



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

“Uso de firocoxib en equinos como alternativa para tratamientos basados en antiinflamatorios no esteroidales”

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

PRESENTA:
JESÚS JAVIER RODRÍGUEZ ESCOBAR

ASESORES:

Dr. en F. SERGIO RECILLAS MORALES
Dr. en C. PEDRO SÁNCHEZ APARICIO
Dr. en C. JOSÉ ANTONIO IBANCOVICH CAMARILLO

REVISORES:

M. en A. TERESITA DEL NIÑO JESÚS BURGOS GONZALES
M en C. ADRIANA YOLANDA DÍAZ ARCHUNDIA

Toluca, México agosto de 2018



DEDICATORIAS

Quiero dedicar este trabajo a Dios que me lleno de fortaleza para enfrentar y superar las adversidades y por lograr las metas que me trazado.

Con cariño y gratitud a mis seres tan preciados que es mi familia por el apoyo incondicional y la confianza que siempre muestran en mí.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la sabiduría y paciencia por poder culminar la licenciatura, por brindarme salud y buenos momentos durante este tiempo, por darme a saber que estoy en el lugar correcto.

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de los logros se los debo a ustedes, en los que incluyo este. Me formaron con reglas y ciertas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron con constancia para alcanzar mis anhelos.

De la misma manera a mis maestros, quienes con trabajo arduo se empeñaron en transmitirme sus diversos conocimientos, pero además por encaminarme en lo correcto y apasionante de lo que resulta ser la profesión.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	2
1. Inflamación	2
1.1 Etiología	2
Son causas de la inflamación:	2
1.2 Descripción de los cinco signos cardinales de la inflamación.....	3
2. Dolor	5
2.1 Nociceptores y nocicepción.....	7
2.2 Clasificación de los nociceptores	8
2.3 Fisiología del dolor	9
2.4 Supresión del dolor	13
3. Ciclooxygenasas	15
3.1 Los eicosanoides.....	17
3.2 Isoformas de la Cyclooxygenasa: características, localización y papel	19
3.3 Biosíntesis de eicosanoides	21
4. Analgesicos y Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs)	24
4.1 Clasificación de los AINEs y propiedades físico-químicas.....	24
5. Analgésicos y Antiinflamatorios No Esteroidales clase COXIBs.....	45
III. JUSTIFICACIÓN	59
IV. OBJETIVOS.....	61
V. MATERIAL.....	62
VI. MÉTODO	63
VII. LÍMITE DE ESPACIO	64
VIII. LÍMITE DE TIEMPO	65
IX. DISCUSIÓN.....	66
X. CONCLUSIONES.....	70
XI. SUGERENCIAS	71
XII. LITERATURA CITADA	72

I. INTRODUCCIÓN

Los procesos patológicos por los que cursa una enfermedad o un traumatismo en los equinos son acompañados a menudo de procesos inflamatorios los cuales al estudiar su fisiopatología describen los diversos factores que dan como resultado signos, estos procesos inflamatorios se ven acompañados en la mayoría de los casos de dolor, este, puede ser considerado agudo o crónico, en la clínica equina existen diversos fármacos que son de utilidad para controlar la inflamación y el dolor. Los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, conocidos como AINEs (antiinflamatorios y analgésicos no esteroideos) son una herramienta en la que se apoya el clínico para poder corregir diversas patologías acompañadas de estos dos procesos. Para el clínico de equinos tener una diversidad de AINEs, puede considerarse una ventaja, sin embargo, muchos fármacos de esta clase presentan efectos colaterales que pueden empeorar la salud del paciente, por lo que se limita su uso.

Los COBIXs representan una nueva generación de estos AINEs, entre los más destacados en el uso con equinos está el firocoxib, para controlar los procesos inflamatorios y de dolor, esta molécula actúa como un fármaco selectivo de la COX-2.

Este trabajo está estructurado con una revisión de literatura en la cual, se habla de inflamación y sus tipos, los signos cardinales que acompañan a este proceso, mediadores químicos involucrados, descripción del dolor y su fisiopatología, también se detallan los mecanismos por los cuales se suprime el dolor y a partir de esto se introduce a los AINEs y su clasificación, en cada apartado se habla de estos, sobre el uso en equinos así como las dosis y sus efectos adversos de cada uno, dando paso a continuación al tema de los nuevos AINEs en especial al firocoxib que es uno de los fármacos que resulta una opción nueva en la clínica de equinos, donde podemos proponer un uso más amplio, de forma segura y eficaz para controlar la inflamación, garantizando al paciente un estado de bienestar y salud.

II. REVISIÓN DE LITERATURA

1. Inflamación

La Inflamación (del latín *inflammare* = encender el fuego), es un mecanismo biológico vital de los vertebrados, incluyendo peces, reptiles, aves, animales domésticos que responden al daño traumático, infeccioso, isquémico, tóxico o autoinmune ya que de igual manera la reacción es desencadenada por estímulos nocivos de muy diversa naturaleza: físicos, químicos y por microorganismos como bacterias, hongos y parásitos (Pabello, 2010).

La inflamación es vital, ya que garantiza que las moléculas y las células de defensa se concentren rápidamente en el lugar de invasión microbiana y de daño tisular, entonces, la inflamación proporciona un mecanismo por el cual la defensa de células y moléculas que penetran los tejidos se concentren en la región localizada permitan destruir a los invasores, cuando son eliminados se comienza la reparación de tejidos lesionados (Tizard, 2009).

La inflamación abarca varios aspectos, en los estadios iniciales de la inflamación se encuentra involucrados cambios en el flujo sanguíneo local combinado con la acumulación de distintas células inflamatorias (neutrófilos, monocitos, células dendríticas, células cebadas, basófilos y linfocitos) en el sitio del daño tisular parásitos (Pabello, 2010).

1.1 Etiología

Son causas de la inflamación:

1. Organismos patógenos: se incluyen en este grupo las bacterias, los virus, los hongos, los parásitos.
2. Venenos químicos: se incluyen a los que actúan por contacto o sobre células distantes como las del hígado, riñón o cerebro.
3. Lesiones mecánicas y térmicas: se incluyen las quemaduras por calor, electricidad, energía radiante, frío excesivo, las contusiones y los desgarros.

El proceso inflamatorio es impulsado por una amplia gama de mediadores, sintetizado o liberado de los lugares de almacenamiento, tanto en la resolución y las primeras fases de la inflamación aguda y en la inflamación crónica. La respuesta inicial a la lesión es la vasoconstricción de los pequeños vasos de la zona afectada, a los 5-10 minutos se presenta vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar. Los leucocitos, plaquetas y hematíes de los vasos lesionados se adhieren con facilidad al endotelio, la pérdida de células y líquido plasmático rico en proteínas

se acompaña de una agregación plaquetaria y formación de fibrina (Riviere y Papich, 2013).

El infiltrado de leucocitos es primero dominado por polimorfonucleares y más tarde por las células mononucleares, que reemplazan a los macrófagos en el espacio intersticial. Los leucocitos son los eliminadores del proceso inflamatorio, que envuelve los microorganismos muertos, partículas y las células que mueren, y la liberación de enzimas y productos químicos, los mediadores de la inflamación. Los mediadores liberados durante el proceso inflamatorio perpetúan la respuesta inflamatoria y son los responsables de los signos clínicos relacionados con la inflamación (Riviere y Papich, 2013).

La inflamación se caracteriza por cuatro signos cardinales, calor, enrojecimiento, hinchazón y dolor. Como fuera primeramente caracterizada por el médico romano Celso en el siglo I d.C. a la que Virchow añadió el signo quinto, pérdida de la función, en el siglo XIX.

Tres de los signos cardinales implican la microcirculación, siendo causados por dilatación arteriolar y aumento de la permeabilidad de los capilares y vénulas postcapilares a la proteína, lo que lleva a la formación de exudado antiinflamatorio rico en leucocitos (Riviere y Papich, 2013).

La causa incitante de toda inflamación es alguna forma de lesión celular, como la invasión microbiana o daño térmico, químico o físico no orgánico. Al inicio de la lesión, las células ya presentes en los tejidos, como los macrófagos residentes, las células dendríticas y los mastocitos, liberan mediadores inflamatorios incluyendo las bradicininas (BK), las prostaglandinas (PG) y los leucotrienos (LT), estos mediadores producen una respuesta que dan origen a los signos cardinales de la inflamación (Cole, Bentz y Maxwell, 2014).

1.2 Descripción de los cinco signos cardinales de la inflamación

1. Rubor o enrojecimiento: en el tejido se debe al número aumentado de eritrocitos en el área como resultado de la hiperemia por aumento del flujo sanguíneo y de la dilatación de los vasos sanguíneos (Pabello, 2010).
2. Tumorción o hinchazón: el agrandamiento del área de la inflamación, es debido a la hiperemia ya que existe más sangre en los tejidos, también se debe a las sustancias humorales y celulares en la forma de exudado acumulándose en el área (Cheville, 2006).

3. Calor: un aumento de la temperatura del tejido se debe en parte a que la sangre fluye rápidamente a través del área, existe una tasa aumentada de metabolismo del área de inflamación produciendo calor lo que causa aumento de la temperatura (Cheville, 2006).
4. Dolor: se presenta en un área de inflamación a consecuencia de la lesión y presión ejercida sobre las terminaciones nerviosas, también es provocado por un efecto directo de los mediadores químicos liberados por la respuesta inflamatoria (Pabello, 2010).
5. Pérdida de la función: es resultado de la combinación de todos los signos y tiene como finalidad la resolución adecuada de la inflamación, nos lleva a conocer la magnitud de la lesión (Pabello, 2010).

1.3 Mediadores químicos en la respuesta inflamatoria

Los mediadores de la inflamación son aquellas sustancias que se encuentran en la inflamación aguda (cuadro 1), entre los principales mediadores de la inflamación se encuentran la Bradicinina, las prostaglandinas, histamina, serotonina, leucotrienos y el factor activador de plaquetas (Pabello, 2010).

Estos mediadores producen una cascada de respuestas que culminan en los signos cardinales de la inflamación (Cole *et al.*, 2014).

Los mediadores de la inflamación derivan tanto de las células como de los fluidos que llegan al lugar dañado procedentes de la sangre, aunque existen diferencias cuantitativas entre las especies y varía las cantidades de los mediadores, el efecto de cada uno de estos y su papel en la fisiopatología de la inflamación es fundamentalmente el mismo en todas las especies (Adams, 2003).

CUADRO 1

Mediadores químicos de la inflamación

Mediador	Origen	Acción
Enzimas lisosomales: Lisosima, fosfatasa ácida Metaloproteínas no lisosomales: Estromelisina Histamina	Células fagocíticas Granulocitos (mastocitos, basófilos y plaquetas)	Aumenta la permeabilidad venosa Degradación de membranas Factores quimiotácticos Degradación de fibrina, cartílago, etc. Vasodilatación Aumento de la permeabilidad de vénulas postcapilares Dolor Prurito

Uso de firocoxib en equinos como alternativa para tratamientos basados en antiinflamatorios no esteroideos

Serotonina	Plaquetas y mastocitos	Vasodilatación Vasoconstricción Aumenta la permeabilidad capilar
Complemento	Plasma	Vasodilatación Lisis celular (leucocitos y mastocitos) Secreción de histamina Secreción de enzimas lisosomales Aumenta la permeabilidad vascular Quimiotaxis
Radicales O ₂	Tejidos dañados y leucocitos	Degradación de constituyentes celulares, especialmente los lípidos de membrana celular Agregación de plaquetas y neutrófilos
Factor activador plaquetario	Fosfolípidos de la membrana celular	Producción de radicales de O ₂ Broncoconstricción Vasoconstricción Aumenta la permeabilidad capilar Quimiotaxis
Bradicinina	Plasma	Vasodilatación Aumenta la permeabilidad vascular Dolor Quimiotaxis
Interleucinas y otras citosinas	Macrófagos, condrocitos y sinoviocitos	Propiedades mitogénicas y piréticas Estimulan la síntesis de PGE ₂ y colagenasa
Eicosanoides	Fosfolípidos de la membrana celular	
PGE ₂		Dilatación prolongada de pequeñas arteriolas Potencializa el aumento de la permeabilidad vascular y del dolor
PGI ₂		Posee acciones similares a la PGE ₂ pero son de menor duración Quimiotaxis
LTB ₄		Aumenta la permeabilidad vascular
Lipoxina A		Estimula a los leucocitos a producir radicales superóxido y ocasiona la liberación de enzimas lisosomales

Origen: (Modificado de Adams, 2003).

2. Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, describe el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociadas a un daño tisular existente o inminente (Smith, 2010). Es una sensación desagradable y una experiencia emocional que indica lesión tisular inminente en curso (Swenson y Reece, 2008).

El dolor es un mecanismo que sirve para proteger al organismo; aparece siempre que ha sido lesionado cualquier tejido y hace que el individuo reaccione eliminando o alejándose del estímulo doloroso (Hall, 2011). Se ha dividido en dos clases principales: dolor rápido o vivo y dolor lento. El dolor rápido se percibe alrededor de 0.1 segundos inmediatamente después de aplicar un estímulo doloroso, mientras que el dolor lento tarda en aparecer 1 segundo o más y luego aumenta lentamente de intensidad durante muchos segundos e incluso minutos, las vías del dolor son diferentes y cada una de ellas tiene cualidades específicas (Hall, 2011).

El dolor rápido se describe utilizando otros términos como dolor intenso, dolor punzante, dolor agudo y dolor de descarga eléctrica, esta clase de dolor es el que se percibe al clavar una aguja en la piel o cuando se corta la piel, la percepción del dolor es rápida, pero un dolor agudo o rápido es percibido por la mayoría de los tejidos profundos del organismo (Hall, 2011).

El dolor lento también se conoce con otros términos como dolor urente o de quemazón lenta, dolor sordo o profundo, dolor pulsátil, dolor nauseoso y dolor crónico, esta clase de dolor suele acompañarse de destrucción de los tejidos, se percibe en la piel y en cualquier órgano o tejido profundo (Hall, 2011).

El dolor tiene un papel importante a la hora de alertar a los animales de una posible lesión tisular, el dolor agudo ocurre de forma repentina, es de corta duración y produce respuestas musculares intensas de alerta de tipo autónomo, cuando el daño es más extenso el dolor puede persistir durante días o semanas, este dolor prolongado puede persistir en ausencia de un estímulo aparente, este dolor prolongado se asocia frecuentemente con inflamación y se acompaña de hiperalgesia o alodina, el dolor de este tipo que dura 6 meses o más se describe como de tipo crónico. El dolor crónico se asocia con una lesión o degeneración nerviosa traumática, la amputación, estados de enfermedad como la diabetes, el tic doloroso (neuralgia del trigémino), mientras que el dolor crónico no tratado puede tener consecuencias a largo plazo produciendo alteraciones endocrinas, autonómica, cambios en la actitud, el apetito (Swenson y Reece, 2008).

Se le denomina dolor referido cuando un individuo percibe el dolor en una parte de su cuerpo que está bastante alejada de los tejidos donde se origina el dolor. El dolor comienza en general en un órgano visceral y es referido a una región de la superficie corporal, asimismo el dolor puede referirse a un área del cuerpo que no coincide exactamente con la localización de la víscera causante del dolor (Hall, 2011).

2.1 Nociceptores y nocicepción

La definición del dolor de la International Association for the Study of Pain, destaca dos aspectos importantes y el componente emocional o afectivo, el componente sensorial se denomina como nocicepción o recepción sensorial de los estímulos nocivos o lesivos por parte de los nociceptores (Smith, 2010).

La nocicepción se refiere a la recepción sensorial por parte de los nociceptores de estímulo nocivo, los estímulos nocivos se discriminan y perciben en términos de localización, intensidad, calidad, inicio y duración (Swenson y Reece, 2008). El umbral nociceptivo o de dolor se define como la cantidad mínima de estimulación que produce una respuesta (Swenson y Reece, 2008).

Los receptores del dolor que se encuentran en la piel y otros tejidos son terminaciones nerviosas libres, están distribuidas en las capas superficiales de la piel, así como en algunos tejidos internos, como son el periostio, las paredes arteriales, las superficies articulares y también en la hoz del cerebro y el tenorio dentro de la bóveda craneal. La mayoría de los demás tejidos profundos no tienen muchas terminaciones sensoriales al dolor, sino que están poco inervados; cualquiera lesión tisular amplia puede seguir aumentando y acabar causando un dolor de tipo lento, crónico, sordo y profundo en esas áreas (Hall, 2011).

Los nociceptores son neuronas sensitivas con terminaciones nerviosas libres sin mielinizar, responden activamente a estímulos nocivos, los tres tipos funcionales de nociceptores son mecánicos, térmicos y químicos, desde un punto de vista anatómico se clasifican en A-delta o C-polimodales (Smith, 2010).

Los nociceptores son excitados por tres diferentes tipos de estímulos: mecánicos, térmicos y químicos, así mismo se clasifican como receptores mecánicos, térmicos y químicos; las sustancias químicas que excitan a los nociceptores son: bradicinina, serotonina, histamina, iones potasio, ácidos, acetilcolina y enzimas proteolíticas, estas sustancias son importantes en la estimulación de dolor lento después de un daño tisular (Hall, 2011).

Los nociceptores son terminaciones amielínicas libres de neuronas sensitivas, estos receptores informan acerca del daño tisular inmediato o del que se está produciendo. Los nociceptores son selectivos en lo referente a los tipos de estímulos nocivos o dolorosos frente a los que responden (Swenson y Reece, 2008).

Los nociceptores se localizan en la piel, los músculos, las articulaciones, el periostio, pulpa dentaria, la córnea, en órganos internos y en los vasos sanguíneos (B. P. Smith, 2010; Swenson y Reece, 2008).

Los nociceptores sirven para avisar al animal de una lesión tisular inminente o actual, este aviso típicamente provoca reflejos protectores como el de movimiento cutáneo que intenta separar al animal del estímulo nocivo. El reflejo de retirada del miembro tras la aplicación de un probador de pezuñas puede emplearse para medir el umbral del dolor en caballos. El umbral del dolor puede definirse como la intensidad del estímulo (p. ej., temperatura, presión) que es suficiente para provocar una respuesta conductual de dolor. Los analgésicos no esteroideos incrementan la cantidad de presión en el casco que es capaz de tolerar un caballo con laminitis, puesto que los analgésicos actúan preferentemente en nociceptores y en sus vías dolorosas en el caballo (Smith, 2010).

2.2 Clasificación de los nociceptores

Los tres tipos de nociceptores son los de tipo mecánico, los de tipo térmico y los de tipo químico, también existe la clasificación con base al tipo de fibra aferente que se halla asociada a ellos A-delta o C polimodal (Swenson y Reece, 2008).

Los receptores mecánicos A-delta son fibras de diámetro pequeño, con fibras unimodales respondiendo a un tipo o modo de estimulación de umbral alto, y mielinizadas que responden a estímulos mecanismos deformantes, como la comprensión y presión tisular, generalmente no responden a estímulos nocivos químicos o térmicos a no ser que se hayan sensibilizado (Smith, 2010; Swenson y Reece, 2008).

Los nociceptores C-polimodales son fibras conductoras lentas, de pequeño diámetro, sin mielinizar que responden a estímulos nocivos químicos, térmicos y mecánicos, respondiendo a más de un tipo de estímulo por ello que se consideran polimodales (Smith, 2010; Swenson y Reece, 2008).

Los nociceptores químicos responden al calor de más de 45°C y en temperaturas extremas al frío (Smith, 2010; Swenson y Reece, 2008).

Los nociceptores químicos del medio responden a estímulos nocivos químicos de medio externo (ácidos fuertes, bases) e interno (bradicininas, sustancia P, histamina, prostaglandinas) (Smith, 2010; Swenson y Reece, 2008).

Otro grupo de nociceptores son los no excitables a través de estímulos mecánicos nocivos manifestados fisiológicamente (por ej., el estiramiento de una articulación) y se denominan nociceptores silentes. En situaciones patológicas (por ej., inflamación sobreestiramiento de los órganos huecos, isquemia) estos nociceptores silentes pueden ser activados (sensibilizados) jugando un papel importante en el dolor inflamatorio (Engelhardt *et al.*, 2002).

2.2.1 Quimiorreceptores

La sensibilidad de las células a moléculas específicas es una característica muy generalizada; incluye las respuestas metabólicas de los tejidos a los mensajeros químicos, así como la capacidad de organismos inferiores como las bacterias para detectar sustancias en el medio ambiente (Eckert, 1992).

2.2.2 Mecanorreceptores

Se encuentran las terminaciones nerviosas que aparecen en el tejido conectivo de la piel, los mecanorreceptores poseen estructuras accesorias cuya función es transferir la energía mecánica a las células receptoras. Estos receptores responden a una deformación del tejido, están presentes en piel, órganos digestivos, el corazón, los vasos sanguíneos y las encías (Engelhardt *et al.*, 2002)

2.2.3 Termorreceptores

La temperatura altera la excitabilidad de las membranas nerviosas, los termorreceptores sensitivos responden a una gran variedad de temperaturas no nocivas. Parecen existir dos principales tipos de termorreceptores: los termorreceptores de calor y los termorreceptores del frío, se asocian con fibras C y A-delta de pequeño diámetro (Swenson y Reece, 2008).

2.3 Fisiología del dolor

Las terminaciones nerviosas de los receptores del dolor utilizan dos vías separadas para transmitir las señales dolorosas al sistema nervioso central. Estas dos vías corresponden a las dos clases de dolor: una vía para el dolor rápido-agudo y otra vía para el dolor lento-crónico (Hall, 2011).

Los estímulos dolorosos mecánicos o químicos provocan las señales del dolor rápido-agudo, los cuales son transmitidos por los nervios periféricos hasta la médula espinal por medio de fibras pequeñas de tipo A-delta, a velocidades que varían entre 6 y 30 m/s. En cambio el dolor de tipo lento-crónico lo provocan concretamente los

estímulos dolorosos de tipo químico, pero a veces también los estímulos persistentes de carácter mecánico, este dolor lento-crónico se transmite por las fibras tipo C a velocidades que oscilan entre 0.5 y 2 m/s (Hall, 2011).

Debido a este doble sistema de inervación para el dolor, es frecuente que el comienzo brusco de un estímulo doloroso origine una doble sensación de dolor: una de dolor rápido-agudo que se transmite al cerebro por medio de las fibras A-delta y un segundo después por un dolor lento que es conducido por la vía de las fibras C (Hall, 2011).

Las respuestas más simples al dolor son reflejos motores inconscientes, estos reflejos están controlados por segmentos en la medula espinal y no precisan de intervención consciente, los estímulos nocivos son transmitidos inicialmente por nociceptores A-delta y C que hacen sinapsis después con las neuronas del asta posterior de la medula espinal en varias de las capas o estratos (Smith, 2010).

El estrato 1 (zona marginal) la capa situada más superficial, recibe las fibras A-delta y C que transmiten la información del dolor y la temperatura. El estrato II (sustancia gelatinosa) formado en su mayor parte de las fibras interneuronales que integran la información procedente de las fibras A-delta y C del tracto de Lissauer (Smith, 2010).

El calor, el frío y el dolor se integran y modulan en las láminas III y IV. Las neuronas de las láminas V y VI son críticas en el proceso y modulación del dolor, reciben la información principalmente de los nociceptores termosensibles y mecanosensibles y pueden proyectarlo directamente al tálamo y cerebro, estas neuronas reciben también información de las vías cerebrales descendentes capaces de modular las señales del dolor. La localización superficial de las vías del dolor en la medula espinal ayudan a explicar la analgesia tan rápida y selectiva conseguida en los caballos tras la administración intratecal de anestésicos locales (Smith, 2010).

La vía de la medula dorsal y el tracto espinotalámico están implicados en el transporte de las señales dolorosas desde la medula espinal hasta el tronco encefálico o el cerebro, la vía columna dorsal-lemnisco medial transporta información de dolor, tacto y presión, es única en el sentido en que algunos nociceptores viajan directamente al tronco encefálico por esta vía, dando lugar a un contacto rápido entre la periferia y el cerebro. Las células del lemnisco medial hacen sinapsis con el núcleo intralaminar del tálamo. El tracto espinotalámico transporta información de dolor, temperatura y en algún grado del tacto, las células del tracto

espinotalámico se originan principalmente en la lámina V y no hacen sinapsis con el tronco encefálico, sino que inervan el núcleo ventral posterior y otros núcleos del tálamo. El nervio trigémino contiene nociceptores que llevan información de temperatura y dolor de la cara, mandíbula, dientes, lengua, y labios, estos nociceptores del trigémino hacen sinapsis con el núcleo del tracto medular y continúan para formar el tracto trigeminotalámico, esta vía es especialmente importante en caballos si se tienen en cuenta que el dolor orofacial, producido por el hierro (freno), se emplea para captar su atención y controlar el comportamiento en el movimiento. Se cree que el tálamo lateral está implicado en el componente sensorial discriminatorio del dolor, mientras que el tálamo medial media en los aspectos emocionales y de la motivación del dolor (Smith, 2010).

Después de penetrar en la medula espinal por las raíces dorsales, las fibras del dolor terminan en las neuronas de las astas dorsales. También existen dos sistemas para realizar el tratamiento de las señales del dolor en camino hacia el encéfalo como se observa en las figuras (Figura 1).

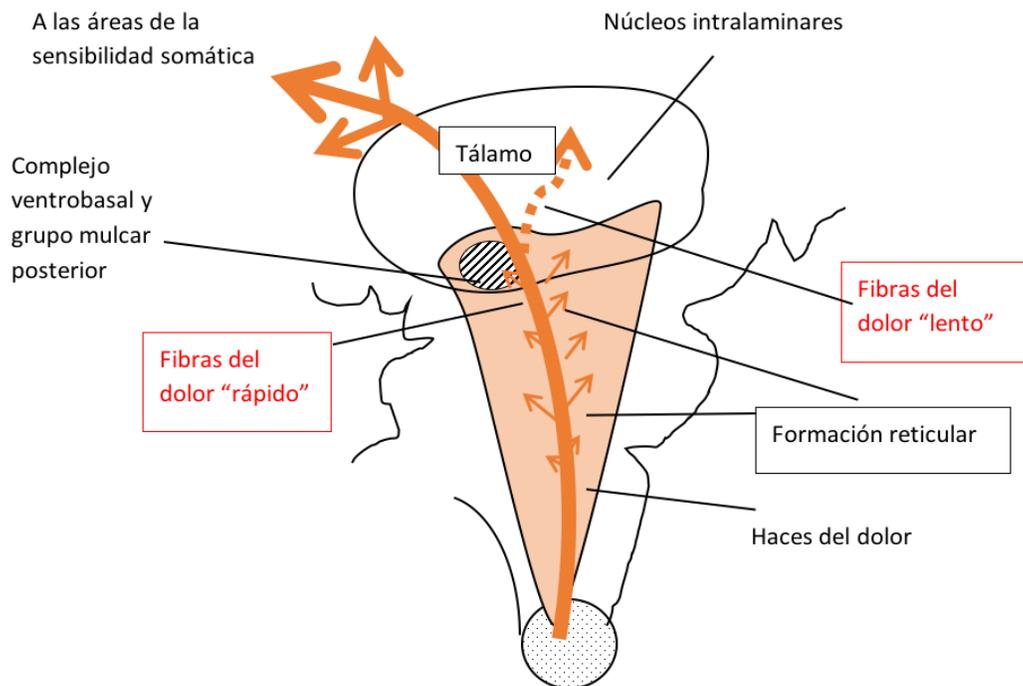


Figura 1.- Transmisión de las señales del dolor hasta el rombencéfalo, el tálamo y la corteza siguiendo la vía del dolor rápido (de pinchazo) y la vía del dolor lento (de quemadura). (Modificado Hall, 2011).

Al entrar en la medula espinal, los impulsos dolorosos siguen dos vías para llegar al encéfalo, la vía neoespinotalámica y la vía paleoespinotalámica. En la vía neoespinotalámica del dolor rápido, las fibras dolorosas rápidas de tipo A-delta transmiten sobre todo el dolor mecánico y el dolor térmico agudo, estas fibras terminan principalmente en la lámina I (lamina marginalis) de las astas dorsales y allí excitan a neuronas de segundo orden del haz neoespinotalámico, de ellas parten fibras largas que se cruzan inmediatamente al lado opuesto de la médula pasando por las comisuras anteriores y luego ascienden en dirección al encéfalo por las columnas anterolaterales (Hall, 2011).

Algunas fibras del haz neoespinotalámico terminan en las áreas de la sustancia reticular del tronco encefálico, pero la mayoría llegan hasta el tálamo y terminan también en el grupo nuclear posterior del tálamo, desde esas áreas, los impulsos son transmitidos a otras áreas basales del encéfalo y a la corteza sensorial (Hall, 2011).

El glutamato es el neurotransmisor liberado en la medula espinal por las terminaciones nerviosas del dolor de tipo A-delta, las fibras periféricas de esta vía terminan en parte en las láminas II y III de las astas dorsales de la medula que en conjunto se conocen como sustancia gelatinosa, la mayoría de las señales pasan a través de una o más neuronas adicionales de axón corto al interior de las astas dorsales antes de penetrar en las láminas V a VIII, situadas también en las astas dorsales, la última neurona de la serie emite axones largos que en su mayoría se unen a las fibras anteriores para acabar en el lado contrario de la medula y dirigirse seguidamente hacia arriba hasta el encéfalo por esa misma vía anterolateral (Hall, 2011).

La vía paleoespinotalámica que conduce el dolor lento-crónico termina en una extensa zona del tronco encefálico, solo de una décima a una cuarta parte de las fibras llegan hasta el tálamo, y las demás terminan principalmente en una de las tres áreas siguientes: 1) los núcleos reticulares del bulbo, la protuberancia y el mesencéfalo; 2) la región del techo del mesencéfalo, en la parte profunda de los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores; 3) la sustancia gris periacueductal que rodea al acueducto de Silvio, estas regiones son importantes para reconocer los tipos de dolor (Hall, 2011).

Los investigadores sugieren que las fibras del dolor de tipo C que llegan a la medula espinal podrían liberarse dos tipos de neurotransmisores: el glutamato y la sustancia P, el glutamato actúa inmediatamente como transmisor y su acción dura solo unos milisegundos, en cambio la sustancia P se libera mucho más lentamente y su concentración se eleva en un plazo de segundos e incluso minutos, lo que se asocia al glutamato como un transmisor de dolor rápido mientras que la sustancia P se asocia como un transmisor de dolor lento-crónico (Hall, 2011).

2.4 Supresión del dolor

La intensidad que se necesita para que un individuo reaccione al dolor varia, esto se debe en parte a la capacidad del propio encéfalo para suprimir la entrada de los impulsos dolorosos al sistema nervioso mediante la activación de un sistema de control o inhibición del dolor llamado sistema de analgesia (Hall, 2011).

Hay cada vez más pruebas de la existencia de un sistema de inhibición endógena del dolor con componentes segmentarios y suprasedgmentarios, el componente segmentario se cree que se encuentra en el asta dorsal de la medula espinal, es probablemente este sistema el que se activa al frotar vigorosamente una contusión reciente para aliviar el dolor (Smith, 2010).

Este sistema, consiste en una familia de neuronas descendentes procedentes del hipotálamo, la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo, el bulbo raquídeo rostral ventromedial y el tegmento de la protuberancia dorsolateral, formando un circuito neuronal en cascada que influencia, en última instancia a células del tracto espinotalámico sensibles al dolor en el asta dorsal de la medula espinal (Smith, 2010).

Para poder afrontar el dolor grave y la aflicción existen ciertos mecanismos endógenos de superación que modulan la intensidad y calidad del dolor a este se le conoce como sistema descendente de inhibición del dolor (Smith, 2010).

El sistema de la analgesia está formado por tres elementos: 1) la sustancia gris periacueductal y las áreas periventriculares del mesencéfalo y de la parte superior de la protuberancia que rodean el acueducto de Silvio y que están contiguas a determinadas partes de los ventrículos tercero y cuarto, las neuronas de estas regiones envían señales a: 2) el núcleo magno de rafe, un fino núcleo situado en la línea media de la parte baja de la protuberancia y alta del bulbo, y al núcleo reticular paragigantocelular situado lateralmente en el bulbo. Desde estos núcleos, las señales se transmiten en dirección descendente hasta las columnas dorsolaterales

de la medula espinal para llegar a: 3) un complejo inhibidor del dolor situado en las astas posteriores de la medula. En este lugar los impulsos analgésicos pueden interrumpir el dolor antes de que sea retransmitido al cerebro (Hall, 2011).

El tacto o vibración ligera estimula las aferentes mecanoreceptivas A-beta, de mayor diámetro en el lugar de la lesión o alrededor de la misma. En el mismo momento las fibras A-delta y C transmiten las señales nociceptivas desde el lugar de la lesión, estas fibras convergen somatotópicamente en una célula común del tracto espinotalámico, por lo tanto la fibra de mayor tamaño amortigua o cierra la puerta a las señales de dolor transmitidas desde el nociceptor vecino (Smith, 2010).

Existen moléculas transmisoras que interviene en el sistema de la analgesia, especialmente las encefalinas y la serotonina, varias de las fibras nerviosas que salen de los núcleos periventriculares y del área gris periacueductal secretan encefalina en sus terminaciones, las terminaciones de muchas fibras del núcleo magno del rafe liberan encefalina mientras que las fibras que nacen en este núcleo pero que terminan en las astas dorsales de la medula espinal secretan serotonina en sus terminaciones (Hall, 2011).

El centro de control del sistema es la sustancia gris periacueductal, esta sustancia contiene receptores de opioides y de encefalinas. Las encefalinas son péptidos pequeños de acción corta que se unen a los receptores opiáceos e imitan las acciones de la morfina (Smith, 2010).

La activación o la administración de morfina o de encefalina en la sustancia gris periacueductal activa el bulbo raquídeo rostral ventromedial que libera serotonina. La serotonina es un neurotransmisor indolamínico implicado en el control del carácter, la vigila, el sueño y el umbral del dolor (Smith, 2010).

La serotonina hace que las neuronas medulares secreten encefalina, de acuerdo a esto se cree que la encefalina produce una inhibición presináptica y una inhibición postsináptica de las dos fibras aferentes del dolor, las de tipo C y las de tipo A-delta en el lugar donde ambas se recambian por sinapsis en las astas dorsales (Hall, 2011).

La liberación de encefalina actúa sobre los receptores opiáceos localizados en las neuronas sensibles al dolor de la médula espinal y se da la estimulación de los receptores opiáceos que inhiben a las neuronas sensibles al dolor haciéndolas menos excitables por las señales nociceptivas de la periferia (Smith, 2010).

Se menciona que es probable que la inhibición presináptica se consiga bloqueando los canales de calcio en las membranas de las terminaciones nerviosas, como los iones de calcio son los que general la liberación del neurotransmisor en la sinapsis, el bloqueo del canal de calcio producirá la inhibición presináptica, así es como el sistema de analgesia puede bloquear las señales en su primer punto de entrada en la médula espinal (Hall, 2011).

La sustancia gris periacueductal también activa el tegmento dorsolateral de la protuberancia que envía sus neuronas liberadoras de noradrenalina a la asta dorsal, la noradrenalina actúa sobre los receptores- α_2 localizados también en las neuronas sensibles al dolor, inhibiéndolas. Por tanto, tres sistemas separados de neuromoduladores juegan un papel importante en la modulación endógena del dolor: serotonina, encefalina y noradrenalina. La activación de estos sistemas provoca en última instancia una inhibición de los reflejos y sensaciones de dolor (analgesia) (Smith, 2010).

Otro péptido importante similar a la morfina implicado en la producción de analgesia endógena es la β -endorfina. El dolor, el parto, el ejercicio, la acupuntura y las cirugías aumentan los niveles circulantes de esta hormona junto con ACTH. La β -endorfina que se puede encontrar en plasma y líquido cefalorraquídeo, es de mayor tamaño y de acción más prolongada que la encefalina y también se une a los receptores opiáceos, produce analgesia cuando se administra y sus efectos pueden bloquearse por el antagonista opioide naloxona (Smith, 2010).

Las endorfinas están implicadas en la regulación del umbral del dolor en caballos y siguen el mismo ritmo diurno, las concentraciones plasmáticas de endorfinas y el umbral de dolor también parecen aumentar tras un ejercicio extenuante en caballos, los opiáceos endógenos también están presentes en el tracto gastrointestinal y se cree que modulan el tono muscular y posiblemente las sensaciones, se cree que este sistema está activo en el caballo ya que se ha observado dolor por cólico y diarrea en caballos a los que se les ha administrado el antagonista opioide naloxona (Smith, 2010).

3. Ciclooxigenasas

Los eicosanoides, como las prostaglandinas y los leucotrienos son derivados con cadenas de 20 carbonos de las membranas celulares. Estos compuestos se sintetizan cuando el oxígeno reacciona con los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de la membrana celular. Es el más importante de estos ácidos grasos es el ácido araquidónico (AA), que se libera dentro de la célula a partir de

membranas lesionadas. Una vez en el interior de la célula el AA sirve de sustrato para enzimas que generan productos intermedios y finales (eicosanoides) (Adams, 2003).

El ácido araquidónico, es un ácido graso insaturado de 20 carbonos, que juega un papel fundamental en la inflamación como el precursor del grupo de eicosanoides de mediadores. Es un componente de esterificación de fosfolípido de la membrana celular, que se libera en el daño tisular después de la activación de la fosfo-lipasa A2. Hay muchas isoformas de fosfolipasa A2 y es la isoforma 85 kDa citosólica que normalmente suministra AA. Después de su liberación de fosfolípidos de la membrana celular, el AA sirve como sustrato no sólo para prostaglandina PGH sintasa, más comúnmente conocida como ciclooxigenasa (COX), de la cual hay dos isoformas de la COX-1 y COX-2, pero también varias lipoxigenasas (LO), incluyendo 5-LO, 12-LO, y 15-LO (Riviere y Papich, 2013).

Cada enzima es parte de una cascada, en la que la acción de otras enzimas conduce a la formación de muchos en los mediadores inflamatorios de la familia de eicosanoides. Los mediadores son de corta duración, por lo que la permanencia en vigor depende de la síntesis y liberación mantenida. La COX cataliza tanto la formación de PGG₂ y luego conversión PGG₂ a PGH₂ a través de una función de peroxidasa (Riviere y Papich, 2013).

Las ciclooxigenasas (prostaglandina sintasa o prostaglandina H sintasa), presentes en todas las células excepto en los hematíes maduros, adicionan oxígenos al AA generando endoperoxidos de prostaglandina (PGG₂) inestables. Las subsiguientes reacciones de las peroxidases convierten la PGG₂ en PGH₂, en precursoras de las demás prostaglandinas y tromboxanos. El producto final depende de la presencia de isomerasas específicas. Aun que todos los tejidos tienen capacidad para producir los productos finales de las ciclooxigenasas, su concentración varía con el tipo y cantidad de las isómeras individuales (Adams, 2003).

Las prostaglandinas poseen importantes papeles en la fisiología normal y la mejor forma de describirlos es como de tipo protector. La formación de las prostaglandinas esta mediada por una de las dos isoformas de la ciclooxigenasa. Las ciclooxigenasas 1 (COX 1), son mediadores de la formación de las prostaglandinas constitutivas producidas por muchos tejidos, entre ellos las células gastrointestinales (GI), las plaquetas, las células endoteliales y las células renales (Adams, 2003).

Las prostaglandinas generadas por COX 1 están presentes constantemente y proporcionan una serie de efectos fisiológicos normales, entre estos se encuentra la protección de la mucosa GI, hemostasia y del riñón cuando son objeto de agresiones hipotensivas. Las ciclooxigenasas 2 (COX 2) catalizan la formación de las prostaglandinas inducibles, que solo se necesitan intermitentemente. Son un ejemplo las prostaglandinas mediadoras de la inflamación (Adams, 2003).

Como se describe en una etapa temprana de la inflamación aguda varias PGs (incluyendo PGE₂, PGI₂ y PGD₂) se sintetizan a partir de AA, el producto perfil está determinado por diferentes cascadas enzimáticas. Por ejemplo, PGE sintasa citosólica está acoplada principalmente con la COX-1 y un factor microsomal inducible de la membrana asociada perinuclear PGE sintasa, regulada por citoquinas y los glucocorticoides, se acopla con la COX-2 (Murakami *et al*, 1999). La PGI₂ se forma a partir de PGH₂ por la acción catalítica de PGI sintasa, un miembro de la superfamilia P450 2 (Riviere y Papich, 2013).

La inflamación esta mediada o perpetuada por inducción de vasodilatación, cambios en la permeabilidad capilar y quimiotaxis, todos los cuales están causados por prostaglandinas inflamatorias, también potencian los efectos de otros mediadores químicos de la inflamación como la histamina y la bradicinina y son capaces de producir un estado de hiperalgesia, además las prostaglandinas (PGE) modifican la función tanto de las células T, como de las B, en parte por inhibición de la secreción de interleucina-2 (Adams, 2003).

3.1 Los eicosanoides

Los eicosanoides son potentes mediadores de la inflamación, particularmente importantes en los últimos estadios. Las lipooxigenasas localizadas dentro de las células también pueden metabolizar el AA convirtiéndolo en mediadores inflamatorios, entre estas enzimas, la 5-hidroperoxieicosatetranoico (HPETE), el leucotrieno (LT) C₄, el LTD₄ y el LTE₄, resultan de la adición de glutatión al LTA₄ por la glutatión-S-transferasa, tratándose de potentes mediadores de la inflamación (Adams, 2003).

El papel exacto en la inflamación de cada PG aún no está determinado. Los receptores prostanoideos se encuentra en la membrana celular y son receptores acoplados a proteínas G y han sido clasificados farmacológicamente en cinco subdivisiones, que corresponde a cada metabolito de la COX: DP para PGD₂, PGE₂

EP, FP de PGF2a, IP para PGI2 y TP de TxA2. Las acciones de PGE2 están mediadas por una serie de subtipos de receptores (EP1, EP2, EP3, y EP4), la activación de lo que conduce a vías de señalización intracelular en curso (Riviere y Papich, 2013).

Los leucotrienos y otros productos de las lipooxigenasas modulan la función linfocitaria, las lipooxigenasas no son ubicuas como las prostaglandinas y se encuentran predominantemente en pulmón, leucocitos, plaquetas e hígado, aunque las lipooxigenasas son formadas principalmente por los leucocitos, los productos finales de la actividad de la lipooxigenasa, los leucotrienos y las lipooxinas, también son potentes mediadores de la inflamación local (Adams, 2003).

El uso de antagonistas selectivos de los receptores de prostanoideos ha demostrado que el receptor EP1 está asociado con antagonistas del dolor visceral y EP4 induce colitis y suprime la osteoclastogénesis (Sarkar et al., 2003). Así como el papel periférico de PGs como en los mediadores inflamatorios, que están implicados en la percepción del dolor a nivel espinal. La PGE2 es también un pirógeno endógeno, dando lugar a la regulación positiva del centro de la temperatura en el hipotálamo anterior. Después de la síntesis intracelular, la PGs deben salir de la célula de origen como moléculas solubles en agua, es poco probable que puedan atravesar las membranas celulares por difusión pasiva (Riviere y Papich, 2013).

Los genes ABC proporcionan la información para la síntesis de proteínas de los transportadores para ATP y una amplia variedad de compuestos endógenos y exógenos. Una subfamilia de transportadores ABC son las proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MRPs), de los cuales MRP1 es un transportador importante de LTC4 y MRP4, que se distribuye ampliamente en los tejidos y tiene especificidad para el transporte de PGE2, TxA2, y PGF2a (Warner y Mitchell, 2003).

Tanto la histamina como la bradiquinina son mediadores primarios en los procesos inflamatorios, que estimulan a los nociceptores para aumentar la estimulación de los nervios aferentes, de modo que el dolor se detecta en los centros de la columna vertebral y el cerebro. El papel de los PGs, por ejemplo la PGE2 es crear una sinergia con estos mediadores primarios; esta, no estimula directamente los nociceptores, pero aumentan tanto la intensidad y duración de la descarga aferente causada por la histamina y la bradiquinina (Ferreira, 1982). Este fenómeno contribuye a la hiperalgesia que está vinculada a un aumento de la PGE2. Además, cuando se dañan los tejidos, los estímulos (por ejemplo, tacto) que normalmente no son dolorosos, llegan a serlo, un fenómeno denominado alodinia; en este fenómeno

las PGs están también implicadas (Morton y Soulsby, 2001). Es mediante la inhibición de la síntesis de PG que los antiinflamatorios no esteroidales ejercen sus acciones analgésicas (Riviere y Papich, 2013).

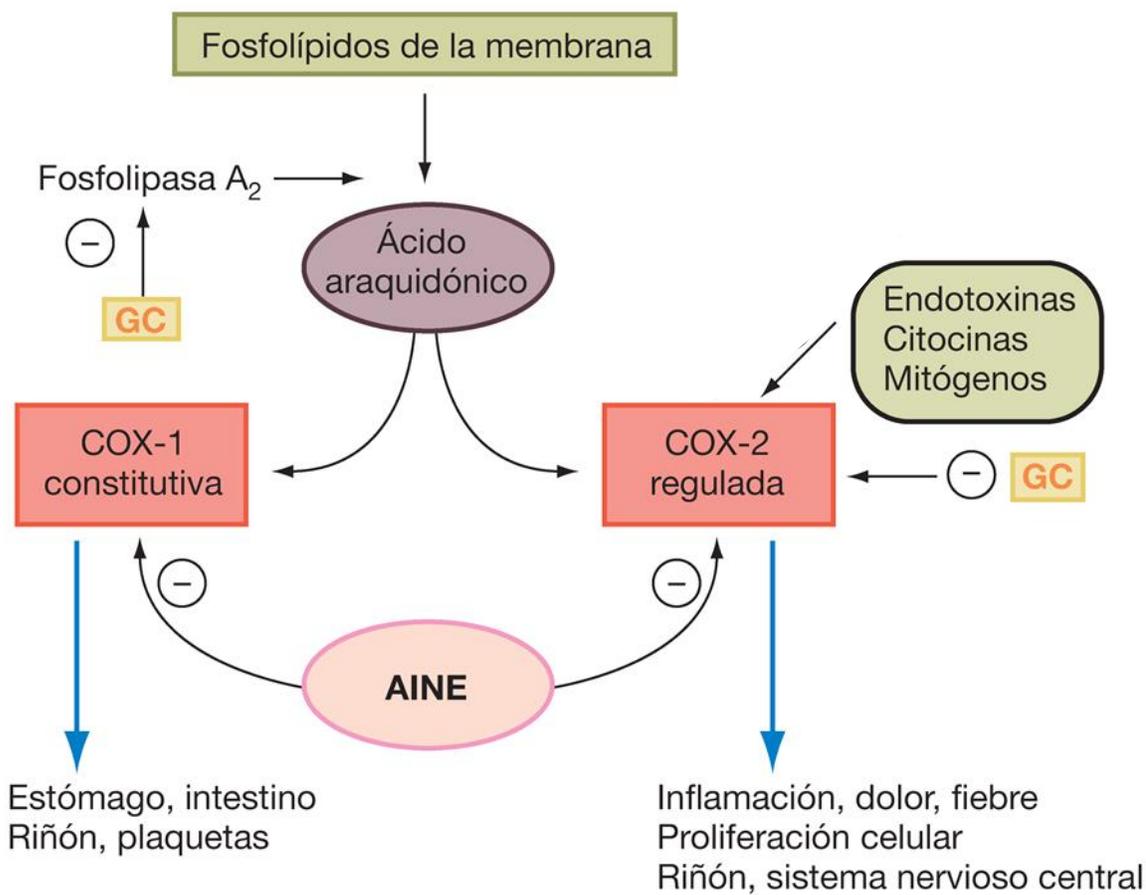


Figura 2: proceso inflamatorio y lugar de acción de los AINEs. (Modificado de García, Z.C. 2014). Artritis Reumatoide: acercamiento farmacológico.

3.2 Isoformas de la Cyclooxygenasa: características, localización y papel

3.2.1 CYCLOOXYGENASA-1 (COX-1): La COX-1 es una enzima de membrana presente en el retículo endoplasmático. Tiene como sustrato al AA para formar PGG₂ y luego se añade un grupo 15-hidroperoxi para convertir PGG₂ a PGH₂. La COX-1 se expresa constitutivamente en muchos tejidos y en las plaquetas de la sangre. Está implicada en funciones de "mantenimiento", incluyendo la coagulación sanguínea, la regulación de la homeostasis vascular, la protección renal, protección

gástrica, y la coordinación de las acciones de las hormonas circulantes (Riviere y Papich, 2013), con las siguientes características destacables:

- Un grupo hemo-unido a la membrana, es una glicoproteína de 71 kDa de peso molecular, presente en el retículo endoplásmico y que comprende aproximadamente 600 aminoácidos.
- Codificada por un gen de 22 Kb.
- Constitutivamente expresada por las células en una amplia gama de tejidos implicados en funciones de mantenimiento.
- Responsable de la generación de TxA₂ y PGs por ejemplo, PGE₂ y PGI₂ con las funciones hormonales locales (autacoides), como la protección gástrica, la protección renal y hemostasia.
- Inhibida por los AINE clásicos (que por lo general no son selectivos para COX-1 y COX-2).

3.2.2 CYCLOOXYGENASA-2 (COX-2): COX-2 es una isoforma inducible y constitutiva. Está codificado por un gen diferente al de la COX-1. La inducción de la síntesis de COX-2 es estimulada por citoquinas proinflamatoria, factores de crecimiento y lipopolisacáridos (LPS), así como mitógenos. La COX-2 produce tanto pro- y antiinflamatoria PGs en los sitios de inflamación. La clonación, expresión, y la inhibición selectiva de COX-1 canina y COX-2 se han reportado (Gierse et al. 2002). Aunque la mayoría de datos apoyan la COX-2 como la isoforma que genera pro- y antiinflamatoria PGs en los sitios de inflamación, algunos hallazgos indican un papel de COX-1 (Riviere y Papich, 2013).

- Peso molecular de 70 kD que comprende aproximadamente 600 aminoácidos y que tiene 60% de homología con la COX-1.
- Tiene sitios activos de unión similares a la COX-1 para los AINEs, aunque el sitio activo de la COX-2 es más grande y más flexible que la de la COX-1 y puede aceptar una gama más amplia de estructuras como sustratos.
- Codificada por un gen de 8,3 Kb descienden de un ancestro común con COX-1.
- Uno de una familia de genes de respuesta primaria (que también incluye la iNOS), inducida durante la inflamación y el crecimiento celular, con muchos sitios de regulación.
- A diferencia de la COX-1 posee una caja TATA y los sitios de unión para factores de transcripción, por ejemplo, NF- κ B y una respuesta de AMP cíclico elemento de unión en la región promotora del gen inmediato-temprano.

- La expresión de COX-2 se incrementa en la exposición a LPS, citoquinas (por ejemplo, IL-1, TNF α), factores de crecimiento, toxinas bacterianas.
- inducida también por mitógenos, inmunes y estímulos inflamatorios.
- La inducción es generalmente marcada pero transitoria.
- Se presenta constitutivamente en monocitos, macrófagos, células endoteliales, el cerebro, la médula espinal, riñón, ovario, útero, y el cuerpo ciliar en el ojo.
- Produce PGs proinflamatorias (por ejemplo, PGE2) en las primeras etapas de la respuesta inflamatoria aguda y anti-inflamatorios PGs (por ejemplo, 15d PGJ2) en la fase de resolución.
- Ejerce un papel importante en ciertos tipos de cáncer, enfermedad de Alzheimer, y la artritis, y la activación inhibe la apoptosis (AINE inducen apoptosis).
- La aspirina inhibe preferentemente la COX-1 (acetilación Ser 530), aunque las concentraciones más altas también acetilan de manera irreversible la Ser 516 en la COX-2.
- Otros AINE compiten de forma reversible con AA, el sustrato para COX-1 y COX-2 para los sitios activos de las enzimas.

3.3 Biosíntesis de eicosanoides

Existen dos isoformas principales de ciclooxigenasa: ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La enzima anterior se expresa constitutivamente en la mayoría de las células bajo condiciones basales, y sirven para sintetizar las pequeñas cantidades de PGs que participan en funciones fisiológicas normales (Cipollone et al., 2004). COX-1 es especialmente importante en la producción de los eicosanoides que tienen acciones protectoras en la mucosa gastrointestinal. La inhibición de la actividad de la COX-1 puede ser perjudicial para el paciente debido a la pérdida de la protección gastrointestinal de las células epiteliales de la mucosa (Atherton *et al.*, 2004; Masferrer y Kulkarni, 1997).

La otra isoforma de ciclooxigenasa, COX-2, no está constitutivamente presente; No es detectable en condiciones basales no estimuladas. Sin embargo, cuando las células se exponen a lipopolisacárido bacteriano y ciertas citoquinas inflamatorias y factores de crecimiento, se induce la síntesis de COX-2. La COX-2 inducible da lugar a concentraciones aumentadas de PGs que participan en reacciones inflamatorias (Atherton *et al.*, 2004; de Brum-Fernandes, 1997).

La separación absoluta de COX-1 y COX-2 en "bueno" y "malo", respectivamente, es una simplificación. Aunque hay ciertas funciones fisiológicas o fisiopatológicas en las que cada isoforma es predominantemente responsable, en otras circunstancias COX-1 y COX-2 parecen funcionar de manera coordinada (Smith y Langenbach, 2001). La validación de una isoforma de COX-1 denominada COX-3 ha sido descrita por (Chandrasekharan *et al.*, 2002), pero su relevancia para el metabolismo eicosanoide sigue siendo desconocida.

Los eicosanoides, en contraste con muchos otros autacoides, no están localizados o almacenados en organelos. En cambio, la liberación de estos compuestos a partir de los componentes celulares refleja aumento de la frecuencia de su síntesis a partir de precursores de ácidos grasos disponibles (Brunton, Lazo, y Parker, 2005). El ácido araquidónico, el precursor de las PGs, es la fuente más importante de los compuestos de PG que se encuentran en especies de mamíferos superiores. Las PGs trienoicos son importantes en animales marinos, en las que el ácido eicosapentaenoico parece ser el precursor de ácido graso predominante (Riviere y Papich, 2013).

El ácido araquidónico es un ácido graso esencial. Se incorpora por enlace éster en los fosfolípidos de las membranas celulares y puede estar contenido en otros lípidos complejos, tales como los triglicéridos. Los fosfolípidos celulares liberadores de ácido araquidónico en respuesta a hidrolasas de acilo. Esta es una enzima dependiente de Ca^{++} activada por una amplia gama de estímulos fisiológicos, farmacológicos, y patológicos (Riviere y Papich, 2013).

Las hormonas, neurohormonas y otros autacoides pueden participar en la iniciación de este proceso; por ejemplo, cininas vasoactivas y angiotensina activan la fosfolipasa A2 del tejido y de este modo aceleran la síntesis de PG. Esta actividad a su vez resulta en cambios en la intensidad y el alcance de la acción de la bradicinina y angiotensina, porque la PGs también pueden modular los efectos biológicos de estos polipéptidos (McGiff, 1978; Qi *et al.*, 2002). Por lo tanto existen sistemas de retroalimentación complejos, que regulan la síntesis de PGs en relación con el estado fisiológico del animal y las actividades resultantes de otros autacoides biológicamente activos. Incluso la simple agitación mecánica o trauma de los tejidos puede dar lugar a la activación de la fosfolipasa con liberación de ácido araquidónico (Moncada y Vane, 1978).

Después de la liberación de fosfolípidos de la membrana celular, el ácido araquidónico está sujeto a un rápido catabolismo oxidativo por diferentes rutas

enzimáticas. Aunque el citocromo P450 puede metabolizar el ácido araquidónico en los eicosanoides, las enzimas más importantes en la cascada de PGs son una ciclooxigenasa y una lipoxigenasa (Riviere y Papich, 2013).

La biosíntesis de las PGs a partir del ácido araquidónico comienza con la acción de la prostaglandina endoperoxido G/H sintasa, a la que se hace referencia más comúnmente como ciclooxigenasa o COX; Esta enzima tiene actividad tanto de ciclooxigenasa (COX) como de hidroxidasa (HOX). La COX está ampliamente distribuida en mamíferos, y el ácido araquidónico puede ser metabolizado a sus derivados de PG por virtualmente todos los tipos de tejidos que se han probado (Riviere y Papich, 2013).

El producto inmediato de la ciclooxigenasa y el ácido araquidónico es el endoperoxido cíclico PGG₂, que está formado por la oxigenación mediada por COX y la ciclación del ácido araquidónico no esterificado. La PGG₂ se transforma a continuación en el endoperoxido cíclico estrechamente relacionado PGH₂ a través de la actividad HOX de ciclooxigenasa (Boutaud *et al.*, 2002).

Los endoperoxidos PGG₂ y PGH₂ son bastante inestables, con semivida biológica inferior a 5 minutos a pH fisiológico y temperatura corporal. Los endoperoxidos experimentan transformación enzimática o no enzimática, produciendo diferentes productos PG (es decir, PGD₂, PGE₂ y PGF_{2a}). Los compuestos de PGA, PGB y PGC se forman a partir de la PGE correspondiente durante procedimientos de extracción química y pueden no ocurrir biológicamente. PGF_{2a} puede ser transformada a partir de PGE₂ en algunos tejidos por una enzima 9-ceto-reductasa, pero la presencia de esta enzima en condiciones biológicas es discutible. Además, en el útero bovino (Kindahl 1980) se ha detectado una actividad enzimática denominada endoperoxido PG F_{2a} reductasa, que puede formar PGF_{2a} a partir de los endoperoxidos (Riviere y Papich, 2013).

Además de producir PGs de las series D, E y F, el endoperoxido PGH₂ también se metaboliza en otros dos compuestos llamados tromboxano A₂ y prostaciclina. Estas sustancias son altamente activas pero poseen estructuras que difieren algo de las de la PG primaria (Riviere y Papich, 2013).

3.4 Aspectos fisiológicos y farmacológicos de los eicosanoides

Aunque se ha asignado una multitud de actividades biológicas a los diferentes eicosanoides, el valor fisiológico de todos estos efectos y la importancia relativa de los derivados individuales experimentan una revaloración casi continua a medida que se desarrollan nuevos descubrimientos. La conversión artificial de una PG a otra durante el aislamiento de tejidos ha retrasado los intentos de designar la responsabilidad biológica. Además, los datos obtenidos a partir de una especie animal pueden no aplicarse a otros porque hay diferencias formidables de la especie en la respuesta a muchos miembros del complejo eicosanoide (Riviere y Papich, 2013):

4. Analgesicos y Antiinflamatorios No Esteroidales (AINEs)

Aunque los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se han definido de muchas maneras, el termino se utilizará aquí para describir los compuestos que no son esteroides y que suprimen la inflamación (Adams, 2003).

Generalmente, la clasificación queda restringida a aquellos fármacos que inhiben uno o más pasos del metabolismo del ácido araquidónico (AA) (Boynton, Dick, y Mayor, 1988).

Los AINEs varían muy ampliamente en cuanto a su capacidad para influir sobre la inflamación (Adams, 2003). Estructuralmente los AINEs pueden clasificarse en un sentido amplio en derivados de salicilatos o de ácidos carboxílicos (Adams, 2003).

4.1 Clasificación de los AINEs y propiedades físico-químicas

Aunque son útiles para los químicos, las clasificaciones basadas en la estructura química tienen un valor limitado desde el punto de vista farmacológico, toxicológico y clínico debido a que, a pesar de algunas diferencias entre subgrupos, todos los AINEs tienen acciones farmacológicas similares (analgésico, antiinflamatorio y antipirético) (Adams, 2003).

Además, sus propiedades fisicoquímicas son generalmente similares; casi todos son ácidos orgánicos débiles (pK_a del orden de 3,5 a 6,0) de solubilidad lipídica moderada a alta (USP Veterinary Pharmaceutical Information Monographs 2004) y estas propiedades tienen un impacto en sus perfiles farmacocinéticos (Adams, 2003)

Los AINEs (clásicos) más antiguos se dividen en base a la estructura química en dos grupos principales: ácidos carboxílicos y ácidos enólicos. Cada grupo puede dividirse en subgrupos en base a la estructura química. Los AINE del grupo 2-arilpropionato contienen un solo centro de asimetría; son por lo tanto compuestos quirales. Se producen comercialmente como mezclas racémicas (50: 50) de los dos enantiómeros ópticos (R [-] y S [+]) y comprenden de este modo una mezcla de dos fármacos (Adams, 2003).

Los COXIB, un grupo más nuevo de AINEs, incluyen celecoxib, rofecoxib y etoricoxib. Son inhibidores preferenciales o selectivos de la isoforma COX-2 y tienen estructuras diferentes a los AINEs clásicos. La mayoría son sulfonas o sulfonamidas (también descritas como diaril-heterociclos), aunque el lumiracoxib (desarrollado para uso humano) es excepcional, siendo un ácido carboxílico de estructura similar al diclofenaco. Su estructura relativamente voluminosa limita la inhibición de COX-1 por impedimento estérico. El deracoxib, firocoxib, mavacoxib y robenacoxib se han desarrollado para uso veterinario; Otros están en desarrollo. También relativamente nuevos para la medicina humana y veterinaria son los Inhibidores de COX/5-LO, tepoxalina y licofelona (Adams, 2003)

4.1.1 Ácido acetilsalicílico

Usos / Indicaciones

El ácido acetilsalicílico es mundialmente conocido como la aspirina ya que este es el nombre comercial que le dio laboratorios Bayer, el ácido acetyl salicílico se usa en todas las especies por sus efectos analgésicos y antipiréticos, se utiliza terapéuticamente por sus efectos sobre la agregación plaquetaria. La aspirina (a dosis bajas) puede ser beneficiosa en el tratamiento adyuvante de la enfermedad glomerular debido a su actividad antiplaquetaria y antiinflamatoria (Plumb, 2010).

Farmacología / Acciones

La aspirina inhibe la ciclooxigenasa (prostaglandina sintetasa) reduciendo así la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos. Se cree que estos efectos son la forma en que la aspirina produce analgesia, antipirecia y reduce la agregación plaquetaria y la inflamación. La mayoría de las células pueden sintetizar nueva ciclooxigenasa, pero las plaquetas no pueden. Por lo tanto, la aspirina causa un efecto irreversible

sobre la agregación plaquetaria. Se ha demostrado que la aspirina disminuye los signos clínicos de la anafilaxia inducida experimentalmente en terneros y ponis (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Farmacocinética

La aspirina se absorbe rápidamente desde el estómago y el intestino delgado proximal en animales monogástricos. La velocidad de absorción depende de factores como el contenido de estómago, los tiempos de vaciado gástrico, las velocidades de desintegración del comprimido y el pH gástrico (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Durante la absorción, la aspirina se hidroliza parcialmente al ácido salicílico donde se distribuye ampliamente en todo el cuerpo. Los niveles más altos se pueden encontrar en el hígado, el corazón, los pulmones, la corteza renal y el plasma. La cantidad de unión a proteínas plasmáticas es variable dependiendo de las concentraciones de las especies, del salicilato sérico y de la albúmina. A concentraciones de salicilato más bajas está un 90% de proteína unida, pero sólo un 70% de proteínas unidas a mayores concentraciones. El salicilato se excreta en la leche, pero los niveles parecen ser muy bajos. El salicilato atraviesa la placenta y los niveles fetales pueden exceder realmente a los encontrados en la madre (Plumb, 2010; Adams, 2003).

El salicilato se metaboliza en el hígado principalmente por conjugación con glicina y ácido glucurónico vía glucuronil transferasa. Debido a que los gatos son deficientes en esta vía enzimática, tienen semividas prolongadas y son susceptibles de acumular el fármaco. Los metabolitos menores formados incluyen ácido gentísico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico y ácido 2,3,5-trihidroxibenzoico. El ácido gentísico parece ser el único metabolito activo, pero debido a sus bajas concentraciones parece desempeñar un papel insignificante terapéuticamente. La velocidad del metabolismo se determina tanto por la cinética de primer orden como por la cinética dependiente de la dosis dependiendo de la vía metabólica que se mire. Generalmente, los niveles séricos de estado estacionario aumentarán a niveles más altos (proporcionalmente) de lo esperado con los aumentos de dosis. Sin embargo, estos efectos no han sido bien estudiados en animales domésticos. El salicilato y sus metabolitos son rápidamente excretados por los riñones tanto por filtración como por secreción tubular renal. Se produce una reabsorción tubular significativa que es altamente dependiente del pH. Excreción de salicilato se puede

aumentar de manera significativa por el aumento del pH de la orina a 5-8. El salicilato y los metabolitos pueden eliminarse mediante diálisis peritoneal o más rápidamente usando hemodiálisis (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

La aspirina está contraindicada en pacientes que manifiesten reacciones de hipersensibilidad previa a ella o en pacientes con úlceras hemorrágicas. Está relativamente contraindicado en pacientes con trastornos hemorrágicos, asma o insuficiencia renal. Debido a que la aspirina está altamente ligada a la albúmina plasmática, los pacientes con hipoalbuminemia pueden requerir dosis más bajas para prevenir signos clínicos de toxicidad. La aspirina debe utilizarse con precaución con una monitorización mejorada en pacientes con insuficiencia hepática grave o función renal disminuida. Debido a sus efectos sobre las plaquetas, la terapia con aspirina debe detenerse, si es posible, una semana antes de los procedimientos quirúrgicos (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007).

La aspirina debe usarse con precaución en animales neonatos; altas dosis en los caballos adultos pueden provocar toxicidad (Plumb, 2010; Adams, 2003).

Efectos adversos

El efecto adverso más común del ácido acetil salicílico a dosis terapéuticas es la irritación gástrica o intestinal con diversos grados de pérdida de sangre GI. La irritación resultante puede provocar anorexia. Una pérdida de sangre severa puede resultar en una anemia secundaria o hipoproteinemia. La aspirina simple sin revestir puede ser más irritante para la mucosa gástrica que la aspirina tamponada o los comprimidos con cubierta entérica (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007; Cole *et al.*, 2014).

Interacciones con otros fármacos

Las siguientes interacciones con fármacos han sido informadas o teóricamente son posibles en seres humanos o animales que reciben aspirina y pueden ser importantes en pacientes veterinarios:

- Los fármacos que resultan alcalinizantes de la orina (*por ejemplo*, acetazolamida, bicarbonato de sodio) aumentan significativamente la excreción renal de salicilatos; porque inhibidores de la anhidrasa carbónica

(por ejemplo, acetazolamida, dichlorphenamide), puede causar acidosis sistémica y aumentar los niveles de SNC de salicilatos, donde puede ocurrir toxicidad.

- Los aminoglucósidos: el ácido acetyl salicílico no debe ser administrado concomitantemente con antibióticos aminoglucósidos porque aumenta la probabilidad de generar nefrotoxicidad.
- Los corticosteroides: pueden aumentar la eliminación de los salicilatos y disminuir los niveles séricos y aumentar los riesgos de sangrado GI.
- Furosemida: puede competir con la excreción renal de aspirina y retrasar su excreción; esto puede causar signos clínicos de toxicidad en animales recibiendo altas dosis de aspirina.
- Heparina o anticoagulantes orales: la aspirina puede aumentar los riesgos para sangrar.
- AINEs: existen más posibilidades de desarrollar ulceración gastrointestinal.
- Pentobarbital: puede aumentar la velocidad del metabolismo de la aspirina por inducción de enzimas hepáticas.
- Probenecid, sulfpirazona: a las dosis habituales puede antagonizar los efectos uricosúricos de probenecid o sulfpirazona.
- Tetraciclina: los antiácidos de aspirina con cubierta entérica pueden quelar la tetraciclina si se administran simultáneamente.
- Medicamentos urinarios acidificantes (metionina, cloruro de amonio, ascórbico ácido): puede disminuir la excreción urinaria de salicilatos.

Uso/ indicaciones

- a) 25 – 35 mg / kg PO q12h (Hinchcliff, 2007).
- b) 15 - 100 mg / kg PO una vez al día (Plumb, 2010).

4.1.2 Carprofeno

Usos / Indicaciones

Carprofen está etiquetado (en los EE.UU.) para el alivio del dolor y la inflamación. También puede resultar beneficioso en otras especies, pero los datos son escasos para apoyar su seguridad más allá del uso a muy corto plazo en este momento (Plumb, 2010).

El carprofeno está siendo investigado por efectos antineoplásicos en perros y puede ser un tratamiento adyuvante útil para algunos tipos de tumores con sobreexpresión de COX-2 (Plumb, 2010).

Farmacología / Acciones

Al igual que otros AINE, el carprofeno presenta actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética probablemente por su inhibición de la ciclooxigenasa, fosfolipasa A2 e inhibición de la síntesis de prostaglandinas. La inhibición de COX-1 *in vitro* es más moderada cuando se compara con la COX-2. La especificidad de COX-2 parece ser dependiente de especies, dosis y tejidos. El carprofeno en caballos o gatos no parece ser tan COX-2 específico como lo es en perros (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Farmacocinética

Cuando se administra por vía oral, el carprofeno es aproximadamente 90% biodisponible. Los niveles séricos máximos se producen entre 1-3 horas después de la dosificación. El fármaco está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (99%) y tiene un bajo volumen de distribución (0,12 - 0,22 L/kg). El carprofeno es ampliamente metabolizado en el hígado principalmente a través de glucuronidación y procesos oxidativos. Alrededor del 70-80% de la dosis se elimina en las heces; 10 a 20% se elimina por la orina. Se produce cierto reciclado enterohepático del fármaco. La semivida de eliminación del carprofeno en el perro es de aproximadamente 13-18 horas con la forma S con una vida media más larga que la forma R. En los caballos, la vida media del carprofeno es de 22 horas (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

Se debe utilizar con precaución en pacientes geriátricos o aquellos con enfermedades preexistentes crónicas (*por ejemplo*, enfermedad inflamatoria intestinal, renal o insuficiencia hepática). Si se suspende el tratamiento con carprofeno y se cambia a otro AINE, se recomienda un período de lavado de un día (Plumb, 2010; Adams, 2003).

Efectos adversos

Los efectos gastrointestinales leves son los que tienen más probabilidades de aparecer, pero se han reportado efectos graves (daño hepatocelular y/o enfermedad renal, hematológicos y efectos gastrointestinales graves). Antes de iniciar la terapia, la evaluación del paciente antes del tratamiento y la discusión con el propietario sobre los riesgos potenciales versus los beneficios de la terapia son altamente recomendados (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007; Cole *et al.*, 2014).

Interacciones con otros fármacos

Las siguientes interacciones de fármacos han sido informadas o son teóricas en seres humanos o animales que reciben carprofeno y pueden ser importantes en pacientes veterinarios:

- Aspirina: cuando se utiliza simultáneamente con carprofeno, los niveles plasmáticos de carprofeno podrían disminuir con una mayor probabilidad de presentar efectos adversos gastrointestinales (hemorragia). No se recomienda su administración concomitante.
- Corticosteroides: la administración concomitante con AINEs puede aumentar significativamente los riesgos de efectos adversos gastrointestinales.
- Digoxina: el carprofeno puede aumentar los niveles séricos de digoxina; utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca grave.
- Furosemida: El carprofeno puede reducir los efectos diuréticos y saluréticos de furosemida
- Los medicamentos de alta unión a proteínas (*por ejemplo*, fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros antiinflamatorios agentes, salicilatos, sulfonamidas, agentes antidiabéticos de sulfonilurea): debido a que el carprofeno es altamente ligado a las proteínas plasmáticas (99%), podría desplazar otros fármacos altamente enlazados; aumentando los niveles séricos y duración de acciones.
- Metotrexato: se ha producido toxicidad grave cuando los AINE han sido utilizados de manera concomitantemente con metotrexato.
- Pentobarbital: la hepatotoxicidad por carprofeno pueden estar mediados por sus metabolitos hepáticos, estos medicamentos deben ser evitados si es necesario.
- Probenecid: puede causar un aumento significativo en los niveles séricos y vida media de carprofeno

Uso/ indicaciones:

- a) 0,7 mg / kg / 24h, IV, PO (Hinchcliff, 2007).

4.1.3 Diclofenaco Sódico

Usos / Indicaciones

Existe una presentación en crema tópica para equinos, para controlar el dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en el tarso, carpo, metacarpo-falángica, metatarso-falángica, y interfalángica proximal (corvejón, rodilla, menudillo, cuartilla) se usa hasta por 10. Aunque, teóricamente, el diclofenaco podría ser utilizado sistémicamente (oralmente) en otras especies veterinarias, existen alternativas aprobadas y más seguras (Plumb, 2010; Adams, 2003).

Farmacología / Acciones

El diclofenaco es un inhibidor no específico de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2). También puede tener algunos efectos inhibidores sobre la lipoxigenasa. Al inhibir las enzimas COX-2, el diclofenaco reduce la producción de prostaglandinas asociadas con dolor, hiperpirexia e inflamación (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Farmacocinética

Cuando el diclofenaco se administra tópicamente a los caballos a través de la crema liposomal al 1%, se absorbe localmente, pero no se tienen datos de biodisponibilidad específicos. Los niveles pico en el trasudado obtenido en tejidos fueron de aproximadamente 80 mg/ml; Los niveles permanecen aumentados de 6 horas a por lo menos 18 horas después de la administración. En las dosificaciones recomendadas para la crema tópica, la mayor parte del fármaco permanece en los tejidos locales hasta el punto de administración, pero pueden presentarse niveles detectables en la circulación sistémica. En los seres humanos, el diclofenaco está más del 99% ligado a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos se excretan principalmente en la orina (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

El diclofenaco tópico no debe utilizarse en caballos hipersensibles a él ni a ningún componente de la crema. No se ha evaluado en caballos de menos de un año de edad. Exceder la dosis recomendada o tratar múltiples articulaciones puede causar efectos adversos (Plumb, 2010; Adams, 2003).

Efectos adversos

La crema tópica en caballos parece ser bien tolerada. Se ha reportado un caso de un caballo desarrollando cólico durante la terapia. Otros efectos adversos que pueden ser vistos incluyen pérdida de peso, úlceras gástricas, diarrea o secreción uterina. En la base de datos de reacciones adversas de la FDA se han reportado reacciones locales (inflamación, hinchazón y alopecia) (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007).

Interacciones con otros fármacos

Cuando se usa tópicamente a dosis recomendadas, no existen interacciones medicamentosas en caballos.

Uso/ indicaciones:

- a. Para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en el tarso, carpo, metacarpo-falángica, metarsofalangica, y interfalángica proximal (corvejón, rodilla, menudillo, cuartilla) se utiliza crema tópica: aplicar una cinta de cinco pulgadas dos veces al día sobre la articulación afectada hasta por 10 días (Plumb, 2010).

4.1.4 Fenilbutazona

Usos / Indicaciones

Se mencionan como las indicaciones de la fenilbutazona como prospecto para el alivio de afecciones inflamatorias asociadas con el sistema músculo-esquelético en perros y caballos. Se ha utilizado principalmente para el tratamiento de la claudicación en caballos y, ocasionalmente, como analgésico, antiinflamatorio, antipirético (Plumb, 2010).

Farmacología / Acciones

La fenilbutazona tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y uricosúricas leves. El mecanismo de acción propuesto es mediante la inhibición de la ciclooxigenasa, reduciendo así la síntesis de prostaglandinas. Otras acciones farmacológicas que la fenilbutazona puede inducir incluyen disminución del flujo sanguíneo renal y disminución de la tasa de filtración glomerular, disminución de la agregación plaquetaria y daño de la mucosa gástrica (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Farmacocinética

Después de la administración oral, la fenilbutazona se absorbe tanto en estómago como intestino delgado. El fármaco se distribuye por todo el cuerpo con los niveles más altos en el hígado, el corazón, los pulmones, los riñones y la sangre. La unión a proteínas plasmáticas en caballos supera el 99%. Tanto la fenilbutazona como la oxifenbutazona atraviesan la placenta y se excretan en la leche (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

La vida media del suero en el caballo oscila entre 3.5 y 6 horas, y como el ácido acetil salicílico es dependiente de la dosis. Sin embargo, la eficacia terapéutica puede durar más de 24 horas, probablemente debido a la unión irreversible de la fenilbutazona a la ciclooxigenasa. En los caballos y otras especies, la fenilbutazona se metaboliza casi completamente, principalmente a la oxfenbutazona (activa) y la gamma-hidroxifenilbutazona. La oxifenbutazona se ha detectado en orina de caballo hasta 48 horas después de una dosis única. La fenilbutazona se excreta más rápidamente en la orina alcalina que en la ácida. (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013; Adams, 2003).

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

La fenilbutazona está contraindicada en pacientes con antecedentes de anomalías hematológicas o de la médula ósea preexistentes, úlceras gastrointestinales preexistentes y en animales productores de alimentos o ganado lechero en lactación. El uso cauteloso en potros y ponis se recomienda debido a la incidencia creciente de hipoproteinemia y ulceración GI. Los potros con una pesada carga parasitaria o que están desnutridos pueden ser más susceptibles a desarrollar efectos adversos. La fenilbutazona puede causar disminución del flujo sanguíneo

renal y retención de sodio y agua, y debe usarse con precaución en animales con enfermedad renal preexistente o ICC. Debido a que la fenilbutazona puede enmascarar signos clínicos de cojera en los caballos durante varios días después de la terapia. Se pueden tener normas diferentes con respecto al uso de la fenilbutazona en los animales de la pista. La eliminación completa de la fenilbutazona en los caballos puede tardar 2 meses y puede detectarse en la orina durante al menos 7 días después de la administración. La fenilbutazona está contraindicada en pacientes que demuestren reacciones de hipersensibilidad previa a ella, y debe utilizarse con mucha cautela en pacientes con antecedentes de alergia a otros fármacos. No debe administrarse la preparación inyectable IM o SC, ya que es muy irritante (hinchazón, necrosis y desprendimiento). Las inyecciones intracarotídeas pueden causar estimulación del SNC y convulsiones (Plumb, 2010; Adams, 2003; Hinchcliff, 2007).

Efectos adversos

Mientras que la fenilbutazona es aparentemente un fármaco más seguro para usar en caballos, pueden ocurrir reacciones adversas graves. Los efectos tóxicos que se han reportado en caballos incluyen erosiones y úlceras orales y gastrointestinales, hipoalbuminemia, diarrea, anorexia y efectos renales (azotemia, necrosis papilar renal). A diferencia de los seres humanos, no parece que la fenilbutazona cause mucha retención de sodio y agua en los caballos a las dosis habituales, sin embargo, la fenilbutazona puede causar retención de sodio y agua y disminución del flujo sanguíneo renal (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007; Cole *et al.*, 2014)

Las principales preocupaciones con la terapia con fenilbutazona incluyen efectos de la médula ósea (agranulocitosis, anemia aplásica), efectos renales y cardiovasculares (retención de líquidos a insuficiencia renal aguda) y efectos GI (dispepsia a úlceras perforadas). Otras serias preocupaciones con la fenilbutazona incluyen reacciones de hipersensibilidad, toxicidades neurológicas, dermatológicas y hepáticas. La inyección IM o SC puede causar hinchazón, necrosis y desprendimiento. Las inyecciones intracarotídeas pueden causar estimulación del SNC y convulsiones (Plumb, 2010; Adams, 2003; Cole *et al.*, 2014).

El tratamiento debe ser suspendido a las primeras señales de reacciones tóxicas (*por ejemplo*, anorexia, lesiones orales, depresión, las proteínas plasmáticas reducidas, aumento de la creatinina en suero o BUN, leucopenia, o anemias). Se ha sugerido el uso de sucralfato o los bloqueadores H2 (cimetidina, ranitidina) para el

tratamiento de los efectos GI. El misoprostol, un análogo de prostaglandina E, también puede ser útil para reducir los efectos gastrointestinales de la fenilbutazona (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007).

Interacciones con otros fármacos

Las siguientes interacciones de fármacos han sido informadas o son teóricas en seres humanos o animales que reciben fenilbutazona y pueden ser importantes en pacientes veterinarios:

- Furosemida: La fenilbutazona puede antagonizar el aumento renal del flujo sanguíneo causado por la furosemida.
- Hepatotóxicos: Al administrar fenilbutazona de forma concurrente con fármacos hepatotóxicos puede aumentar las probabilidades de hepatotoxicidad desarrollando.
- AINEs: el uso simultáneo con otros AINEs puede aumentar el potencial de reacciones adversas, sin embargo, algunos médicos rutinariamente utilizan de forma concomitante con fenilbutazona, flunixin en los caballos. Un estudio no mostró acciones sinérgicas con flunixin.
- La penicilina G: La fenilbutazona puede aumentar la vida media plasmática de penicilina G.
- Sulfonamidas: La fenilbutazona potencialmente podrían desplazar a las sulfonamidas a partir de proteínas plasmáticas; aumentando el riesgo de sus efectos.
- Warfarina: La fenilbutazona potencialmente podría desplazar a la warfarina a partir de proteínas plasmáticas; aumentando el riesgo de sangrado.

Uso/ indicaciones:

A) 4,4 – 2,2 mg / kg q24 horas PO, 4,4 – 2,2 mg / kg q12h iv (Hinchcliff, 2007).

4.1.5 Flunixin de Meglumina

Usos / Indicaciones

Las indicaciones aprobadas para su uso en el caballo son el alivio de la inflamación y el dolor asociado con trastornos musculoesqueléticos y el alivio del dolor visceral asociado con cólico. Se ha sugerido en diarreas del potro, choque, colitis,

enfermedad respiratoria, antes y después en oftalmología y cirugía general. Cabe señalar que la evidencia que flunixin de meglumina puede no ser apropiada para cada caso (Plumb, 2010).

Farmacología / Acciones

El flunixin de meglumina es un inhibidor muy potente de la ciclooxigenasa y, al igual que otros AINE, presenta actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. El flunixin de meglumina no altera apreciablemente la motilidad GI en caballos y puede mejorar la hemodinámica en animales con choque séptico (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Farmacocinética

En el caballo, el flunixin de meglumina se absorbe rápidamente después de la administración oral con una biodisponibilidad media del 80% y los niveles séricos máximos en 30 minutos. La biodisponibilidad oral es buena cuando la inyección se mezcla con melaza y se administra por vía oral. El inicio de la acción es generalmente dentro de 2 horas; La respuesta máxima se produce entre 12 - 16 horas y la duración de la acción dura hasta 30 horas. El flunixin de meglumina está fuertemente ligada a las proteínas plasmáticas (87% de caballos). El volumen de las distribuciones oscila entre aproximadamente 0,15 L / kg en caballos. La eliminación se realiza principalmente vía hepática por excreción biliar. Se han obtenido valores de vidas medias de caballos \approx 1.6 - 4.2 horas. El flunixin de meglumina es detectable en orina equina durante al menos 48 horas después de una dosis (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

La única contraindicación que se establece para el uso de flunixin de meglumina en caballos es para pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, se sugiere que flunixin de meglumina se use con precaución en animales con úlceras gastrointestinales preexistentes, enfermedad renal, hepática o hematológica. Cuando se usa para tratar el cólico, la flunixin puede enmascarar los signos conductuales y cardiopulmonares asociados con endotoxemia o desvitalización intestinal y debe usarse con precaución. En el ganado, el fármaco está contraindicado en animales que han mostrado reacciones de hipersensibilidad previas. Se requerirían tiempos de retiro más largos después del uso intramuscular

de flunixin de meglumina y no debe utilizarse en animales para el sacrificio (Plumb, 2010; Adams, 2003).

Efectos adversos

Cuando se utiliza para el dolor, si el animal no responde a una dosis inicial, es improbable que dosis adicionales sean eficaces y puedan dar lugar a una mayor probabilidad de toxicidad. En los caballos después de la inyección intramuscular, se han reportado informes de hinchazón localizada, endurecimiento, rigidez y sudoración. No debe administrarse intra-arterialmente ya que puede causar estimulación del SNC (histeria), ataxia, hiperventilación y debilidad muscular. Los signos clínicos son transitorios y generalmente no requieren ningún tratamiento. El flunixin de meglumina es un agente relativamente seguro para su uso en el caballo, pero existe la posibilidad de intolerancia en el tracto GI, hipoproteinemia y anomalías hematológicas. El flunixin de meglumina no debe utilizarse en caballos destinados a la alimentación. Los caballos han desarrollado úlceras orales y gástricas, anorexia y depresión cuando se les administró dosis altas durante períodos prolongados (> 2 semanas) (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007; Cole *et al.*, 2014).

En caballos y ganado vacuno, se han notificado reacciones de tipo anafiláctico poco frecuentes, principalmente después de una rápida administración intravenosa. Las inyecciones de IM pueden estar raramente asociadas con la mionecrosis clostridial (Plumb, 2010; Cole *et al.*, 2014).

Interacciones con otros fármacos

Las interacciones fármaco / fármaco no se han estudiado extensamente para la flunixin y la etiqueta no menciona ninguna interacción con fármacos. Sin embargo, las siguientes interacciones de fármacos han sido informadas o son teóricas en seres humanos o animales que reciben otros AINE y pueden ser importantes en pacientes veterinarios que reciben flunixin:

- Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar los niveles sanguíneos de ciclosporina y aumentar el riesgo de nefrotoxicidad
- Digoxina: los AINEs pueden aumentar los niveles séricos de digoxina; usar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca grave
- Furosemida y otros diuréticos: los AINEs pueden reducir los efectos diuréticos de la furosemida.

- Agentes nefrotóxicos (*por ejemplo.*, Anfotericina B, aminoglucósidos, cisplatino, etc.): Posibilidad de aumento del riesgo de nefrotoxicidad si se utiliza con AINEs.
- Probenecid: Puede causar un aumento significativo en los niveles séricos y vida media de algunos AINEs.
- Warfarina: El usar AINEs puede aumentar el riesgo de sangrado.

Uso/ indicaciones:

- a) 1,1 mg / kg IV o IM cada 12 horas (Hinchcliff, 2007).
- b) Para el tratamiento adyuvante del síndrome abdominal agudo: 0.25 - 1,1 mg / kg IV cada 8 - 12 horas (Plumb, 2010).
- c) Para el tratamiento adyuvante de la laminitis: 1,1 mg / kg IM, IV o PO dos veces al día (Hinchcliff, 2007).
- d) Para el tratamiento adyuvante de la uveítis: 0,5 - 1 mg / kg, dos veces al día (Plumb, 2010).

4.1.6 Ketoprofeno

Usos / Indicaciones

El ketoprofeno se utilizamos en caballos para el alivio de la inflamación y el dolor asociado con los trastornos músculo-esqueléticos. Algunos autores consideran que el ketoprofeno es el AINE de elección para uso a corto plazo para la analgesia (Plumb, 2010).

Farmacología / acciones

El ketoprofeno exhibe acciones similares a la de otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, como antipirético, analgésico y antiinflamatorio. Su mecanismo de acción es la inhibición de la catálisis del ácido araquidónico a prostaglandina, inhibiendo así la síntesis de prostaglandinas en los tejidos. El ketoprofeno tiene actividad inhibitoria de la lipoxigenasa, mientras que a diferencia del flunixin de meglumina no genera este efecto a dosis terapéuticas (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013)

Farmacocinética

El ketoprofeno es rápidamente y casi completamente absorbido tras la administración oral. La presencia de alimentos disminuye la absorción oral (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Se ha informado de que al comparar la administración IV versus IM en caballos, las áreas bajo la curva son relativamente equivalentes. Mientras que las características de distribución no están bien descritas, el fármaco entra en el líquido sinovial y está altamente ligado a las proteínas plasmáticas (99% en los seres humanos, y aproximadamente el 93% en caballos). En los caballos el inicio de la actividad es en un plazo de 2 horas y efectos máximo 12 horas después de la administración. El ketoprofeno se elimina por vía renal sin cambios y como un metabolito conjugado. La vida media de eliminación en los caballos es de aproximadamente 1.5 horas (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

Mientras que el fabricante indica que no hay contraindicaciones para el uso de este fármaco (que no sean de hipersensibilidad al ketoprofeno), y que debe ser usado sólo cuando los beneficios potenciales superan los riesgos en los casos en que la ulceración gastrointestinal o hemorragia es evidente, o en pacientes con insuficiencia renal significativa o deterioro hepático. El ketoprofeno puede enmascarar los signos clínicos de infección (inflamación, hiperpirexia). Debido a que el ketoprofeno se une fuertemente a las proteínas, los pacientes con hipoproteinemia pueden haber aumentado los niveles de fármaco libre, lo que aumenta los riesgos de toxicidad (Plumb, 2010; Adams, 2003).

Efectos adversos

No han sido determinados los efectos adversos del ketoprofeno en los caballos. Los estudios preliminares y los informes indican que el ketoprofeno parece relativamente seguro para su uso en caballos y puede tener una menor incidencia de efectos adversos que la fenilbutazona o flunixin. Potencialmente, se pueden producir daños gástricos y ulceración de la mucosa gastrointestinal, necrosis renal y hepatitis leve. No administrar por vía intraarterial y evitar inyecciones SC (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007).

Interacciones con otros fármacos

Las siguientes interacciones con otros medicamentos han sido reportadas o existen de manera teórica en los seres humanos o los animales que reciben ketoprofeno y pueden ser de importancia en los pacientes veterinarios:

- Los aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, etc.): se aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.
- Anticoagulantes (heparina, HBPM, warfarina): aumento del riesgo de hemorragia.
- Los bifosfonatos (alendronato, etc.): puede aumentar el riesgo de ulceración GI.
- Los corticosteroides: la administración concomitante con AINEs puede aumentar significativamente los riesgos de efectos adversos gastrointestinales.
- Ciclosporina: puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad.

- Furosemida: el ketoprofeno puede reducir los efectos diuréticos de furosemida.
- Los medicamentos de alta unión a proteínas por ejemplo, fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros antiinflamatorios, salicilatos, sulfonamidas: debido a que el ketoprofeno se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (99%), que potencialmente podrían desplazar a otros medicamentos altamente unidos; aumento de los niveles séricos y la acción.
- El probenecid: Puede causar un aumento significativo en los niveles séricos y vida media de ketoprofeno.

Uso/ Indicaciones:

a) 2,2 mg / kg IV una vez al día hasta por 5 días (Hinchcliff, 2007).

4.1.7 Meloxicam

Usos / Indicaciones

El meloxicam se usa principalmente para el tratamiento sintomático de la osteoartritis. A corto plazo (dosis única inyectable) también para el control del dolor postoperatorio y la inflamación asociados con la cirugía ortopédica o castración cuando se administra antes de la cirugía (Plumb, 2010).

Farmacología / acciones

Al igual que otros AINEs, meloxicam actúa como analgésico, antiinflamatorio, y antipirético a través de su inhibición de la ciclooxigenasa, la fosfolipasa A2, y la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Se considera COX-2 preferencial (no COX-2 específico) como en dosis más altas su especificidad COX-2 se ve disminuida. Estudios de dosificación aguda no han demostrado ninguna toxicidad renal o hepática desfavorable. (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Farmacocinética

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

Las dosis adicionales de meloxicam u otro AINE están contraindicados, ya que no se ha establecido la dosis segura para la administración de AINE repetida (Plumb, 2010, Adams, 2003)

Se debe tener cuidado en pacientes deshidratados, hipovolémicos o hipotensos ya que hay un aumento del riesgo potencial de desarrollar toxicidad renal (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Efectos adversos

Heces blandas, diarrea e inapetencia fueron los efectos adversos más comunes reportados. La toxicidad renal parece ser bastante baja. Como efectos adversos se han incluido efectos gastrointestinales (anorexia, diarrea, y ulceración), enzimas hepáticas elevadas, prurito, azotemia, elevación de creatinina, y la insuficiencia renal (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007).

Interacciones con otros fármacos

Las siguientes interacciones con otros medicamentos han sido reportadas en individuos que recibieron meloxicam y deben ser consideradas de importancia en los pacientes veterinarios:

- Inhibidores de la ECA (por ejemplo, enalapril, benazepril): algunos AINEs pueden reducir los efectos sobre la presión arterial.
- Anticoagulantes (por ejemplo, heparina): aumento de la posibilidad de sangrado.
- Aspirina: puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ejemplo, ulceración, sangrado, diarrea.)
- Los corticosteroides (por ejemplo, prednisona): puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (por ejemplo, ulceración, sangrado, diarrea).
- Digoxina: los AINEs pueden aumentar los niveles séricos.
- Furosemida: los AINE pueden reducir los efectos saluréticos y diuréticos.
- Fármacos nefrotóxicos (*por ejemplo*, furosemida, aminoglucósidos, anfotericina B, etc.): puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad
- AINEs: puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (*por ejemplo*, ulceración, sangrado, diarrea)

Uso / indicaciones:

- a) Inyección única intravenosa a dosis de 0,6 mg /kg (Plumb, 2010).

4.1.8 Naproxeno

Usos / Indicaciones

Para el alivio de la inflamación y el dolor asociado y cojera con miositis y otras enfermedades de los tejidos blandos del aparato locomotor del caballo (Plumb, 2010).

Farmacología / acciones

Al igual que otros AINE, el naproxeno exhibe actividad analgésica, antiinflamatoria, y antipirética probablemente a través de su inhibición de la ciclooxigenasa con impedimento resultante de la síntesis de prostaglandinas (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Farmacocinética

En los caballos, el fármaco tiene una biodisponibilidad del 50% después de la administración oral y una vida media de aproximadamente 4 horas. Su absorción no parece ser alterada por la presencia de alimentos. Puede administrarse por 5 - 7 días para ver una respuesta positiva después de comenzar el tratamiento (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Después de una dosis, el fármaco se metaboliza en el hígado. Es detectable en la orina durante al menos 48 horas en el caballo después de una dosis oral. La absorción después de la administración oral es rápida y biodisponibilidad es entre el 68 - 100%. El fármaco es altamente ligado a las proteínas plasmáticas (Plumb, 2010; Riviere y Papich, 2013).

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

El naproxeno está relativamente contraindicado en pacientes que presentan cambios en sus estudios hematológicos y en los casos de daño renal y daño hepático. Está contraindicado en pacientes con úlceras gastrointestinales activas, o con antecedentes de hipersensibilidad a la molécula. Se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de úlceras gastrointestinales, o la insuficiencia cardíaca (puede causar retención de líquidos). Los animales que sufren de inflamación secundaria a la infección concomitante, deben recibir terapia antimicrobiana apropiada (Plumb, 2010; Adams, 2003).

Efectos adversos

Los efectos adversos son aparentemente menores en los caballos. Existe la posibilidad de efectos sobre tracto digestivo (diarrea, úlceras), hematológicos (hipoproteinemia, disminución del hematocrito), renales (retención de líquidos), y del sistema nervioso central (neuropatías). Los informes de las úlceras gastrointestinales y perforación asociados con el naproxeno se han producido en los perros. Los perros también pueden ser demasiado sensibles a los efectos renales adversos (síndrome de nefritis / nefrótico) y efectos hepáticos (aumento de las enzimas hepáticas) de naproxeno. Debido al índice terapéutico estrecho y la gravedad de las reacciones adversas potenciales que se pueden ver en los perros, muchos médicos consideran que el medicamento no se debe utilizar en esta especie (Plumb, 2010; Hinchcliff, 2007; Cole *et al.*, 2014).

Interacciones con otros fármacos

Las siguientes interacciones con otros medicamentos han sido reportadas o son teóricamente posibles en los seres humanos o los animales que reciben naproxeno y pueden ser de importancia en los pacientes veterinarios:

- Los aminoglucósidos (gentamicina, amikacina, etc.): aumento del riesgo de nefrotoxicidad.
- Anticoagulantes (heparina, HBPM): aumento del riesgo de hemorragia.
- Los bifosfonatos (alendronato, etc.): pueden aumentar el riesgo de úlceras gastrointestinales.
- Los corticosteroides: la administración concomitante con AINEs puede aumentar significativamente los riesgos de efectos adversos gastrointestinales.
- Furosemida: el naproxeno puede reducir los efectos diuréticos.
- Los fármacos con alta unión a proteínas (*por ejemplo*, fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros antiinflamatorios, salicilatos, sulfonamidas): debido a que el naproxeno se une fuertemente a las proteínas plasmáticas (99%), potencialmente podrían desplazar a otros medicamentos.
- El probenecid: Puede causar un aumento significativo en los niveles séricos y vida media del naproxeno.

Uso / indicaciones:

- a) 5 mg / kg vía intravenosa lenta (Hinchcliff, 2007).
- b) 10 mg / kg por vía oral/ 12 h (Hinchcliff, 2007).

5. Analgésicos y Antiinflamatorios No Esteroidales clase COXIBs

Una clase mejorada de AINE son los inhibidores específicos de la COX-2 conocidos como coxibs, que reducen la inflamación, el dolor y la fiebre, al tiempo que disminuyen el riesgo de toxicidad asociada con los AINE tradicionales no selectivos (Schnitzer y Hochberg, 2002; Skelly y Hawkey, 2002).

En particular, estos coxib bloquean la conversión o la transformación del ácido araquidónico en prostaglandina E2 (PGE2) y otras prostaglandinas participantes en el porcesp inflamatorio y dolor, la fiebre, al unirse específicamente a la isoenzima COX-2 (Simmons *et al.*, 2004).

Los fármacos que son altamente selectivos para la isoenzima COX-2 y poco afines a la isoenzima COX-1 a niveles terapéuticos tienen el potencial de reducir la incidencia de los efectos secundarios de la COX-1 porque las prostaglandinas producidas por la COX-1 están involucradas en la fisiología normal de múltiples procesos, como la protección de la mucosa gastrointestinal a través del flujo sanguíneo (Skelly y Hawkey, 2002).

Esta clase de medicamentos (es decir, coxibs), que incluye firocoxib, ahora ha evolucionado a fármacos de segunda generación que son altamente selectivos para COX-2, ahorrando COX-1 en concentraciones terapéuticas y potencialmente reduciendo la incidencia de los efectos adversos asociados con la inhibición de la COX-1, como la irritación gastrointestinal (Letendre *et al.*, 2008).

5.1 Firocoxib

El Firocoxib, 3- (ciclopropilmetoxi) -4- (4- (metilsulfonil) fenil) -. 5,5-dimethylfuranone), es un AINE de la clase COXIB aprobado en 2007 para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis (Letendre *et al.*, 2008; Orsini *et al.*, 2012)

El firocoxib, se ha determinado que inhibe selectivamente la actividad de COX-2, con concentraciones de firocoxib requeridas para inhibir el 50% de la actividad de COX-1 y las concentraciones requeridas para inhibir el 50% de la actividad de COX-

2 en perros, gatos y caballos. El firocoxib es el primer inhibidor altamente selectivo de la COX-2 desarrollado específicamente para su uso en caballos. Estudios preclínicos en caballos, han revelado que el firocoxib es efectivo para atenuar las claudicaciones. En 2008 se aprobó en los Estados Unidos una formulación comercial de firocoxib para el tratamiento de caballos con dolor e inflamación asociados con la osteoartritis (Doucet et al., 2008).

Teniendo en cuenta que la concentración de firocoxib requerida para inhibir el 50% de la actividad de la COX-2 en caballos, es 640 veces mayor que la requerida para inhibir el 50% de la actividad de COX-1. Además, las concentraciones de firocoxib que inhiben el 80% y el 50% de la actividad de COX-2 in vitro (67 y 30 ng / ml, respectivamente) son fácilmente alcanzables en plasma equino después de la administración oral en la dosis de la etiqueta de 0.1 mg / kg (Letendre et al., 2008).

El firocoxib es un AINE que preserva la actividad de la COX1, y es aproximadamente 265 veces más selectivo en la inhibición de la COX2, en relación con COX1 (Cook et al., 2009).

La dosis recomendada de firocoxib para caballos es de 0,1 mg / kg cada 24. El firocoxib, como pasta oral, fue aprobado por la FDA para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en caballos (NADA 141-253) y para perros como tabletas masticables por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos y la Unión Europea (Gossett et al., 2016; Kvaternick et al., 2007a).

El Firocoxib está indicado en caballos para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis, se encuentra de forma de pasta oral o solución inyectable estando disponibles en países europeos y en algunos países del continente americano como lo es en Estados Unidos, consiguiéndose con dificultad en México. Al igual que otros AINEs, el firocoxib puede ser útil para tratar la fiebre, el dolor y/o la inflamación asociados con otras afecciones, postcirugía, trauma, etc. (Plumb, 2010).

Firocoxib es un fármaco antiinflamatorio no esterooidal de clase coxib (NSAID), que inhibe predominantemente la ciclooxigenasa-2 (COX-2) y la COX-1 de repuesto a dosis terapéuticas. Esto teóricamente inhibiría la producción de las prostaglandinas que contribuyen al dolor y la inflamación (COX-2) y ahorrará las que mantengan la función gastrointestinal, plaquetaria y renal normal (COX-1) (Plumb, 2010).

Farmacocinética

El firocoxib oral es bien absorbido con bajo metabolismo de primer paso basado en la biodisponibilidad absoluta del 79%. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas, C_{max} de 75 ng/ml a las 3.9 horas. Su área bajo la curva (AUC) (0-T_{LAST}) fue 1,8 µg.h/ml, y la vida media de eliminación fue de 30 horas. Los diferentes parámetros farmacocinéticos tanto de la administración por vía oral y por vía intravenosa se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Medias de los parámetros farmacocinéticos de firocoxib en caballos, siguiendo una sola dosis de 0.1mk/kg en presentación de pasta oral al 0.82%, y presentación inyectable.

	p.o.	i.v.
AUC(0–24 h) (µg.h / ml)	0.96 ± 0.26	1.22 ± 0.26
AUC(0–t _{last}) (µg.h / ml)	1.80 ± 0.74	2.28 ± 0.74
AUC(0–∞) (µg.h / ml)	2.32 ± 0.81	2.98 ± 0.80
C _{max} (lg/ml)	0.075 ± 0.033	0.21 ± 0.05
T _{max} (h)	3.9 ± 4.4	–
t _{1/2} (h).5	29.6 ± 7	33.8 ± 11.2
V _z (ml/kg)	–	1695 ± 531
Cl (ml/h/kg)	–	36.7 ± 13.3
F (%)	79 ± 31	–

AUC, área bajo la curva; **C_{max}**, peak concentration plasmática máxima; **T_{max}**, tiempo/concentración máxima; **t_{1/2}**, Tiempo medio de; **V_z**, volume de distribución; **Cl**, aclaramiento total; **F**, biodisponibilidad absoluta.

(Modificado de Kvaternick et al., 2007b).

Después de la administración oral, el firocoxib es rápidamente y casi completamente absorbido (T_{max} 3,9 ± 4 0,4 h) con biodisponibilidad sistémica de 79%, transcurrido el metabolismo de primer paso. En contraste con los AINE clásicos, se distribuye ampliamente en los tejidos que tienen un gran volumen de distribución (1.69 ± 0.53 L/kg), a pesar del alto grado de unión a proteínas en el plasma (> 97 %). Se distribuye en gran variedad de tejidos incluyendo el líquido sinovial (aproximadamente 60% de concentración plasmática (Kvaternick et al., 2007b).

Una de las características cinéticas más notables del firocoxib, es su larga vida media terminal (29,6 ± 7,5 h después de la administración PO sola a una dosis de etiqueta) (Kvaternick et al., 2007b).

Posterior a su administración, el Firocoxib fue el principal residuo metabólico en todos los tejidos comestibles (hígado, músculo, riñón, grasa) y en las heces. Los perfiles de grasa, músculo e hígado fueron muy similares. El perfil renal mostró un

mayor grado de acumulación. En riñón, los principales metabolitos fueron el compuesto desalquilado parenteral, desciclopropilmetilfirocoxib y su conjugado glucorónido. Este conjugado de glucorónido del compuesto desalquilado también fue el principal metabolito encontrado en la orina y las heces. Por otro lado, el desciclopropilmetilfirocoxib era un componente principal de la orina, pero no de las heces. Un tercer metabolito encontrado en la orina se identificó, tentativamente como un conjugado glucorónido del progenitor hidroxilado, el íleon, la bilis y el yeyuno, seguidos por el duodeno, el intestino grueso, el páncreas, el ciego, el conducto biliar, el pulmón y el estómago tuvieron la mayor cantidad de radiactividad total. La concentración de radiactividad en la bilis a las 72 h después de la dosis final fue aproximadamente 74% menor que a las 6 h dosis post final, indicativo de la rápida eliminación del fármaco y sus metabolitos. (Kvaternick et al., 2007b).

Para evaluar las rutas metabólicas in vitro, se incubó firocoxib con microsomas de hígado de rata, microsomas de hígado de caballo y fracciones de S9 de hígado de caballo en condiciones oxidativas y se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) junto con detección de espectroscopia de masas MS (APCI) y espectroscopía ultravioleta (UV 245 nm) para firocoxib sin marcar o un detector radioquímico para firocoxib marcado. Con base en los límites del método, se debería haber detectado cualquier metabolito > 9% de los padres (3% para el firocoxib radiomarcado), (Kvaternick et al., 2007a).

La unión de firocoxib a las proteínas plasmáticas del caballo se encuentra en concentraciones que van desde 0,25 hasta 1,0 µg/ml, el promedio fue de 97%, y la variabilidad en la unión entre las concentraciones era insignificante (Kvaternick et al., 2007).

Al igual que la mayoría de los AINE, el firocoxib se absorbe rápido y casi por completo después de la administración oral en caballos, la principal vía de eliminación es la renal vía desalquilación y glucoronidación de firocoxib; la hidroxilación es una vía metabólica menor. Tanto el fármaco original como los metabolitos se detectaron en la orina. El firocoxib se distribuye ampliamente en los tejidos, en parte como resultado de sus propiedades fisicoquímicas, como una alta lipofilicidad y baja ionizabilidad a pH fisiológico. El volumen de distribución es mucho más alto que el de muchos AINE, lo que da como resultado una media \pm SD $t_{1/2}$ de $33,8 \pm 11,2$ horas después de la administración intravenosa, que es más larga que el valor determinado para otros AINE (Letendre *et al.*, 2008).

Aunque el uso a largo plazo de firocoxib en caballos a la dosis recomendadas aún no se ha evaluado de manera efectiva, el sitio de Informes de Eventos Adversos en el Centro de Medicina Veterinaria de la Administración de Alimentos y Medicamentos indica que las ulceraciones orales son el 3er evento adverso más común reportado hasta el momento (Gossett *et al.*, 2016).

En caballos, se presenta una vida media de 40 horas, por tanto, las concentraciones del fármaco fluctuarán mínimamente durante un intervalo de dosificación de 24 horas. Además, debido a que se elimina poco fármaco durante cada intervalo, el fármaco se acumula con cada dosis posterior hasta que se alcanza el estado estacionario. Mediante la administración de una dosis de carga inicial, el paciente alcanza los niveles de fármaco terapéutico después de la primera dosis y se aprecia una respuesta clínica dentro de las primeras 24 horas de tratamiento (Gossett *et al.*, 2016).

En un estudio que comparó firocoxib con vedaprofeno, el único efecto adverso asociado con la administración de firocoxib fue la irritación oral de la fórmula de la pasta en uno de 48 caballos, y no se observaron cambios significativos en hematología o bioquímica sérica (Koene *et al.*, 2010).

En otro estudio de caballos administrados con firocoxib para aliviar la claudicación, se informaron efectos secundarios en 4 de 467 caballos. Todos fueron leves y se resolvieron cuando se suspendió el medicamento (Orsini *et al.*, 2012). Aunque los estudios clínicos de firocoxib administrados a caballos no han demostrado efectos adversos renales (Doucet *et al.*, 2008; Koene *et al.*, 2010; Orsini *et al.*, 2012)

Aunque no está aprobado para su uso en caballos por la FDA, existen numerosos informes anecdóticos de la eficacia clínica de la formulación de tabletas masticables caninas en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos, así como informes documentados de inhibición de COX-2 en el caballo (Barton *et al.*, 2014). La formulación de la tableta canina ofrece ahorros de costos considerables en el caballo y, por lo tanto, es atractiva. Un estudio reciente también examinó la farmacocinética de la formulación intravenosa, la pasta oral y la tableta oral canina después de múltiples dosis diarias (Knych *et al.*, 2014).

El estudio demostró que la formulación de pasta oral de fibroxib tiene una inhibición superior de PGE2 y una mejor biodisponibilidad oral en comparación con la formulación de la tableta después de una dosis única. La formulación IV fue la única formulación que alcanzó concentraciones consistentes con la IC80 calculada de fibroxib para COX-2, la comparación de las formulaciones orales reveló una Cmax

mayor, un Tmax más corta y un AUC mayor para la pasta en comparación con la tableta. La biodisponibilidad fue del 112% y 88% para la pasta y la tableta, respectivamente. La inhibición máxima de PGE2 fue 83.76% para la formulación IV, 52.95% para la formulación de pasta oral y 46.22% para la formulación de tableta oral (Holland *et al.*, 2015).

Este estudio indica una falta de bioequivalencia entre las formulaciones orales de fibroxib cuando se administra como una dosis única a caballos sanos, por lo tanto en el estudio mantiene recomendaciones previas para el uso de una dosis de carga y también confirma la selectividad de COX-2 de fibroxib en caballos usando un modelo *ex vivo*, los resultados de este estudio también indican que no se justifica el uso de la formulación extra de la formulación de la tableta canina en caballos, debido a que no se puede demostrar un beneficio clínico del uso, a pesar de los ahorros considerables en el costo de usar una tableta canina de 57 mg en un caballo, este es un uso de la preparación que no está incluido en la etiqueta, el uso fuera de las indicaciones de los fármacos en animales de compañía es legal sólo cuando un producto aprobado ha sido determinado por el veterinario que atiende a ser clínicamente ineficaz para el uso marcado que otro fármaco aprobado por animal puede ser utilizado legalmente de una manera fuera de las indicaciones económicas, las razones no son válidas para el uso de fármacos fuera de la etiqueta, excepto en el caso donde un veterinario selecciona un medicamento humano aprobado para aliviar el dolor y el sufrimiento en un animal no comestible, incluso si hay un medicamento animal aprobado disponible se debe utilizar (Holland *et al.*, 2015).

En un trabajo de investigación donde se evaluaron las dos preparaciones de firocoxib para uso oral: una tableta masticable para canino y una presentación en forma pasta para equinos, se usaron ocho caballos adultos (n = 4 para cada preparación durante cada período de tratamiento) con rango de peso corporal 532-614 kg. A los caballos se les administraron 57 mg de la preparación firocoxib asignado vía oral una vez al día durante 7 días, con un período de lavado de 14 días entre el cruce de tratamientos. Diez caballos de raza andaluz adultos sanos se utilizaron como controles sin tratamiento. Durante cada período de tratamiento, se tomó sangre antes de la dosificación en los días 0 y 7, la primera hipótesis en la que se basaron para el estudio fue apoyada por datos en que cuando se administra por vía oral para caballos, la preparación masticable para caninos de firocoxib es tan efectivo como la formulación en pasta para equino en la inhibición de la producción de PGE2 inducida por LPS en un modelo *ex vivo*. Las concentraciones en sangre de firocoxib se midieron en el día 7 donde no se presentaron diferencias

significativas entre el masticable para canino y la formulación de pasta para equino, el firocoxib en plasma presentó concentraciones inmediatamente antes de la dosificación o 1 h después de la dosificación en el día 7, que apoyó a la segunda hipótesis de este estudio (Barton *et al.*, 2014).

Estos resultados alientan aún más la investigación sobre la aprobación de una formulación similar a la tableta canina para usar en caballos. A pesar de la falta de diferencia en la eficacia o concentraciones plasmáticas entre las 2 preparaciones de firocoxib en el estudio, la preparación masticable para canino de firocoxib fue tan eficaz como la formulación de pasta para equino en la reducción inducida por LPS PGE 2 (Barton *et al.*, 2014).

Las dosis de carga (LDS) se usan cuando es deseable (por ejemplo, desde un punto de vista la eficacia clínica) para alcanzar las concentraciones de fármaco en estado estacionario en el cuerpo rápidamente en lugar de esperar para lograr esto después de administraciones repetidas a intervalos regulares. Por lo general, un LDS se considera para fármacos con una vida media de eliminación de 24 h o más cuando se administra una vez o dos veces al día (Tozer y Rowland, 2006)

El firocoxib tiene una vida media de eliminación > 24 h, por lo tanto, este fármaco representa un candidato ideal para regímenes que incluyan dosis de carga. El valor terapéutico de la utilización de un LDS es que puede acortar el tiempo un poco para lograr una respuesta terapéutica (Tozer y Rowland, 2006).

Uno de los estudios realizados para conocer si una solo dosis de carga, 3 veces más a la marcada de pasta oral de firocoxib y seguido por nueve dosis de mantenimiento a la dosis, eran suficientes para alcanzar y mantener cerca las concentraciones de estado estacionario, se utilizaron en este estudio seis yeguas adultas sanas, se les administraron 0,3 mg / kg de firocoxib en el Día 0, y 0,1 mg / kg 24 h más tarde en el día 1, una d en intervalos de 24 h del día 2 al día 9, la ración de administración de la única dosis de carga, permitió el logro de la media de las concentraciones del fármaco en estado estacionario que un régimen de dosis múltiples sin una dosis de carga. Después de la dosis de carga, firocoxib a 0,1 mg / kg 24 h fue capaz de mantener una concentración de fármaco media relativamente constante que produce menos variabilidad en inicio de la acción y la eficacia, no hubo efectos adversos observados en cualquiera de los caballos a través del experimento (Cox y Yarbrough, 2011).

Como se menciona con anterioridad el uso de firocoxib para problemas musculoesqueléticos, en un estudio consultado se generaron datos sobre los efectos de la administración de firocoxib en caballos con osteoartritis, los caballos que se utilizaron presentaban signos de claudicación y dolor en las articulaciones asociado con la osteoartritis, les administraron firocoxib en presentación de pasta oral (0.1 mg / kg, q 24 h) durante 14 días, la pasta oral de firocoxib fue bien tolerada por la mayoría de los caballos del estudio cuando se usó diariamente durante 14 días para atenuar la claudicación en 467 caballos, más de las tres cuartas partes (80%) de los caballos tratados mejoraron la cojera, según lo determinaron las evaluaciones y registros de cuidadores y veterinarios, lo que respalda nuestra hipótesis de que los puntajes de cojera mejorarían desde el grado inicial después del tratamiento con COX-2 AINE específico durante 14 días. La seguridad es una preocupación con el uso de NSAID en caballos, y los resultados encontraron que firocoxib tiene un bajo riesgo de efectos adversos en los caballos cuando se usa según lo prescrito (0.1 mg / kg , PO, q 24 h), se detectaron eventos adversos en solo 4 de 467 (0.9%) caballos que recibieron firocoxib dentro del estudio, de los eventos adversos se consideraron leves y se resolvieron después de la discontinuación de la medicación, la mejoría fue constante, independientemente del sexo, la raza, la edad, el peso corporal, la ubicación y el número de articulaciones afectadas por la cojera y el grado inicial de cojera (Orsini *et al.*, 2012).

Otra factor importante del uso que se tiene con firocoxib es en yeguas gestantes ya que los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) se usan comúnmente para el tratamiento de la placentitis u otros trastornos inflamatorios y para proporcionar analgesia en respuesta a una variedad de condiciones dolorosas, en un estudio que se realizó buscaron determinar los efectos de la gestación en la disposición de firocoxib oral ya que debido a la especificidad de fibroxib para la inhibición de la COX-2 y los con efectos adversos reducidos, este fármaco sería una opción lógica siempre y cuando se justifique la administración de un AINE a yeguas gestantes, se utilizaron siete yeguas pony recibieron pasta de firocoxib oral en una dosis de 0.1 mg / kg durante la última etapa de gestación y nuevamente de 12 a 33 días después del parto. Las concentraciones de firocoxib se midieron en plasma mediante HPLC con detección ultravioleta. Las concentraciones plasmáticas máximas eran significativamente más bajas en gestantes (50,0 21,8 ng / ml) que en yeguas postparto (73,7 25,6 ng / mL). Las concentraciones plasmáticas 24 h después de la administración, el tiempo hasta las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo no

fueron significativamente diferentes entre el embarazo tardío y el período posparto en las yeguas ya que el retraso en el vaciamiento gástrico y el tiempo prolongado de tránsito intestinal durante el final de la gestación tienen el potencial de afectar la disposición oral de algunos medicamentos, todas las yeguas tuvieron partos sin complicaciones y dio a luz a potros sanos con una longitud media de gestación (Giguère *et al.*, 2016).

Ahora bien, también se realizaron investigaciones en potrillos donde se basaron en determinar la farmacocinética y el perfil de seguridad del firocoxib en potrillos neonatales. A siete potros sanos se les administró 0,1 mg / kg de rocoxib por vía oral cada 24 h durante nueve días consecutivos, comenzando a las 36 h de edad, La seguridad se evaluó mediante exámenes físicos, mediciones del peso corporal, gastroscopia, hemograma completo, bioquímica plasmática y análisis de orina, no se encontraron anomalías significativas en análisis de sangre, análisis de orina o gastroscopia, el estudio demostró que el firocoxib se absorbe en potros neonatales sin efectos adversos demostrables después de dosis repetidas de 0.1 mg/kg. Debido a su efectividad clínica en adultos en comparación con otros AINEs, y los efectos secundarios reducidos según se informa en los estudios de toxicidad, el firocoxib promete ser una opción antiinflamatoria efectiva y más segura que los inhibidores no selectivos de la COX1 frecuentemente utilizados. Como no se encontraron efectos secundarios adversos clínicamente aparentes durante el curso de este estudio, los autores sugieren que firocoxib se puede administrar de forma segura por vía oral a potros recién nacidos sanos durante al menos nueve dosis consecutivas a la dosis marcada (0,1 mg/kg/24 h). La seguridad con dosis más altas, dosificación más frecuente o intervalos de dosificación más largos aún no se ha determinado, y se necesita recopilar más información antes de extrapolar los resultados de estos potros sanos a neonatos comprometidos (Hovanessian *et al.*, 2014).

Uno de los factores importantes de los aines es sobre los efectos plaquetarios que tienen, ya que en cierta moderación se utilizan en cirugía y un factor importante es controlar la hemostasia pero sin embargo algunos AINEs no favorecen a este factor, porque en un estudio realizado comprobaron que la flunixin meglumina, la fenilbutazona y el firocoxib no tienen un efecto significativo sobre la función plaquetaria equina durante los primeros 5 días de la administración del fármaco (Burkett *et al.*, 2016).

Por lo siguiente nos sugiere que tan seguro o eficazmente se puede utilizar firocoxib en cirugías, para esto se realizó un estudio donde se evaluó la inhibición *ex vivo* de la ciclooxigenasa (COX) y la inhibición de la COX-1 *in vitro* y *ex vivo* por flunixin de meglumina y firocoxib en caballos, en donde se utilizaron 4 caballos sanos para experimentos *in vitro* y 12 caballos sanos (6 machos y 6 hembras, 5 pura sangre, 5 warmbloods y 2 potros) sometidos a cirugía electiva para experimentos *ex vivo*, se manejaron las siguientes dosis: recibieron flunixin de meglumina (1.1 mg / kg, IV, q 12 h) o firocoxib (0.09 mg / kg, IV, q 24 h), los resultados obtenidos revelaron que a las 2 y 24 horas después de la administración de AINE, la actividad de COX-1 se redujo, en comparación con la actividad basal, para el grupo de flunixin meglumina sola y la actividad relativa de COX-1 fue significativamente mayor para el grupo de firocoxib, en comparación con el grupo de meglumina flunixin, el firocoxib tuvo efectos ahorradores de COX-1 *ex vivo* en pacientes equinos que se sometieron a cirugía electiva, el análisis de los resultados de este estudio sugirió que el firocoxib no inhibió significativamente la actividad de la COX-1 en pacientes clínicos, los hallazgos indicaron que el efecto de firocoxib sobre la actividad de COX-2 fue comparable al de flunixin de meglumina, y ambos parecían prevenir un aumento en la actividad de COX-2 en las 24 horas posteriores a la cirugía (Duz *et al.*, 2015).

En un estudio comparado en pacientes equinos intervenidos quirúrgicamente se observó que el flunixin de meglumina retrasó la recuperación de la mucosa isquémica o yeyuno lesionado, mientras que firocoxib no lo hizo, el flunixin de meglumina y firocoxib fueron eficaces como analgésicos viscerales. El firocoxib resultó ser más ventajoso en caballos en recuperación de las lesiones intestinales por isquemia, el tratamiento con firocoxib permitió la recuperación de la barrera de la mucosa en pacientes sometidos a cirugía abdominal. El firocoxib es eficaz como analgésico somático en los caballos, ya que puede reducir el dolor asociado con osteoartritis, en comparación con los valores preoperatorios, en los caballos tratados con firocoxib, sobre la base de los datos obtenidos en este estudio, la formulación IV de firocoxib parecía ser selectiva para COX-2 en caballos (Cook *et al.*, 2009)

Con el aumento sobre el uso del firocoxib y los resultados demostrados para mejorar el dolor y la inflamación, se realizó un estudio para conocer los efectos o beneficios que se puede tener en casos de oftalmología, ya que se usan los AINEs comúnmente por vía sistémica para el tratamiento de la enfermedad ocular inflamatoria en caballos, se comparó el uso de firocoxib respecto a flunixin de meglumina en un estudio con 15 caballos los cuales a cada grupo se presentaron 5

caballos, se midió en plasma y humor acuoso la capacidad o concentración de cada fármaco a lo cual se encontró que firocoxib penetraron en el humor acuoso a un significativamente en mayor medida que flunixin de meglumina en los días 3 y 5, en este estudio sugirió que el firocoxib administrado por vía oral penetra mejor en el humor acuoso que la flunixina de meglumina administrada por vía oral, el firocoxib debe considerarse para el tratamiento de lesiones oftálmicas inflamatorias que se presente en caballos sin el riesgo de desarrollar efectos adversos asociados con la administración no selectiva de AINEs, aunque sin embargo, es necesario un trabajo adicional para determinar la eficacia relativa de fibroxib y flunixin de meglumina para la reducción de la inflamación intraocular en caballos (Hilton *et al.*, 2011).

Los médicos en equinos deben saber que la FDA limita el uso de firocoxib a formulaciones etiquetadas para caballos, independientemente de las preocupaciones sobre el precio. Además, los médicos se beneficiarán de la comprensión de los matices de la administración de firocoxib, incluida la importancia de la dosificación correcta y las contraindicaciones de combinar los AINEs. Junto con el conocimiento de las ventajas potenciales de selectividad COX-2, estas consideraciones ayudarán a seleccionar los veterinarios y tratar pacientes que podrían beneficiarse de esta nueva clase de AINE (Ziegler *et al.*, 2017).

La principal ventaja de los AINEs selectivos a COX-2 fue la reducción de los efectos gastrointestinales adversos, en comparación con los efectos de los AINEs no selectivos, presumiblemente debido a la preservación de la actividad de la COX-1, los caballos tienen una susceptibilidad similar a los efectos gastrointestinales adversos de los AINEs no selectivos pero no se sabe que estén predispuestos a los tipos de efectos adversos cardiovasculares observados con el uso de AINEs selectivos para COX-2 en humanos, lo que sugiere que el uso de estos fármacos puede ser seguro en esta especie, los beneficios clínicos de firocoxib en caballos aún no se comprenden por completo, y han surgido preocupaciones legales recientes con el uso extra etiqueta de una formulación de firocoxib de pequeñas especies al uso en los caballos (Ziegler *et al.*, 2017).

Esto sugiere que en los últimos años, muchos nuevos AINEs selectivos para COX-2 llamados coxibs con un alto grado de selectividad a COX-2 han ingresado al mercado veterinario, incluidos deracoxib, mavacoxib, robenacoxib y cimicoxib. Sin embargo, solo firocoxib está comercialmente disponible y etiquetado para su uso en caballos en los Estados Unidos y algunos países de Europa (Ziegler *et al.*, 2017).

La introducción de formulaciones de firocoxib marcadas con equinos en el mercado de EE. UU. Ofrece una oportunidad para que los veterinarios de equinos utilicen un

AINE selectivo para COX-2 en el tratamiento de sus pacientes. Sin embargo, los profesionales en equinos deben saber que la FDA limita el uso de firocoxib a formulaciones etiquetadas para su uso en caballos, independientemente de las preocupaciones sobre los precios. Los profesionales se beneficiarán de la comprensión de los matices de la administración de firocoxib, incluida la importancia de la dosificación correcta para lograr concentraciones terapéuticas mientras se preserva la selectividad de COX y las contraindicaciones de combinar los AINE. Junto con el conocimiento de las posibles ventajas de la selectividad de COX-2, estas consideraciones ayudarán a los veterinarios a seleccionar y tratar a los pacientes que podrían beneficiarse con esta nueva clase de AINE (Ziegler *et al.*, 2017).

Contraindicaciones / Precauciones / Advertencias

Firocoxib no debe utilizarse en animales hipersensibles a otros AINEs, el fármaco debe utilizarse con precaución y monitorización mejorada en pacientes con disfunción renal, hepática o cardiovascular preexistente, y aquellos que están deshidratados, hipovolémicos, hipotensores o con terapia con diuréticos concomitante. Debido a que los pacientes geriátricos tienen una función renal reducida y el firocoxib se utiliza a menudo para la osteoartritis en esta población de pacientes, la monitorización continua de los efectos adversos es obligatoria. Debido a que todos los AINEs pueden potencialmente causar toxicidad gastrointestinal, el firocoxib está relativamente contraindicado en perros con afecciones ulcerativas GI activas. Como puede afectar a la función plaquetaria, está relativamente contraindicada en pacientes con trastornos hemorrágicos o trombocitopenia. No se ha establecido la seguridad del firocoxib en caballos de menos de un año de edad (Plumb, 2010).

Efectos adversos

Debido a que el firocoxib es un producto nuevo, su perfil de efectos adversos aún no se ha determinado completamente ya que se sigue investigando y estudiando. La disminución del apetito / anorexia, fueron los efectos adversos más comunes observados con una tasa de incidencia aproximada de 4% y 2%, respectivamente. En los estudios de pre-aprobación realizados en caballos tratados durante 14 días, presentaron diarrea / heces blandas se observaron en aproximadamente el 2%. La excitación rara vez se detectó (<1%). En estudios de seguridad, se observaron

lesiones / úlceras orales en algunos caballos después de administrar dosis de 1 - 5X (Plumb, 2010; Ziegler *et al.*, 2017).

Interacciones con otros fármacos

Los AINEs inhibidores de la ciclooxigenasa pueden estar asociados con la toxicidad renal y gastrointestinal. La sensibilidad a los eventos adversos asociados a fármacos varía con el paciente en particular. Los pacientes con mayor riesgo de toxicidad renal son los que están deshidratados, el tratamiento diurético concomitante, o aquellos con insuficiencia renal existente, cardiovascular y / o disfunción hepática. La administración concomitante de fármacos potencialmente nefrotóxicos debe ser cuidadosamente monitorizada. Los AINEs pueden inhibir las prostaglandinas que mantienen la función homeostática normal. Dichos efectos antiprostaglandinas pueden resultar en enfermedad clínicamente significativa en pacientes con enfermedad subyacente o preexistente que no ha sido previamente diagnosticada. Dado que muchos AINEs poseen el potencial para producir ulceraciones gastrointestinales, el uso concomitante con otros medicamentos antiinflamatorios, como los AINEs o corticosteroides, debe evitarse o estrechamente vigilado (Plumb, 2010).

Las interacciones de fármacos en pacientes veterinarios que reciben firocoxib incluyen:

- Inhibidores de la ECA (*por ejemplo*, enalapril, benazepril): algunos AINEs pueden reducir efectos sobre la presión arterial.
- Aspirina: puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (*por ejemplo*, ulceración, sangrado, diarrea).
- Los corticosteroides (*por ejemplo*, prednisona): puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (*por ejemplo*, ulceración, sangrado, Diarrea).
- Digoxina: los AINEs pueden aumentar los niveles séricos.
- Furosemida: los AINEs pueden reducir los efectos diuréticos.
- Los medicamentos que se administran junto con firocoxib y que se unen altamente a proteínas plasmáticas como la fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes orales, otros agentes antiinflamatorios, salicilatos, sulfonamidas, desplazan la acción de firocoxib a las proteínas, aumentando su acción y su toxicidad.

- Los fármacos nefrotóxicos (*por ejemplo*, furosemida, aminoglucósidos, anfotericina B, etc.): pueden aumentar el riesgo de desarrollo de nefrotoxicidad.

Uso / indicaciones:

Para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis y tendinitis:

a) 0,1 mg / kg de peso corporal / 24 h, (Kvaternick *et al.*, 2007a).

III. JUSTIFICACIÓN

La inflamación y el dolor son padecimientos frecuentes en los equinos, esto genera que en ocasiones no puedan desarrollar sus actividades tanto fisiológicas como zootécnicas, algunos de los procesos que cursan con inflamación y dolor, como el síndrome abdominal agudo, el traumatismo del aparato locomotor, en su presentación aguda o crónica, a menudo son controlados con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos dentro de los que destacan el flunixin de meglumina y la fenilbutazona, sin embargo por los efectos adversos que estos tratamientos desencadenan, su uso se puede ver limitado. Por otra parte el uso prolongado de AINEs ejerce efectos adversos que potencialmente pueden complicar el estado de salud del paciente. En la actualidad se encuentran nuevas opciones de analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos como son los COXIBs que generan menos efectos adversos en pacientes comprometidos, dentro de este grupo de COXIBs, el firocoxib, está dando muchos resultados benéficos para controlar la inflamación y dolor en caballos. En México resulta ser complicado tener acceso a esta molécula en un forma farmacéutica apropiada para la administración en el paciente equino, esto posiblemente debido a la falta de interés del clínico orientado a la atención del equino, una falta de interés que pudiera estar relacionada con la poca información accesible y disponible en términos de lenguaje y calidad para el clínico. Por otra parte derivado de esta falta de información la demanda de este producto ha sido mínima y la industria farmacéutica aun no contempla la comercialización y distribución de en México.

Con esto en mente se pretende generar un documento que recopilé y analice la evidencia científica reciente acerca del uso de firocoxib en los países donde sí se encuentra con presentaciones comerciales para equinos por lo mismo es que dicha información se encuentra en otros idiomas y en bases de datos muy especializadas lo que repercute en que sea un menor número de personas que tengan acceso a dicha información, se tiene en fin de establecer pautas para introducción al país y el desarrollo de un nuevo trabajo de investigación con una forma farmacéutica desarrollada en y para México.

Derivado del uso de firocoxib en caballos podemos observar que tengan beneficios, por una parte el paciente, que al ser atendido con este fármaco se presentarían menos riesgos de desarrollar un efecto adverso relacionado con el tratamiento, además de conseguir excelente calidad antiinflamatoria y analgésica, también se beneficia el clínico, al dar solución de manera más eficiente al problema de su paciente y finalmente el propietario del paciente, el cual puede conseguir una

incorporación pronta del paciente a sus funciones una vez reestablecido su estado de homeostasis, con una disminución en los gastos relacionados con la atención de los efectos adversos producidos por otros tratamientos con AINEs.

IV. OBJETIVOS

Objetivo general:

- Realizar una revisión sistemática del uso de firocoxib en equinos.

Objetivos específicos:

- Conocer el mecanismo de acción de los AINEs.
- Realizar una revisión sistemática del uso de firocoxib en caballos para poder aplicar este conocimiento a la práctica clínica.
- Aumentar la difusión del uso de firocoxib en equinos basado en evidencia científica para su utilización en México.

V. MATERIAL

- Material impreso (libros).
- Artículos científicos
- Computadora de escritorio y laptop
- Memoria USB
- Lapiceros
- Libretas
- Buscadores electrónicos: Google Scholar, Research Gate, PudMed, IVIS.
- Procesador de textos.

VI. MÉTODO

- Se realizó una revisión sistemática, basada en los criterios de la cooperativa chocrane y el diagrama de flujo de prisma, que involucra los términos AINEs, COXIBs, caballos, analgesia.
- El presente trabajo abarco bibliografía del año 1978 hasta información consultada para finalizar la presente revisión en diciembre del 2017.
- La información se analizó y se ordenó en los capítulos:
 - Introducción
 - Revisión de literatura
 - Justificación
 - Objetivos
 - Material
 - Método
 - Discusión
 - Conclusiones
 - Sugerencias
 - Límite de espacio
 - Límite de tiempo
 - Literatura citada

VII. LÍMITE DE ESPACIO

El trabajo de investigación se realizó en las siguientes instalaciones:

- Biblioteca de la Universidad Autónoma del Estado de México ubicada en el Campus El Cerrillo, Piedras Blancas, Toluca, Estado de México. Longitud (dec): -99.679167, Latitud (dec): 19.415833, se encuentra a una altura media de 2632 metros sobre el nivel del mar.
- Salas de computación 1 y 2 de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia-UAEMex y en los cubículos de los asesores del trabajo dentro de la misma Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia UAEM. El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México. Longitud (dec): -99.679167, Latitud (dec): 19.415833, se encuentra a una altura media de 2632 metros sobre el nivel del mar.

VIII. LÍMITE DE TIEMPO

Este trabajo se realizó de octubre de 2016 a febrero de 2018 y contempla información de los años 1978 a 2017.

Mes y Año de elaboración (protocolo)	08/2016	09/2016	10/2016	11/2016	12/2016	01/2017	02/2017	03/2017	08/2017	09/2017	10/2017
Recopilación y organización de información de protocolo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de la información de protocolo	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Redacción de protocolo		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Revisión y correcciones de protocolo								X	X	X	X
Aprobación del protocolo										X	X

Mes y Año de elaboración	10/2017	11/2017	12/2017	01/2018	02/2018	03/2018	04/2018	05/2018	06/2018
Recopilación y organización de la información	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de la información del trabajo final	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Redacción del trabajo final	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Revisión y correcciones de trabajo final	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aprobación del trabajo final					X				X

IX. DISCUSIÓN

Actualmente en los caballos, los antiinflamatorios se administran con frecuencia, en casos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, infecciosas, en lesiones traumáticas o quirúrgicas, los antiinflamatorios utilizados con mayor frecuencia son los no esteroideos o comúnmente conocidos como AINEs, estos son la mayoría de las veces administrados por vía sistémica por sus efectos analgésicos y antiinflamatorios, así como por su capacidad para reducir la fiebre.

Debido a que los AINEs se utilizan con frecuencia gracias a sus beneficios y efectos que se obtienen para mejorar la salud de los pacientes equinos, se incrementa el abuso y el uso indiscriminado de los mismos. Como se sabe los AINEs presentan efectos adversos en ocasiones más graves que el problema principal por el cual se administran, que deterioran la salud del paciente, todo esto va acompañado de dosificaciones excesivas y el uso prolongado de estos fármacos que se aplican, sin embargo también se aumentan los efectos adversos por no tener una consideración o evaluación previa del paciente, dentro de los problemas más graves puede haber presencia de ulceración gastrointestinal (mucosa oral, estomacal, cecal e intestinal), toxicidad renal (necrosis papilar renal), efectos hemostáticos (impiden la adherencia plaquetaria) y en algunos casos por la mala aplicación producen tromboflebitis y miositis (Hinchcliff *et al.*, 2007).

En los últimos años, nuevos AINE selectivos para COX-2 llamados coxibs con un alto grado de selectividad a COX-2 han ingresado al mercado veterinario, incluidos deracoxib, mavacoxib, robenacoxib y cimicoxib, sin embargo, solo firocoxib está comercialmente disponible y etiquetado para su uso en caballos en los Estados Unidos (Ziegler *et al.*, 2017).

La principal ventaja de los AINE selectivos a COX-2 es la reducción de los efectos gastrointestinales adversos, en comparación con los efectos de los AINE no selectivos, presumiblemente debido a la preservación de la actividad de la COX-1, los beneficios clínicos de los AINE COX-2 selectivos aunque es importante saber que firocoxib es tan eficaz como los AINE no selectivos tradicionales en el control de la claudicación, dolor postoperatorio y gastrointestinal en caballos, es importante reconocer que la principal ventaja de tratar a los pacientes con AINEs selectivos la COX-2 es su actividad no inhibición de COX-1, lo que, en teoría, debería reducir la probabilidad de efectos adversos, en particular los efectos gastrointestinales (Ziegler *et al.*, 2017).

Un AINE selectivo para COX-2, es el firocoxib marcado para su uso en caballos está solo disponible en los Estados Unidos y Europa. Los médicos especialistas en equinos deben saber que la FDA limita el uso de firocoxib a formulaciones etiquetadas para caballos, independientemente de las preocupaciones sobre el precio. Además, los médicos se beneficiarán de la comprensión de los matices de la administración de firocoxib, incluida la importancia de la dosificación correcta y las contraindicaciones de los AINEs. Junto con el conocimiento de las ventajas potenciales de selectividad COX-2, estas consideraciones ayudarán a seleccionar los veterinarios y tratar pacientes que podrían beneficiarse de esta nueva clase de AINE (Ziegler *et al.*, 2017).

Por lo tanto, se pueden mencionar el efecto total de firocoxib en caballos no ocurre hasta que se ha transcurrido de 3 a 5 semividas del medicamento (o aproximadamente de 5 a 7 días) una vez que se implemente un régimen de dosificación. Esta demora requiere una dosis de carga (0,3 mg / kg) en caballos si se desea un inicio de efecto rápido (Gossett *et al.*, 2016).

Teniendo en cuenta que una tableta masticable para caninos de 57 mg puede proporcionar la dosis diaria recomendada para un caballo de 570 kg, en algunos casos los veterinarios podrían prescribir el producto canino para su uso en caballos. Sin embargo, este es un uso no aprobado en los Estados Unidos y muchos otros países. Cuando el clínico no observe la eficacia que busca con algún medicamento para reducir la inflamación y el dolor, entonces bajo a su criterio puede considerar el uso de firocoxib con una presentación comercial que se utiliza en perros (Barton *et al.*, 2014).

En el estudio preliminar se demostró que las formulaciones de tableta y pasta marcadas con equinos tienen la misma biodisponibilidad en caballos. Por lo tanto una tableta de 57 mg proporciona una dosis de 0.114 mg / kg (0.052 mg / lb) en un caballo adulto de 500 kg (1.100 lb). Aunque sería más factible administrar un cuarto de una tableta de firocoxib marcada de 227 mg para caninos. Además, resulta difícil dividir con precisión las tabletas de 227 mg en cuartos, porque estas tabletas solo se marcan a la mitad. Por lo tanto, hacerlo puede provocar una sobredosificación o una subdosificación inadvertidas. Otra consideración importante cuando se usa firocoxib en caballos es que la selectividad de COX solo se logra cuando el medicamento se administra en la dosis correcta. Si un medicamento selectivo para COX-2 se sobredosifica, la selectividad disminuye y pueden ocurrir los mismos efectos adversos observados con los AINE no selectivos (Ziegler *et al.*, 2017).

El estudio demostró que cuando se administra por vía oral a caballos sanos durante 7 días, la preparación masticable para canino y la formulación de pasta para equino de firocoxib, tiene concentraciones de firocoxib en plasma de idéntica manera y son igualmente eficaces en la inhibición inducida por LPS, la preparación masticable para canino de firocoxib puede ser una alternativa adecuada a la formulación de pasta en los caballos para situaciones donde las indicaciones del consumo de drogas puede justificarse legalmente, los propietarios de los animales y veterinarios deben utilizar siempre productos específicos para cada especie (Barton *et al.*, 2014).

La administración de firocoxib resultó en analgesia visceral eficaz al tiempo que permite la recuperación de la función de la barrera de la mucosa isquémica lesionada, por lo tanto, un estudio farmacocinético de firocoxib en caballos con cólico sería aconsejable (Cook *et al.*, 2009).

Cuando el firocoxib inicialmente estuvo disponible para su uso en caballos en los Estados Unidos, la Federación Ecuéstre de los Estados Unidos permitió la administración de firocoxib en combinación con otros AINEs. Sin embargo, esto ha cambiado desde entonces y no se debe administrar firocoxib con ningún otro AINE. Dada nuestra comprensión actual de la selectividad de COX, parece probable que la administración concomitante de firocoxib con un AINE no selectivo elimine los beneficios previstos de COX-2-AINE selectivos y, por lo tanto, no es aconsejable (Ziegler *et al.*, 2017).

Además, la administración de combinaciones de los AINEs aumenta la probabilidad de complicaciones. Un estudio prospectivo, que involucra la administración de firocoxib (0.1 mg / kg PO, q 24 h) y fenilbutazona (2.2 mg / kg, PO, q 24 h) para los caballos durante 10 días mostraron aumentos significativos en la concentración de creatinina sérica, lo que sugiere la posibilidad de efectos renales adversos en estos animales (Kivett, Taintor, y Wright, 2014).

Cabe mencionar que existen numerosos estudios donde el firocoxib presenta mayor seguridad para su uso, así la eficacia analgésica y antiinflamatoria tanto en pacientes adultos como en neonatos, permite proponer un campo más amplio para considerar su utilización. Sin embargo las presentaciones comerciales que se tienen pueden limitar el uso de este fármaco, se puede decir que cuando existan más presentaciones farmacéuticas ya sean inyectables, granulados incluso la presentación más comercial que es la pasta oral estén en el país, se podría mejorar en la clínica equina trayendo con esto beneficios, tanto para los caballos, como para

los clínicos, los propietarios y los laboratorios, ya que abriría un mercado donde se desarrolle el fármaco con las diferentes presentaciones para impulsar un uso en la clínica equina.

X. CONCLUSIONES

- El firocoxib es un fármaco altamente eficaz y efectivo para tratamientos a problemas que impliquen inflamación y dolor, dando la oportunidad de ser una opción para el uso en la clínica equina.
- Como se demostró anteriormente el firocoxib, es un fármaco novedoso que se aplica en la clínica equina, se pretende difundir más su uso dando tratamiento a diversos problemas como son de tipo musculoesqueléticos, gastrointestinal y oftalmológico.
- El usar un fármaco de la clase COXIB como es firocoxib, presenta muchas ventajas tanto clínicas como fisiológicas para el paciente, al mantener la actividad de la Cox-1 se evitan problemas graves como son la predisposición a úlceras gástricas y la nefrotoxicidad dando un mejor margen de uso incluso en tratamientos prolongados.
- La presentación farmacéutica idónea para la especie equina es un factor importante, ya que con ello se puede realizar una medicación controlada e incluso para poder obtener los beneficios clínicos por el cual se pretende su administración.
- En general los COXIB que incluyen a firocoxib, son fármacos altamente seguros en pacientes, por lo cual sus efectos adversos son menores, se pueden utilizar en diferentes situaciones en donde un paciente puede estar comprometido pero aun así conociendo los riesgos que pueden ocurrir.
- Con este trabajo no se pretende sustituir en su totalidad el uso de los AINEs convencionales ya que son eficaces y útiles en la práctica equina, como se conoce esta nueva opción de COXIB como es firocoxib, se debe difundir más su uso para poder ampliar un margen del uso de los analgésicos y antiinflamatorios.

XI. SUGERENCIAS

- La dosis recomendada de firocoxib en caballos es de 0.1 mg/ kg/ 24hrs hasta 14 días, se sugiere el uso de una dosis de carga de 0.3 mg/kg en su primer administración, para que posteriormente después de 3 a 5 semividas poder observar los efectos clínicamente.
- Como se trata de un fármaco nuevo en la clínica equina aun faltaría por realizar más investigación y trabajos de experimentación no solo en los países donde ya se comercializa, si no también hay que empezar a realizar trabajos en México.
- Poder realizar y comercializar una presentación farmacéutica para uso en caballos en el país.
- Con el uso y la divulgación del firocoxib, se puede mejorar dando desarrollo y la competitividad en la clínica equina.
- Que los clínicos especialistas comiencen a darle un mayor uso, para poder expandir información, experiencias, casos clínicos en donde firocoxib resulte benéfico en comparación con otros analgésicos y antiinflamatorios.

XII. LITERATURA CITADA

- Adams, H. R. (2003). *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Acribia.
- Atherton, C., Jones, J., McKaig, B., Bebb, J., Cunliffe, R., Burdsall, J., Rordorf, C. (2004). Pharmacology and gastrointestinal safety of lumiracoxib, a novel cyclooxygenase-2 selective inhibitor: an integrated study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(2), 113–120.
- Barton, M. H., Paske, E., Norton, N., King, D., Giguère, S., & Budsberg, S. (2014). Efficacy of cyclo-oxygenase inhibition by two commercially available firocoxib products in horses. *Equine Veterinary Journal*, 46(1), 72–75.
- Boutaud, O., Aronoff, D. M., Richardson, J. H., Marnett, L. J., & Oates, J. A. (2002). Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H₂ synthases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(10), 7130–7135.
- Boynton, C. S., Dick, C. F., & Mayor, G. H. (1988). NSAIDs: an overview. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 28(6), 512–517.
- Brunton, L., Lazo, J., & Parker, K. G. (2005). *Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th. New York: Mc Graw-Hill.
- Burkett, B. N., Thomason, J. M., Hurdle, H. M., Wills, R. W., & Fontenot, R. L. (2016). Effects of Firocoxib, Flunixin Meglumine, and Phenylbutazone on Platelet Function and Thromboxane Synthesis in Healthy Horses. *Veterinary Surgery*, 45(8), 1087–1094.
- Chandrasekharan, N. V, Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21), 13926–13931.
- Cheville, N. F. (2006). *Introduction to Veterinary Pathology*. Wiley. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=e1LHQgAACAAJ>
- Cipollone, F., Toniato, E., Martinotti, S., Fazia, M., Iezzi, A., Cuccurullo, C., ... Aversa, M. (2004). A polymorphism in the cyclooxygenase 2 gene as an inherited protective factor against myocardial infarction and stroke. *Jama*, 291(18), 2221–2228.
- Cole, C., Bentz, B., & Maxwell, L. (2014). *Equine Pharmacology*. Wiley. Retrieved from https://books.google.com.mx/books?id=_7jIBQAAQBAJ
- Cook, V. L., Meyer, C. T., Campbell, N. B., & Blikslager, A. T. (2009). Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *American Journal of Veterinary Research*, 70(8), 992–1000.

- Cox, S., & Yarbrough, J. (2011). Determination of firocoxib in equine plasma using high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B*, 879(2), 205–208.
- de Brum-Fernandes, A. J. (1997). New perspectives for nonsteroidal antiinflammatory therapy. *Journal of Rheumatology*, 24(2), 246–248.
- Doucet, M. Y., Bertone, A. L., Hendrickson, D., Hughes, F., MacAllister, C., McClure, S., ... Vrins, A. A. (2008). Comparison of efficacy and safety of paste formulations of firocoxib and phenylbutazone in horses with naturally occurring osteoarthritis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 232(1), 91–97.
- Duz, M., Parkin, T. D., Cullander, R. M., & Marshall, J. F. (2015). Effect of flunixin meglumine and firocoxib on ex vivo cyclooxygenase activity in horses undergoing elective surgery. *American Journal of Veterinary Research*, 76(3), 208–215.
- Eckert, R. (1992). *Fisiología Animal Comparada y adaptaciones* (3rd ed.). España: McGraw-Hill, Interamericana de España.
- Engelhardt, W. V., Breves, G., & Formosa, S. (2002). *Fisiología veterinaria*. Acribia.
- Ferreira, S. H. (1982). PROSTAGLANDINS-PERIPHERAL AND CENTRAL ANALGESIA. *Advances in Pain Research and Therapy*, 5, 627–643.
- García, Z.C. (2014). Artritis Reumatoide: acercamiento farmacológico. <https://dereflection.wordpress.com/2014/11/14/artritis-reumatoide-acercamiento-farmacologico/>. Imagen PNG, (23 de enero de 2017).
- Giguère, S., Macpherson, M. L., Benson, S. M., Cox, S., McNaughten, J. W., & Pozor, M. A. (2016). Disposition of firocoxib in late pregnant and early postpartum mares. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(2), 196–198.
- Gossett, H. D., Taintor, J. S., Sofge, J., Cruz-Espindola, C., & Boothe, D. M. (2016). Clinical Application of Firocoxib Canine Chews in Equine Practice. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 14(2).
- Hall, J. E. (2011). *Guyton & Hall: tratado de fisiología médica*. Elsevier.
- Hilton, H. G., Magdesian, K. G., Groth, A. D., Knych, H., Stanley, S. D., & Hollingsworth, S. R. (2011). Distribution of flunixin meglumine and firocoxib into aqueous humor of horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25(5), 1127–1133.
- Hinchcliff, K. W. K., Geor, A. J., Hinchcliff, R. J. K. W., Kaneps, A. J., & Geor, R. J. (2007). *Medicina y cirugía en los equinos de deporte: Ciencias básicas y clínicas de los equinos de deporte*.
- Holland, B., Fogle, C., Blikslager, A. T., Curling, A., Barlow, B. M., Schirmer, J., & Davis, J. L. (2015). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three formulations of firocoxib in healthy horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(3), 249–256.

- Hovanessian, N., Davis, J. L., McKenzie, H. C., Hodgson, J. L., Hodgson, D. R., & Crisman, M. V. (2014). Pharmacokinetics and safety of firocoxib after oral administration of repeated consecutive doses to neonatal foals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(3), 243–251.
- Kindahl, H. (1980). Prostaglandin biosynthesis and metabolism. *Journal of the American veterinary medical association*, 176(10 Spec No), 1173
- Kivett, L., Taintor, J., & Wright, J. (2014). Evaluation of the safety of a combination of oral administration of phenylbutazone and firocoxib in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(4), 413–416.
- Knych, H. K., Stanley, S. D., Arthur, R. M., & Mitchell, M. M. (2014). Detection and pharmacokinetics of three formulations of firocoxib following multiple administrations to horses. *Equine Veterinary Journal*, 46(6), 734–738.
- Knych, H. K. (2017). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Horses. *Veterinary Clinics: Equine Practice*, 33(1), 1-15.
- Koene, M., Goupil, X., Kampmann, C., Hanson, P. D., Denton, D., & Pollmeier, M. G. (2010). Field trial validation of the efficacy and acceptability of firocoxib, a highly selective Cox-2 inhibitor, in a group of 96 lame horses. *Journal of Equine Veterinary Science*, 30(5), 237–243.
- Kvaternick, V., Malinski, T., Wortmann, J., & Fischer, J. (2007a). Quantitative HPLC-UV method for the determination of firocoxib from horse and dog plasma. *Journal of Chromatography B*, 854(1), 313–319.
- Kvaternick, V., Pollmeier, M., Fischer, J., & Hanson, P. D. (2007b). Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 30(3), 208–217.
- Letendre, L. T., Tessman, R. K., McClure, S. R., Kvaternick, V. J., Fischer, J. B., & Hanson, P. D. (2008). Pharmacokinetics of firocoxib after administration of multiple consecutive daily doses to horses. *American Journal of Veterinary Research*, 69(11), 1399–1405.
- Masferrer, J. L., & Kulkarni, P. S. (1997). Cyclooxygenase-2 inhibitors: a new approach to the therapy of ocular inflammation. *Survey of Ophthalmology*, 41, S35–S40.
- McGiff, J. C. (1978). Prostaglandins in circulatory disorders. *Triangle; the Sandoz Journal of Medical Science*, 18(4), 101–107.
- Moncada, S., & Vane, J. R. (1978). Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A₂, and prostacyclin. *Pharmacological Reviews*, 30(3), 293–331.
- Moon, T. C., Murakami, M., Kudo, I., Son, K. H., Kim, H. P., Kang, S. S., & Chang, H. W. (1999). A new class of COX-2 inhibitor, rutaecarpine from *Evodia rutaecarpa*. *Inflammation Research*, 48(12), 621-625.

- Morton, D., & Soulsby, E. J. L. (2001). *Pain: its nature and management in man and animals*. Royal Society of Medicine Press.
- Orsini, J. A., Ryan, W. G., Carithers, D. S., & Boston, R. C. (2012). Evaluation of oral administration of firocoxib for the management of musculoskeletal pain and lameness associated with osteoarthritis in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 73(5), 664–671.
- Pabello, J. Á. G. (2010). *Inmunología veterinaria: . Editorial El Manual Moderno*. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=mEnHCQAAQBAJ>
- Plumb, D. C. D. C. (2010). *Manual de farmacología veterinaria/Plumb's veterinary drug handbook*.
- Qi, Z., Hao, C.-M., Langenbach, R. I., Breyer, R. M., Redha, R., Morrow, J. D., & Breyer, M. D. (2002). Opposite effects of cyclooxygenase-1 and-2 activity on the pressor response to angiotensin II. *The Journal of Clinical Investigation*, 110(1), 61–69.
- Riviere, J. E., & Papich, M. G. (2013). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Wiley.
- Sarkar, S., Hobson, A. R., Hughes, A., Growcott, J., Woolf, C. J., Thompson, D. G., & Aziz, Q. (2003). The prostaglandin E2 receptor-1 (EP-1) mediates acid-induced visceral pain hypersensitivity in humans. *Gastroenterology*, 124(1), 18–25.
- Schnitzer, T. J., & Hochberg, M. C. (2002). COX-2-selective inhibitors in the treatment of arthritis. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 69(SUPPL. 1).
- Simmons, D. L., Botting, R. M., & Hla, T. (2004). Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 387–437.
- Skelly, M. M., & Hawkey, C. J. (2002). Potential alternatives to COX 2 inhibitors: New molecules may overtake the COX 2 inhibitors debate. *BMJ: British Medical Journal*, 324(7349), 1289.
- Smith, B. P. (2010). *Medicina Interna de grandes animales*. Elsevier Health Sciences Spain.
- Smith, W. L., & Langenbach, R. (2001). Why there are two cyclooxygenase isozymes. *The Journal of Clinical Investigation*, 107(12), 1491–1495.
- Swenson, M. J., & Reece, W. O. (2008). *Fisiología de los animales domesticos de Dukes*.
- Tizard, I. R. (2009). *Immunologia Veterinaria*. Elsevier Science Health Science Division. Retrieved from <https://books.google.com.mx/books?id=9ksTjFYwKtKc>
- Tozer, T. N., & Rowland, M. (2006). *Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Warner, T. D., & Mitchell, J. A. (2003). Nonsteroidal antiinflammatory drugs inhibiting

prostanoid efflux: As easy as ABC? *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(16), 9108–9110.

Ziegler, A., Fogle, C., & Blikslager, A. (2017). Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 250(11), 1271–1274.