



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

**USO, EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN AINE COX-2 SELECTIVO  
(FIROCOXIB) EN CABALLOS CON CUADRO CLÍNICO DE  
OSTEOARTRITIS**

**ARTÍCULO ESPECIALIZADO PARA PUBLICAR EN REVISTA  
INDIZADA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

**P R E S E N T A**

**P.M.V.Z. ANA MARÍA RANGEL NAVA**

**Asesores:**

**DR. EN C. PEDRO SÁNCHEZ APARICIO  
M.V.Z. CERT. JOSÉ MANUEL RAMÍREZ URIBE  
DR. ABDELFAH ZEIDAN MOHAMED SALEM**



**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, JULIO 2019**

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>REVISIÓN DE LITERATURA</b> .....	<b>4</b>
3.1	ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LAS ARTICULACIONES .....	4
3.1.1	<i>Cartílago articular</i> .....	4
3.1.2	<i>Histología del cartílago articular</i> .....	5
3.1.3	<i>Componentes del cartílago articular</i> .....	6
3.1.4	<i>Cápsula sinovial</i> .....	8
3.1.5	<i>Líquido Sinovial</i> .....	9
3.1.6	<i>Hueso subcondral (HS)</i> .....	10
3.1.7	<i>Tendones y ligamentos</i> .....	11
3.2	OSTEOARTRITIS EQUINA .....	12
3.2.1	<i>Fisiopatología de la osteoartritis</i> .....	12
3.2.2	<i>Signos Clínicos</i> .....	16
3.2.3	<i>Diagnóstico</i> .....	16
3.2.4	<i>Dolor provocado por la Osteoartritis</i> .....	17
3.3	MANEJO DEL DOLOR PROVOCADO POR OSTEOARTRITIS .....	20
3.3.1	<i>Generalidades</i> .....	20
3.3.2	<i>Tratamientos para la osteoartritis equina</i> .....	21
3.3.3	<i>Antiinflamatorios no esteroideos</i> .....	21
3.3.4	<i>Fenilbutazona</i> .....	23
3.3.5	<i>Flunixin de Meglumina</i> .....	23
3.4	FIROCOXIB .....	24
3.4.1	<i>Uso de firocoxib</i> .....	24
3.4.2	<i>Eficacia de firocoxib</i> .....	24
3.4.3	<i>Seguridad del uso de firocoxib</i> .....	25
<b>4</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>26</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>27</b>
5.1	OBJETIVO GENERAL .....	27
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	27
<b>6</b>	<b>MATERIAL</b> .....	<b>28</b>
<b>7</b>	<b>MÉTODO</b> .....	<b>29</b>
<b>8</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>30</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>49</b>
<b>10</b>	<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>54</b>
<b>11</b>	<b>LITERATURA CITADA</b> .....	<b>55</b>

## ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Título del cuadro	Página
Cuadro 1.	Factores que contribuyen a la degradación del cartílago articular	14
Cuadro 2.	Escala del grado de claudicación propuesta por la American Association of Equine Practitioners.	16
Cuadro 3.	Clasificaciones de Dolor	17

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Título de la figura	Página
Figura 1.	Articulación sinovial y sus componentes	4
Figura 2.	Composición histológica del cartílago articular normal	6
Figura 3.	Representación esquemática de una molécula de agregado agregano	8
Figura 4.	Producción de citoquinas pro-inflamatorias, metaloproteinasas, células dendríticas y fibroblastos por fisura en el cartílago articular	15
Figura 5.	Ruta de la percepción del dolor en corteza cerebral después de una lesión	19
Figura 6.	Representación esquemática de la secreción anti-drómica de péptidos relacionados con la OA, denominada inflamación neurogénica	20
Figura 7.	Vía de biosíntesis de los prostanoides. PLA <sub>2</sub> : Fosfolipasa A <sub>2</sub> , TxA <sub>2</sub> : Tromboxano A <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub> : Prostaglandina D <sub>2</sub> , PGE <sub>2</sub> : Prostaglandina E <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> : Prostaciclina, PGF <sub>2α</sub> : Prostaglandina F <sub>2α</sub>	22

## 1 RESUMEN

El estudio permitió identificar los diferentes usos de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en equinos, así como la realización de un artículo científico de revisión de carácter sistémico que compiló la información más relevante y útil sobre el uso de AINE, en especial de un AINE COX-2 selectivo (firocoxib) en el control de dolor crónico en pacientes equinos, también permitió identificar los diferentes AINE utilizados en esta especie y su regulación legal en EUA y la Unión Europea. El trabajo se realizó mediante una búsqueda en PubMed (Centro Nacional de Información sobre Biotecnología, Biblioteca Nacional de Estados Unidos, Bethesda, MD) y SCOPUS (Elsevier Inteligencia Investigación). Los documentos compilados incluyeron estudios de tipo transversal y longitudinal, además de revisiones y estudios experimentales que involucraron el uso, eficacia ó seguridad del firocoxib sólo o comparado con otros AINE en caballos sanos, con claudicaciones ó con osteoartritis (OA) crónica, farmacocinética y farmacodinámica del firocoxib, y fisiopatología de dolor provocado por OA. Los AINE han sido usados en diversas especies animales domésticas, en equinos se ha demostrado una gran efectividad en diferentes patologías como analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos, antitrombóticos y antiendotóxicos, al estar estrechamente relacionados con la inhibición de síntesis de prostaglandinas. Debido a la diversidad de su aplicación, se han reportado efectos adversos relacionados a la administración de estos fármacos, lo que ha llevado a el desarrollo de antiinflamatorios selectivos que disminuyan el riesgo de los efectos adversos característicos de los antiinflamatorios no selectivos. Una de las enfermedades del sistema músculo-esquelético más comunes en equinos es OA, una enfermedad con cambios degenerativos crónicos en las articulaciones sinoviales que conducen a el paciente a padecer dolor crónico, surgiendo la necesidad de manejar el dolor sin poner en riesgo la salud del paciente. El uso de AINE específicos a COX-2 en la práctica veterinaria es conveniente, debido a su fácil administración, seguridad y costo-beneficio, aunque debido a estás razones se han utilizado en exceso, es por esto que existe regulación de estos medicamentos, la cual juega un papel importante para el control y administración en equinos de alto rendimiento, restringiendo la administración de medicamentos no etiquetados para administración en equinos para así evitar dosis y usos inapropiados, fomentando una dosificación óptima para lograr concentraciones terapéuticas, preservando la selectividad de COX-2, dando prioridad a la calidad de vida de nuestros pacientes.

## 2 INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa que causa anomalías mecánicas que implican la pérdida progresiva de la función articular, se caracteriza por degeneración progresiva del cartílago articular hasta el hueso subcondral, resultando en formación de osteofitos, remodelación del hueso y alteraciones de tejidos peri-articulares que incluyen el líquido sinovial, cápsula articular, hueso subcondral, tendones, ligamentos y músculos (Johnstone *et al.*, 2008).

Estudios epidemiológicos referentes a claudicaciones evidencian que en un universo de 7,3 millones de caballos en EE. UU. hay una prevalencia de entre 8,5% y 13,7% y representan la principal causa de pérdida económica de alrededor de mil millones de dólares al año. Un estudio realizado por Sommer (2012) reportó que cerca de 60% de las claudicaciones se deben a OA.

El padecimiento crónico deteriora el estado físico del individuo que la padece (Johnstone, 1997), su calidad de vida y función deportiva. Cuando el cartílago articular se degenera, reduce su propiedad amortiguadora; existen micro-fracturas a nivel del hueso subcondral que tratan de ser reparadas por el propio organismo, ocasionando un aumento en el grosor del hueso subcondral (esclerosis subcondral), lo cual exacerba la pérdida de la capacidad amortiguadora (Burr y Schaffler, 1997). Esta pérdida, junto con la sinovitis provocada inicialmente genera la percepción de dolor. El dolor puede presentarse sin movimiento de la articulación afectada o con cualquier tipo de estímulo (Driessen, 2007; Schaible *et al.*, 2009). En la mayoría de los casos existe daño en el tejido de las estructuras articulares y es probable que haya daño en las fibras nerviosas ubicadas en esa zona, generando la transmisión de descargas continuas que son percibidas como dolor, denominadas dolor de tipo neuropático (Ivanivicius *et al.*, 2007). Debido a que el cartílago articular no se regenera, la percepción del dolor en el hueso subcondral siempre estará presente. Los tratamientos no quirúrgicos para la OA pueden distinguirse en dos grupos, medicamentos que modifican la enfermedad (MME) y medicamentos que modifican los signos (MMS). Los MME son medicamentos que van dirigidos a prevenir, retrasar, estabilizar o frenar el progreso de cambios morfológicos asociados a OA y los MMS están dirigidas a reducir o controlar los signos de dolor asociados a OA sin modificar la enfermedad (Goldberg y Buckwalter, 2005). Los principales MMS para OA son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), un ejemplo es la fenilbutazona que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor músculo esquelético y el flunixin de meglumina que es útil para el control de dolor crónico y afinidad en tejidos blandos. Estos AINE han sido prescritos por muchas décadas como tratamiento de primera elección para aliviar el dolor en pacientes equinos con OA (Crisman, 2013). Estudios previos, han reportado la eficacia de los tratamientos con dichos fármacos mediante evaluaciones objetivas de grado de dolor estrechamente relacionadas con la farmacocinética y farmacodinámica de estos antiinflamatorios (Semrad *et al.*, 1993, Keegan *et al.*, 2008). No obstante, las administraciones

de estos fármacos en enfermedades crónicas han sido asociados a efectos adversos como son úlcera gástrica, enfermedad renal, toxicosis, colitis dorsal derecha e incluso la muerte (Crisman, 2013), las cuales limitan su administración prolongada. El firocoxib es un inhibidor selectivo de COX-2 que interfiere poco con las COX-1, lo cual reduce la incidencia de efectos adversos comúnmente observados con los antiinflamatorios no selectivos. Con base en lo anterior, el objetivo de este trabajo consiste en realizar un artículo de carácter científico, el cual permita caracterizar de forma certera la eficacia, el margen de seguridad y regulación de un AINE COX-2 selectivo (firocoxib) sobre el control de dolor crónico de caballos.

### 3 REVISIÓN DE LITERATURA

#### 3.1 Anatomía y fisiología de las articulaciones

Una articulación es la unión de dos o más huesos, la cual permite cierto grado de movimiento incluso tiene la función de inhibirlo. Existen diversas formas de clasificar las articulaciones, en este sentido, el sistema oficial vigente reconoce tres clasificaciones que se rigen por las estructuras que forman la articulación, destacando las articulaciones fibrosas que están unidas por tejidos conectivos densos, las cartilaginosas unidas por cartílago y las sinoviales en las que existe una cápsula de líquido sinovial entre los huesos (Dyce *et al.*, 2010).

Las articulaciones sinoviales son de importancia clínica, pues éstas actúan como amortiguadores que absorben los cambios de presión en el cuerpo durante el movimiento y presentan gran libertad de movimiento (diartrosis), algunos ejemplos de éstas en el caballo son las interfalángicas proximales y distales, metacarpo falángicas y carpianas. La amortiguación en las articulaciones sinoviales es proporcionada por una combinación de estructuras (Figura 1) como son el cartílago articular que es de tipo hialino, aunque en algunas áreas hay fibrocartílago o tejido fibroso denso, el hueso subcondral, líquido sinovial y tejidos blandos, tales como, la cápsula articular y ligamentos (McIlwraith, 2015).

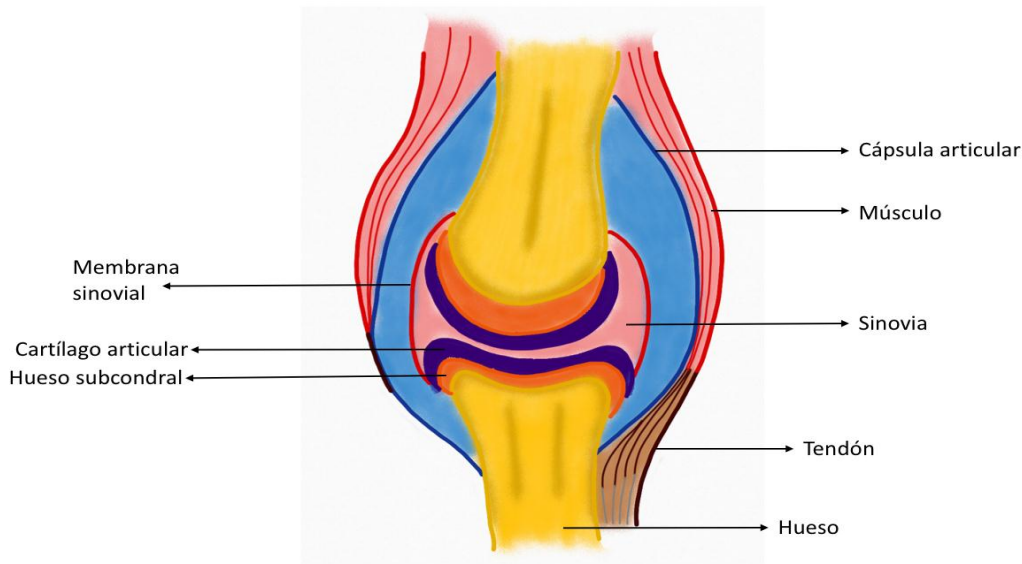


Figura 1. Articulación sinovial y sus componentes (Elaboración propia).

##### 3.1.1 Cartílago articular

Es necesario para soportar presiones y absorber fuerzas de impacto, estas funciones dependen de la composición de la matriz extracelular (ME). El agua es el principal componente que representa del 70 al 80% (Murray *et al.*, 2001), seguido de componentes orgánicos como son el colágeno de tipo II y proteoglicanos (PG) que se encuentran en un

35% de la ME (Martel-Pelletier *et al.*, 2008). La combinación de la orientación de las fibras de colágeno y PG por medio de la atracción de agua distribuyen eficazmente las fuerzas ejercidas sobre el hueso subcondral subyacente, proporcionando al cartílago resistencia a las fuerzas de compresión y una superficie lisa, carente de fricciones que permite la movilidad articular.

La porción celular del cartílago es menos del 2% de la ME (Martel-Pelletier *et al.*, 2008), es representado por los condrocitos, los cuales son responsables de sintetizar y degradar los componentes de la ME, el equilibrio de estos componentes del cartílago se altera en procesos de enfermedad articular. El metabolismo de los condrocitos y por consiguiente la composición de la ME está influenciado por la carga mecánica, topografía y uso de la articulación (Murray *et al.*, 2001).

El cartílago articular hialino sano se caracteriza por ser suave, resistente y por permitir el movimiento sin fricción de la articulación, es un tejido conjuntivo duro avascular, aneural y alinfático, cuyos requerimientos de oxígeno y nutrientes se cumplen por difusión a partir de tres fuentes: líquido sinovial, vasos sanguíneos de los tejidos en la periferia del cartílago y vasos sanguíneos en la médula subyacente. La difusión es asistida por la porosidad de la matriz del cartílago, que absorbe y libera líquidos a medida que el cartílago se comprime durante el movimiento (Dyce *et al.*, 2010).

### 3.1.2 *Histología del cartílago articular*

Histológicamente está dividido en cuatro zonas, en cada una de estas varía el arreglo de los condrocitos, la zona superficial llamada zona tangencial que se encuentra más lejos del hueso subcondral es una capa celular que se caracteriza por presentar células aplanadas, alargadas y paralelas a la superficie articular. La zona transicional es más profunda que la primera, las células son redondeadas y el arreglo de los condrocitos es al azar. Debajo de la zona transicional se encuentra la zona radial, cuyas células están arregladas de forma perpendicular a la línea de marea, la cual es una línea irregular de intersección de la zona calcificada y no calcificada del cartílago que se tiñe de azul con hematoxilina y eosina. Debajo de la línea de marea se encuentra la zona calcificada, cuyas células están arregladas en columna y en una matriz. Esta zona proporciona una transición entre el cartílago hialino y el hueso subcondral, dentro de esta zona la ME del cartílago se mineraliza y el colágeno de tipo II se sustituye por colágeno tipo X (Athanasίου *et al.*, 2009; Izadifar *et al.*, 2012), esta zona es nutrida por la placa del hueso subcondral. Existen diferentes teorías que justifican la presencia de la zona calcificada del cartílago hialino, pues es una zona en la que se ha encontrado una gran cantidad de lagunas vacías que indican muerte celular, estas teorías sugieren que por el número tan reducido de condrocitos vivos que se encuentran no perjudica al cartílago articular en condiciones normales, pero podría ser perjudicial en las etapas más avanzadas de OA, pues si esta zona se encuentra en una mayor proporción del cartílago residual normal es debido a que las células apoptóticas no se eliminaron eficazmente del cartílago y los



productos que quedan tras la muerte celular como pirofosfato y calcio precipitado contribuyen a una mayor degeneración del cartílago (Sandell y Aigner, 2001).

En la figura 2 se identifican las cuatro zonas o capas distintas del cartílago articular: zona superficial, zona media, zona profunda y zona calcificada. Gillogly *et al.*, (1998) citado por Izadifar *et al.* (2012), señalaron que la densidad celular disminuye desde la zona superficial hasta la zona profunda, y la morfología de los condrocitos va desde una forma discoidal aplanada en la zona superficial a una forma más esférica en la zona media, y una forma ligeramente alargada en la zona profunda. Para el profesional veterinario, resulta importante conocer la composición del cartílago articular para así comprender la fisiopatología de la OA y cómo va dirigido el plan terapéutico, así como las limitantes que impiden el éxito de los tratamientos.

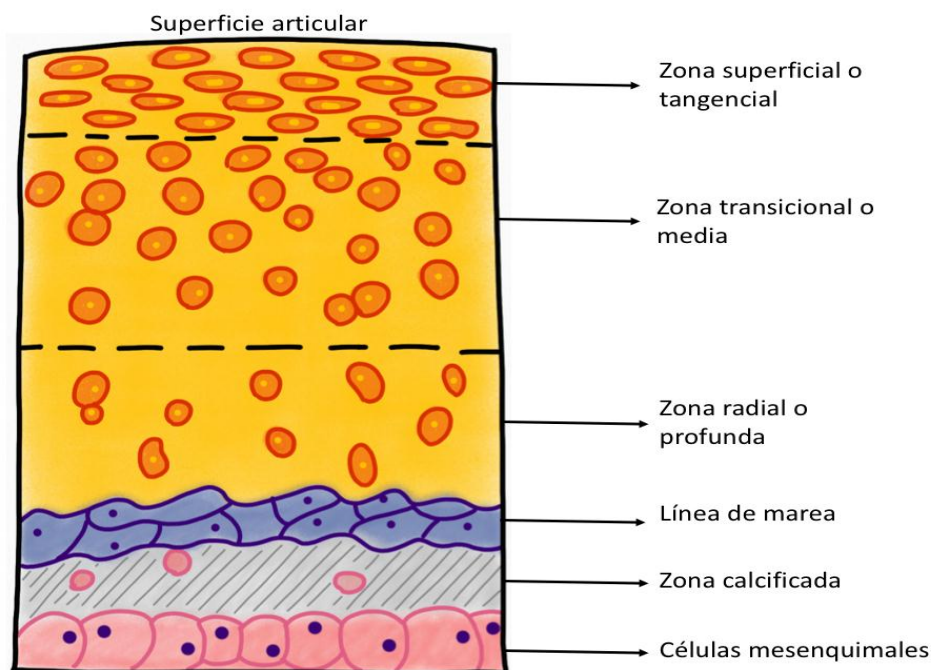


Figura 2. Composición histológica del cartílago articular normal (Elaboración propia).

### 3.1.3 Componentes del cartílago articular

#### a) Condrocitos

Son el único tipo de células presentes en el cartílago y son encargadas de regular la homeostasis del cartílago. Son altamente sensibles y responden a estímulos mecánicos y bioquímicos. El daño al cartílago articular conduce a una pérdida de condrocitos diferenciados que no se dividen y, por lo tanto, no compensan estos defectos (Burrage *et al.*, 2006; Schulze-Tanzil, 2009). La función de los condrocitos consiste en degradar y reparar a la ME mediante procesos bioquímicos, su viabilidad depende del líquido sinovial ya que la principal función de

este es transportar nutrientes y lubricar la articulación. El aporte nutricional del cartílago articular ocurre por difusión a partir del líquido sinovial, vasos sanguíneos de los tejidos en la periferia del cartílago y vasos sanguíneos en la médula subyacente (Grujic y Nade, 2009).

#### b) *Proteoglicanos (PG)*

Los PG son encontrados principalmente en la zona transicional y radial, son producidos en el aparato de Golgi de los condrocitos y se conforman por una proteína central uniéndose a cadenas laterales de glucosaminoglicanos o glicosaminoglicanos (GAG). En una articulación normal, la mayoría de los PG se enlazan a una proteína central llamada hialuronano o ácido hialurónico. El hialuronano es un GAG que forma una columna vertebral de una gran molécula llamada agregano. Existen 4 principales GAG: condroitín 4 sulfato, condroitín 6 sulfato, queratán sulfato y dermatán sulfato. Las dos formas de condroitín sulfato son más largas que las otras. Los tipos de GAG no están dispuestos de manera aleatoria a la proteína central y de forma consistente encuentran un dominio en particular a ciertas distancias de la proteína central. Los PG en el cartílago de articulaciones con OA presentan alteraciones en su arreglo de GAG, específicamente la cantidad de condroitín sulfato incrementa en comparación al queratán sulfato. En el cartílago normal es posible extraer una pequeña cantidad de PG con varios solventes, los cuales indican que los PG están unidos firmemente al colágeno. Esta situación contrasta con la identificada en articulaciones enfermas, en las cuales los PG están siendo afectados y están débilmente unidos (Johnstone, 1997; Lorenz y Richter, 2006).

Los GAG tienen una carga negativa similar entre ellos, asociada con un grupo sulfato en sus terminaciones libres, lo cual resulta en una molécula fuertemente hidrofílica. Esta carga negativa sirve para mantener su separación espacial y contribuye al gradiente osmótico. El gradiente osmótico atrae agua dentro de la matriz del líquido sinovial. La cantidad de agua absorbida es limitada en parte por los límites elásticos impuestos por las fibras de colágeno. El agua y la carga negativa ayudan a mantener la estructura espacial del cartílago bajo fuerzas compresivas. Cuando una fuerza compresiva es aplicada al cartílago, el agua resiste la fuerza. Si la fuerza se mantiene, el agua es gradualmente expulsada de la matriz, lo cual resulta en un patrón de deformación visco-elástico por el que durante prolongadas cargas el agua del cartílago es expulsada. El agua expelida desde el cartílago también contribuye a la lubricación articular. Cuando la carga es liberada, el agua regresa lentamente al cartílago, ayuda a la difusión de nutrientes y la eliminación de desechos (Johnstone, 1997; Martel-Pelletier *et al.*, 2008).

### c) Colágeno

Las fibrillas de colágeno tipo II representan hasta el 60% del peso seco del cartílago articular, los tipos I, III, V, VI, IX, X y XI también están presentes, aunque en menor proporción y las moléculas de agregano comprenden aproximadamente el 35% del peso seco del cartílago articular. El agua del cartílago articular representa el 80% del peso húmedo. Cada molécula de agregano está compuesta por una proteína central o núcleo, a partir de la cual se extienden numerosas cadenas laterales de GAG unidas covalentemente a la proteína central. Los GAG encontrados en la mayoría de las articulaciones son el condroitín sulfato y el queratán sulfato (Izadifar *et al.*, 2012). Las moléculas de agregano forman agregados grandes donde cada molécula de agregano se une mediante enlaces no covalentes a una molécula de ácido hialurónico (Figura 3). Dado que el colágeno es una molécula cargada positivamente, los GAG están atrapados dentro de un marco de colágeno que los contiene. La pérdida de proteoglicanos o la descomposición del colágeno significa que el cartílago articular no puede funcionar correctamente (McIlwraith, 2015).

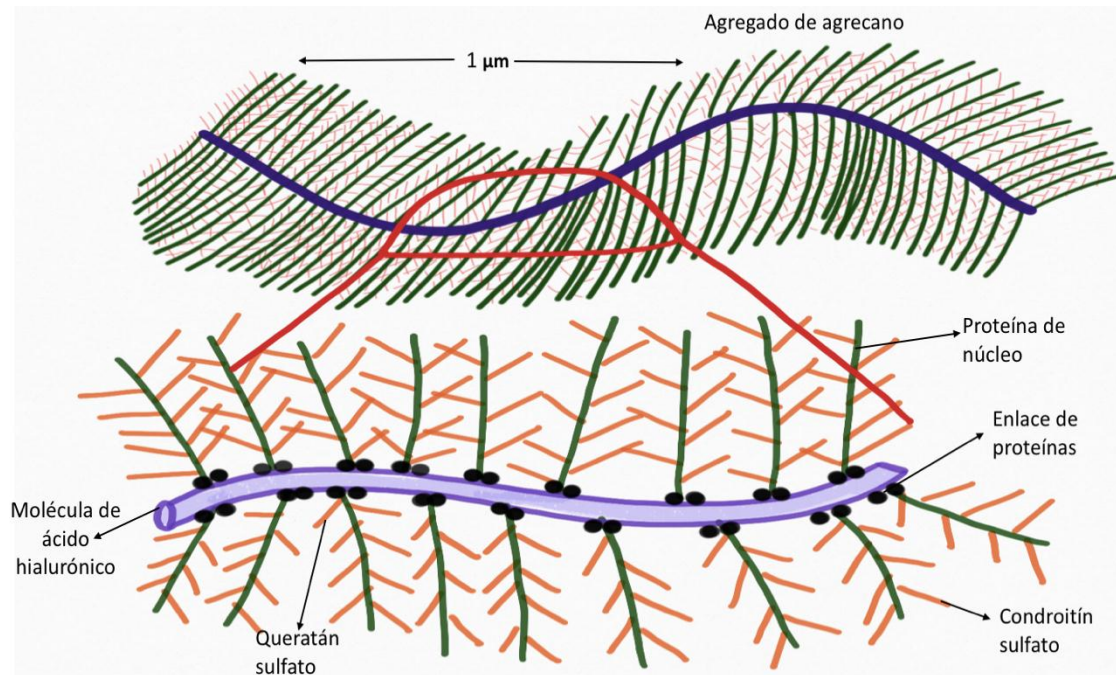


Figura 3. Representación esquemática de una molécula de agregado de agregano (Elaboración propia).

#### 3.1.4 Cápsula sinovial

Dentro de la cápsula sinovial se encuentra la membrana sinovial, que está diseñada para brindar un medio para el intercambio de fluidos, además del suministro sanguíneo; contribuye a la composición del líquido sinovial a través de la síntesis de hialuronano. La sinovia se encuentra entre la cavidad sinovial y la capa articular fibrosa, se conforma de dos capas, la

íntima sinovial (revestimiento sinovial) y la sub-sinovia (estroma sinovial o sub-íntima). La íntima sinovial es una capa compuesta de 2 a 3 capas celulares de microcirculación extremadamente rica en fibroblastos y macrófagos. El revestimiento sinovial es discontinuo con espacios entre las células, no tienen intersecciones y resulta en una ruta intercelular abierta. Además, los capilares de la capa íntima tienen fenestraciones en la pared externa de los vasos (Sutton *et al.*, 2009). Las células sinoviales son de tres tipos: sinoviocitos tipo A (aproximadamente 1/3), sinoviocitos tipo B (aproximadamente 2/3) (Athanasou, 1995) y células dendríticas. Los primeros son derivados de los macrófagos y su actividad es de tipo fagocítico. Los sinoviocitos tipo B son derivados de los fibroblastos, y de acción secretoria cuya principal función es la síntesis de la ME (Sutton *et al.*, 2009). La sinovia tiene un importante papel en la generación de líquido sinovial, contención, mantenimiento del líquido dentro de la articulación y drenado del líquido sinovial.

La sub-sinovia está formada por tejido conectivo, células grasas, arterias, venas y plexo linfático. El plexo linfático es importante para drenar líquido y filtrar macromoléculas a través del revestimiento sinovial desde la cavidad articular. Tiene un papel importante en la respuesta de artritis, ya que es el lugar donde llegan los infiltrados de células inflamatorias y folículos linfoides. La capa sub-sinovial contiene vasos sanguíneos y linfáticos más grandes respecto a los de la capa íntima. Los vasos de la capa íntima están en estrecha proximidad al lumen articular, y este es el sitio donde se lleva a cabo el intercambio celular y de líquido sinovial. Los capilares sinoviales tienen tres importantes adaptaciones para la producción de líquido sinovial: alta densidad capilar, localización cercana a la articulación y fenestraciones en los vasos sanguíneos (Grujic y Nade, 2009).

### 3.1.5 *Líquido Sinovial*

Compuesto de un trasudado de plasma que proviene de los vasos sanguíneos sinoviales, suplementado con moléculas de alto peso molecular, ricas en polisacáridos y hialuronano en mayor cantidad, las cuales son producidas por sinoviocitos tipo B. Los sinoviocitos tipo A son fagocitos que eliminan los residuos del líquido sinovial.

El líquido sinovial normal es un ultra filtrado de plasma viscoso que no tiene factores de coagulación, ni células (Denton, 2012). Tiene la función de lubricar y nutrir el cartílago articular. Éste reduce la fricción de manera que no hay desgaste en las articulaciones sanas y ayuda a nutrir el cartílago articular y cualquier estructura intra-articular (Dyce *et al.*, 2010).

El hialuronano y la lubricina son sintetizados por los sinoviocitos tipo B de la íntima, su función principal consiste en lubricar la articulación. En seres humanos, la concentración de hialuronano en líquido sinovial es de 3 g/L mientras que en plasma es de 30 µg/L. El hialuronano actúa como un filtro molecular para retener solutos y nutrientes (la glucosa se difunde libremente debido a su bajo peso molecular). El escape controlado de fluido ocurre mediante este filtro y es removido por el sistema de drenaje linfático (Grujic y Nade, 2009).

El hialuronano y la albúmina de las articulaciones son moléculas que cumplen una función en las presiones oncóticas e impulsan la dinámica del líquido articular. La dinámica del fluido sinovial es operada más por la permeabilidad capilar, la presión intraarticular y la concentración proteínica, y no por el contenido de hialuronano.

La presión del líquido sinovial está regulada principalmente por las fuerzas de Starling. Estas constituyen un equilibrio de las presiones venosa y arterial, y de las fuerzas osmóticas coloidales en toda la articulación. El flujo del líquido es modificado por la permeabilidad de la membrana sinovial y por el área de superficie vascular disponible para el transporte del fluido. En las articulaciones normales la dinámica del líquido sinovial también depende de la gravedad, movilidad y estructura (Kenneth *et al.*, 2007).

### 3.1.6 Hueso subcondral (HS)

El HS comprende el tejido sub-articular mineralizado que se extiende desde la línea de marea, que es la unión entre el cartílago calcificado y no calcificado hasta el inicio de la médula ósea. El HS incluye al menos 3 estructuras mineralizadas bien diferenciadas, el cartílago calcificado, el hueso laminar subcondral cortical y el hueso subcondral trabecular. El cartílago calcificado junto con el hueso cortical subcondral es conocido como placa subcondral (Goldring y Goldring, 2010). El espesor del HS varía en función de la especie animal, edad, masa corporal, localización y tipo de articulación. El HS contiene un alto número de ramas nerviosas y está vascularizado (Reimann y Christensen, 1977). La mayoría de los vasos no alcanzan al cartílago calcificado, excepto en la enfermedad, ninguno de los vasos penetra en el cartílago hialino. El cartílago calcificado puede aumentar de espesor mediante la osificación endocondral, contribuyendo a la esclerosis subcondral observada en las radiografías. Así mismo, el HS puede incrementar el grosor por aposición directa de hueso (modelado) y aumentar su densidad a través del remodelado óseo, ambos factores incrementan la densidad aparente y la esclerosis subcondral. En condiciones normales, el crecimiento, modelado y remodelado óseos ocurren constantemente a lo largo de la vida, aunque su actividad varía en los 3 tejidos mineralizados, en diferente grado y resultado sobre la masa y geometría del hueso y con diversas consecuencias en la mecánica articular (Burr, 2004).

El HS tiene 2 funciones principales, absorción del estrés y mantenimiento de la forma articular, provee la mayoría de la amortiguación porque es más abundante que el cartílago articular y tiene un componente relativamente bajo de elasticidad. Por lo tanto, puede distribuir la carga mecánica a la diáfisis cortical subyacente, absorber la tensión de los impactos mecánicos continuos y nutrir las capas profundas del cartílago hialino, especialmente en el período de crecimiento (Kawcak *et al.*, 2001; Castañeda y Herrero-Beaumont, 2005). La segunda función es proveer los medios suficientes para mantener una congruente superficie articular, ideal para mantener el ambiente fisiológico articular. Las superficies articulares tienen superficies externas que mantienen contacto, mientras que las superficies en el centro de la articulación se mantienen separadas. Esto permite a la articulación moverse axialmente durante la carga,

transmitiendo el estrés al hueso cortical y manteniendo nutridas las capas externas del cartílago articular. Se piensa que esta forma se desarrolla durante la gestación por las fuerzas aplicadas a la articulación a través de las inserciones de los tendones, y es mantenida después del nacimiento por las fuerzas fisiológicas normales que son aplicadas sobre la articulación. Por lo tanto, las fuerzas patológicas son una amenaza para el balance fisiológico normal que mantiene la forma articular y la capacidad de amortiguación (Madry *et al.*, 2010).

### 3.1.7 *Tendones y ligamentos*

Un tendón es un cordón fibroso donde el músculo se une al hueso, un ligamento es una banda de tejido fibroso que conecta huesos o cartílagos cuya función consiste en apoyar y fortalecer articulaciones (Dorland, 2011). Se ha considerado que los tendones están implicados en el movimiento de las articulaciones junto con ligamentos accesorios que sujetan al tendón directamente al hueso (Kenneth *et al.*, 2007). La función principal de un tendón es conducir la fuerza producida por la contracción muscular hacia el hueso, facilitando el movimiento del miembro con la finalidad de resistir altas fuerzas unidireccionales de tensión con elasticidad limitada.

La función principal de los ligamentos radica en permitir y prevenir movimientos excesivos o anormales de una articulación y resistir altas fuerzas de tensión en diferentes direcciones dependiendo del rango de movimiento de la articulación (Adams *et al.*, 2011).

La composición molecular de los tendones y ligamentos es similar, están compuestos principalmente de agua que representa alrededor de dos tercios del peso del tejido y cuya función es mantener la elasticidad tisular (Kenneth *et al.*, 2007). El tercio restante está representado por células como tenocitos y fibroblastos, derivadas de células mesenquimales que forman el soporte de la matriz extracelular, la cual está compuesta por fibras de colágeno tipo I (70 a 80% peso seco) junto con una pequeña cantidad de elastina (1 a 2% peso seco) junto con glucoproteínas y proteoglicanos (Adams *et al.*, 2011).

Las fibras de colágeno están ordenadas en micro fibrillas, subfibrillas, fibrillas y por último fascículos, los cuales se juntan para formar toda la estructura (Kenneth *et al.*, 2007). Los proteoglicanos contienen subunidades de glucosaminoglicanos unidos por un núcleo proteínico central (Adams *et al.*, 2011), pueden dividirse en dos clases: proteoglicanos grandes (agrecanos o versicanos) que están presentes donde el tendón tiene que resistir a las fuerzas de compresión, y pequeños (decorina, biglucano, fibromodulina, lumicano y mimicano) que están presentes en el tendón del equino y están vinculadas con las fibrillas de colágeno (Kenneth *et al.*, 2007).

La composición precisa y la disposición de los tendones y ligamentos a nivel de macromoléculas de la matriz extracelular difieren para proporcionar las propiedades mecánicas específicas requeridas por cada estructura para funcionar de manera efectiva. Por ejemplo, en el tendón, las fibrillas de colágeno se alinean paralelas entre sí y de forma

longitudinal, mientras que en el ligamento no están uniformemente orientadas (Adams *et al.*, 2011). También existen diferencias entre ligamentos e incluso entre tendones, por ejemplo, en el equino, los tendones flexores digitales y la descarga de peso sobre la articulación metacarpo falángica híper extendida produce una acumulación de las proteínas de la matriz que son más adecuadas para la resistencia de este tipo de fuerzas (Kenneth *et al.*, 2007).

### **3.2 Osteoartritis equina**

Es una enfermedad degenerativa que causa pérdida progresiva de la función articular, se caracteriza por deterioro del cartílago articular, formación de osteofitos, remodelación del hueso y alteraciones de tejidos periarticulares que incluyen el líquido sinovial, hueso subcondral, cápsula articular, músculos, tendones y ligamentos (Johnstone *et al.*, 2008). La OA es uno de los trastornos músculo esqueléticos crónicos más importante que se presenta en caballos. El dolor en las articulaciones (a menudo intermitente) es una de las características de OA. Diversos procesos en el transcurso de la OA pueden contribuir al dolor en las articulaciones y rara vez puede identificarse el origen preciso del dolor. La sinovitis es un factor importante que activa los mecanorreceptores mediante el derrame articular, hinchazón o fibrosis, y los nociceptores mediante la estimulación química directa.

Las articulaciones más afectadas en caballos dependen del fin zootécnico, en el caso de los caballos destinados al deporte, el problema se presentará dependiendo del tipo de deporte y el tiempo de actividad deportiva al que el caballo este expuesto.

Hay numerosos factores que pueden iniciar una OA y conducir a su progresión, por lo que la enfermedad se transforma en una compleja cascada de sucesos que conducen a un punto final común de degeneración o destrucción articular. Las causas más comunes de OA en los caballos son por lesiones relacionadas con el ejercicio, lesiones de origen traumáticas, iatrogénicas y degeneraciones (Robinson y Sprayberry, 2012).

#### **3.2.1 Fisiopatología de la osteoartritis**

En las enfermedades articulares degenerativas, tales como la OA, ocasionan alteraciones en la función mecánica, las cuales están asociadas con cambios en la estructura y la bioquímica del cartílago articular (Desrochers *et al.*, 2012). En pacientes sanos, la ME del cartílago articular se somete a un proceso de remodelación dinámica en la que existen bajos niveles de degradación y de síntesis, de modo que, se mantiene el volumen del cartílago. En pacientes con OA, las enzimas que degradan la matriz, principalmente las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), se expresan en exceso, cambiando este balance a favor de la degradación, lo que resulta en la pérdida de colágeno y PG del cartílago articular (Ling, 2012). Los sinoviocitos y condrocitos secretan tanto MMP como sus inhibidores. En los pacientes con OA, la síntesis de MMP es mucho mayor y la cantidad de inhibidores producidos no es suficiente para mantener un equilibrio adecuado. La inflamación asociada a los cambios estructurales y causada por el sobreuso de la articulación, provoca alteración en el predominio

de tipos celulares, ocasionando que los macrófagos de la sub-íntima que originalmente oscilan entre el 50-70% de la población celular se multipliquen durante la enfermedad en las condiciones sugerentes de proliferación sinovial observadas en la inflamación y el uso crónico de la misma.

La fibrilación o ruptura de la capa superficial del cartílago causa una ruptura paralela a las fibras de colágena y conforme el padecimiento avanza, causa rupturas perpendiculares en estas fibras. Este parece ser el inicio de las alteraciones bioquímicas que resultan en la degradación del tejido articular. En ocasiones, cuando las fibrilaciones llegan a las zonas más profundas, se convierten en fisuras, se rompen los enlaces de colágena, se pierden PG y también se producen fragmentos libres de cartílago, los cuales permanecen suspendidos en el líquido sinovial hasta que los sinoviocitos tipo A los fagocitan. Esto da inicio a una sinovitis, lo cual provoca la liberación de citocinas pro-inflamatorias por los sinoviocitos tipo B, las cuales estimulan la producción de proteasas por parte de los condrocitos (Lipowitz *et al.*, 1985). El daño progresivo del cartílago trae como consecuencia su adelgazamiento y disminución del espacio articular, esto trae como consecuencia la pérdida del mecanismo de absorción de impacto y provoca el contacto entre hueso y hueso. El hueso subcondral puede formar una nueva superficie articular, los osteoblastos empiezan a formar nuevo tejido óseo, probablemente en respuesta a mensajes químicos de los condrocitos (Lorenz y Richter, 2006). Una vez que se ha iniciado la sinovitis por la fagocitosis de los fragmentos de cartílago, los sinoviocitos producen citoquinas pro-inflamatorias (Lipowitz, 1985), que se difunden a través del líquido sinovial para ejercer su actividad en los condrocitos, ya que estos sobre expresan receptores para IL-1 $\alpha$ , IL-6 y TNF $\alpha$ . Aquí ejercen un papel importante en la degradación del cartílago (Cuadro 1), ya que estimula la síntesis de enzimas degradadoras que inhiben la producción de PG (Goldring, 1999). Entre las principales enzimas que han sido identificadas en la degradación de colágeno y PG son las metaloproteinasas de la matriz (MMP), entre las que figuran: colagenasa, estromelisin, gelatinasa, cisteína, catepsina y tejido activador del plasminógeno.



Cuadro 1. Factores que contribuyen a la degradación del cartílago articular (Ling, 2012; Fox, 2015).

Factor	Acciones
Ciclooxigenasa 2 (COX-2)	Estimula la producción de prostanoides.
Prostaglandina E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> )	Juega un papel importante en la inflamación.
Óxido nítrico (ON)	Promueve la degradación del cartílago, la inhibición de la síntesis de matriz cartilaginosa y la apoptosis de los condrocitos.
Interleucina-1 (IL-1)	Aumenta la producción de prostaglandinas y ON, induce la síntesis de MMPs, suprime la síntesis de colágeno tipo 2 y proteoglicanos, induce la apoptosis de los condrocitos.
Sintetasa inducible de óxido nítrico (SiON)	Estimula la producción de ON.
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Aumenta la secreción de prostaglandinas, COX-2 y SiON, promueve la degradación del cartílago.
Agreganasa	Degrada las moléculas de agregado de agregano.
<b>Metaloproteinasas de matriz (MMPs):</b>	
Colagenasas	Degrada el colágeno nativo en la región de la triple hélice.
Estromelisininas	Degrada el colágeno tipo II, III, IV, IX, y X, proteoglicanos, fibronectina, laminina, y elastina.
Gelatinasas	Hidroliza la gelatina.

La producción de estas enzimas es regulada por sus inhibidores, el tejido inhibidor de metaloproteinasas (TIMP) y el inhibidor del tejido activador del plasminógeno-7 (PAI-7), que trabajan formando complejos que inactivan las enzimas degradadoras. En la OA, no existe balance entre los niveles de enzimas degradadoras y sus inhibidores. Como parte del proceso de degradación y síntesis, algunos polipéptidos como el factor de crecimiento derivado de la insulina-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), estimulan a los condrocitos a producir proteoglicanos. Los IGF-1 y TGF- $\beta$  pueden regular la reparación de la

matriz en pacientes con OA (Fernández *et al.*, 2002). Becvár *et al.* (2007), reportaron un aumento en la producción de varias citocinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$ , TNF $\beta$  e IL-8), en diversos compartimentos articulares, principalmente en el hueso subcondral. Esto sugiere la idea de que la placa vascularizada subcondral tiene un papel clave en la producción de citoquinas pro-inflamatorias y enzimas proteolíticas (Figura 4).

Se pueden encontrar altos niveles de óxido nítrico (ON) en el cartílago osteoarthrítico, ya que las citocinas estimulan a los condrocitos a producirlo. Este contribuye a la degradación del cartílago principalmente por la disminución en la síntesis de MEC. La IL-1 $\beta$  estimula la producción de prostaglandinas E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), estas estimulan la producción de estromelisin (una MMP), la cual tiene importante actividad pro-inflamatoria y contribuye a la vasodilatación y generación de dolor en los pacientes con OA (Omoigui, 2007).

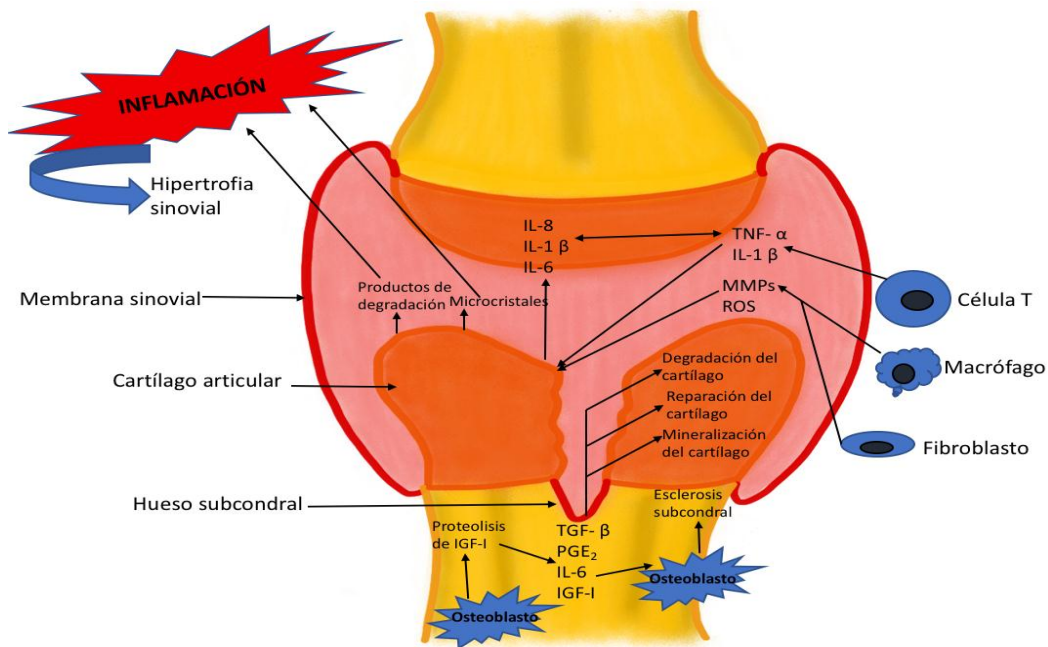


Figura 4. Producción de citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas, células dendríticas y fibroblastos por fisura en el cartílago articular (Elaboración propia).

Debido a la inhabilidad del cartílago articular para repararse a sí mismo, el foco de daño inicial conduce a la distribución anormal del peso durante el movimiento y al aumento de la tensión mecánica sobre el cartílago sano circundante, lo cual expande gradualmente el área de daño articular. Conforme evoluciona la enfermedad, la erosión de la capa de cartílago articular progresa de forma gradual, resultando en OA (Izadifar *et al.*, 2012). En las etapas finales de la OA, el cartílago articular es totalmente destruido, lo que expone el hueso subcondral, resulta en dolor y disminución del movimiento articular.

### 3.2.2 Signos Clínicos

Los signos clínicos asociados con OA en caballos son diversos y a menudo dependen de la gravedad de la causa y estado de progresión. Los signos iniciales de la OA están relacionados con el incremento de líquido dentro del espacio articular, la cual crea una efusión que puede palparse alrededor de la cápsula articular, e incluso la temperatura de esa región puede ser mayor al tacto y dolorosa.

El grado de claudicación subjetiva conforme a la escala propuesta por la American Association of Equine Practitioners (AAEP) (Cuadro 2) es variable, pero en la mayoría de los casos sí hay efusión, la claudicación es evidente (grados 3-5/5), a medida que el padecimiento se vuelve crónico la claudicación es menos evidente (grados 1-2/5) y resulta en cambios anatómicos de las estructuras articulares (Robinson y Sprayberry, 2012).

Cuadro 2. Escala del grado de claudicación propuesta por la American Association of Equine Practitioners.

<b>Grado</b>	<b>Descripción</b>
<b>0</b>	Claudicación no perceptible ante ninguna circunstancia
<b>1</b>	Claudicación difícil de observar independientemente de las circunstancias (marcha en círculos, inclinación, superficie dura, entre otras), la claudicación es intermitente o irregular.
<b>2</b>	Claudicación difícil de observar al paso, al trote o en línea recta, pero aparente en circunstancias especiales como manipulación, rienda o monta.
<b>3</b>	Claudicación consistente y observable al trote bajo todas las circunstancias
<b>4</b>	Claudicación obvia, con asimetría marcada en el trote, asentamiento de la cabeza en manos y acortamiento del paso y en patas se observa una elevación asimétrica del anca.
<b>5</b>	Claudicación obvia, mínimo apoyo del miembro al paso o en reposo con limitación de movimiento.

### 3.2.3 Diagnóstico

Obtener un diagnóstico definitivo de OA en caballos requiere de la integración de información obtenida de la historia clínica, evaluación del aparato locomotor en estática y dinámica, así como resultados de diversas herramientas diagnósticas como: pruebas de flexión, bloqueos peri-neurales o intra-articulares, cambios estructurales radiográficos, evaluación de líquido

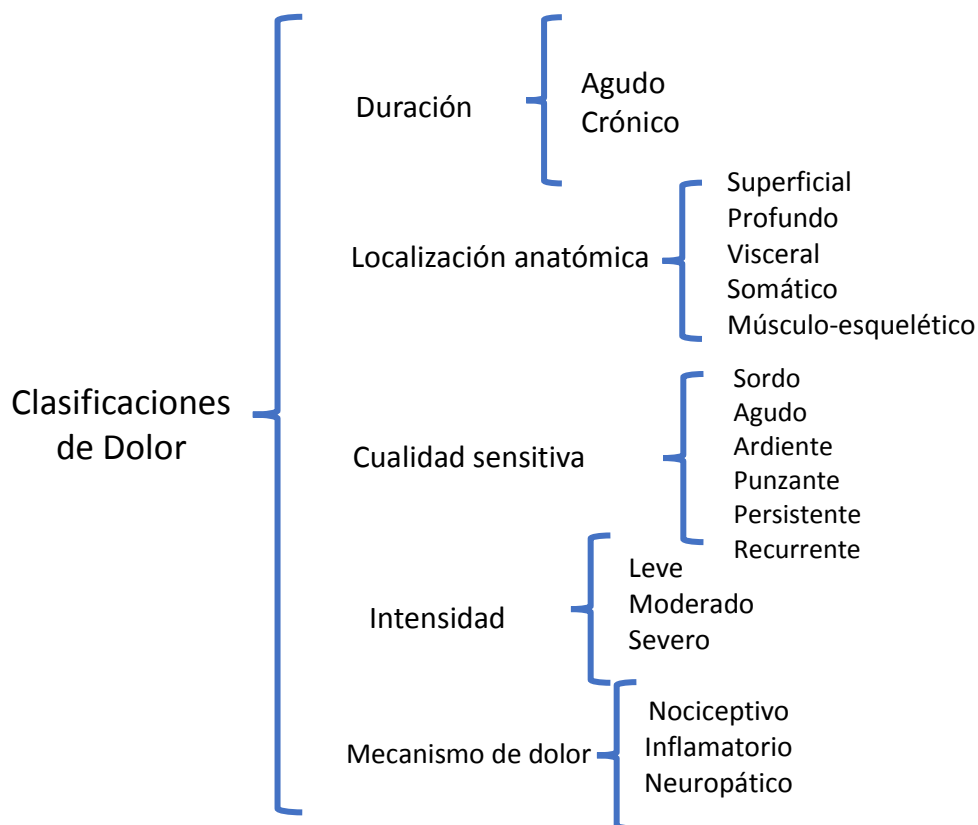
sinovial e incluso el uso de herramientas tecnológicas avanzadas como termografía, tomografía computarizada y resonancia magnética.

### 3.2.4 Dolor provocado por la Osteoartritis

El dolor es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como una sensación no placentera y una experiencia emocional asociada con actual o potencial daño tisular (Hellyer *et al.*, 2007; Grubb, 2010). Aunque puede definirse mejor como un evento sensitivo que involucra al sistema nervioso periférico y central, aunado a una experiencia no placentera que surge y afecta recíprocamente los procesos conscientes más altos (Lamont, 2008).

Es importante clasificar el dolor del paciente de acuerdo con la duración, lugar anatómico, cualidad sensitiva, intensidad y mecanismo de dolor (Cuadro 3), que permitirá entender los factores fisiológicos que desencadenan ese estado y así establecer un diagnóstico acertado aumentando las probabilidades de éxito en el tratamiento (Guedes, 2016).

Cuadro 3.- Clasificaciones de Dolor (Adaptado de Guedes, 2016).



El dolor provocado por OA en caballos es de tipo neuropático, resultado de una disfunción o daño al sistema nervioso periférico sin una posible reparación (Guedes, 2016). El dolor es un componente importante del entrenamiento de todo atleta equino ya que la claudicación es la mayor causa de morbilidad en estos animales. La fisiología de esta condición involucra las fibras de dolor que se encuentran en la membrana sinovial o el hueso subcondral. El dolor puede atribuirse a la inflamación articular, la fibrosis restrictiva y el dolor del hueso subcondral (Kenneth *et al.*, 2007). Este menor apoyo muscular de la articulación acentúa el estrés sobre la cápsula articular, los ligamentos y el cartílago articular, convirtiéndolo en dolor crónico y se verá reflejado en diversos eventos inflamatorios y neuropáticos que involucran la expresión de sustancias bioquímicas, genes, de expresión y cambios morfológicos en las vías nerviosas sensitivas que se encuentran en el área afectada. Estos estímulos en tejidos periarticulares provocarán que el individuo utilice menos la articulación y lo conducirá a la debilidad muscular. (Johnstone *et al.*, 2008; Guedes, 2016).

Las articulaciones son ricas en receptores neurales, los cuales funcionan como transductores biológicos. Existen receptores mecanosensitivos asociados a fibras A $\beta$ , estos receptores perciben el movimiento y el tacto. Las fibras A $\beta$  están envueltas por una capa gruesa de mielina, esto le permite transmitir de manera rápida cualquier impulso nervioso percibido. También existen receptores especiales para detectar estímulos dolorosos, se llaman nociceptores y están asociados a fibras A $\delta$ , las cuales son envueltas por una capa delgada de mielina y las fibras C, que son amielínicas, lo cual provoca una transmisión lenta de los estímulos dolorosos. Las fibras A $\delta$  y C terminan como terminaciones nerviosas libres en la cápsula articular fibrosa, tejido adiposo, ligamentos, meniscos, músculos y el periostio. La capa sinovial y la capa subsinovial solo tienen fibras tipo C y la capa fibrosa tiene fibras tipo C y A $\delta$  (Muir III y Woolf, 2001; Fox, 2012).

La nocicepción inicia con la estimulación del nociceptor por un estímulo químico o mecánico (Figura 5). Esta estimulación da como resultado un impulso dirigido al asta medular dorsal de la médula espinal (a las láminas de Rexed), ahí se conecta con una neurona de segundo orden, la cual decusa su axón y la señal es llevada por el lado contralateral por medio de los tractos espino-talámico y espino-reticular principalmente hacia el tálamo, alcanzando una neurona de tercer orden que transporta la señal hacia la corteza cerebral para reconocer el dolor. La vía espino-talámica está relacionada con el dolor agudo y la espino-reticular con el dolor de tipo crónico. Conforme asciende el impulso de dolor por esta última vía a nivel del mesencéfalo hace sinapsis con un grupo de neuronas endorfinicas a nivel de la sustancia gris periacueductal. Estas neuronas descienden y estimulan a células serotoninérgicas a nivel de los núcleos de Rafé en la médula oblonga. Sus fibras descienden hasta las láminas de Rexed, a nivel de la primera sinapsis de los tractos ascendentes, y la serotonina inhibe la liberación de la sustancia P (SP) y glutamato (Lee *et al.*, 2011). De esta manera impide el paso del estímulo de dolor hacia estructuras superiores del SNC. Puede suceder que en la sinapsis en

la materia gris de la médula dorsal pueda conectar con la asta ventral, provocando un arco reflejo, el cual transmite un impulso eferente hacia los músculos que rodean la articulación.

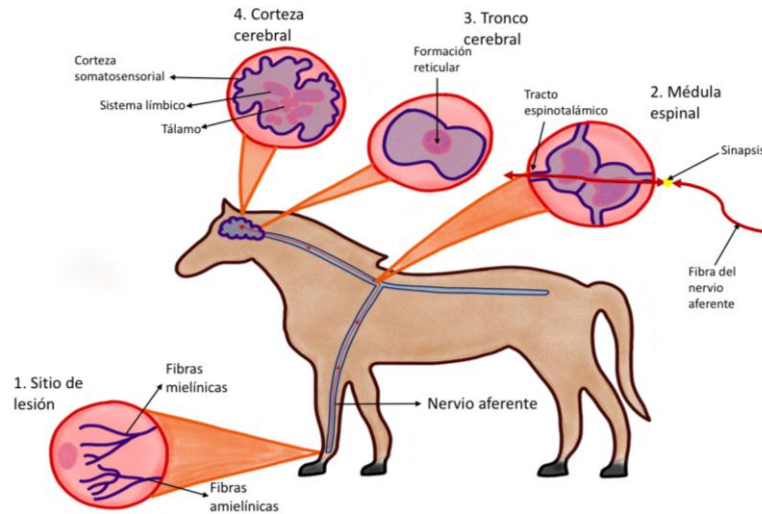


Figura 5. Ruta de la percepción del dolor en corteza cerebral después de una lesión (Elaboración propia).

Existen mediadores químicos de la nocicepción como son: prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas, bradiquinina y neuropéptidos como la SP. Las prostaglandinas son un producto del metabolismo del ácido prostanoico, las cuales sensibilizan a los nociceptores a sustancias analgésicas como la bradiquinina y la histamina. Esto resulta en disminución del umbral para el dolor tanto por estímulos químicos como mecánicos. Esta reducción del umbral nociceptor es un componente clave del dolor asociado a la OA y es la responsable de que estímulos normalmente inocuos como distensión, movimiento o presión provoquen dolor (Johnstone, 1997). Si bien el dolor crónico que caracteriza a esta enfermedad se presenta solo al mover la articulación afectada, en la especie humana y roedores se reportan otros componentes como hiperalgesia, dolor referido y dolor al descanso que generalmente es resistente al tratamiento con analgésicos no esteroideos (Okun *et al.*, 2012), sugiriendo un componente neuropático (Ivanavicius *et al.*, 2007; Vonsy *et al.*, 2009).

Los neuropéptidos son productos secretados por las vías aferentes, liberados de forma antidrómica como respuesta a la liberación de nociceptores. Existen numerosos péptidos, dos son de gran importancia para la OA, sustancia P (SP) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Ambos provocan vasodilatación e inflamación, la SP también provoca hiperalgesia, estimula la producción de PGE<sub>2</sub>, la colagenasa (fibroblastos y sinoviocitos) y citoquinas producidas por macrófagos (Figura 6). La liberación de la SP hacia la articulación se ha asociado a OA más severas (Konttinen *et al.*, 1994).

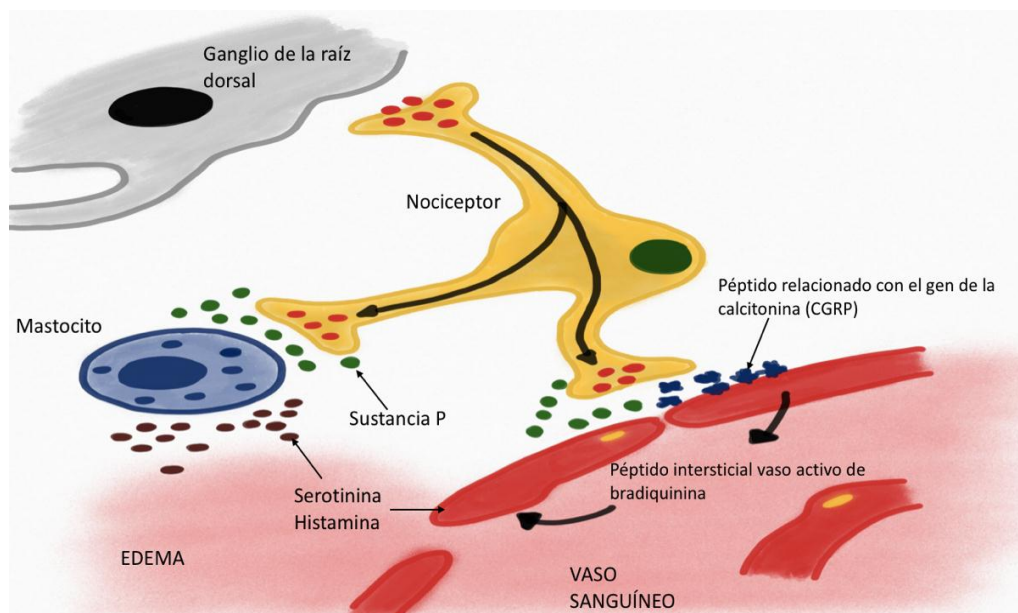


Figura 6. Representación esquemática de la secreción antidrómica de péptidos relacionados con la OA, denominada inflamación neurogénica (Elaboración propia).

### 3.3 Manejo del dolor provocado por osteoartritis

#### 3.3.1 Generalidades

Desde que se empezó a escribir acerca del dolor percibido por los animales, se ha aceptado que estos lo experimentan de una forma subjetiva. La medición del dolor en pacientes veterinarios es un reto debido a que no pueden comunicar verbalmente su percepción o la intensidad de este. Se han desarrollado métodos para evaluar el dolor en los animales de la forma más objetiva posible. Una de las formas más utilizadas para evaluar el dolor y el grado de claudicación en equinos es la escala de la AAEP que actualmente se mantiene vigente por ser una escala unificada que con parámetros observables que permite categorizar la cojera en uno de los 5 grados, aunque es una gran herramienta que permite unificar ciertos criterios se ha comprobado que es una escala subjetiva que requiere de clínicos con mucha experiencia en el área para obtener resultados confiables.

El objetivo del control del dolor es mejorar la movilidad, mejorar su bienestar y evitar el sufrimiento que ocasiona la OA. Es mejor un control multimodal del dolor provocado por esta enfermedad que la monoterapia, debido a que los distintos medicamentos funcionan en distintos puntos en la ruta del dolor, disminuyen las dosis efectivas y disminuye el riesgo de provocar los efectos secundarios (Lamont *et al.*, 2008).

### 3.3.2 *Tratamientos para la osteoartritis equina*

Los tratamientos no quirúrgicos para la OA pueden distinguirse en dos grupos, medicamentos que modifican la enfermedad (MME) y medicamentos que modifican los signos de la enfermedad (MMS). Los MME son medicamentos que van dirigidos a prevenir, retrasar, estabilizar o frenar el progreso de cambios morfológicos debidos a OA y los MMS están dirigidos a reducir o controlar los signos de dolor asociados a OA sin modificar la enfermedad (Goldberg y Buckwalter, 2005)

Los tratamientos usuales para la OA en el caballo han sido básicamente dirigidos a los signos, las cuales son MMS inhibiendo la síntesis de los eicosanoides mediante el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos sintéticos o de corticoesteroides intraarticulares. Actualmente, existen MMS como el ácido hialurónico (McIlwraith, 1997; Goldberg y Buckwalter, 2005), glucosaminoglicanos polisulfatados y pentosano polisulfato (Little y Ghosh, 1996) tienen gran aceptación en clínica. Estas sustancias no poseen efecto antiinflamatorio mediado por el bloqueo de la cascada de eicosanoides. Sin embargo, promueven el metabolismo del cartílago articular y reducen la efusión sinovial (Howard y McIlwraith, 1996; Little y Ghosh, 1996). Generalmente, estas sustancias no son empleadas como un tratamiento único. Muchos clínicos las combinan con corticoesteroides intraarticulares. Estas modifican la enfermedad así mismo hay artículos de betametazona y triamcinolona que modifican la enfermedad.

### 3.3.3 *Antiinflamatorios no esteroideos*

Los signos más frecuentes de la OA son dolor, claudicación, inflamación y dificultad de movimiento. El dolor y la inflamación están mediadas por prostanoïdes, incluyendo las prostaglandinas y los tromboxanos. Las prostaglandinas juegan un rol importante en el mantenimiento de la homeostasis, pero también median mecanismos patológicos, incluyendo la respuesta inflamatoria (Ricciotti *et al.*, 2011). Cuando la inflamación está presente, los fosfolípidos de la membrana celular se convierten en ácido araquidónico (un ácido graso insaturado de 20 carbonos) por la acción de la fosfolipasa A. Luego las isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) convierten el ácido araquidónico en prostaglandina H<sub>2</sub>, que a su vez se convierte en tromboxano A, prostaglandina E<sub>2</sub>, prostaciclina, prostaglandina D<sub>2</sub> o prostaglandina F<sub>2α</sub> por enzimas específicas de tejido (Figura 7).



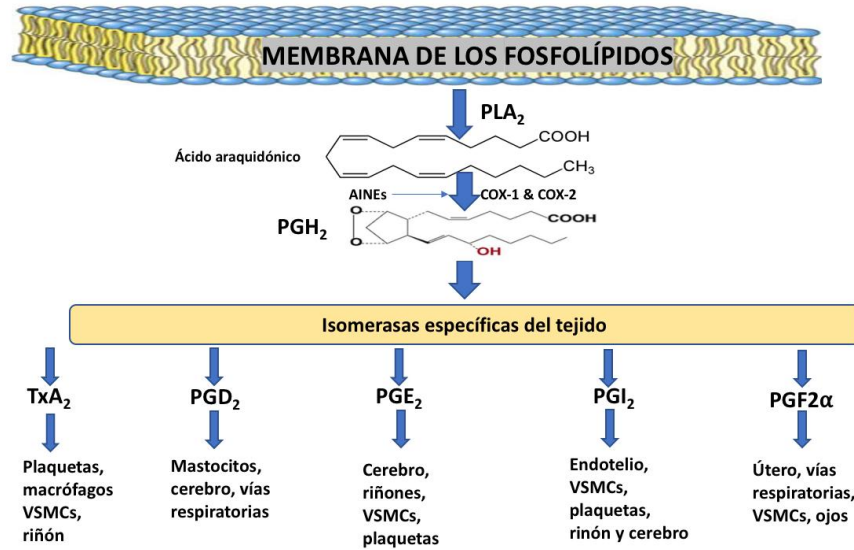


Figura 7. Vía de biosíntesis de los prostanoides. PLA<sub>2</sub>: Fosfolipasa A<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>: Tromboxano A<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>: Prostaglandina D<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>: Prostaglandina E<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>: Prostaciclina, PGF<sub>2α</sub>: Prostaglandina F<sub>2α</sub> (Elaboración propia).

La COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de las células y es la fuente principal de prostanoides en el organismo. Los prostanoides sirven funciones de mantenimiento como la protección del epitelio gástrico. La expresión de COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios, hormonas, y factores de crecimiento. La COX-2 es la fuente más importante de prostanoides durante la inflamación y de enfermedades proliferativas. Sin embargo, ambas enzimas contribuyen a la generación de prostanoides autorreguladores y homeostáticos, ambas pueden contribuir a la liberación de prostanoides durante la inflamación (Ricciotti *et al.*, 2011).

PGH<sub>2</sub> es producida por las dos isoformas de COX y es el sustrato común para una serie de enzimas isomerasas y sintetasas específicas de tejido que producen PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> y TXA<sub>2</sub>. El perfil de la producción de prostanoides se determina por la expresión diferencial de estas enzimas dentro de las células presentes en los sitios de inflamación. Por ejemplo, los mastocitos generan predominantemente PGD<sub>2</sub> mientras que los macrófagos producen principalmente PGE<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub>. Pueden ocurrir alteraciones en el perfil de la síntesis de prostanoides después de la activación celular. Mientras que los macrófagos en reposo producen más TXA<sub>2</sub> que PGE<sub>2</sub>, esta relación puede cambiar para favorecer la producción de PGE<sub>2</sub> en presencia de lipopolisacáridos bacterianos (Figura 7).

Los AINE selectivos a COX-1 más utilizados en práctica veterinaria dirigida a equinos, por su disponibilidad y costo-beneficio durante muchos años, han sido la Fenilbutazona y el Flunixin de Meglumine. El uso de firocoxib como AINE selectivo a COX-2 es de uso reciente por lo que actualmente se desconoce su eficacia en ciertas patologías y por consecuencia se ve limitado su uso.

### 3.3.4 Fenilbutazona

Es un antiinflamatorio no esteroideo derivado de las pirazolonas, utilizada para tratar condiciones inflamatorias en caballos, en particular para claudicaciones. Se absorbe en intestino delgado y se une fuertemente a proteínas plasmáticas (99%), es excretado en orina, en la que se pueden medir sus dos principales metabolitos que son oxifenbutazona y  $\gamma$ -hidroxifenilbutazona, se excreta más rápido en orina alcalina como en el caso de los caballos. La fenilbutazona se metaboliza en hígado por hidroxilación aromática, que da como resultado la oxifenbutazona que es la sustancia activa y la  $\gamma$ -hidroxifenilbutazona que es inactiva. La vida media de la fenilbutazona en el caballo depende de la dosis, administrando una dosis de 4.4 mg/kg la vida media es de 3.5 horas y con una dosis de 18.7 mg/kg la vida media será de 6 horas. La excreción del fármaco es lenta pues existe reabsorción tubular en el caballo a diferencia de otros animales y también por su alta unión a proteínas, por lo que el fármaco tiende a acumularse en altas dosis y predisponer al caballo a intoxicarse, por lo que los tratamientos no deben durar más de 5 días o se debe usar en un sistema discontinuo (Geering *et al.*, 1981). Su farmacodinamia radica en inhibir la cicloxigenasa-1 y lipooxigenasas, estabiliza los lisosomas y evita la liberación de autacoides vaso activos, por lo que disminuye la vasodilatación capilar (Sumano *et al.*, 2015).

Dosis y vía de aplicación	Frecuencia	Presentación
4.4 mg/kg I.V., P.O.	b.i.d. el 1er día	Inyectable, tabletas, polvo y pasta.
2.2 mg/kg	b.i.d. por 4 días	
2.2 mg/kg	s.i.d. por 2 días	Se aconseja un periodo de descanso de 2-3 días si es continua la medicación

### 3.3.5 Flunixin de Meglumina

Es un antiinflamatorio no esteroideo derivado del ácido amino nicotínico (Landoni y Lees, 1995), que reduce la producción de prostaglandinas  $E_2$  y tromboxanos  $B_2$  (Toutain *et al.*, 1994) además de disminuir los efectos citotóxicos de toxinas bacterianas y endotoxinas. Se absorbe rápidamente por vía oral (P.O) con una biodisponibilidad del 80% y alcanza concentraciones máximas en 1.5 a 2 horas, una vez que aparece su efecto máximo dura aproximadamente 36 horas, la vida media es de 1 hora 48 minutos a 2 horas (Sumano *et al.*, 2015). Se une fuertemente a proteínas plasmáticas, se metaboliza en hígado y se excreta por vía renal (Toutain *et al.*, 1994). Se ha reportado que además de tener efectos sobre la COX-1 puede tener efectos a nivel central. Alcanza su máximo efecto 2 horas posteriores a su administración y puede durar de 12 a 36 horas.

Dosis y vía de aplicación	Frecuencia	Presentación farmacéutica
1.1 mg/kg I.V., I.M., V.O. (<5días)	s.i.d. (una vez/ día)	Inyectable y gránulos
0.25 mg/kg (dosis anti-endotóxica)		

### 3.4 Firocoxib

#### 3.4.1 Uso de firocoxib

Es un antiinflamatorio no esteroideo de acción rápida, altamente específico para la inhibición de la isoforma tipo 2 de las ciclooxigenasas, es el primer AINE de la clase de los coxib que ha sido aprobado en caballos como terapia paliativa para el control de dolor asociado con OA, control de claudicaciones y dolor postoperatorio (Kvaternick *et al.*, 2007; Ziegler *et al.*, 2017). Además, por sus diversas presentaciones disponibles para caballos ha demostrado ser palatable, así como accesible y costeable para los propietarios, que son factores importantes, estos tratamientos suelen ser prolongados (Doucet *et al.*, 2008).

Después de la administración oral, se absorbe de forma rápida en el intestino y la concentración máxima se alcanza a las 3.9 horas, la biodisponibilidad oral es del 79%, la vida media con una sola dosis oral en caballos es de 30 horas y con una dosis intravenosa es de 34 horas. Se une aproximadamente al 97% de proteínas plasmáticas. El firocoxib es altamente lipofílico, esto explica su alto volumen de distribución pues ha encontrado distribuido en el hígado, grasa, riñón, músculo y hasta en líquido sinovial. Se metaboliza en hígado donde la biotransformación es por dealquilación y glucuronización que inactiva los metabolitos llamados descipropilmetilfirocoxib y su conjugado glucurónico. La principal vía de eliminación es por orina aunque se observa también algo de excreción biliar (Kvaternick *et al.*, 2007).

Dosis y vía de aplicación	Frecuencia	Presentación
0.1 mg/kg P.O.	s.i.d. (el tratamiento no debe pasar de 14 días)	Pasta oral, solución
0.09 mg/kg I.V.		inyectable.

#### 3.4.2 Eficacia de firocoxib

Diversos estudios (Kvaternick *et al.*, 2007; Doucet *et al.*, 2008; Letendre *et al.*, 2008; Barton *et al.*, 2014), han revelado que el firocoxib mejora de manera notoria las claudicaciones crónicas, reduciendo la inflamación y dolor mientras disminuye el riesgo de los efectos adversos asociados a los AINE no selectivos.

Foreman *et al.* (2014), realizaron un estudio en el cual evaluaron la eficacia de la fenilbutazona y firocoxib en caballos con claudicaciones inducidas, en el cuál concluyeron que el firocoxib a una dosis de 0.09 mg/kg I.V no tiene un mejor efecto que la fenilbutazona. Sin embargo otros estudios han evaluado este mismo efecto en caballos con OA; Doucet *et al.* (2008), compararon a estos dos farmacos P.O. por 14 días, en caballos con claudicaciones por OA, concluyeron que la eficacia del firocoxib (84.6%) es comparable con la fenilbutazona (86.6%) y Orsini *et al.* (2012), reportaron que los caballos con claudicaciones por OA a los cuales se les aplicó firocoxib a dosis de 0.1 mg/kg P.O. por 14 días, tuvieron una mejoría importante en las claudicaciones, con una incidencia baja de efectos adversos.

### 3.4.3 Seguridad del uso de firocoxib

El margen de seguridad es un factor importante para la selección de algún AINE para tratamientos prolongados, con el uso de firocoxib se ha demostrado que confiere un amplio margen de seguridad, ha sido aprobado para su uso hasta por 14 días consecutivos. Doucet *et al.* 2008 y Orsini *et al.* 2012, demostraron que los riesgos del firocoxib administrados a una dosis de 0.1 mg/kg, PO, q 24 h por 14 días fueron bajos. Sin embargo, Orsini *et al.* 2012 detectó efectos adversos como cólicos, úlceras gástricas, edema en labios, letargia y sedación en un 0.9% de la población que formó parte de su estudio, estos efectos adversos fueron considerados como leves y se resolvieron con la simple discontinuación del medicamento.

## 4 JUSTIFICACIÓN

La OA equina, es una enfermedad articular crónica degenerativa que afecta principalmente a caballos deportivos y gerontes. Este padecimiento deteriora el estado físico del paciente que la padece, teniendo un impacto negativo en su calidad de vida y función deportiva. Hasta el momento los enfoques terapéuticos se centran en el retraso de los cambios estructurales y funcionales de la OA y en el manejo del dolor crónico. Las claudicaciones en caballos representan una condición médica importante, y desde el punto de vista económico generan un impacto negativo. Para minimizar las pérdidas económicas asociadas a esta patología, es esencial realizar un diagnóstico oportuno. El diagnóstico debe realizarse de forma integral a través de un protocolo de rutina que incluya la historia clínica, evaluación de aparato locomotor en estática y dinámica, palpación directa e indirecta de todo el miembro, pruebas de flexión en estática y dinámica, bloqueos intraarticulares, rango de flexión disminuido y radiografía con cambios estructurales.

Los tratamientos farmacológicos actuales incluyen el uso de AINE no selectivos a COX-2, los cuales han sido prescritos por muchas décadas como tratamientos de primera elección para aliviar el dolor en pacientes equinos con OA. Sin embargo, el uso continuo de estos fármacos en enfermedades crónico degenerativas, están asociados a efectos adversos como son úlcera gástrica, enfermedad renal, colitis dorsal derecha e incluso la muerte, las cuales limitan su administración prolongada, resultando necesario hacer uso de tratamientos con agentes farmacológicos novedosos con menos efectos adversos y eficientes para el tratamiento de esta enfermedad. En este sentido, se considera al firocoxib como un inhibidor selectivo de COX-2 que interfiere en menor medida con las COX-1, lo cual reduce la incidencia de efectos adversos comúnmente observados con los antiinflamatorios no selectivos. En síntesis, al hacer una revisión sistemática sobre los trabajos experimentales y de revisión anteriormente publicados, permitirá compilar los resultados cualitativos y cuantitativos relevantes que permitan a los MVZ que se desarrollan en el área equina tengan un tratamiento alternativo, efectivo y seguro que mejorará la calidad de vida de estos animales destinados al deporte o alguna otra función zootécnica.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 *Objetivo general***

- Realizar un artículo científico de revisión, que compile la información más relevante y útil sobre el uso del firocoxib en el control de dolor crónico causado por OA en equinos.

### **5.2 *Objetivos específicos***

- Reportar resultados de proyectos experimentales previos, sobre la eficacia y seguridad del firocoxib, así como la comparación con otros AINE no selectivos utilizados en caballos para manejo de dolor.
- Identificar la dosis terapéutica del firocoxib en caballos con presencia de dolor crónico

## 6 MATERIAL

- Base de datos SCOPUS y PUBMED
- Artículos científicos
- Capítulos de libros
- Memorias de capacitaciones y cursos de medicina veterinaria equina
- Programa Microsoft Office

## **7 MÉTODO**

Se realizó una búsqueda en PubMed (Centro Nacional de Información sobre Biotecnología, Biblioteca Nacional de Estados Unidos, Bethesda, MD) y SCOPUS (Elsevier Inteligencia Investigación). Los documentos compilados incluyeron estudios de tipo transversal y longitudinal, además de revisiones y estudios experimentales que involucraron el uso, eficacia ó seguridad del firocoxib sólo o comparado con otros AINE en caballos, además de los parametros farmacocinéticos.

El resultado de la búsqueda, permitió obtener estudios científicos, de los cuales se realizó una seleccción de las investigaciones enfocadas específicamente a el uso, eficacia y seguridad del firocoxib en equinos

Los resultados obtenidos del análisis de la información serán enviados al editor en jefe de la revista indexada EVJ - Equine Veterinary Journal. A continuación, se describen las características de la guía a los autores de esta revista, las cuales se encuentran publicadas en su portal y representan la base para la elaboración del manuscrito.



## 8 RESULTADOS

From: Journal of Equine Veterinary Science [EvieeSupport@elsevier.com](mailto:EvieeSupport@elsevier.com)  
To: "pedrosanchezaparicio0@gmail.com" [pedrosanchezaparicio0@gmail.com](mailto:pedrosanchezaparicio0@gmail.com)  
Sent: Friday, 25 January 2019, 22:16:37 GMT-6  
Subject: Succesfully received: submission pharmacological Regulation in the USA and Pharmacokinetics parameters of firocoxib, a highly selective Cox-2, by pain management in horses for Jouranl of Equine Veterinary Science

Ref: JEVS\_2019\_24  
Title: Pharmacological Regulation in the USA and Pharmacokinetics Parameters of firocoxib, a highly selective Cox-2, by pain management in horses  
Journal: Journal of Equine Veterinary Science

Dear Professor Sánchez,

Thank you for submitting your manuscript for consideration for publication in Journal of Equine Veterinary Science, Your Submission was received in good order,

To track the status of your manuscript, pleas log into  
EVISE AT:

[https://www.evise.com/profile/#/THERIO/login?resourceUrl=%2Ffaces%2Fpages%2Fnavigation%2FNavController.jspx%3F\\_adf.ctrl-state%3Dtioxrm1sh\\_4](https://www.evise.com/profile/#/THERIO/login?resourceUrl=%2Ffaces%2Fpages%2Fnavigation%2FNavController.jspx%3F_adf.ctrl-state%3Dtioxrm1sh_4) and locate your submission under the header 'My SUBmissions with Journal on your 'My Author Task's view.

Tnak you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Journal of Equine Veterinary Science



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

## Journal of Equine Veterinary Science

journal homepage: [www.j-evs.com](http://www.j-evs.com)



### Review Article

# Pharmacological Regulation in the USA and Pharmacokinetics Parameters of Firocoxib, a Highly Selective Cox-2, by Pain Management in Horses



Ana Rangel-Nava<sup>a</sup>, José Manuel Ramírez-Uribe<sup>b</sup>, Sergio Recillas-Morales<sup>c</sup>,  
José Antonio Ibanco-Vichi-Camarillo<sup>c</sup>, Arturo Venebra-Muñoz<sup>d</sup>,  
Pedro Sánchez-Aparicio<sup>c,\*</sup>

<sup>a</sup> Student of Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

<sup>b</sup> Permitted Treating Veterinarian and Official Veterinarian, International Equestrian Federation for Eventing, Endurance and Dressage, Lausanne, Switzerland

<sup>c</sup> Department of Pharmacology, Anaesthesia and Analgesia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

<sup>d</sup> Laboratory of Brain Plasticity and Neurobiology of Addiction, Faculty of Science, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 25 January 2019

Received in revised form

12 February 2019

Accepted 12 February 2019

Available online 21 February 2019

#### Keywords:

COX1

COX2

Firocoxib

Horses

Pharmacokinetics

Pain

### ABSTRACT

The objective of the study was to conduct a review of the pharmacological regulation and pharmacokinetic parameters of firocoxib when administered orally or intravenously in horses. A search for literature was done in SCOPUS and PubMed for studies that had to evaluate the pharmacological regulation as well as the pharmacokinetic parameters of firocoxib when administered in horses. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs have analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, and antiendotoxic effects. The newly developed is selective to COX2 characterized by less adverse effects in veterinary patients when administered at the recommended doses and do not exceed the established prescribed time. Firocoxib is authorized by the Food and Drug Administration for the treatment of pain in horses, whereas for humans, there is still no approval. Controversy has arisen because the administration of the same pharmaceutical presentation in horses and dogs has pharmacokinetic differences between animal species. However, special attention must be paid to pharmacokinetic differences between species like in horses and dogs. In the case of the horse, the dosage is 0.1 mg/kg in single dose or up to 14 days in oral paste formulation and can keep maintained on the same concentration for a period of 7–14 days in oral tablet formulation. Thorough knowledge of pharmacological regulations and pharmacokinetic parameters, it allows the posology and effective application of firocoxib in pathologies associated with chronic pain, avoiding the indiscriminate use by owners and in some cases veterinarians, thus reducing the negative impacts on horse's health.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

## **Pharmacological Regulation in the USA and Pharmacokinetics parameters of firocoxib, a highly selective Cox-2, by pain management in horses**

Ana Rangel-Nava<sup>a</sup>, José Manuel Ramírez-Uribe<sup>b</sup>, Sergio Recillas-Morales<sup>c</sup>, José Antonio Ibancovich-Camarillo<sup>c</sup>, Arturo Venebra-Muñoz<sup>d</sup>, Pedro Sánchez-Aparicio<sup>c\*</sup>

<sup>a</sup> *Student Licenciatura en Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.*

<sup>b</sup> *Permitted treating veterinarian and Official Veterinarian, International Equestrian Federation for Eventing, Endurance and Dressage.*

<sup>c</sup> *Department of Pharmacology, Anaesthesia and Analgesia, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.*

<sup>d</sup> *Faculty of Science, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, México.*

\* Corresponding author at: Pedro Sánchez-Aparicio, El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México, México C.P. 50090.

E-mail address: pedrosanchezaparicio0@gmail.com\_(P. Sánchez-Aparicio).

### **ABSTRACT**

The objective of the study was to conduct a review of the pharmacological regulation and pharmacokinetic parameters of firocoxib when administered orally or intravenously in horses. A search for literature was done in SCOPUS and PubMed for studies that had to evaluate the pharmacological regulation as well as the pharmacokinetic parameters of firocoxib when administered in horses. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs have analgesic, anti-inflammatory, antipyretics and antiendotoxic effects. The newly developed is selective to COX-2 characterized by less adverse effects in veterinary patients when administered at the recommended doses and do not exceed the established prescribed time. Firocoxib is authorized by the Food and Drug Administration for the treatment of pain in horses, while for humans there is still no approval. Controversy has arisen since the administration of the same pharmaceutical presentation in horses and dogs have pharmacokinetic differences between animal species. However, special attention must be paid to pharmacokinetic differences between species, like in horses and dogs. In the case of the horse, the dosage is 0.1 mg / kg in a single dose or up to 14 days in oral paste formulation and can keep maintained on the same concentration for a period of 7 to 14 days in oral tablet formulation. Thorough knowledge of pharmacological regulations and pharmacokinetic parameters, it allows the posology and effective application of firocoxib in pathologies associated with chronic pain, avoiding the

indiscriminate use by owners and in some cases veterinarians, thus reducing the negative impacts on horse's health.

**Keywords:** COX1, COX2, firocoxib, horses, pharmacokinetics, pain.

## **1. Introduction**

### ***1.1. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs general***

Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (*i.e.*, NSAIDs) possess analgesic, anti-inflammatory, antipyretics and antiendotoxic properties [1], these properties, result of potent inhibitors of cyclooxygenase (COX) enzymes [2]. They are among the most important drugs used in all species of animals [1]. In horses they are highly effective for the treatment of a variety of common diseases [3], used in the regime of acute or chronic pain, endotoxemia associated with colic [1], and pain management before surgery [4].

Different COX1 or COX2 inhibitors can be administered for the treatment of painful inflammatory conditions in animal species like the horses [5]. Until 2018, three COX type enzymes have been identified, COX-1, COX-2, and COX-3. The first two enzymes have been well characterized [6], COX-3 enzyme was identified in the central nervous system and was found to be selectively inhibited by antipyretic-analgesic [7].

There are a variety of formulations and routes of administration to choose from in animals that includes oral tablets, oral caplets, oral liquids, chewable tablets, oral paste, oral trans-mucosal mist, transdermal, and injectable solutions for intravenous or subcutaneous administration [1].

### **1.2. Chemical properties Nonsteroidal Anti-Inflammatory drugs**

At the beginning of 1990s it was shown that there were two isoforms of COX. The COX1, which was expressed constitutively, and COX2 which was inducible, quickly regulated at inflammatory sites and seemed responsible for the formation of proinflammatory prostanoids. Then it was found that there are similarities in the amino acid sequences of the COX isozymes up to 60 %. The discriminating binding site in the COX2 isozyme is by a single amino acid difference between the COX1 and COX2 isozymes to level of position 523 of the protein chain. Specifically, the isoleucine molecule of COX1 is replaced by valine in COX2 [8]. The valine molecule is smaller, it leaves a cleavage in the COX2 protein chain that provides a more accessible binding site respect to structure of COX1 [9]. This allowed the development of drugs highly selective for the COX2 isozyme and reducing the incidence of COX1 side effects [10].

### **1.3. COX2 normal physiology**

At blood level, the source for COX1 products are the thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) and platelets, the source of COX2 products through prostaglandin E<sub>2</sub> is leukocytes [1]. The COX enzyme catalyzes reactions that regulate physiologic function, such as the mediation of inflammatory response, platelet aggregation, cartilage erosion, angiogenesis and gastrointestinal mucosal blood flow [10, 11].

The COX2 is usually expressed at low levels in large part of the tissues under physiologic conditions but is up-regulated during pro-inflammatory stages [12]. Both PGE<sub>2</sub> and PGI<sub>2</sub> regulate renal blood flow, water excretion and hydroelectrolytic balance. The production of both prostaglandins is carried out under the control of COX1 and COX2, which are constitutively expressed to level of the kidneys in the hydrated patient [13]. The COX2 is very important in renal homeostasis, reducing the likelihood of renal toxicity [6]. However, from the year 1999 to the date, COX2 has been shown to be constitutively expressed in renal tissues of various animal species among which stands out dogs, mice, monkeys, rabbits, rats or humans in addition to glandular gastric and bladder mucosae of horse [14].

#### **1.4. COX2 inflammation physiology**

Arachidonic acid, a fatty acid predominant in animal cell membranes, is released from cell membranes by the enzyme phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). In consequence of various stimuli, arachidonic acid may be acted upon by COX or lipoxygenase (LOX) enzymes to form various eicosanoids which have a role in homeostasis and disease. Prostanoids are specific eicosanoids that are further metabolized into the various prostaglandins (PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , and PGE<sub>2</sub>), prostacyclin (PGI<sub>2</sub>), TXA<sub>2</sub> and the leukotrienes (LT) are also responsible for inflammation [1]. These products act locally via G-protein coupled receptors, triggering the AMPc cascade, activation of calcium ions and protein kinase through inositol phosphatidyl to generate inflammatory and immunological responses and are also responsible for important physiological functions [15].

As part of the inflammatory process, COX2 can be up-regulated as much as 20-fold in endothelial tissue and other cell types they raise following exposure to stimuli associated with inflammation, highlighting interleukins 1 and 2 besides of tumor necrosis factor alpha [16]. In inflammatory stages COX2 increases production of prostaglandin H<sub>2</sub> induced by pro-inflammatory molecules, such as lipopolysaccharide (LPS) and other intermediaries that are locally metabolized to activate prostanoids, such as thromboxanes and prostaglandins by tissue synthases [17]. The prostanoids produced by COX2 are related in the pathologic responses of inflammation i.e., fever and nerve ending sensitization to pain. An increase of that amounts of prostaglandins, contribute to pain, inflammation and clinical signs of endotoxemia [18]. It is important to understand the pathophysiology of inflammation that results in pain for the animal and becomes the first clinical sign that should be resolved by the veterinarian and the

understanding of it will allow the use of drugs that inhibit COX in addition to other selective inflammatory mediators.

### **1.5. NSAIDs and COX2 selectivity**

Derived from the studies of pharmacology, it was determined selectivity of existing NSAIDs on these COX enzymes, important event to carry out producing a new generation of COX2 selective drugs [19]. The more recent NSAIDs have targeted COX2 inhibition, so that COX1 is spared as much as possible to produce analgesia and suppressing inflammation without inhibiting physiologically important prostanoids in various organs and tissues [1].

The recognition that inhibition of COX2 achieve the anti-inflammatory effects of NSAIDs and that the adverse effects associated to NSAIDs were attributable to the indiscriminate inhibition of COX1 resulted in new drugs that would selectively inhibit COX2 [19]. This NSAIDs known as coxibs that selectively inhibit COX2 rather than COX1 has been developed over the past 15 years, and several coxibs have recently become available for use in animals. Indications for the use of coxibs are similar to reported indications for the use of other NSAIDs, with the most common reason for their use being the control of pain and inflammation related with osteoarthritis or surgery [20].

## **2. Methods**

A literature search was made on SCOPUS (Elsevier Research Intelligence) and PubMed (National Center for Biotechnology Information, United States National Library, Bethesda, MD) from May 30, 2018. Experimental studies and review involving the most relevant coxibs information, pharmacological regulation and regulation for race and performance horses of firocoxib in the United States of America. Physicochemical aspects of firocoxib, the relation between COX1:COX2, parameters pharmacokinetics, posology and adverse effects of the drug given enterally or parenterally in horses and neonatal foals were included.

## **3. Results**

### **3.1 Pharmacological regulation in selective COX2 in the horse**

Until 2017, there were 4 coxibs approved for use in domestic animals, the deracoxib, firocoxib, mavacoxib, and robenacoxib. Referring to mavacoxib, it is not currently approved for its use in the United States of America, only firocoxib is labelled for administered in horses. The Food and Drug Administration (FDA) has approved equine formulations of firocoxib which include a paste for oral administration and an injectable solution for intravenous administration.

The EQUIOXX is a commercial formulation of Oral Paste 0.82 % firocoxib approved in the United States of America for the Center for Veterinary Medicine for the FDA [22]. In Europe, the European Medicine Agency considers as approved, the sale and distribution of the same pharmaceutical product and is a registered trademark of Merial in the United States of America [23] for the treatment of pain and inflammation associated with osteoarthritis in animals like the horse which is administered at a dose of 0.1 mg/kg, once daily for up to 14 days [24].

In addition, recently FDA approved a 57 mg firocoxib tablet labelled for use in horses, which is the same formulation for other animal species like the dog; this phenomenon has eliminated the need for using of canine firocoxib tablets in horses [17]. Administration of drugs in animal species different from those approved by the FDA constitutes extra label drug use and regulations as described in the Animal Medicinal Drug Use and Clarification Act apply [6]. The substantial difference in cost of the equine and canine formulations has led to frequent extra label use of canine firocoxib tablets in horses to reduce treatment costs [17]. The Animal Medicinal Drug Use and Clarification Act mark that it is not permissible to use the formulation labeled for one species in a different species. Besides, horses and dogs had different pharmacokinetic profiles. Nevertheless, Knych et al [25] measured by liquid chromatography, firocoxib plasma concentrations, and determined the pharmacokinetics of equine intravenous and paste formulations and the canine labeled tablets, showing no differences between the three routes of administration. Currently, a study carried out by European Medicines Agency Science Medicines Health [23], has shown that the equine-labeled tablet and paste formulations have the same bioavailability in horses. Despite these findings, it is important to remark, that extra labeled use of any drug is not recommended.

### **3.2. Regulation for race and performance horses**

In the United States of America, the United States Equestrian Federation (USEF) and the Racing Medication and Testing Consortium (RMTC) developed threshold level recommendations for performance and race horses, respectively. The values established by the RMTC are mainly related to pharmacodynamics parameters of the drug, regulatory stand down times, laboratory analytical concerns among other factors. The intention is to establish the concentrations of the drug in plasma and urine [25].

The recommendation made by the RMTC for racehorses is that the administration of firocoxib in horse in the United States of America should be regulated at plasma or serum threshold concentration of 20 ng/ml. Based on FDA approved label dose of 0.1 mg/kg for 7 days P.O. The recommendation of the USEF for non-racing performance horses is different, whose concentration equals to 240 ng/ml.

Knych et al [25] demonstrated that firocoxib plasma concentrations were below the RMTC recommended threshold in horses after 7 days administration of the dose by I.V. or P.O. administration routes. The foregoing

implies compliance with the recommendations issued by the corresponding bodies. The firocoxib is commonly administered in performance horses with appropriate withdrawal time guidelines being necessary.

Firocoxib initially became available for use in horses and the USEF permitted the administration of firocoxib in combination with other NSAIDs [26]. However, this has since been changed, and firocoxib cannot longer be given with any other NSAIDs, because given our current understanding of COX selectivity, it appears likely that co-administration of firocoxib with a nonselective NSAID would eliminate the intended benefits of COX2 selective NSAIDs and, therefore, is not advisable [17].

As firocoxib can be used as a palliative for multiple pathologies and inflammatory processes for its proven safety, it can cause indiscriminate use and even more in sport horses that are exposed to joint diseases. This is why it is important to take in account drug use regulation, so that these concentrations do not exceed their limits that could harm the animal not only in adverse effects of the drug (which are usually few), but that when affected sport horses are forced to compete they are exposed to develop more serious pathologies than those presented previously.

### **3.3. Firocoxib**

The chemical nomenclature of firocoxib corresponds to firocoxib 3-(cyclopropylmethoxy)-4-(4-(methyl-sulfonyl)phenyl)-5,5 dimethylfuranone [19]. Is a COX2 isozyme selective NSAID [19,27] which inhibits 643 times more respect to COX1 inhibition [10]. Firocoxib is now available and labeled for the treatment of musculoskeletal pain and lameness associated with osteoarthritis in horses [28]. However, the clinical benefits of firocoxib in horses remain incompletely understood, and recent legal concerns with extra label use of a small animal formulation of firocoxib in horses have come to knowledge [29].

### **3.4. Ratio COX1:COX2**

In a great number of *ex vivo* studies COX2 inhibitory effects of firocoxib have been elucidated [10,28]. Selectivity for the isoforms for COX1 and COX2 is manifested as  $IC_{50}$ , which represents the plasma concentration essential to inhibit 50% of COX activity. More selective the NSAID when more higher ratio.. The selectivity of an NSAID for COX2 may be determined through assays of thromboxane  $A_2$  activity during whole blood clotting (indicator of COX1 function) and of lipopolysaccharide induced prostaglandin  $E_2$  activity in blood (indicator of COX2 function)[30].

Several studies [10, 19] have used *in vitro* models with horse's blood and have determined that firocoxib is up to 265 times more selective inhibiting COX2. McCann et al [30], McCann [31], Kvaternick et al [10] have shown that the concentrations of firocoxib required to inhibit 50 % of COX1 activity were 384, 58, and 643 times in dog, cat, and horse, respectively. It can be assumed that at a given therapeutic concentration, firocoxib inhibits COX2



to a far greater degree than it inhibits COX1 and that, accordingly, its clinical efficacy can primarily be related to COX2 inhibition [26]. However, the inhibitory ratios IC<sub>50</sub> COX1: IC<sub>50</sub> COX2 for selected NSAIDs used in equine medicine it was of 268–643 respectively [6]. Firocoxib has a COX-2: COX-1 selectivity ratio of 265 in horses, pointing out a favorable safety margin compared with less selective NSAIDs [25]. *In vitro* experiments, indicated the concentrations of firocoxib that inhibit 80% and 50% of COX2 activity is 67 and 30 ng/mL, respectively. This concentrations of firocoxib readily achievable in equine plasma following oral dose of 0.1 mg/kg [19, 10].

Studies in humans report that inhibiting 50% of COX-2 is not enough to achieve therapeutic effects if not up to 80%. In horses, it is not known until what percentage the inhibition is able to exert therapeutic effects, although the dose is known to reach the inhibition of 50 and 80%. It would be important to know in future experiments, what percentage of inhibition of COX2 exerts a therapeutic effect. The above is very important, since COX selectivity is only achieved when the drug is administered at the correct dosage. If a COX-2–selective drug is overdosed, the selectivity diminishes and the same adverse effects seen with nonselective NSAIDs may occur [17].

### **3.5. Pharmacokinetics parameters**

Firocoxib preclinical studies in horses have revealed that firocoxib is effective at attenuating lameness [10, 19, 26, 3] Controlled lameness and postoperative gastrointestinal pain in horses [16], in theory, reduce the likelihood of adverse effects, particularly adverse gastrointestinal effects. Besides the palatability for the patient and acceptability by the owner are important factors related to compliance and continuation of long-term treatment in veterinary patients. The pharmacokinetic behavior of firocoxib is linear after multiple doses administered IV and orally [19].

#### **3.5.1. Liberation**

Usually well absorbed after oral administration and are weak acids that have high lipophilicity at physiologic tissue pH. The paste formulation of firocoxib was found to be of equivalent acceptability and ease of administration as the commercially available paste formulation of phenylbutazone [32].

#### **3.5.2. Absorption**

Firocoxib oral administration in horses is rapidly and completely absorbed, similar to most NSAIDs [33]. The average bioavailability absolute of firocoxib is of 79% and a C<sub>max</sub> of 75 ng/mL at 3.9 h after administration [10], the above indicates a good absorption rate Letendre *et al* [19] found that using the dose 0.1 mg/kg of Firocoxib P.O. as a paste once daily in horses in comparison with another study, the absorption of the drug change, this

difference is likely to be attributable to differences in experimental design. They found that the presence of food in either the gastrointestinal tract may decrease absorption by binding of the drug to food particles or direct inhibition of absorption, reducing plasma concentrations. The extent of absorption could also have been influenced by a saturation of first pass metabolism [10]. Respect to the differences in absorption during the first and last period, the plasma  $t_{1/2}$  after discontinuation of daily dosing was comparable to that after IV administration of a single dose and therefore was not influenced by continued absorption. The plasma concentration maximum reported was  $45.0 \pm 11.3$  ng/mL, which was reached  $7.80 \pm 4.80$  hours after the first oral administration. Absorption was slow after the first orally administered dose ( $C_{max}$  of  $173 \pm 44$  ng/mL was reached  $0.79 \pm 0.70$  hours after administration), compared with absorption after the last dose. Mean plasma  $t_{1/2}$  after the final dose was  $36.5 \pm 9.5$  hours [19].

### 3.5.3. Distribution

Protein binding is generally high for NSAIDs, and  $> 97\%$  of firocoxib is bound to plasma proteins at concentrations up to  $1.0$   $\mu\text{g/mL}$  [6]. When oral firocoxib paste for horses is given daily, steady state plasma concentrations are achieved by the seventh day and plasma concentrations of the drug peak approximately one hour after the seventh dose and the drug's, the half-life in horses is  $> 36$  hours. In this sense the peak plasma concentration after 7 or 12 daily doses is higher than that after the first dose [19]. Plasma firocoxib concentrations considered sufficient to suppress at least 50% of COX2 activity are achieved in horses within 8 hours after a single orally administered dose of firocoxib ( $0.1$  mg/ kg). Back et al [34] demonstrated in a clinical study with horses with chronic lameness attributed to osteoarthritis, that they had a significant improvement in lameness score and peak vertical force when trotting over a force plate was detected within 10 hours after the first dose of firocoxib.

The area under the curve was  $1.8$   $\mu\text{g/h/mL}$  for the oral dose and  $2.3$   $\mu\text{g/h/mL}$  for the intravenous dose. Firocoxib has the mean highest volume of distribution of  $1.6$  L/kg [10]. And the high lipophilicity of these drugs also may explain the long tissue half-lives because favors intracellular distribution, which can serve as a reservoir for prolonged tissue levels [1].

Knych et al [25] performed a study to describe plasma concentrations and characterize the pharmacokinetics of firocoxib formulations following multiple administrations. They reported that the determinant of the time to reach steady plasmatic concentrations is the terminal elimination half-life. In the firocoxib is long and therefore, as expected, the time to reach steady state plasma concentrations was prolonged. In the majority of the horses studied, the steady state mean concentration following paste administration was of  $52.4$  to  $131$  ng/ml, lower than

those reported by Vane [19]. It is important to point out that plasma concentrations may not be representative of tissue concentrations for all drugs [19].

Barton et al. [35], proved the efficacy of firocoxib in canine chewable preparation and equine paste formulation administered orally for 7 days to 8 healthy adult horses. They demonstrated that PGE2 concentrations decreased by  $58 \pm 11\%$  and  $69 \pm 5\%$  immediately prior to dosing and one hour after dosing by  $71 \pm 7\%$  and  $79 \pm 8\%$  for horses receiving the canine chewable tablet and the equine paste, respectively. The two preparations have steady state plasma firocoxib similar concentrations resulting equally effective at inhibiting lipopolysaccharides induced PGE2 production. In synthesis, the Firocoxib is widely distributed in tissues, partially as a result of its physicochemical properties, such as high lipophilicity and low ionizability at physiologic pH. The volume of distribution is much higher than that for many NSAIDs.

#### **3.5.4. Elimination**

The main elimination pathway is hepatic via dealkylation and glucuronidation to inactive metabolites of firocoxib namely despropylmethylfirocoxib and its glucuronide conjugate [10]. Urinary excretion is principal route of elimination; the parent drug and metabolites can be detected in the urine [19]. Total body clearance in horses is low ( $37 \text{ mL/h/kg}$ ) and similar to other NSAIDs [33]. The mean renal clearance of firocoxib is  $0.26 \pm 0.09 \text{ mL/kg/h}$  which is considered low, with respect to the total washing time [19]. Following intravenous administration of firocoxib, the average elimination half-life was 30 h, the average  $C_{\text{max}}$  was  $210 \text{ ng/mL}$  and the elimination half-life was 34 h [10]. Letendre et al [19] demonstrated that the terminal plasma half-life was  $42.1 \pm 13.5$  and  $48.1 \pm 18.9$  h following I.V. and oral paste administration, respectively and in another study performed by Knych et al [25] reported the plasma elimination half-life was prolonged for formulations injectable, paste or tablet formulations  $1.64 \pm 0.737$ ,  $1.70 \pm 0.800$  and  $1.73 \pm 0.767$  days respectively. In summary, the half-life in oral administration is longer than I.V. administration. By high potency and long half-life, once-daily administration is sufficient for prolonged treatment of animals with chronic pain and inflammation [10]. Due to a significant bioaccumulation that occurs with concentrations at steady state being 3 to 4 times higher than after a single dose [36].

Kvaternick et al [10] demonstrated that firocoxib was the major residue in tissues like liver, muscle and kidney fat. In kidney and urine, the major metabolites were the dealkylated parent, despropylmethylfirocoxib, and its glucuronide conjugate. A third metabolite found in urine was a glucuronide conjugate of the hydroxylated parent.

Due to chemical characteristics of Firocoxib, it is more than proven that it bioaccumulates, this is important because the plasma concentrations are prolonged and the elimination is slow, it would be more likely that 100%

of the daily doses that we apply a certain percentage will be eliminated without being used or accumulated, so it would be necessary to conduct research to see if perhaps reinforcement doses in days after treatment are needed.

### **3.6. Dosage firocoxib**

Twenty-one experimental studies in horses that determined the posology of oral or intravenously administered firocoxib in horses were included in the table 1. The investigations report doses from 0.05 to 0.3 mg / kg when administered orally, while for the I.V. route it goes from 0.09 to 0.27 mg / kg via I.V. Three experimental studies characterized posology of firocoxib when administered to dog, horse or neonatal foal. The studies were conducted at the same doses administered P.O. where in each horse received 0.1 mg/kg of firocoxib with dosage periods of 7 to 14 days (Table 2). Another five studies described the posology of the firocoxib when administered to horses. The studies were not experimental; the authors of studies demonstrated the oral or intravenously administered firocoxib, suggesting doses of 0.09 to 0.114 mg/kg P.O. up to 14 days, while for IV they reported doses of 0.09 mg / kg for no more than 5 days (Table 3).

Although the dose of Firocoxib established in most books and articles is 0.1 mg / kg, it is important to take into account the presentation of the drug. When it is applied IV, the dose decreases to 0.9 mg / kg as well as the tablets that come in 57 mg for a 500 kg horse approximately although it has been demonstrated that they reach almost the same plasmatic concentrations regardless of the pharmaceutical presentation. Due to the pharmacokinetic aspects seen previously, it is important to follow the dose depending on the presentation; also, the days which must be used continuously change depending on the formulation. The presentations P.O. should be a maximum of 14 days and if it is I.V. it should not exceed 5 days. The aspect that do not change regardless of the presentation of the drug are the frequency of administration since in all the presentations it is once a day (S.I.D).

### **3.7. Adverse effects of Coxibs in horses**

There are clinical studies of firocoxib administered in horses that have demonstrated no adverse renal effects [28, 24, 40], but it is possible that a COX2-selective NSAID can still have adverse renal effects. There is some evidence to support the potential for renal toxicity of a COX2 inhibitor, this was evident in the manufacturer's safety study [50]. Another adverse effect was demonstrated in 2 COX2 selective NSAIDs, where it was found to have unexpected adverse cardiovascular and thromboembolic effects that theoretically arose from inhibition of COX2 (reducing the concentration of vasodilatory prostaglandin E<sub>2</sub>) and a lack of inhibition of COX1 (permitting continued production of thrombogenic thromboxane A<sub>2</sub>) [51]. Horses are not known to be predisposed to the types of adverse cardiovascular effects seen with the use of COX-2-selective NSAIDs like in humans, suggesting that the use of these drugs may be safe in this species [17].

The properties of the most NSAIDs used in horses have been well described, which has allowed an effective use in certain pathologies, however although the adverse effects and restrictions of the use of these drugs have already been reported, their indiscriminate use by the owners and in some cases by veterinarians have caused negative impacts on the health of the horses, which is why the implementation of new selective drugs that significantly reduce the risks and allow their longer use can be an alternative to this current problem that will go hand in hand with education to the owner.

#### **4. Discussion**

NSAIDs possess analgesic and inflammatory properties, are drugs most used in horse and dogs [1]. Drugs highly selective for the COX2 isozyme exert effects therapeutic that have the potential to reduce the incidence of COX1 side effects. Although the role of COX2 specific drugs is more related to inflammatory processes, it is important to understand that they also perform functions on normal physiology and although treatment with selective COX2 does not reflect such serious adverse effects as Non-selective, it should be considered that prolonged treatments can generate adverse effects or cause damages that do not generate clinical signs in short periods. Therefore, it is important to know the dosage and period of administration allowed based on the pharmaceutical presentation and animal species.

Until 2017, 4 coxibs approved for use in animals in the USA, are deracoxib, firocoxib, mavacoxib, and robenacoxib [22]. FDA has approved equine formulations of firocoxib which include a paste for oral administration and injectable solution for I.V. administration [23], although there is also a tablet formulation used in horses and dogs. Although there are still not many coxibs that are available for use in animals, their development and application in the veterinary field has brought many benefits and has been a guideline for various research projects as they prove their safety and efficacy level with respect to Non-selective. They allow achievement of better management of vulnerable patients such as neonatal horses, geriatric and those with chronic pain related to osteoarthritis.

Firocoxib is used for the treatment of musculoskeletal pain and lameness associated with osteoarthritis in horses and dogs [28]. Safety and efficacy of firocoxib has been proven in different inflammatory pathologies and chronic pain, however, the antiendotoxic part has not yet been well documented.

As firocoxib can be used as a palliative for multiple pathologies and inflammatory processes for its proven safety, it can cause indiscriminate use and even more in sport horses that are exposed to joint diseases. However, the clinical benefits of firocoxib in horses remain incompletely understood, and recent legal concerns with extra label use of a small animal formulation of firocoxib in horses have come to light [29]. This is why it is important to take in account drug use regulation, so that these concentrations do not exceed their limits and harm the animal

not only in adverse effects of the drug (which are usually few), but that when affected sport horses are forced to compete they are exposed to develop more serious pathologies than those presented previously.

## 5. Conclusions

The use of NSAIDs in veterinary practice is highly useful in several conditions, because of the easy accessibility and cost-benefit, but that is one of the reasons that makes them overused. The regulation of these drugs plays an important role in control and use in horses, avoiding the use of extra label drugs preventing doses and inappropriate uses, correct dosing to achieve therapeutic concentrations while preserving COX selectivity and the adverse effects of combining NSAIDs. The new generation of selective COX2 NSAIDs has brought benefits that have allowed to prolong the use of these drugs with a wide degree of safety. The implementation of selective NSAIDs to COX2 that equals or exceeds the efficacy of non-selective NSAIDs, and that also provide safety when used, has allowed to improve the quality of life of those animals in chronic pathological conditions or in physiological stages that make them vulnerable to adverse effects. Firocoxib has been well accepted in veterinary practice due to the pharmacokinetic properties, a dosing regimen that promotes compliance and provides longer lasting pain relief, that allow it to be used for long periods of time in different pathologies, undoubtedly more research studies are required to assess the possible adverse effects in each of the systems in order to continue regulating the use and control.

## References

- [1] Grimm KA, Lamont LA, Tranquilli WJ, Greene SA, Robertson SA. 2015. *Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 5<sup>th</sup> ed. Wiley. Blackwell. 227-243.
- [2] Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231:232–35.
- [3] Goodrich LR, Nixon AJ. Medical treatment of osteoarthritis in the horse a review. *Vet J* 2006; 171:51–69.
- [4] Díaz-Archundia AY, Ibanovichi-Camarillo JA, Recillas-Morales S, Venebra-Muñoz A, Cipriano-Salazar M, Cordova-Izquierdo A, Sánchez-Aparicio P. Effects of Jejunal Manipulation During Surgical Laparotomy Techniques and Its Evaluation Using Physical, Clinical, and Echographic Parameters in Horses. *J Equine Vet Sci* 2017; 58:40-46.
- [5] Guedes AG, Matthews NS, Hood DM. Effect of ketamine hydrochloride on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis-associated pain. *Am J Vet Res* 2012; 73:610-9.

- [6] Knych KH. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Horses, *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 2017.
- [7] Chavez JR, Ibancovich JA, Sánchez-Aparicio P, Acevedo-Arcique C, Moran-Muñoz R, Recillas-Morales S. Effect of Acetaminophen alone and in combination with morphine and tramadol on the minimum alveolar concentration of isoflurane in rats. *PLoS ONE* 2015;1-9.
- [8] Buttar NS, Wang KK. The ‘Aspirin’ of the new millennium: cyclooxygenase-2 inhibitors. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:1027-38.
- [9] Rowlinson SW, Crews BC, Goodwin DC, Schneider C, Gierse JK, Marnett LJ. Spatial requirements for 15-(R)-Hydroxy- 5Z,8Z,11Z,13E-eicosatetraenoic acid synthesis within the cyclooxygenase active site of murine COX-2. *J Biol Chem* 2000; 275:6586-91.
- [10] Kvaternick V, Pollmeier M, Fischer J, Hanson PD. Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2007; 30:208-17.
- [11] Patrignani P, Tacconelli S, Sciulli MG, Capone ML. New insights into COX-2 biology and inhibition. *Brain Res Rev* 2005; 48:352-59.
- [12] Vane JR, Botting RM. A better understanding of anti-inflammatory drugs based on isoforms of cyclooxygenase (COX-1 and COX-2). *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1995; 23:41-48.
- [13] Narita T, Sato R, Motoishi K, Tani K, Naito Y, Hara S. The interaction between orally administered non-steroidal anti-inflammatory drugs and prednisolone in healthy dogs. *J Vet Med Sci* 2007; 69: 353-63.
- [14] Clark JO, Clark TP. Analgesia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1999; 15:705–723.
- [15] Hernández-Cerón J, Sánchez-Aparicio, P. Farmacología de la reproducción. In: Sumano L.H, Ocampo CL, Gutiérrez OL, editors. *Farmacología Veterinaria*, México; 2014, p. 1131-1138.
- [16] Nieto JE, Aleman M, Anderson JD, Fiack C, Snyder JR. Effects of phenylbutazone on gene expression of cyclooxygenase-1 and -2 in the oral, glandular gastric, and bladder mucosae of healthy horses. *Am J Vet Res* 2012; 73:98-104.
- [17] Ziegler A, Fofle C, Blikslager A. Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. *J Am Vet Med Assoc* 2017; 11:1271-1274.

- [18] Cook VL, Blikslager AT. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in critically ill horses. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2015; 25:76-88.
- [19] Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51:573-86.
- [20] Letendre LT, Tessman RK, McClure SR, Kvaternick VJ, Fischer JB, Hanson PD. Pharmacokinetics of firocoxib after administration of multiple consecutive daily doses to horses. *Am J Vet Res* 2008; 69:1399-1405.
- [21] Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ* 2006;332:639-642.
- [22] Freedom of information summary-FDA. Original new animal drug application. NADA. Rockville, Md. 2005. 141-458.
- [23] Freedom of information summary. Firocoxib. European Medicines Agency Science Medicines Health. Published 2007 and updated 2012. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/previcox>
- [24] Koene M, Goupil XG, Kampmann C, Hanson PD, Denton D, Pollmeier MG. Field trial validation of the efficacy and acceptability of firocoxib, a highly selective Cox-2 inhibitor, in a group of 96 lame horses. *J Equine Vet Sci* 2010;30:237-43.
- [25] Knych HK, Stanley SD, Arthur RM, Mitchell MM, Detection and pharmacokinetics of three formulations of firocoxib following multiple administrations to horses. *Equine Vet J* 2014;46:734-8.
- [26] United States Equestrian Federation (USEF). Guidelines for drugs and medications. Columbus, Ohio: United States Equestrian Federation, 2016.
- [27] Doucet MY, Bertone AL, Hendrickson D, Hughes F, Macallister C, McClure S, Reinemeyer C, Rossier Y, Sifferman R, Vrins AA, White G, Kunkle B, Alva R, Romano D, Hanson PD. Comparison of efficacy and safety of paste formulations of firocoxib and phenylbutazone in horses with naturally occurring osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2008;232:91-7.
- [28] American Veterinary Medical Association. Clarification regarding substitution of Previcox® for Equioxx ® 2010. Available at: [www.avma.org/KB/Resources/Reference/Pages/Previcox-for-Equioxx.aspx](http://www.avma.org/KB/Resources/Reference/Pages/Previcox-for-Equioxx.aspx). Accessed August 5, 2018.



- [29] Duz M, Parkin TD, Cullander RM, Marshall JF. Effect of flunixin meglumine and firocoxib on ex vivo cyclooxygenase activity in horses undergoing elective surgery. *Am J Vet Res* 2015;76(3):208–15.
- [30] McCann ME, Andersen DR, Zhang D, Brideau C, Black WC, Hanson PD, Hickey GJ. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *Am J Vet Res* 2004;65:503-12.
- [31] McCann ME, Rickes EL, Hora DF, Cunningham PK, Zhang D, Brideau C, Black WC, Hickey GJ. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in cats with lipopolysaccharide-induced synovitis. *Am J Vet Res* 2005;66:1278-84.
- [32] Doucet, M.Y., Bertone, A.L., Hendrickson, D., Hughes, F., MacAllister, C., McClure, S., Reinemeyer, C., Rossier, Y., Sifferman, R., Vrins, A.A., White, G., Kunkle, B., Alva, R., Romano, D. and Hanson, P.D. Comparison of efficacy and safety of paste formulations of firocoxib and phenylbutazone in horses with naturally occurring osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232:91-97.
- [33] Toutain PL, Reymond N, Laroute V, Garcia P, Popot MA, Bonnaire Y, Hirsch A, Narbe R. Pharmacokinetics of meloxicam in plasma and urine of horses. *Am J Vet Res* 2004;65:1542-47.
- [34] Back W, MacAllister CG, Van Heel MCV, Pollmeier M, Hanson PD. The use of force plate measurements to titrate the dosage of a new COX-2 inhibitor in lame horses. *Equine vet J* 2009;41(3):309-312.
- [35] Barton MH, Paske E, Norton N, King D, Giguère S, Budsberg S. Efficacy of cyclooxygenase inhibition by two commercially available firocoxib products in horses. *Equine Vet J* 2013;46:72-5.
- [36] Knych HK, Arthur RM, Steinmetz S, McKemie. Pharmacokinetics of ketoprofen enantiomers following intravenous and oral administration to exercised Thoroughbred horses. *Vet J* 2016;207:196-8.
- [37] Cook VL, Meyer CT, Campbell NB, Blikslager AT. Effect of firocoxib or flunixin meglumine on recovery of ischemic-injured equine jejunum. *Am J Vet Res* 2009;70:992–1000.
- [38] Hilton HG, Magdesian KG, Groth AD, Knych H, Stanley SD, Hollingsworth SR. Distribution of Flunixin Meglumine and Firocoxib into Aqueous Humor of Horses. *J Vet Intern Med* 2011;25(5):1127-33.
- [39] Cox S, Dudenbostel L, Sommardahl C, Yarbrough J, Saleh M, Doherty T. Pharmacokinetics of firocoxib and its interaction with enrofloxacin in horses. *J Vet Pharmacol Therap* 2012;35:615-617.

- [40] Orsini JA, Ryan WG, Carithers DS, Boston RC. Evaluation of oral administration of firocoxib for the management of musculoskeletal pain and lameness associated with osteoarthritis in horses. *Am J Vet Res* 2012;73:664–671.
- [41] Cox S, Villarino N, Sommardahl C. Disposition of firocoxib in equine plasma after an oral loading dose and a multiple dose regimen. *Vet J* 2013;198:382-385.
- [42] Kivett L, Taintor J, Wright J. Evaluation of the safety of a combination of oral administration of phenylbutazone and firocoxib in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 2014;37:413–416.
- [43] Duz M, Parkin TD, Cullander RM, Marshall JF. Effect of flunixin meglumine and firocoxib on ex vivo cyclooxygenase activity in horses undergoing elective surgery. *Am J Vet Res* 2015;76:208–215.
- [44] Giguère S, Macpherson ML, Benson SM, Cox S, McNaughten JW, Pozor MA. Disposition of firocoxib in late pregnant and early postpartum mares. *J Vet Pharmacol Ther* 2015;39(2):196–198.
- [45] Burkett BN, Thomason JM, Hurdle HM, Wills RW, Fontenot RL. Effects of Firocoxib, Flunixin Meglumine, and Phenylbutazone on Platelet Function and Thromboxane Synthesis in Healthy Horses. *Vet Surg* 2016;45(8):1087-1094
- [46] Wilson KE, Davis JL, Crisman MV, Kvaternick V, Zarabadipour C, Cheramie H, Hodgson DR. Pharmacokinetics of firocoxib after intravenous administration of multiple consecutive doses in neonatal foals. *J Vet Pharmacol Ther* 2017;40(6):e23-e29.
- [47] Ortved KF, Goodale MB, Ober C, Maylin GA, Fortier LA. Plasma firocoxib concentrations after intra-articular injection of autologous conditioned serum prepared from firocoxib positive horses. *Vet J* 2017;230:20-23,
- [48] Hovanessian N., Davis J. L., McKenezie III H. C., Hodgson D. R., Crisman M. V. Pharmacokinetics and safety of firocoxib after oral administration of repeated consecutive doses to neonatal foals. *J vet Pharmacol Therap* 2013. 37: 243-251.
- [49] Ross MW. Joint Therapy: Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *AAEP Proceedings* 2011;57:102-106.
- [50] Kviatt L, Taintor J, Wright J. Evaluation of the safety of a combination of oral administration of phenylbutazone and firocoxib, *J Vet Pharmacol Ther* 2014;37(4):413-6.

[50] Autokarala I, Kwoh CK, Guermazi A, Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):390-5.

## 9 ANEXOS

Table 1. Dosage of Firocoxib administered to horses in studies under experimental conditions.

Active substance	Dose	Administration time	Pharmaceutical form	Disease	Authors	
Equioxx® Paste (Firocoxib)	0.1 mg/ kg P.O. q 24 h	14 days	Oral commercial formulation	paste	Healthy horses	Knych [6]
Firocoxib	0.3 mg/kg P.O.	Single dose	Oral paste Tablets		Healthy horses	
	0.2 mg/kg I.V.		Injectable			
Firocoxib	0.05 mg/kg P.O. 0.10 mg/kg P.O. 0.20 mg/kg P.O. 0.1 mg/kg I.V.	Single dose	Oral commercial formulation  Injectable	paste	Healthy horses	Kvaternick et al [10]
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	12 days	Oral comercial formulation	paste	Healthy horses	Letendre et al [20]
	0.2 mg/kg I.V. q 24 h	9 days	2% (wt/vol) solution		Healthy horses	
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	14 days	Oral commercial formulation	paste	Osteoarthritis and Navicular disease	Koene et al [24]

Equioxx® Injectable	0.09 mg/kg I.V. q 24 h	5 days	Injectable		Healthy horses	Knych et al [25]
Firocoxib						
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	14 days	Oral commercial formulation	paste	Naturally occurring osteoarthritis and distal sesamoid (navicular) degeneration	Doucet et al [27]
Equioxx® Paste (Firocoxib)	0.5 mg/kg P.O. q 24 h	7 days	Oral commercial formulation	paste	Osteoarthritis and Navicular disease	Back et al [34]
	0.1 mg/kg P.O. q 24 h					
	0.25 mg/kg P.O. q 24 h					
Equioxx® (Firocoxib)	Paste 0.1 mg/kg P.O. q 24 h	7 days	Oral commercial formulation	paste	Healthy horses	Barton et al [35]
Firocoxib	0.09 mg/kg I.V. q 24 h	Single dose	Injectable		Horses with jejunal ischemia	Cook et al [37]
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	7 days	Oral commercial formulation	paste	Healthy horses suggesting the use on horses with inflammatory ophthalmic lesions	Hilton et al [38]

Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	Single dose	Oral commercial formulation	paste	Healthy horses pretreated with enrofloxacin	Cox et al [39]
Firocoxib	0.1 mg/kg PO q 24 h	14 days	Oral comercial formulation	paste	Osteoarthritis	Orsini et al [40]
Equioxx® (Firocoxib)	Paste 0.3 mg/kg P.O. single dose	1 day (loading dose)	Oral commercial formulation	paste	Healthy horses	Cox et al [41]
	0.1 mg/kg P.O. q 24h	9 days (maintenance dose)				
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	10 days	Oral commercial formulation	paste	Healthy horses	Kivett et al [42]
Firocoxib	0.09 mg/kg I.V. q 24 h	Single dose	Injectable		Underwent elective surgery	Duz et al [43]
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O.	Single dose during late gestation and 12 to 33 days postpartum	Oral commercial formulation	paste	Late pregnant mares and early postpartum mares	Giguère et al [44]
Firocoxib	0.27 mg/kg I.V. on day 1	1 day (loading dose)	Injectable		Healthy horses	Burkett et al [45]
	0.09 mg/kg I.V. q 24 h	5 days (maintenance dose)				

Firocoxib	0.09 mg/kg I.V. 7 days q 24 h	Injectable	Healthy neonatal foals	Wilson et al [46]
Equioxx® Paste (Firocoxib)	0.1 mg/kg P.O. Single dose q 24 h	Oral commercial formulation	paste Healthy horses	Ortved et al [47]

Table 2. Dosage of Firocoxib administered to horses, neonatal foals and dogs in studies under experimental conditions.

Active substance	Animal Specie	Dose	Administration time	Pharmaceutical form	Disease	Authors
Previcox ® (Firocoxib)	Dog	57 mg tablets total dose	14 days	Tablet formulation	Healthy horses	Knych et al [25]
	Horse	0.1 mg/kg P.O. q 24 h				
Previcox ® (Firocoxib)	Dog	57 mg tablets total dose (0.1 mg/kg) PO q 24 h	7 days	Tablet formulation	Healthy horses	Barton et al [35]
	Horse					
Firocoxib	Neonatal foals	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	9 days	Oral commercial paste formulation	Healthy neonatal foals	Hovanessian et al [48]

Table 3. Dosage of Firocoxib administered to horses in non-experimental studies that report doses from other studies.

<b>Active substance</b>	<b>Dose</b>	<b>Administration time</b>	<b>Pharmaceutical form</b>	<b>Disease</b>	<b>Authors</b>
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	For up to 14 days For up to 5 days	Oral formulation	--	Grimm et al [1]
	0.09 mg/kg I.V. q 24 h		Injectable		
Firocoxib	0.114 mg/kg (57 mg per horse)	10 days	Tablet formulation	Osteoarthritis	Ziegler et al [17]
	0.1 mg/kg P.O. q 24 h		Oral commercial paste formulation		
Firocoxib	0.09 mg/kg q 24 h I.V.	-	Injectable	--	Knych et al [36]
	0.1 mg/kg q 24 h P.O.		Tablets, paste		
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	-	Oral commercial paste formulation	-	
Firocoxib	0.1 mg/kg P.O. q 24 h	7 days	Oral commercial paste formulation	Osteoarthritis and Navicular disease	Ross [49]



## 10 CONCLUSIÓN

Una de las enfermedades del sistema músculo-esquelético más comunes en equinos es OA, enfermedad con cambios degenerativos crónicos en las articulaciones sinoviales que conducen a el paciente a padecer dolor crónico, surgiendo la necesidad de manejar el dolor sin poner en riesgo la salud del paciente. El uso de AINE selectivos dentro de la medicina veterinaria ha traído consigo muchos beneficios permitiendo manejar a pacientes con dolor crónico, el desarrollo de nuevos fármacos selectivos disminuyó los efectos adversos relacionados con la administración de estos fármacos, existe una regulación de estos medicamentos, la cual juega un papel importante para el control y administración en equinos de alto rendimiento, restringiendo la administración de medicamentos no etiquetados para administración en equinos para así evitar dosis y usos inapropiados, fomentando una dosificación óptima para lograr concentraciones terapéuticas, preservando la selectividad, dando prioridad a la calidad de vida de nuestros pacientes. es importante saber la regulación y uso de estos fármacos pues son regulados por diferentes leyes dependiendo el país en el que sean utilizados, actualmente en México no se cuenta con una regulación específica de este fármaco y la disponibilidad aún es limitada, pero si se difunde la información apropiada respecto a su uso, beneficio y seguridad, podrá entrar en el campo veterinario en equinos con una regulación apropiada y con los resultados esperados.

## 11 LITERATURA CITADA

- Adams., Stashak's. (2011): Baxter G. M., Stashak T. S. Chapter 5: The Foot. Lameness in Horses. 6th Edition, Wiley-Blackwell, Edited by Baxter G. 1. pp: 475-498.
- Athanasou, N. A. (1995): Synovial macrophages. *Annals Rheum Dis.* 54(3): 392-394.
- Athanasίου, K. A., Darling, E. M., Hu, J. C. (2009): Articular Cartilage Tissue Engineering. *J Tissue Eng Regen Med.* 1(1): 1–182.
- Becvár, R., Hulejová, H., Braun, M., Stork, J. (2007): Collagen degradation products and proinflammatory cytokines in systemic and localized scleroderma. *Folia Biologica (Praha).* 53: 66-68.
- Barton, M. H., Paske, E., Norton, N., King, D. Giguere S., Budsberg S. (2014): Efficacy of cyclo-oxygenase inhibition by two commercially available firocoxib products in horses. *Equine Vet J.* 46: 72-75.
- Burr, D. B., Schaffler, M. B. (1997): The Involvement of Subchondral Mineralized Tissues in Osteoarthritis: Quantitative Microscopic Evidence. *Microscopy Res Tech.* 37: 343–357.
- Burr, D. B. (2004): Anatomy and physiology of the mineralized tissues: role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 12: S20-30.
- Burrage, P. S., Mix, K. S., Brinckerhoff, C. E. (2006): Matrix metalloproteinases: role in arthritis. *Front Biosci.* 11(4): 529–543.
- Castañeda, S, Herrero-Beaumont, G. (2005): El hueso subcondral y el tejido sinovial como diana terapéutica en la artrosis. *Rev Esp Reumatol.* 32(1): 42-47.
- Crisman, M. (2013): What's New with Non-steroidal anti-inflammatory drugs. 13th International Congress of World Equine Veterinary Association. Budapest, Hungary.
- Denton, J. (2012): Synovial fluid analysis in the diagnosis of joint disease. *Ann Diagn Pathol.* 18(4): 159–168.
- Desrochers, J., Amrein, M. W., Matyas, J. R. (2012): Viscoelasticity of the articular cartilage surface in early osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 20(5): 413–421.
- Dorland. (2011): Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 32<sup>nd</sup> Edition, Elsevier.
- Doucet. M. Y., Bertone, A. L., Hendrickson, D., Hughes, F., Macallister, C., McClure, S., Reinemeyer, C., Rossier, Y., Sifferman, R., Vrins, A. A., White, G., Kunkle, B., Alva, R., Romano, D., Hanson, P. D. (2008): Comparison of efficacy and

- safety of paste formulations of firocoxib and phenylbutazone in horses with naturally occurring osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc.* 232: 91–97.
- Driessen, B. (2007): Pain: from sign to disease. *Clin Tech Equine Pract.* 6(2): 120-125.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., Wensing, C. J. (2010): *Textbook of veterinary anatomy.* St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
- Fernández, J. C. Martel-Pelletier, J., Pelletier, J. P. (2002): The role of cytokines in osteoarthritis patophysiology. *Biorheol.* 39(1-2): 237-246.
- Foreman, J., Foreman, C., Bergstrom, B. (2014): Efficacy of phenylbutazone versus firocoxib in experimental lameness in horses. *Equine Vet J.* 46: 2-55.
- Fox, S. (2015): If joints could talk: an overview of the evidence behind nutraceuticals. Lecture. <http://www.vetfolio.com> Fecha de acceso 2 de Febrero 2018
- Fox, S. M. (2012): Painful Decisions for Senior Pets. *Vet Clin Small Anim.* 42: 727-748.
- Geering, E. L., Lees, P. (1981): Pharmacokinetics of phenylbutazone and its metabolites in the horse, *Equine Vet J.* 13 (3): 152-157.
- Gillogly, S. D., Voight, M., Blackburn, T. (1998): Treatment of Articular Cartilage Defects of the Knee With Autologous Chondrocyte Implantation. *J Orthop Sports Phys Ther Journal Of Orthopaedic & Amp; Sports Physical Therapy.* 28(4): 241–251.
- Goldberg, V. M., Buckwalter, J. A. (2005): Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity, *Osteoarthr Cartil.* 13: 216-224.
- Goldring, M. B. (1999): The role of cytokines as inflammatory mediators in osteoarthritis: lessons from animals models. *Connect Tissue Res.* 40(1): 1-11.
- Goldring, M. B., Goldring, S. R. (2010): Articular cartilage and subchondral bone in the pathogenesis of osteoarthritis. *Ann New York Acad Sci.* 1192: 230-237.
- Grubb, T. (2010): What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain?. *Top Companion Anim Med.* 25(1): 10-19.
- Grujic, L., Nade, S. (2009): Why do joints swell? *Orthop Trauma.* 23(3): 216-218.
- Guedes, A. (2016): Pain Management in Horses. *Vet Clin Equine.* 33: 181-211.
- Hellyer, P., Rodan, I., Brunt, J., Downing, R., Hagedorn, J. E., Robertson, S. A. (2007): AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg.* 9(6): 466-480.

- Howard, S. P., McIlwraith, C. W. 1996 Hyaluronan and its use in the treatment of equine joint disease In: McIlwraith and G.W. Trotter (Ed.) Joint Disease in the Horse. W. B. Saunders CO., Philadelphia.
- Ivanavicius, S. P., Ball, A. D., Heapy, C. G., Westwood, F. R., Murray, F., Read, S, J, (2007): Structural pathology in a rodent model of osteoarthritis is associated with neuropathic pain: increased expression of ATF-3 and pharmacological characterisation. *Pain*. 128(3): 272-282.
- Izadifar, Z., Chen, X., Kulyk, W. (2012): Strategic Design and Fabrication of Engineered Scaffolds for Articular Cartilage Repair. *J Funct Biomater*. 3(4): 799–838.
- Johnstone, S. A. (1997): Osteoarthritis, joint anatomy, physiology and pathobiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 27(4): 699-723.
- Johnstone, S. A., McLaughlin, R. M., Budsberg, S. C. (2008): Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 38(6): 1449-1470.
- Kawcak, C. E., Mcilwraith, C. W., Norrdin, R. W., Park, R. D., James, S. P. (2001): The role of subchondral bone in joint disease: a review. *Equine Vet J*. 33(2): 120-126.
- Keegan, K. G., Messer, N. T., Reed, S. K., Wilson, D. A., Kramer, J. (2008): Effectiveness of administration of phenylbutazone alone or concurrent administration of phenylbutazone and flunixin to alleviate lameness in horses. *Am J Vet Res*. 69: 167–173.
- Kenneth, W., Andris, J., Raymond, J. (2007): Medicina y cirugía en los equinos de deporte, INTERmedica, Volumen 1 y 2, 53-73 y 283-425.
- Konttinen, Y. T., Kempainen, P., Segerberg, M., Hukkanen, M., Rees, R., Santavirta, S., Sorsa, T., Pertovaara, A., Polak, J. M. (1994): Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis, with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheum*. 37(7): 965-982.
- Kvaternick, V., Pollmeier, M., Fischer, J., Hanson, P. D. (2007): Pharmacokinetics and metabolism of orally administered firocoxib, a novel second generation coxib, in horses. *J Vet Pharmacol Ther*. 30(3): 208-217.
- Lamont, L. A. (2008): Multimodal pain management in veterinary medicine: the physiologic basis of pharmacologic therapies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 38(6): 1173-86.
- Landoni, M. F., Lees, P. (1995): Comparison of the anti-inflammatory actions of Flunixin and Ketoprofen in horses applying PK/PD modelling. *Equine Vet J*. 27(4): 247-256.

- Letendre L. T., Tessman R. K., McClellan S. R., Kvaternick V. J., Fischer J. B., Hanson P. D. (2008): Pharmacokinetics of Firocoxib after administration of multiple consecutive daily to horses. *AM J Vet Res.* 69: 1399-1405.
- Lee, Y. C., Nassikas, N. J., Claw, D. J. (2011): The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res Ther.* 13(2):211.
- Ling, S. M., Bathon, J. M. (2012): Osteoarthritis: pathophysiology. <http://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/osteoarthritis/oa-pathophysiology/> Fecha de ultimo acceso 1 de Marzo del 2018.
- Lipowitz, A. J., Wong, P. L., Stevens, J. B. (1985): Synovial membrane changes after experimental transection of the cranial cruciate ligament in dogs. *Am J Vet Res;* 46(5): 1166-1170.
- Lorenz, H., Richter, W. (2006): Osteoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *Prog Histochem Cystochem.* 40(3): 135-163.
- Little, C. B., Gosh, P., Bellenger, C. R. (1996): Topographic variation in biglycan and decorin synthesis by articular cartilage in the early stages of osteoarthritis: An experimental study in sheep. *J Orsthop Res.* 14: 433-444.
- Madry, H., Niek van Dijk, C., Mueller-Gerbl, M. (2010): The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 18(4): 419-433.
- Martel-Pelletier, J., Boileau, C., Pelletier, J. P., Roughley, P. J. (2008): Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheum.* 22(2): 351-384.
- Mcllwraith, C. W. (1997): Use of sodium hyaluronate (Hyaluronan) in equine joint disease. *Equine Vet Educ.* 9: 296-304.
- Mcllwraith, C. W. (2015): Anatomy and physiology of equine joints. <http://csu-cvmb.colostate.edu/academics/clinsci/equine-orthopaedic-research-center/orthopaedic-topics/pages/equine-joints.aspx>. Fecha de último acceso 15 de Febrero del 2018.
- Muir III, W., Woolf, C. (2001): Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc.* 219(10): 1346-1356.
- Murray, R. C., Brich, H. L., Lakhani, K., Goodship A. E. (2001): Biochemical composition of equine carpal articular cartilage is influenced by short-term exercise in a site-specific manner. *Osteoarthr Cartil.* 9(7): 625-632.

- Okun, A., Liu, P., Davis, P., Ren, J., Remeniuk, B., Brion, T., Ossipov, M. H., Xie, J., Dussor, G. O., King, T., Porreca, F. (2012): Afferent drive elicits ongoing pain in a model of advanced osteoarthritis. *Pain*. 153: 924-933.
- Omoigui, S. (2007): The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses*. 69(6):1169-78.
- 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. *Am. J. Vet. Res.* 73: 664-667.
- Reimann, I., Christensen, B. (1977): A histological demonstration of nerves in subchondral bone. *Acta Orthop Scand*. 48(4): 345-352.
- Ricciotti, E., Fitzgerald, G. A. (2011): Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 31(5): 986–1000.
- Robinson, E., Sprayberry, K. (2012): Terapéutica actual en Medicina Equina, INTERmedica, Volumen 2, 568-572.
- Sandell, L. J., Aigner, T. (2001): Articular cartilage and changes in arthritis cell biology of osteoarthritis, *BMC Public Health*. 107-113.
- Schaible, H. G., Ritcher, F., Ebersberger, A., Boettger, M. K., Venegas, H., Natura, G., Vazquez, E., Segond von Banchet, G. (2009): Joint pain. *Exp Brain Res*. 196: 153-62.
- Schulze-Tanzil, G. (2009): Activation and dedifferentiation of chondrocytes: implications in cartilage injury and repair. *Ann Anat*. 191(3): 325-338.
- Semrad, S.D., Sams, R.A., Orville, N.H., Ashcraft, S.M. (1993): Effects of concurrent administration of phenylbutazone and flunixin meglumine on pharmacokinetic variables and in vitro generation of thromboxane B2 in mares. *Am J Vet Res*. 54: 1901–1905.
- Sommer Helmrich, N. H. (2012): Avances en Osteoartritis Equina – Revisión Bibliográfica. Universidad Austral de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias, Instituto de Ciencias Clínicas Veterinarias. 1-29. Fecha de último acceso 3 de Enero del 2018.
- Sumano, H., Ocampo L., Gutierrez O., L. (2015): Capítulo 45: Analgésicos no narcóticos. Farmacología Veterinaria, McGraw-Hill, 3ra edición. pp: 771-798.
- Sutton, S., Clutterbuck, A., Harris, P., Gent, T., Freeman, S., Foster, N., Barret-Jolley, R., Mobashery, A. (2009): The contribution of the sinovium, synovial derived

inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis. *Vet J.* 179(1): 10-24.

Toutain, P. L., Autefage, A., Legrand, C., Alvinerie, M. (1994): Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. *J Vet Pharmacol Ther.* 17(6): 459-469.

Vonsy, J. L., Ghandehari, J., Dickenson, A. H. (2009): Differential analgesic effects of morphine and gabapentin on behavioural measures of pain and disability in a model of osteoarthritis pain in rats. *European J Pain.* 13: 786–793.

Ziegler, A., C. Fofle, A. Bliklager, (2017): Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses, *J Am Vet Med Assoc.* 250(11):1271-1274.