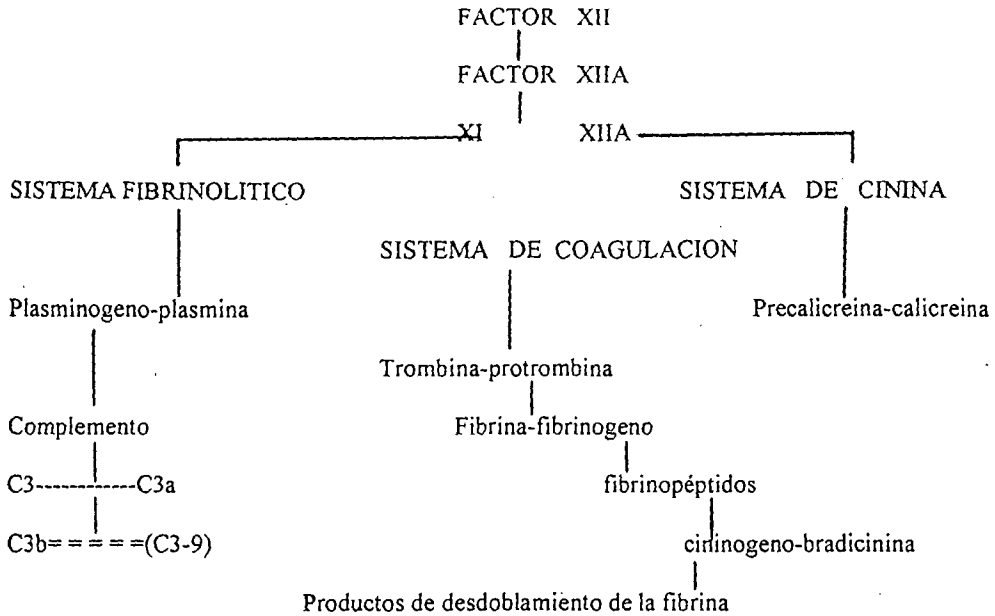
Sistema de coagulación: Grupo de proteínas plasmáticas que pueden ser activadas por el factor Hagemann. La etapa final en la cascada es la conversión de fibrinogeno en fibrina por acción de la trombina. Durante este fenómeno, se forman fibrinopeptidos, que producen aumento en la permeabilidad vascular y actividad quimiotáctica para neutrofilos.

El sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación principalmente por la vía del sistema de cinina. El activador de plaminogeno (liberado del endotelio y otros tejidos) desdobra el plasminogeno, proteína plasmática que se conjuga al coagulo de fibrina en desarrollo para generar plasmina, una proteasa polifuncional. La plasmina es importante para la lisis del coágulo de fibrina, pero en el contexto de la inflamación tiene las siguientes acciones:

Activar el factor Hagemann (XII), con la liberación de XIIA, lo cual se inicia la cascada que generará bradicina.

Separa C3, el tercer componente del complemento, para producir fragmentos de C3.

Suscita formación de productos de desdoblamiento de la fibrina que pueden tener propiedades que aumentan la permeabilidad. (5).



Clinicamente ya hemos mencionado los datos que nos hablan de un proceso inflamatorio, como son la presencia de dolor, rubor, calor, tumefacción y la pérdida de la función, sin embargo es muy relativo poder hacer una valoración de estos datos en un protocolo de investigación, ya que hasta cierto punto son datos que se pudieran manejar como subjetivos tratándose de aspectos clínicos.

Sin embargo un proceso inflamatorio puede ser valorado en forma paraclínica. Si los eventos que se suceden durante la inflamación tienen implicación vascular, y muy específicamente se ponen en juego las células leucocitarias, estudiando los diferentes tipos básicos de células del exudado inflamatorio (leucocitos) podemos valorar la evolución de un paciente con respecto a un proceso traumático que cursa con inflamación. (14) Los tipos básicos de leucocitos que participan en las reacciones inflamatorias son los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) monocitos, linfocitos y células plasmáticas. (7)

Neutrófilos: son la primera línea de defensa contra los estímulos lesivos. (7) Existen dos tipos de gránulos, los azurófilos y los específicos. Los gránulos azurófilos forman de 10 a 20 % de la población, son densos y voluminosos (1.5 mcm). Contienen: a) hidrolasas ácidas, con actividad óptima a aproximadamente pH 5, que desdoblan sustancias orgánicas en azúcares de aminoácidos y nucleóticos y de las cuales depende la degradación de las bacterias muertas. b) Proteasas neutras, de la índole de colegenasa, elastina y membrana basal, respectivamente. c) Mieloperoxidasa, enzima oxidante que se conjuga con peróxido de hidrógeno y se presenta en abundancia, pues le corresponde incluso 5 % del peso seco de la célula. d) Proteínas catiónicas, que incluyen sustancias antibacterianas y sustancias que participan en la mediación de aumento de la permeabilidad vascular y causan quimiotaxis de los macrófagos. e) Lizozima (muramidasa), enzima hidrolítica potente que tiene propiedades antibacterianas. (5)

Los gránulos específicos son más pequeños (0.2 μm), menos densos y alargados; contienen lisozima, lactoferrina (proteína férrica que tiene actividad bactericida) y fosfatasa alcalina.

Los neutrófilos provienen de la médula ósea. Los neutrófilos tienen semivida o semidesintegración muy breve (7 horas).

Las actividades celulares características de los neutrófilos tienen semivida o semidesintegración muy breve (7 horas).

Las actividades celulares características de los neutrófilos que participan en la reacción inflamatoria incluyen: movimiento celular aleatorio, movimiento celular dirigido (quimiotaxis), fagocitosis y desgranulación, liberación de sustancias intracelulares hacia el espacio extracelular y muerte bacteriana.(5).

Eosinófilos: el eosinófilo se caracteriza por la afinidad de los gránulos citoplasmáticos toscos hacia la eosina ácida, y por la ultraestructura característica de los gránulos, que consisten en matriz periférica amorfa y un centro electrónicamente denso, llamado internum. Los gránulos poseen diversas enzimas hidrolíticas, pero son especialmente ricos en peroxidasa, enzima que se limita a la matriz y es genética y bioquímicamente deferente de la peroxidasa de neutrófilos. (7). El centro cristalóide consiste en una proteína polimerizada básica muy insoluble (proteína básica mayor)

Los eosinófilos nacen de precursores en la médula ósea: su periodo de semivida en la sangre es, en promedio, de 5 horas. Son móviles, reaccionan a agentes quimiotácticos y también son fagocitarios. Actúan para degradar mediadores químicos y terminar las reacciones alérgicas. Los gránulos eosinófilos contienen histaminasa (que tiene la facultad de desaminación oxidativa de la histamina), arilsulfatasa-B (que puede degradar la sustancia de la reacción lenta de la anafilaxia) y fosfolipasa-D (que inactiva el factor plaquetario de la anafilaxia EPA.).

Basófilos y células cebadas: los basófilos nacen en precursores de la médula ósea; (7) tienen núcleo voluminoso lobulado y el citoplasma posee muchos gránulos metacromáticos grandes con estructura fina. Los gránulos contienen heparina e histamina pero carece de hidrolasas ácidas.(5)

Las células cebadas de los tejidos probablemente nazcan en el tejido conectivo a partir de precursores mesenquimatosos primitivos y tienen núcleo redondo o algo escotado y gránulos redondos u ovalados voluminosos con laminillas paralelas repetidas. Los gránulos también contienen heparina e histamina, poseen hidrolasas ácidas. Los basófilos y las células cebadas liberan compuestos farmacológicamente activos como reacción a estímulos semejantes, que incluyen traumatismos y fármacos, pero de manera más importante complejos antígeno-anticuerpo. La inmunoglobulina IgE se conjuga selectivamente a la superficie de estas células y la interacción de este anticuerpo con antígeno específico desencadena desgranulación y liberación de histamina y otros mediadores.

Monocitos y macrófagos: en la inflamación, abundan en la etapa avanzada, donde engloban y dirigen ávidamente partículas extrañas, restos de células lesionadas, eritrocitos, proteínas que han escapado, incluso sus predecesores, los neutrófitos, después que éstos han terminado su labor de ingestión. Poseen papel fundamental en la inmunidad específica.

Monocitos y macrófagos pertenecen al sistema de fagocitos mononucleares frecuentemente llamado sistema reticuloendotelial (SER), consiste en células en médula ósea, sangre periférica y tejidos muy especializados para las funciones de endocitosis (pinocitosis y fagocitosis) digestión

intracelular. (7). En el tejido conectivo suelen llamarse histiocitos. Se originan de una célula madre comprometida en la médula ósea por una etapa de monoblasto para formar los promonocitos, los cuales tienen la facultad de dividirse rápidamente y originar el monocito, en la sangre periférica; es una célula pequeña, a la cual corresponden 4 a 8% del número de leucocitos. El tiempo de paso promedio en la sangre es de unas 32 horas. En monocito se caracteriza por abundantes vesículas pinocitóticas, arrugas de la membrana superficial, número variable de lisosomas y aparato de golgi muy activo.

Los macrófagos tisulares también provienen de precursores de la sangre o la médula ósea al pasar por monocitos sanguíneos, estos datos son más netos para los macrófagos alveolares, las células peritoneales y las células Kupffer.

El origen de la mayor parte de los macrófagos que se acumulan en la inflamación es de monocitos de la sangre circulante.

Los macrófagos son células muy móviles, tienen la facultad no solo de fagocitar partículas comparativamente voluminosas, sino también de efectuar pinocitosis de moléculas solubles con menos de 10 nm. de diámetro. La captación de antígeno es efectuada, en parte, a causa de la presencia en la superficie celular del macrófago de receptores para el fragmento Fc de la inmunoglobulina y el tercer componente del complemento (C3b). Los macrófagos poseen armamento abundante de enzimas hidrolíticas, los fagocitos mononucleares tienen la propiedad de ser activados por estímulos externos. (5) este estado de activación puede ser desencadenado por lo siguiente: 1) Linfocitos T inmunológicamente sensibilizados como ocurre en las reacciones clásicas mediadas por células. 2) interacción directa no inmunológica de algunos productos bacterianos (por ejem. Endotoxina) y de otras sustancias químicas con el macrófago.

En consecuencia, las propiedades de los macrófagos tienen deducciones relacionadas con todos los aspectos de la reacción inflamatoria, enumeremos solo algunas:

1. Fagocitosis y digestión de microorganismos invasores o partículas extrañas.
2. Liberación de enzimas potentes que pueden degradar el tejido conectivo, (es patente que estas enzimas también pueden aumentar el daño tisular)
3. Liberación de factores quimiotácticos y de la permeabilidad que generalmente pueden alargar la inflamación.
4. Liberación de sustancias que causan la leucocitosis y la fiebre (prostaglandinas, pirogeno endógeno) de la inflamación.
5. Liberación de factores que ayudan a la cicatrización.
6. Secreción de proteínas importantes en los mecanismos de defensa, de la índole de sustancias antibacterianas (lisozima) y antivirósicas (interferon). (5)

Linfocitos y células plasmáticas: participan principalmente en las reacciones inmunitarias y son mediadores clave de la respuesta inmediata de anticuerpo y de la respuesta de hipersensibilidad tardía.

Conociendo ya más específicamente los elementos del exudado leucocitario es más viable la valoración clínica y paraclínica de un proceso inflamatorio.

Pero ¿cómo se manejan los procesos inflamatorios en la población canina? Como se menciono en un principio, los grupos de medicamentos que se utilizan son los corticoesteroides y los antiinflamatorios no esteroideos. (1) Existen varias sales derivados del cortisol, como pueden ser la dexametasona, betametasona, metilprednisolona, hidrocortisona, triamcinolona, fenilbutazona, etc., pero en si, las propiedades antiinflamatorias de los mismos tienen el mismo principio. (9)

El cortisol y sus análogos tienen la propiedad de prevenir y suprimir el desarrollo local del calor, rubicundez, tumefacción y dolor que permiten reconocer la inflamación. (9) a nivel microscopio inhiben no solo los primeros fenómenos del proceso inflamatorio (edema, deposición de fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos al área inflamada y actividad fagocítica), sino también las manifestaciones posteriores (proliferación capilar, proliferación de fibroblastos, deposición de colágeno y más tarde cicatrización). (9)

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos tienen como prototipo al ácido acetilsalicílico, del ácido propiónico y del ácido arilalcanoicos (8). (Ejm. Ibuprofeno, aspirina, naproxeno, piroxicam, meloxicam, indometacina, etc.): estos actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, o la ciclooxigenasa: estas drogas tienen buen efecto antiinflamatorio asociado al efecto antipirético y analgésico, sin embargo tienen abundantes efectos secundarios principalmente a nivel hematológico y gástrico, pudiendo resultar en ocasiones mortal para las pequeñas especies, (1) debiendo valorar el potencial riesgo-beneficio de los mismos.

Los medicamentos enzimáticos tan poco utilizados en pequeñas especies actúan con un mínimo de efectos secundarios, ya que al ser productos enzimáticos participan en los procesos metabólicos del organismo, (11) es así que la enzimoterapia tiene cooperación con el sistema inmunitario y la regulación de las reacciones de defensa: sus objetivos son reforzar las defensas del organismo en situaciones de stress como inflamaciones agudas o crónicas, vasculopatías, enfermedades malignas o infecciones víricas. (10).

Las enzimas se clasifican de acuerdo a las reacciones que catalizan, en seis grupos: oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas, ligasas: en la enzimoterapia se utilizan las hidrolasas (sus subgrupos son esterasas, glucosidasas, proteasas), y su acción es que catalizan reacciones de hidrólisis, transfiriendo grupos funcionales al agua, (10) desdoblan compuestos lipídicos, glusídicos, proteicos. (11) Las enzimas estimulan el sistema fagocítico mononuclear (SFM) activando el sistema inmunitario al disminuir la cantidad de antiproteinasas libres (alfa uno antitripsina y alfa dos macroglobulina).

Las enzimas son inmunomoduladoras (modificadores de la respuesta biológica-MRB) que pueden ser inmunoestimulantes, inmunoreparador o inmunosupresor de acuerdo al efecto deseado. (12)

Las enzimas del subgrupo proteasa son de procedencia vegetal y animal, de origen vegetal son: bromelina, papaina, amilasa y lipasa, de origen animal: la tripsina, quimiotripsina, pancreatina, con actividad amilasa y lipasa. Las enzimas de procedencia animal y vegetal se diferencian por la temperatura y el grado de acidez (pH) a los que desarrollan su actividad máxima (vegetales a temperatura y pH mayores; animales a temperatura y pH normal). (10).

Las enzimas vegetales por su acción en pH ácidos atacan a cuadros febriles e inflamatorios.

Los productos enzimáticos más frecuentemente utilizados son: Wobenzym, Varidasa y Danzen.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el ejercicio de la medicina veterinaria, una de las áreas más importantes de pequeñas especies es la que se refiere a perros, dentro de dicha área no existen reportes bibliográficos del uso de las enzimas, como agentes antiinflamatorios, lo que si existe es antecedente del manejo antiinflamatorio con otros agentes como los corticoides y los AINES.

De los primeros está de más mencionar el riesgo beneficio de los mismos, si tomamos en cuenta que se trata de medicamentos que pueden dañar entre otros órganos, las glándulas suprarrenales de los perros. (2) De los AINES existen reportes sobre la incidencia de irritación o ulceración gástrica, erosión, hemorragia submucosa intestinal o sangrado en capa. (3)

Por lo que el uso de estos productos, siempre debe ser adecuado de acuerdo a la especie en cuanto a dosificación, y valoración del riesgo benéficos ofrecidos al paciente. (1)

Lo anterior realmente acarrea una dificultad al médico veterinario, el ofrecer al paciente solo antiinflamatorios que conllevan reacciones secundarias, que en ocasiones problematizan la recuperación de un paciente sometido a un proceso quirúrgico.

JUSTIFICACIÓN

Existe una necesidad real, el medicar a animales sujetos a situaciones dolorosas, especialmente durante un periodo postoperatorio y si se tiene la posibilidad de manejar un proceso traumático inflamatorio evidente, con prevención (periodo preoperatorio) se estará brindando una mejor atención al paciente. (1)

Se realizó la valoración de la enzimoterapia como antiinflamatorio lo que se refiere a procesos quirúrgicos (pre y postquirúrgico), esto ya que se dio analgesia y se disminuyó la inflamación como los otros agentes antiinflamatorios, pero contando con una gran ventaja, la falta de aparición de las reacciones secundarias adversas que presentaron los corticoides y los AINES.

HIPOTESIS

Si todos los antiinflamatorios disminuyen el proceso inflamatorio participando en el nivel metabólico del organismo y los preparados enzimáticos actúan además fortaleciendo el sistema inmunológico y el meloxicam y la dexametasona que son no enzimáticos, entonces el preparado enzimático pudiera ser más efectivo en el manejo antiinflamatorio de perros sometidos a ortopedia que la dexametasona y el meloxicám.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Valorar comparativamente el uso del meloxicam, del preparado enzimático y de la dexametasona, en el proceso inflamatorio postquirúrgico de cirugía ortopédica en el perro.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Evaluar la eficacia del preparado enzimático como desinflamatorio en el postquirúrgico de cirugía ortopédica en el perro.

2.- Evaluar eficacia del meloxicam como desinflamatorio en el postquirúrgico de cirugía ortopédica en el perro.

3.- Evaluar la eficacia de la dexametasona como desinflamatorio en el postquirúrgico de cirugía ortopédica en el perro.

4.- Establecer ventajas y desventajas terapéuticas de cada una de las alternativas de acuerdo a los resultados.

5.- Evaluar efectos secundarios producidos por la administración de los diferentes antiinflamatorios

6.- Evaluar los cambios hechos en la B. H.

7.- Comparar el grado de inflamación postquirúrgica. De igual forma se realizó medición con pie de rey para el mismo fin.

En cada uno de los animales se le dio seguimiento al proceso de cicatrización para anexar cambios importantes como infección o edemas.

Al finalizar se realizó un estudio comparativo de los resultados de los tres diferentes grupos, que permitió establecer ventajas y desventajas de las alternativas terapéuticas, mismo que permitió confirmar o rechazar la hipótesis.

Relación de variables a medir: Observación
Descripción

MATERIAL Y MÉTODOS

El Universo constó de treinta perros, los tres grupos fueron de diez animales cada uno.

Las características de operación se llevaron a cabo en diferentes clínicas veterinarias del municipio de Guadalajara y Zapopan en cirugías de ortopedia.

Al grupo uno se le administró meloxicam a dosis de 1 mg/kg/día como desinflamatorio en el postquirúrgico de cirugía ortopédica.

Al grupo dos se le administró el preparado enzimático a dosis de dos grageas cada seis horas, como desinflamatorio en el postquirúrgico de cirugía ortopédica.

Al grupo tres se le administró dexametasona a dosis de 0.5 mg/kg/día. Como desinflamatorio en el postquirúrgico de cirugía ortopédica.

En cada una de las cirugías se llevó un control mediante historia clínica y transquirúrgica del animal en el anexo que se incluye y que dio seguimiento por los siguientes ocho días posteriores a la intervención, además se realizó biometría hemática en cada uno de los animales para definir y comparar el grado de inflamación postquirúrgica. De igual forma se realizó medición con pie de rey para el mismo fin.

En cada uno de los animales se le dio seguimiento al proceso de cicatrización para registrar cambios importantes como infección o edema.

Al finalizar se realizó un estudio comparativo de los resultados de los tres diferentes grupos, estableciendo así ventajas y desventajas de las alternativas terapéuticas, mismo que permitió rechazar la hipótesis.

RESULTADOS

Se procedió a formar tres grupo de diez perros en el grupo A en el que se procedió a tratar la inflamación postquirúrgica con Dexametasona. Se llevaron a cabo las cirugías de ortopedia en las cuales se observo un notable efecto desinflamatorio al tercer día y se palpó el siguiente porcentaje que se muestra, en el cual prevalecen los efectos secundarios adversos como son: vómito, nausea y vértigo. Posteriormente se realizaron en cada uno de los perros, biometrías hemáticas en las cuales se observa ligeramente el aumento de leucocitos en un pequeño porcentaje.

De igual forma aumentó ligeramente el porcentaje de infección post quirúrgica en este grupo. el cual no fue significativo.

En cada uno de los perros se midió a ocho días de recuperación los siguientes efectos postquirúrgicos como fueron dolor, edema e infección, no siendo significativos

En el grupo B se utiliza el AINE Meloxicam, en cada uno de los diez perros que se someten a cirugía, en este grupo se observa que el efecto desinflamatorio aparece al cuarto día del post quirúrgico, cabe hacer notar que en este se presentó un ligero porcentaje de vómito, esto como efecto adverso.

En los resultados de las biometrías hemáticas, hubo solamente un diez por ciento de alza en los leucocitos, así como en la observación y el seguimiento de efectos secundarios postquirúrgicos como son: dolor, edema e infección. Estos fueron también significativos ligeramente .

En el grupo C se utilizó el preparado enzimático como desinflamatorio, en el cual se observo que empezó a realizar efecto al cuarto y quinto días del postquirúrgico, aquí se tuvo una alza en el porcentaje de infección como grupo. En los resultados de las biometrías hemáticas se observó leve alza de leucocitos. Como efecto adverso únicamente se presentó flatulencia en un dos por ciento. A la observación del postquirúrgico se observaron ligeras alzas en los parámetros de dolor, edema e infección.

DISCUSIÓN

Dado que el proceso desinflamatorio post quirúrgico es de radical importancia para la recuperación total del paciente, se abordó el tema, contribuyendo así al incremento de opciones en lo referente al beneficio del suministro de alternativas terapéuticas eficaces que disminuyan el tiempo de recuperación así como los efectos indeseables del mismo.

Para llegar a obtener resultados claros se dividió el universo total de treinta perros, en tres subgrupos A, B y C quedando así agrupados en cantidades iguales que correspondían a diez perros por subgrupo, posteriormente se asignó el medicamento a utilizar en cada uno de ellos.

Sin importar el medicamento se procedió a realizar las cirugías de ortopedia con técnicas similares, para así poder hacer el estudio comparativo: estas fueron: Reducción de fracturas de tibia y peroné, radio y cubito, fémur y osteosíntesis de cadera.

Luego de la realización de las cirugías, y la administración respectiva de medicamentos, se procedió a realizar una detenida observación acerca del proceso desinflamatorio durante los ocho días posteriores, así como la revisión de la biometría hemática, practicada a cada perro para poder completar la historia clínica y transquirúrgica que permitió realizar la comparación de resultados entre los tres grupos.

En el grupo A donde fue aplicada la dexametasona a dosis de 0.5 mg. Por Kg. día, se observó que el proceso desinflamatorio fue significativo a partir del tercer día del postquirúrgico y hasta el octavo, presentándose también efectos secundarios como náuseas, vómitos, vértigo y anorexia.

En el grupo B donde se aplicó el Meloxicam a dosis de 1mg. Por Kg. Día se observó el efecto desinflamatorio a partir del quinto día del postquirúrgico y hasta el octavo, en este grupo predominó como efecto secundario en un 2% el vómito.

En el grupo C donde se administró el preparado enzimático, a razón de dos grageas cada 6 horas día, se observó el efecto desinflamatorio a partir del cuarto y quinto día en algunos casos, cabe hacer notar que como efecto secundario se presentó flatulencia en un 2%.

De acuerdo a lo ya señalado podemos decir que la opción más viable de uso como antiinflamatorio en cirugía de ortopedia en el perro, es el Meloxicam, debido a los resultados obtenidos, mismos que son satisfactorios, sin que esto descarte la posibilidad del uso de la Dexametasona y el preparado enzimático.

CONCLUSIONES

Después de obtener los resultados del estudio comparativo, lo que podemos concluir es:

- 1.- El meloxicam que corresponde al grupo de los AINES obtuvo el mejor resultado pues fue eficaz en el proceso desinflamatorio, aún cuando sus efectos no fueron con mucha rapidez, no se obtuvieron efectos secundarios.
- 2.- La Dexametazona que pertenece al grupo de los corticoesteroides, demostró excelentes resultados en lo que se refiere al proceso desinflamatorio, pero a la vez produjo en los pacientes efectos secundarios no deseados, entre los que podemos mencionar: nauseas y vómitos siendo estos algunos de los efectos que se busca eliminar en cualquier postquirúrgico.
- 3.- Respecto al preparado enzimático podemos decir que presentó como efectos secundarios solo flatulencia, pero su actuación en el proceso desinflamatorio fue notorio hasta el séptimo día.

De acuerdo a los resultados obtenidos podemos decir que en cirugía de ortopedia en el perro, lo más recomendable para la reducción del proceso inflamatorio, es el uso del meloxicam por su rapidez y sus bondades en cuanto a los efectos secundarios, a pesar de que en el grupo donde se usó dexametasona hubo mayor rapidez en la actuación, no se recomienda como principal opción dados los efectos secundarios que se presentarán, siendo la misma observación para el preparado enzimático por su lenta actuación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eimeren. W.V.: Bieh, G.: Tuluwiel, K.; Tratamiento de la Inflamación de Origen Traumático; Tratamiento sistémico coadyudante con enzimas proteolíticas. Barcelona, Edika, Med., 1996, pp 1-260. (No.14).
2. Flower, R.J.: Moncada, S. Vane. J.R. : Agentes analgesicos, antipireticos y antiinflamatorios: drogas empleadas en el tratamiento de la gota. En: Goodman, S.L.; Guilman, A. (Eds) las bases farmacologicas de la terapeutica. México, D.F. Panamericana, 1984, pp.675-719-(No.08)
3. Gardner, M.L.: Steffens, K.J.; Abtortion of orally administer er enzymes. Berlin, Alemania, Springer, 1995, pp. 1-94 (No.12)
4. Ganong.W.F.: Líquidos orgánicos circulantes. En: Ganong.W.F. (Eds) Fisiología medica. México D.F. Manual moderno 1982
5. Guyton, A.C.: Resistencia del cuerpo a la infección. Sistema reticuloendotelial, leucocitosis e inflamación. En: Guyton A.C. (Eds). Tratado de Fisiología medica. México D.F., Interamericana 1984, pp 78-88. (No.04)
6. Haynes, R.C.: Murad, F. : Hormona adrenocorticotropica, esteroides adrenocorticales (corticoadrenales) y sus análogos; sintéticos inhibidores de la biosíntesis de esteroides corticoadrenales. En: Goodman, L.S. Gilman, A. (Eds) Las bases farmacológicas de la terapeutica. México, D.F. Panamericana, 1984 pp. 1430-1455. (No.09)
7. Johnston, s.a.: Leib, M.S.: Forrester, S.D.: Marini, M.: The effect of misoprostol on aspirin induced gastroduodenal lesion in dogs. Department of amall animal clinical sciences. Virginia, Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Blacksburg. J.Vet.Inter Med. 1995 Jan-Feb, 9 (1) ; 32-8 (No.03)
8. Knapp. D.W: Richardson, R.C. Bottoms, G.D.: Teclaw, R.: Chan, T.C.: Phase I trial of piroxicam in 62 dogs bearing naturally occurring tumors., Cáncer, Chemother, Pharmacol. 1992: 29 (3) 214 -8 (No.02).
9. López, D.A.: Williams, R.M.: Miehle, K. Manzana, J.: Enzimas, la fuente de la vida. Barcelona, Edika, Med., 1995, pp.1-348 (No.13)
10. Pacher, D: Enzimas por la via oral. Alemania, Mucos., 1995 pp. 17-181. (No.11)
11. Robins, S.L. :Cotran, R.S.: Inflamación y reparación . En: Robins, S.L.; Cotran, R.S. (Eds) Patología estructural y funcional. México D.F., Interamericana., 1985 pp. 53-100- No.05)
12. Sager.M.: Pain prevention and pain treatment in amall and large domestic animals., Tierversuchsanlage Heinriech-Heine Universitat Dusseldorf, Tierarztl-Prax. 1993 Ap 21 (2): 87-94 (No.01)
13. Snyderman,R.: El sistema del complemento, en: Joklik.W.K.: Willet,H.P.: Amos, D.B. (EDS) Zinzer microbiología. Buenos Aires. Arg. Panamericana., 1983, pp. 338-347. (No.06)
14. Wrba, H.: Pecher. D.: Solorzano, H.E.: Enzimas, sustancias del futuro, refuerzo del sistema unmunitario con enzimoterapia, Barcelona, Edika, Med., 1996. (No.10)