



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

“FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA DE LOS ANALGÉSICOS
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES EN PERROS”

TESINA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

SINUHÉ RODRÍGUEZ VALENCIA

ASESORES:

DR. PEDRO SÁNCHEZ APARICIO
DR. JOSÉ ANTONIO IBANCOVICH CAMARILLO
DR. SERGIO RECILLAS MORALES

REVISORES:

MVZ ESP. GABRIELA CANO MARÍN
MVZ. DESIDERIO RODRÍGUEZ VELAZQUEZ

Toluca, México Septiembre de 2018



DEDICATORIAS

La presente tesina ha sido posible gracias a mi familia, en especial a mis padres y mis hermanos quienes me han brindado su apoyo, comprensión y me han alentado para seguir por el camino del bien.

A mi amigo Hugo que siempre me acompañó en el camino de la Licenciatura y siempre mostro su comprensión y fue un buen consejero.

A mis amigos del Hospital Veterinario, en especial a Cristian y Ana Cristina que siempre mostraron su apoyo y amor.

A dios por alentarme en mi camino y darme la capacidad de lograr mis metas

AGRADECIMIENTOS

La presente tesina ha sido posible gracias a mi Universidad que me ha brindado su apoyo y me ha alentado para ser profesional.

A mis profesores, que cada uno de ellos compartió sus conocimientos y dedicó su tiempo.

A mi asesor Dr. Pedro Sánchez Aparicio quien amablemente compartió su tiempo, puntos de vista para realizar este trabajo, demostró amabilidad y comprensión.

A mis revisores, al MVZ Esp. Desiderio Rodríguez Velázquez y a la MVZ Esp. Gabriela Cano Marín quienes fueron accesibles y tuvieron compromiso.

Título

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMIA DE LOS ANALGÉSICOS
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES EN PERROS

ÍNDICE

DEDICATORIAS.....	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
Título.....	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	vii
ÍNDICE DE CUADROS	vii
RESUMEN	viii
INTRODUCCIÓN	1
REVISIÓN DE LITERATURA	2
1. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.....	2
1.1 Mecanismo de acción.....	2
1.2 Efectos adversos.....	2
2. Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos utilizados en medicina veterinaria	3
2.1. Características fisicoquímicas del Acetaminofén.....	3
2.2. Características fisicoquímicas del ácido Acetil Salicílico.	4
2.3 Características fisicoquímicas del Meloxicam.....	5
2.4. Características fisicoquímicas del Flunixin de Meglumin.....	6
2.5. Características fisicoquímicas del Carprofeno	7
JUSTIFICACIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODO.....	10
LÍMITE DE ESPACIO	11
LÍMITE DE TIEMPO	12
RESULTADOS	13
Capítulo 1. Dolor	13
1.1. Fisiopatología del dolor.....	14
1.2 Tipos de dolor.....	18
Capítulo 2. Conceptos generales de Farmacocinética y farmacodinamia	22
2.1 Farmacocinética	22
2.2 Farmacodinamia.....	36
2.2.2 Mediadores químicos.....	40
1.2.1 Receptores	40
Capítulo 3. Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en perros.....	43

1.1 Farmacocinética	43
1.2 Farmacodinamia.....	45
Capítulo 4. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos	47
3.1 Mecanismo de acción.....	47
3.2 Efectos adversos.....	50
3.3 Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos utilizados en medicina veterinaria	52
SUGERENCIAS	86
LITERATURA CITADA	87

ÍNDICE DE FIGURAS

NÚMERO	TITULO	PÁGINA
1	Láminas que componen el asta dorsal de la médula espinal, característica de las fibras aferentes y eferentes.	14
2	Nocicepción, dolor inflamatorio.	15
3	La lesión tisular inicia alteraciones sobre las vías del dolor periféricas y centrales.	17
4	Parámetros farmacocinéticos	23
5	Eliminación de primer paso.	25
6	Concentración plasmática del acetaminofen	27
7	Interrelación de la absorción, distribución, fijación, metabolismo y excreción de un fármaco y su concentración en los sitios de acción	29
8	Citocromo P450	31
9	Difusión pasiva	39
10	Ilustración simplificada de la cascada de ácido araquidónico	46
11	Metabolismo de los productos del ácido araquidónico.	49

ÍNDICE DE CUADROS

NÚMERO	TITULO	PÁGINA
1	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos disponibles para perros.	3
2	Reacciones químicas generalmente asociadas con el metabolismo de Fase I y Fase II.	33
3	Rangos de inhibición COX 1/ COX 2 basados en los valores IC ₅₀ en perros	48
4	Farmacocinética y dosis de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en perros	50
5	Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos disponibles para perros	52

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo consistió en describir los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que se prescriben en perros. Para el análisis de la información se utilizó la técnica de investigación documental Carlos Bosch (2008), la cual consistió en realizar la recolección de la información, selección, organización, vaciado y redacción, presentando la información en Capítulos. Para lo cual resultó necesario actualizar la información ya existente sobre los AINE, para de esta manera, poder identificar la farmacocinética y farmacodinamia, caracterizar la posología actual, analizar los datos científicos actuales con respecto a la seguridad y eficacia de los fármacos e identificar los efectos adversos de éstos en perros. El desarrollo y la evolución de la investigación de los AINE tienen importancia debido a que son los analgésicos más utilizados en medicina veterinaria. Los AINE se usan con frecuencia en medicina veterinaria por sus efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antitrombóticos. Son efectivos para el tratamiento del dolor que va de leve a moderado sobre todo en patologías que presentan estados de inflamación a nivel somático y visceral; también resultan útiles para el control del dolor postquirúrgico, sus verdaderos beneficios aumentan cuando se utilizan con otros fármacos como analgesia multimodal. Está contraindicado su uso en pacientes que presenten enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad gastrointestinal y deshidratación y en combinación con corticoesteroides. Los mecanismos de acción antinociceptivo y antiinflamatorio se basan en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) y en consecuencia en la inhibición de formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Los AINE son fármacos de primera elección para el manejo del dolor, la desinflamación y el manejo de fiebre, considerando las restricciones que implican su uso.

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los analgésicos más utilizados en medicina veterinaria (Lascelles *et al.*, 2005). Los AINE se usan con frecuencia en medicina veterinaria por sus efectos analgésicos, antiinflamatorios, antipiréticos y antitrombóticos (Becker *et al.*, 2004). El uso de AINE es importante en el tratamiento del dolor agudo, como en el período perioperatorio, y son la piedra angular en el tratamiento de la osteoartritis y otras afecciones crónicas dolorosas (Aragon *et al.*, 2007). Inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) en la vía del ácido araquidónico, lo que resulta en la inhibición de la producción de prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos. Las prostaglandinas son componentes importantes de la cascada inflamatoria, que contribuyen a la vasodilatación, el dolor y la fiebre asociados con la inflamación. También son mediadores clave en una serie de funciones fisiológicas. La inhibición de su producción puede resultar en afecciones en diferentes sistemas como el digestivo y renal (Becker *et al.*, 2004). La relevancia clínica de los efectos adversos asociados con la administración de AINE en la práctica clínica de pequeños animales es de suma importancia debido a su alto nivel de uso y al creciente interés en el manejo del dolor en la medicina veterinaria. La medicina basada en la evidencia tiene como objetivo ayudar a los médicos en el proceso de toma de decisiones con base en publicaciones sólidas (Sackett *et al.*, 1996). El objetivo del presente, consistió en realizar una revisión de literatura reciente para caracterizar los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en perros.

REVISIÓN DE LITERATURA

1. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se encuentran entre los medicamentos comúnmente descritos en el área de la medicina humana y veterinaria, ya que tienen la capacidad de proveer analgesia y efectos antiinflamatorios a nivel periférico y central (Potter y Macintire, 2008).

1.1 Mecanismo de acción

A diferencia de otros analgésicos que actúan a nivel de los receptores del dolor, los beneficios de los AINE se deben a sus propiedades inhibitorias de la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios (Livingston, 2010). Lemke y Creighton, (2010) reportaron que el principal mecanismo de los AINE es la inhibición de las enzimas ciclooxigenasas (COX), quienes a partir del ácido araquidónico sintetizan prostaglandinas (PG) PGE₂, PGI₂, PGD₂ y tromboxano A₂ TXA₂ (Lees *et al*, 2004), quienes juegan un rol fundamental en la sensibilización periférica y central.

1.2 Efectos adversos

Los efectos adversos asociados a la utilización de AINE pueden verse reflejados en distintos sistemas como el sistema gastrointestinal, renal, hepático y agregación plaquetaria entre otros. Los principales efectos adversos de los AINE a nivel gastrointestinal en los perros están asociados al contacto directo de los AINE sobre la mucosa gástrica y a la inhibición de la PGE₂ la cual tiene un importante papel en el aumento del flujo sanguíneo, incremento en la producción de bicarbonato, disminución de las secreciones ácidas y aumento en el recambio de las células epiteliales. De la misma forma, el efecto inhibitorio de la prostaglandina E₂ (PGE₂) juega un papel fundamental en el mantenimiento de la perfusión renal, principalmente en los casos de hipovolemia (Papich, 2008). Por otro lado, en el área de medicina humana, se ha señalado que los efectos secundarios sobre el hígado están

relacionados a la toxicidad dependiente de la dosis (Kukanich *et al.*, 2012). En lo que respecta a la agregación plaquetaria, ésta se relaciona a la inhibición de la producción TXA₂, el cual es un importante activador de la agregación plaquetaria (Cathcar *et al.*, 2012).

2. Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos utilizados en medicina veterinaria

Los principales AINES utilizados en la medicina veterinaria, específicamente en perros, han sido reportados por Papich 2008, y se listan en el cuadro 1.

Cuadro 1. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos disponibles para perros.
Aspirina Fenilbutazona Carprofeno Etodolaco Meloxicam Ketoprofeno Deracoxib Firocoxib Ácido meclofenamico Tepoxalin Ácido Tolfenamico Mavacoxib Cimicoxib

2.1. Características fisicoquímicas del Acetaminofén

Es un polvo blanco, cristalino, inodoro, amargo, soluble en agua y alcohol, de reacción alcalina. Se le conoce desde 1893, su utilización comercial se inició en 1949, cuando se le reconoció como el metabolito activo de la fenacetina y la acetofenetidina. El compuesto inicial de este grupo denominado acetofenetidina ya fue retirada del mercado debido a sus efectos colaterales al haber observado que resultaba tóxica en perros y gatos. El acetaminofén es un analgésico conocido con el nombre del paracetamol (Sumano *et al.*, 2015).

2.1.1. Farmacología y mecanismo de acción del Acetaminofén.

La literatura señala que el mecanismo de acción aún no se conoce bien, pero con alta probabilidad, el acetaminofén inhibe la transmisión del dolor a nivel central. La analgesia que produce puede ocurrir a través de la inhibición de la COX-3, una variante de las COX que se encuentran en el sistema nervioso central (SNC). Otra evidencia científica señala que el acetaminofén puede inhibir las prostaglandinas en algunas células y tejido en donde se encuentran bajas concentraciones de ácido araquidónico. El sitio de acción del acetaminofén puede ser el componente de la enzima peroxidasa de la prostaglandina H2 sintasa. Por lo tanto, la inhibición de la enzima COX puede ocurrir en tejidos específicos, evitando los efectos adversos en el tracto gastrointestinal de la mucosa, plaquetas y riñón. Otra evidencia sugiere que el acetaminofén puede estimular la inhibición de rutas del dolor mediadas por la serotonina (5-HT3). Esta evidencia sugiere que el paracetamol puede activar directamente los receptores de serotonina. Recientemente Papich (2016), realizó un estudio en caninos en los que no se evidenció acción antiinflamatoria pero si fue muy eficaz como agente analgésico débil. En relación a esto, el fármaco resulta útil en el control del dolor en perros con una dosis de 15 mg/kg. A menudo se administra de manera concomitante con un opiáceo como la codeína y esta contraindicado su uso en gatos (Papich, 2016).

2.2. Características fisicoquímicas del ácido Acetil Salicílico.

El compuesto original provenía del sauce *Salix alba*, en la actualidad se sintetiza fácilmente a partir del fenol. Es un polvo blanco cristalino, con una constante pKa de 3.5, soluble en agua y alcohol. Ha sido el analgésico de uso más difundido en el mundo por su importancia clínica e histórica a nivel de la medicina humana. Químicamente es un éster acílico del ácido salicílico. Es estable al contacto con el aire, se hidroliza rápidamente a acetato y salicilato al entrar en contacto con agua o con un ambiente húmedo (Sumano *et al.*, 2015).

2.2.1 Farmacología y mecanismo de acción del ácido Acetil Salicílico.

Es un analgésico, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario, dosis bajas son sugeridas en animales para prevenir la formación de trombos, aunque la inhibición de la estimulación de

las plaquetas no es completa. La adición de otros fármacos antiplaquetarios o inhibidores de receptor plaquetario como clopidogrel (Plavix) proporcionan una inhibición más eficaz. La inhibición de las plaquetas se ha justificado porque en algunas enfermedades, las plaquetas pueden llegar a ser hiperactivas, la liberación de serotonina y otros mediadores pueden agravar las enfermedades vasculares (McEvoy, 2000).

La acción antiinflamatoria es causada por la inhibición de prostaglandinas. La aspirina se une irreversiblemente a la enzima ciclooxigenasa (COX) a nivel de los tejidos para inhibir la síntesis de prostaglandinas. A dosis bajas puede ser más específico hacia las COX-1, lo cual explica el porque las dosis bajas de aspirina son utilizadas como tratamiento para inhibir la agregación plaquetaria. Sin embargo, en especies animales distintas al perro, la administración de dosis bajas no inhibe la agregación plaquetaria. Los efectos antiinflamatorios se le atribuyen a la inhibición que ejerce sobre las COX, pero otros mecanismos aún no dilucidados podrían contribuir a la acción antiinflamatoria, tales como la inhibición de NF-kappa B. Respecto a la vida media biológica del fármaco, se ha identificado que en animales monogástricos es de 6 horas, en cerdos de 8 horas en perros de 5 horas y en los gatos de 38 horas (Sumano *et al.*, 2015).

2.3 Características fisicoquímicas del Meloxicam

Pertenece a la familia de los AINE oxicam, ejerce preferencia hacia la inhibición de COX-2. Es un polvo amarillo, de consistencia sólida. Datos recientes *in vivo* e *in vitro* han demostrado que tiene poca actividad sobre las COX-1 y tiene más actividad hacia las COX-2. Está aprobado para el control del dolor y la inflamación asociados con osteoartritis y está disponible en formulaciones orales y parenterales (Jones *et al.*, 2001).

2.3.1 Farmacología y mecanismo de acción del Meloxicam

Ejerce efectos analgésicos y antiinflamatorios mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Sus efectos sobre COX-1 en comparación con otros AINE son bajos. Tiene una vida media de 23-24 horas en perros, 30-40 horas en terneros, 8.5 horas en los caballos

y en los gatos es de 15 y hasta 26 horas. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, si se administra por vía enteral, su absorción es casi completa en los perros cuando se administra junto con los alimentos. La absorción es de 85-98% en los caballos y no se ve afectada significativamente por la alimentación, mientras que en terneros rumiantes es del 100% con una vida media de 20-43 horas, finalmente en cabras y ovejas la absorción es del 79% y 72%, respectivamente (Walton *et al.*, 2014).

Se ha utilizado para el tratamiento del dolor agudo y crónico, incluso para contrarrestar el proceso de la inflamación en perros y gatos. Uno de los usos más comunes en el área de las pequeñas especies es como tratamiento de osteoartritis, aunque también se ha utilizado para mitigar el dolor asociado a procedimientos quirúrgicos. La seguridad y eficacia a largo plazo ya han sido establecidas en los perros, resultando ser las dosis más altas 0.5 mg/kg mismas que están asociadas con una mayor incidencia de efectos adversos en el tracto gastrointestinal. En gatos, su uso es limitado, incluso aún a dosis bajas ya sea a corto o largo plazo. En los gatos, el meloxicam ejerce mayor eficacia respecto al butorfanol para tratar el dolor asociado con la cirugía (Doig *et al.*, 2000).

2.4. Características fisicoquímicas del Flunixin de Meglumin

La flunixina es una anilina halogenada que se deriva del ácido nicotínico. Su principal sal es la meglumina. Desde el punto de vista de la capacidad analgésica, se dice que es muy superior o al menos comparable a pentazocina, fenilbutazona y codeína. Sin embargo, su notable efecto antiinflamatorio puede considerarse uno de los más altos entre los AINES, incluso comparable al de los esteroides (Maddison, 2008).

2.4.1 Farmacología y mecanismo de acción del Flunixin de Meglumin

Produce efectos analgésicos y antiinflamatorios mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. No es selectivo para COX-1 o COX-2, tiene efecto sobre los leucocitos, pero no han sido bien caracterizados. La flunixina se ha usado como tratamiento adyuvante, con antibióticos, para contrarrestar enfermedades respiratorias (Sumano *et al.*, 2015).

2.5. Características fisicoquímicas del Carprofeno

Es un derivado del ácido propiónico que se encuentra en forma de polvo cristalino y es insoluble en agua.

2.5.1 Farmacología y mecanismo de acción del Carprofeno

Tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios por la inhibición de prostaglandinas. La enzima inhibida por este AINE es la ciclooxigenasa, aunque tiene poco efecto sobre la COX- 1 en comparación con otros AINE, pero no se sabe si tiene especificidad por COX-1 o COX-2 para determinar la seguridad de su uso.

Es usado fundamentalmente para el tratamiento de dolor musculoesquelético y dolor agudo por cirugía o trauma en perros. En gatos, no se ha establecido su uso a largo plazo debido a la seguridad en grandes especies no es común su uso. Sin embargo, es utilizado para reducir la inflamación en mastitis asociadas a infecciones causadas por *Escherichia coli* a dosis de 0.7 mg/kg IV (Papich, 2016).

JUSTIFICACIÓN

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son fármacos utilizados en el área de la medicina veterinaria por sus efectos para tratar el dolor. Los AINE se administran en pacientes para el tratamiento del dolor, en el período perioperatorio y son la piedra angular en el tratamiento de la osteoartritis y otras afecciones crónicas dolorosas. La relevancia clínica de los efectos adversos asociados con la administración de AINE en la práctica clínica de pequeños animales es de suma importancia debido a su alto nivel de uso y al creciente interés en el manejo del dolor en animales de compañía. La medicina basada en evidencia tiene como objetivo ayudar a los médicos en el proceso de toma de decisiones con base en publicaciones sólidas. Se considera necesario identificar con claridad y precisión estudios que señalen los efectos que ejercen los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en perros para usarlos con justificación en cada paciente. En este sentido, se realizó una revisión que permitirá identificar de manera global y con precisión farmacológica, cuales son los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos administrados en perros.

OBJETIVOS

General

Describir la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales administrados a perros.

Específicos

- Identificar la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales administrados a perros.
- Caracterizar la posología actual de los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales administrados a perros.
- Identificar los efectos adversos de los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales administrados a perros.
- Analizar y discutir los datos científicos actuales con respecto a la seguridad y eficacia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroidales administrados a perros.

MATERIAL Y MÉTODO

- **Material Para Consulta**

Base de Datos (PubMed, Medline, Redalix y Scopus)

Artículos científicos

Internet

Software Microsoft Office Excel, Word

- **Metodología para desarrollo de revisión bibliográfica cualitativa**

Se realizó una búsqueda en PubMed (Centro Nacional de Información sobre Biotecnología, Biblioteca Nacional de Estados Unidos, Bethesda, MD), Web of science (Thomson reuters) y SCOPUS (Elsevier Inteligencia Investigación) desde su creación el 26 de mayo de 2015 y hasta el 20 de marzo de 2018. En la revisión se incluyeron estudios descriptivos y experimentales, además de estudios de tipo transversal y longitudinal la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

El resultado de la búsqueda, permitió obtener una determinada cantidad de estudios, de los cuales se realizó una selección de las investigaciones enfocadas específicamente a la farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos antiinflamatorios administrados en perros. Los documentos obtenidos fueron el resultado de una revisión y análisis de los títulos, y se eliminaron manuscritos duplicados y aquellos estudios de otros fármacos que no fueran de este grupo.

Para el análisis de la información se utilizó la técnica de investigación documental Carlos Bosch, (2008) la cual consistió en realizar la recolección de la información, selección, organización, vaciado y redacción, presentando la información en Capítulos (Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos antiinflamatorios esteroideos, conceptos básicos de la farmacocinética y la farmacodinamia, y uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en perro), los documentos organizados fueron clasificados por fecha, cada uno para extraer lo más relevante de lo investigado por cada autor (es).

LÍMITE DE ESPACIO

La presente se realizó en las instalaciones de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México ubicada en el cerrillo piedras blancas, municipio de Toluca, Estado de México a una latitud norte de $19^{\circ} 17' 29''$ de latitud norte y a los $99^{\circ} 39' 38''$ de longitud oeste.



LÍMITE DE TIEMPO

Cronograma de actividades

Actividades por realizar	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Asistencia a curso de gestor de referencias.	X					
Identificación y manejo de las bases de datos para la identificación de literatura primaria.	X					
Elaboración de palabras clave.	X					
Compilación de información de carácter científico.	X					
Clasificación de la información.		X				
Análisis de la información.		X	X			
Redacción de la tesina.			X	X		
Trámites en el departamento de titulación de la FMVZ.				X	X	
Trámites de autorización de examen ante los H.H. Consejos Académico y de Gobierno.					X	
Obtención del título.						X

RESULTADOS

Capítulo 1. Dolor

Los animales pueden tener experiencias nocivas y exhibir una respuesta aversiva (Livingston, 2010). El dolor es la percepción de la experiencia sensorial inducida por un estímulo nocivo (Muir y Clifford, 2001). La respuesta al dolor es única para cada individuo e involucra dos componentes, el primero es el componente sensorial (la nocicepción), que consiste en la detección de un estímulo nocivo y la transmisión al sistema nervioso (Sánchez *et al.*, 2014), el segundo es el componente afectivo (la percepción del dolor), que es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial (Epstein *et al.*, 2015).

La Asociación Internacional para el estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) definió dolor como una sensación sensorial y emocional no placentera, asociada con un potencial o actual daño tisular, descrito en términos del propio daño (Merskey, 1994; Perl, 2007). El dolor es el punto final de la entrada nociceptiva y solo puede ocurrir en un animal consciente. Sin embargo, también hay participación de vías autonómicas y centros cerebrales más profundos relacionados con la emoción y la memoria (Epstein *et al.*, 2015). El dolor es un fenómeno fisiológico cuyo objetivo final es producir respuestas que sirvan para advertir y proteger al individuo del daño inminente o potencial a los tejidos, contribuyendo así a mantener la integridad corporal y la supervivencia (Driessen, 2007).

El dolor nociceptivo surge cuando los receptores neuronales periféricos se activan por estímulos nocivos p. ej., incisiones quirúrgicas, traumatismos, calor o frío (Epstein *et al.*, 2015).

El estímulo nociceptivo provoca el reflejo de retirada y respuestas conductuales, autonómicas, neuroendocrinas e inmunológicas en proporción con la severidad de dicho estímulo (Muir y Clifford, 2001).

1.1. Fisiopatología del dolor

La generación de dolor en respuesta a la lesión tisular implica cuatro procesos: transducción, transmisión, modulación y percepción. La transducción implica la conversión de un estímulo nocivo en una señal nociceptiva a nivel del nociceptor (Cohen y Mao, 2014). La nocicepción se inicia con la activación específica de fibras nociceptivas A δ y C, ambas capaces de responder a umbrales altos con características particulares como: térmicas, mecánicas y químicas. Ésta característica de detectar solo este tipo de estímulos de alto umbral, hace que se diferencien de las neuronas sensoriales, quienes solo responden a estímulos inocuos. Sin embargo, éstas características fisiológicas normales pueden ser substancialmente modificadas como respuesta al daño tisular, inflamación o por lesión directa del sistema nervioso (Scholz y Woolf, 2002). Las fibras nociceptivas A δ se caracterizan por estar ligeramente mielinizadas, con un diámetro de 2-5 μm y velocidad de transmisión de 5-15 m s^{-1} , se encuentran distribuidas por la superficie corporal, músculos, vísceras y articulaciones; transmiten el dolor de forma rápida, punzante y bien localizado, haciendo sinapsis con las neuronas de segundo orden a nivel de la lámina I y V del asta dorsal de la médula espinal (Steeds, 2009). Por su parte, las fibras C son amielínicas, con un diámetro $< 2 \mu\text{m}$, de conducción difusa y lenta, alcanzando velocidades de 0.5-2.0 m s^{-1} . Su unión a las neuronas de segundo orden en la médula espinal es sobre la lámina II del asta dorsal (sustancia gelatinosa) (Millan, 1999) (Figura 1).

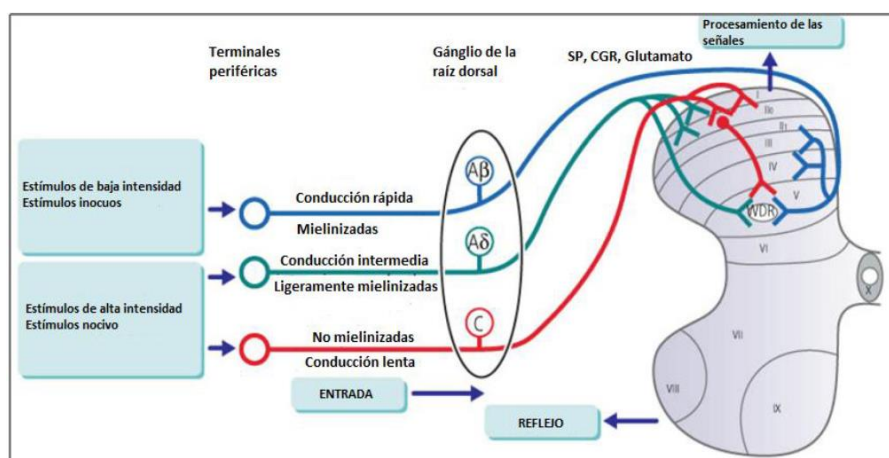


Figura 1. Láminas que componen el asta dorsal de la médula espinal, características de las fibras aferentes y eferentes (Fox, 2010).

La activación de las fibras nociceptivas A δ y C se produce cuando sus receptores y canales iónicos son expuestos a sustancias algógenas liberadas después del daño tisular e inflamación. Dentro de estas sustancias algógenas se incluye a los protones extracelulares, ácido araquidónico y otros metabolitos lipídicos, serotonina, bradicinina, nucleótidos y factor de crecimiento neural (NGF, por sus sigla en inglés), entre otros, que en su conjunto son conocidos como “sopa inflamatoria o sensibilizadora” (Julius y Basbaum, 2001; Yong-ying y Ru-Rong, 2010) (Figura 2).

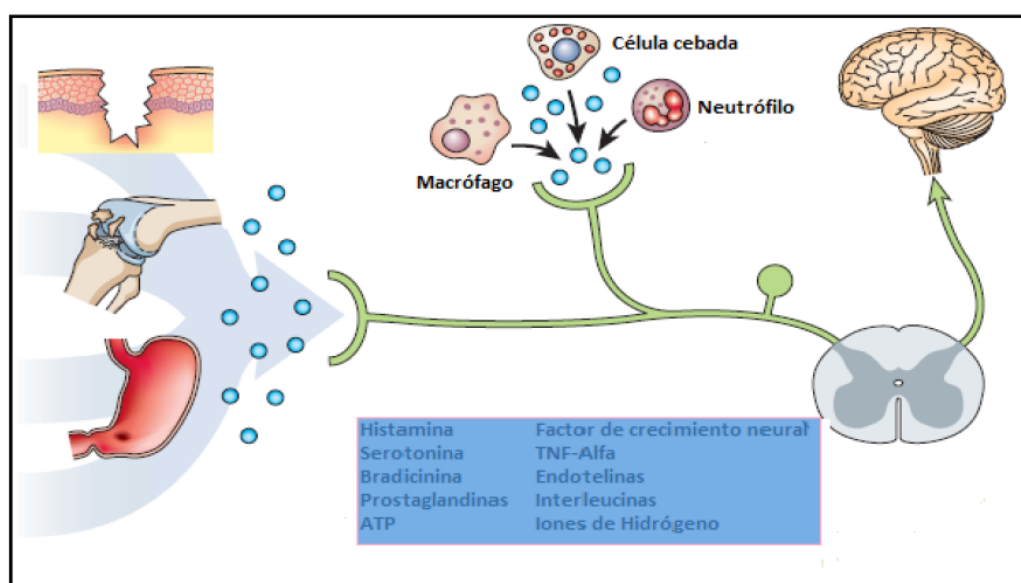


Figura 2. Nocicepción, dolor inflamatorio. El tejido dañado libera mediadores químicos que dan origen a la sopa inflamatoria que activa o modifica la respuesta al estímulo en las fibras aferentes nociceptivas (Scholz y Woolf, 2002).

La transmisión es el proceso mediante el cual las señales nociceptivas se propagan a lo largo de las fibras nerviosas desde el sitio de la lesión original del sistema nervioso central (Cohen y Mao, 2014). Después que se han captado los estímulos nocivos, estos son convertidos en señales eléctricas (potenciales de acción) que viajan a lo largo de los axones de las fibras A δ y C, logrando desplazarse de la periferia hacia el asta dorsal de la médula espinal (Serpell, 2005).

La modulación es el mecanismo por el cual las señales nociceptivas se alteran dentro del sistema nervioso central a través de la facilitación o la inhibición (Cohen y Mao, 2014). Los

potenciales de acción provenientes de las fibras nociceptivas periféricas son recogidos por las neuronas localizadas en el asta dorsal, cuyos axones constituyen parte de los tractos (espinotalámico, espinoreticulotalámico, etc.) que proyectan la información a varios niveles supraespinales como lo son el tronco cerebral y el diencéfalo, incluyendo el tálamo, sustancia gris periacueductal, región parabraquial, formación reticular de la médula, complejo amigdaloides, núcleo septal e hipotálamo entre otros (Almeida *et al.*, 2004).

La percepción es la última y más importante parte de la "experiencia" del dolor, que implica la integración de las respuestas cognitivas y emocionales al estímulo nocivo (Cohen y Mao, 2014). Existen dos tipos de neuronas ubicadas en el tálamo que componen la última parte de las vías implicadas en la integración de los estímulos nociceptivos: 1) las neuronas ventroposterolaterales que proyectan sus axones en las áreas somatosensoriales S1 y S2 de la corteza parietal, donde las características de las señales nociceptivas son diseñadas y 2) las neuronas en el tálamo medial quienes proyectan sus axones en la corteza frontal, corteza insular y corteza cingular anterior, donde se generan las respuestas emocionales más complejas al dolor (Calvino y Grilo, 2006).

1.1.1 Sensibilización periférica

La sensibilización periférica se caracteriza por un umbral reducido y un aumento de la excitabilidad intrínseca de los nociceptores periféricos (Hagenston y Simonetti, 2014). El daño tisular induce la liberación de muchos mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y leucotrienos, conocidos como sensibilizadores de nociceptores, los cuales bajan el umbral de los nociceptores periféricos. De esta manera, en el tejido dañado o inflamado en el que normalmente el umbral es alto, este se baja produciendo actividad en los aferentes nociceptivos. Ciertos mediadores inflamatorios como la bradiquinina y serotonina, o sustancias liberadas por las células dañadas como iones de potasio y trifosfato de adenosina, estimulan directamente a los nociceptores, y de esta manera pueden ser considerados como activadores de nociceptores (Gutiérrez, 2013). Después de la producción y liberación de mediadores químicos provenientes de células dañadas, neuronas sensitivas periféricas y

células inflamatorias, existen profundos cambios funcionales tanto en neuronas nociceptivas lesionadas como en las intactas, generando hiperalgesia y alodinia periféricas (Viñuela-Fernández *et al.*, 2007). Estos cambios son capaces de activar y sobrerregular la expresión de canales iónicos (principalmente canales dependientes de voltaje de sodio y calcio) alterando las propiedades de las membranas neuronales, de tal forma que la generación de descargas ectópicas espontáneas se ven favorecidas (Hans-Georg *et al.*, 2006; Nickel *et al.*, 2012).

Los canales de sodio se consideran el principal actor en este fenómeno, donde un mayor número de canales heterotópicos de sodio como Nav1.8, Nav1.7 y Nav1.3 reducen el umbral de estímulo y producen dolor neuropático (Begal *et al.*, 2015; Casals *et al.*, 2015; Kharatmal *et al.*, 2015).

Estos cambios promueven la liberación de neurotransmisores sobre las neuronas postsinápticas del asta dorsal de la médula espinal y propagan las señales nociceptivas hacia los centros superiores del SNC (Dickenson, 2010) (Figura 3).

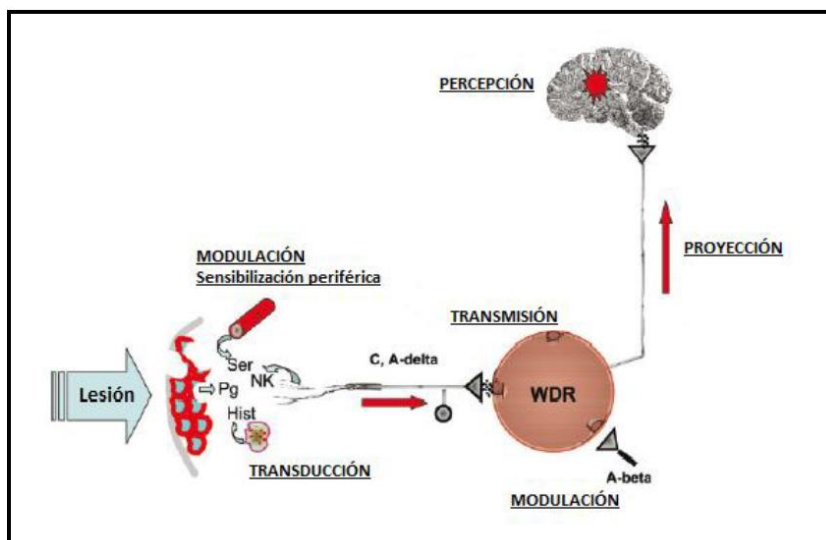


Figura 3. La lesión tisular inicia alteraciones sobre las vías del dolor periféricas y centrales. La sensibilización de los nociceptores periféricos altera la transducción e incrementa la conducción de estímulos nociceptivos al SNC. Las neuronas WDR sufren prolongadas alteraciones en respuesta a la actividad de los nociceptores periféricos (Dahl y Møiniche, 2004).

1.1.2 Sensibilización central

La sensibilización central se considera un sistema mal adaptativo que busca volver al sistema nociceptivo sensible en condiciones en las cuales un riesgo de daño posterior es alto, por ejemplo, inmediatamente después de la exposición a estímulos dañinos intensos o persistentes, sin embargo, dicho estado de facilitación en la conducción dolorosa termina siendo permanente y espontáneo, independizando el dolor de la patología periférica causante de la nocicepción inicial (De Paz, 2016).

Como consecuencia de la hiperactividad de los nociceptores periféricos, ocurren cambios dramáticos secundarios en la médula espinal, que se reflejan como un incremento de la excitabilidad de las neuronas de amplio rango dinámico (WDR, por sus siglas en inglés), manifestándose como un incremento de la actividad neuronal, expansión de los campos receptivos y por difusión de la hiperexcitabilidad a otros segmentos. A este conjunto de fenómenos se les conoce como sensibilización central y es mantenida por fibras tipo C patológicamente sensibilizadas (Baron, 2006). Este proceso de sensibilización central comienza luego de que un estímulo intenso causa liberación de glutamato y otros péptidos co-reguladores, que activan los receptores alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) provocando una intensa despolarización de la membrana y consecuentemente, la activación de los receptores N-metyl-D-aspartato (NMDA) debido a que el estímulo inhibe al bloqueo por magnesio que mantiene desactivados a estos receptores (Zimmermann, 2001; Fornasari, 2012) (Figura 3).

1.2 Tipos de dolor

El dolor puede clasificarse en función de su duración, causa y efecto. A continuación se detalla la información relacionada a los diferentes tipos de dolor.

1.2.1 Dolor agudo

Se define como el dolor que existe durante el tiempo esperado de inflamación y curación después de una lesión (hasta 3 meses) (Woolf, 2010). El dolor agudo involucra componentes nociceptivos e inflamatorios y puede ser causado por trauma, cirugía y afecciones o

enfermedades médicas (Epstein *et al.*, 2015). Es la consecuencia sensorial inmediata a la activación del sistema nociceptivo, como una señal de alarma disparada por los sistemas protectores del organismo. Es ocasionado, normalmente, por un daño tisular somático o visceral y se desarrolla temporalmente siguiendo de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no existen complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó. El dolor agudo como consecuencia o no de una cirugía, conlleva la posible aparición de múltiples alteraciones en el organismo, que aumentan la morbilidad y la mortalidad (Yeager *et al.*, 1987).

Se puede clasificar además como somático (que se origina en la piel, los músculos y las articulaciones) o visceral (que se origina en los órganos viscerales) (Jensen *et al.*, 2011). El dolor somático, definido por la combinación de nociceptores específicos y el sistema nervioso periférico (SNP). Se trata de un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada y caracterizado por sensaciones claras y precisas. Por otra parte, el dolor visceral, es una combinación de nociceptores inespecíficos y el sistema nervioso autónomo (SNA), siendo interno, difuso y mal localizado y a menudo produce dolor referido en zonas distantes de la víscera que lo origina (Cullen *et al.*, 1985).

1.2.2. Dolor crónico

Se define como aquel que existe más allá de la duración esperada asociada con el dolor agudo (Woolf, 2010). Se describe como dolor el dolor persistente, que puede estar presente aún cuando se trata la enfermedad que lo causaba. En algunos casos, la señalización del dolor persiste en ausencia de una patología macroscópica del tejido (Epstein *et al.*, 2015). Como ejemplo, en el caso del dolor crónico en los perros, algunas enfermedades asociadas son la osteoartritis, enfermedad dental y aural, condiciones anómalas de la médula espinal y vertebral, neoplasia y afecciones de la piel (Bell *et al.*, 2014).

1.2.3. Dolor nociceptivo

El dolor nociceptivo es causado por estímulos nocivos que son procesados por un sistema somatosensorial, por ejemplo, el dolor asociado con la producción de mediadores

proinflamatorios después de un hueso fracturado. Se puede clasificar además como somático (que se origina en la piel, los músculos y las articulaciones) o visceral (que se origina en los órganos viscerales) (Jensen *et al.*, 2011). Es una forma que aparece en todos los individuos normales, como consecuencia de estímulos que producen daño o lesiones de órganos somáticos o viscerales. Es el resultado de la activación neurofisiológica de los nociceptores periféricos, de las vías centrales y de la corteza cerebral. Al dolor nociceptivo también se le conoce como dolor normal, sensorial o fisiológico y como tal, forma parte de sensaciones normales como la visión, tacto, frío, calor, o presión (Cerveró, 1986).

1.2.4 Dolor neuropático

El dolor patológico, también llamado dolor desadaptativo, ocurre cuando el dolor se amplifica y se sostiene por cambios moleculares, celulares y microanatómicos, denominados colectivamente hipersensibilización periférica y central. El dolor patológico se caracteriza por hiperalgesia (respuesta exagerada a los estímulos nocivos), alodinia (respuesta dolorosa a estímulos no nocivos, como tacto o presión), expansión del campo doloroso más allá de sus límites originales y dolor prolongado más allá del tiempo esperado de inflamación y curación. En algunas condiciones, ocurren cambios genómicos, fenotípicos que crean una condición conocida como dolor neuropático, por el cual el dolor puede considerarse una enfermedad del sistema nervioso central. Esos cambios no son necesariamente cronológicos. El dolor desadaptativo, puede ocurrir en cuestión de minutos con ciertas condiciones de dolor agudo (p. Ej., lesión nerviosa, traumatismo grave o presencia de inflamación preexistente) (Epstein *et al.*, 2015). Es un tipo de dolor anormal o patológico, resultado de una lesión del sistema nervioso central o periférico. En este tipo de dolor, el sistema nociceptivo se comporta de forma anormal, derivando en una alteración del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociceptivas. Los estímulos fuertes y/o prolongados pueden producir alteraciones en el sistema nociceptivo, tan intensas, que provocan variaciones neurológicas en las que se pierde la relación entre la lesión y el dolor (Buback *et al.*, 1996).

El desarrollo del dolor neuropático implica la actividad nerviosa aferente ectópica, la sensibilización periférica, la sensibilización central, la modulación inhibitoria alterada y la activación patológica de la microglía (Moore, 2016).

Es causado por una amplia gama de afecciones que afectan a cualquier órgano o tejido que posee terminaciones nerviosas. Específicamente, se informan con frecuencia afecciones tales como neuropatía periférica, enfermedad de la médula espinal, afecciones musculoesqueléticas crónicas y lesiones cerebrales (Mahnig *et al.*, 2016; Havelin *et al.*, 2016). La actividad aferente ectópica se refiere a la hiperexcitabilidad inducida por la lesión, que genera potenciales de acción aberrantes en las neuronas aferentes primarias o en otros sitios a lo largo de la vía nociceptiva (Gilron *et al.*, 2015). La actividad aferente ectópica puede originarse a partir de fibras nerviosas dañadas o fibras adyacentes no lesionadas, que se activan como resultado de la transmisión de señales no sinápticas C (Cohen y Mao, 2014). Los mecanismos neuroinflamatorios, incluida la activación microglial, también están implicados en la inducción y el mantenimiento de un estado de dolor neuropático crónico (Walters, 2014). Como resultado de una lesión, la microglía dentro del sistema nervioso central se activa patológicamente y responde liberando mediadores inflamatorios tales como ATP y CCL2 (Liu y Yuan, 2014).

Capítulo 2. Conceptos generales de Farmacocinética y farmacodinamia

Cuando los fármacos son administrados a los animales, dos interacciones inician. En la primera, el organismo de los animales en acción con el fármaco: absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME), este proceso es descrito como una disciplina llamada farmacocinética. Al mismo tiempo los fármacos inician su acción en el organismo y, a este proceso se describe como una disciplina llamada farmacodinamia (Kurt *et al.*, 2015).

2.1 Farmacocinética

La farmacocinética, derivada de las palabras griegas *pharmakon* (fármaco) y *kinetikos* (movimiento), se usa para describir la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco (Hao *et al.*, 2014). El concepto considera diversos parámetros que pueden parecer abstractos, pero que pueden aplicarse directamente en el entorno clínico para adaptar el tratamiento farmacológico y la monitorización clínica para pacientes individuales. Entre ellos destacan la biodisponibilidad o AUC (por sus siglas en inglés área bajo la curva), concentración máxima (C_{máx}), tiempo de concentración máxima (T_{max}), concentración mínima inhibitoria (CMI), concentración mínima eficaz (CME), volumen de distribución (VD), concentración máxima terapéutica, como se muestra en la figura 4 (Trepanier, 2013).

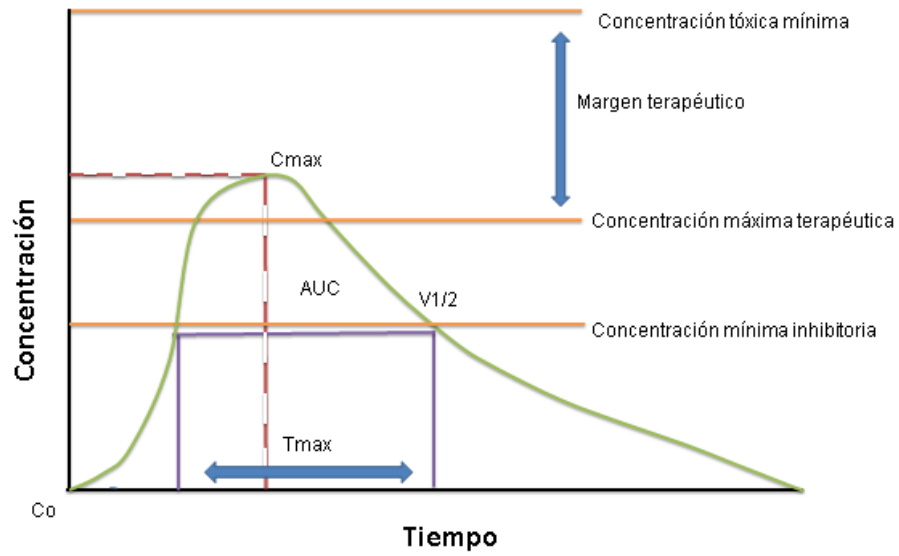


Figura 4. Parámetros en la farmacocinética, la curva verde corresponde al (AUC) área bajo la curva representa (C_{max}) concentración máxima, (T_{max}) tiempo de concentración máxima, vida media ($V_{1/2}$), concentración inicial del fármaco (C_0). Tomado y modificado de (Turfus *et al.*, 2017).

2.1.1 Biodisponibilidad

Se refiere al porcentaje de dosis que alcanza en la circulación sistémica un fármaco, la aplicación que tiene es establecer los mecanismos que limitan la exposición del compuesto (p. Ej., Solubilidad, permeabilidad y metabolismo de primer paso) (Edward y Kerns, 2016). Inmediatamente después de la administración intravenosa es del 100%, y otras rutas a menudo se comparan con la vía intravenosa p. ej., la biodisponibilidad de paracetamol administrada en perros por vía intravenosa es de 100% y la biodisponibilidad administrada cuando se administra por vía oral es de 30% (Sikina *et al.*, 2018). La biodisponibilidad oral se ve afectada por el tamaño del fármaco, la lipofilia, la carga y la unión a los componentes de la dieta (Trepanier, 2013). Para que un medicamento administrado por vía oral llegue al compartimiento sistémico, se somete a la disgregación, este es el proceso de desintegración de una forma farmacéutica sólida, define el paso de desintegración de los gránulos o agregados o partículas finas (Sánchez *et al.*, 2014), este es un proceso de degradación donde se somete a tres procesos biológicos que pueden reducir la cantidad disponible de fármaco : (1) disolución en el tracto gastrointestinal, (2) absorción a través de la pared gastrointestinal y (3) paso a través del hígado (Chao *et al.*, 2010).

2.1.2 Efecto de primer paso.

En el caso de la administración sublingual la absorción a partir de la mucosa oral es por el drenaje venoso de la boca se dirige hacia la vena cava superior, lo que protege al fármaco de un metabolismo hepático rápido de primer paso (Laurance, 2012).

Los fármacos que son administrados por vía oral requieren ser absorbidos en el tracto gastrointestinal, antes de pasar a la circulación sistémica son metabolizados por el hígado, este proceso se denomina metabolismo de primer paso. Figura 5 (Gayton *et al.*, 2009). Se define como la absorción rápida y el metabolismo de un agente en compuestos inactivos por el hígado, después de la absorción entérica y antes de que llegue a la circulación sistémica (Vikrant *et al.*, 2017).

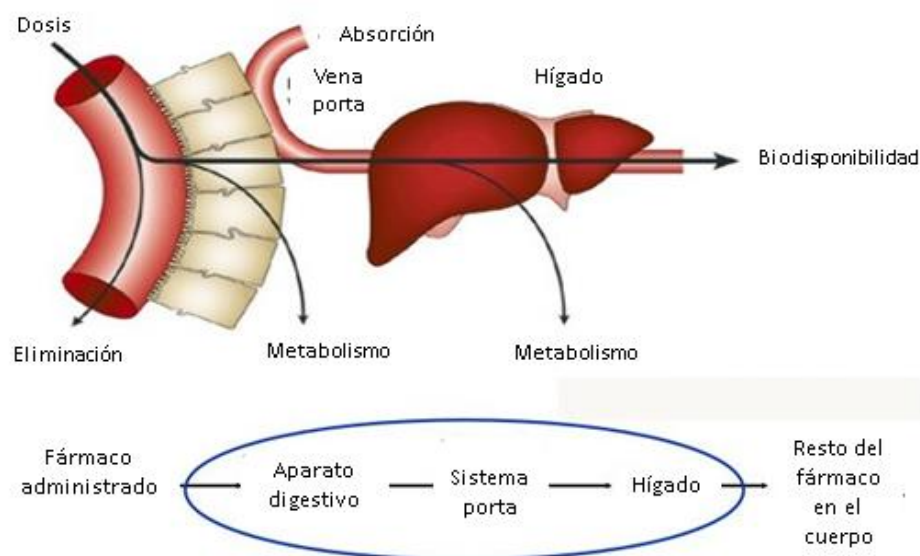


Figura 5. Eliminación de primer paso. Los efectos de muchos medicamentos se reducen en gran medida (por ejemplo, los opiáceos orales) o se vuelven biológicamente inactivos por el metabolismo en el hígado o por la excreción biliar durante el primer paso a través del hígado (Laurance, 2012).

2.1.3 Tiempo de concentración máxima (T_{max})

Momento en que el fármaco alcanza la concentración máxima en el plasma (C_{max}). T_{max} se ve afectado principalmente por el tiempo de absorción del fármaco (en relación con el tiempo de eliminación) (Trepanier, 2013). La aplicación que tiene este parámetro es estimar cualquier causa que afecte el tiempo para alcanzar la circulación sanguínea (Edward y Kerns, 2016).

2.1.4 Concentración máxima (C_{max})

Corresponde a la mayor concentración del fármaco en la circulación sistémica después de la dosis administrada, la aplicación que tiene es evaluar si el efecto que provoca es conducido por C_{max} (Edward y Kerns, 2016). La C_{max} es típicamente proporcional a la dosis, pero puede aumentar de forma no lineal a dosis más altas (por ejemplo, con la dosificación de hidralazina en perros). Este fenómeno se debe típicamente a la saturación de las vías de eliminación, como los transportadores de salida o el citocromo P450. C_{max} también refleja

la velocidad y el grado de absorción, especialmente en relación con la tasa de eliminación; por ejemplo, un fármaco con una absorción muy lenta y una tasa moderada de eliminación no se acumularán y pueden tener efectos farmacodinámicos mínimos (p. ej., insulina ultralenta en el contexto de la cetoacidosis) (Trepanier, 2013).

La aplicación clínica de C_{max} es determinar la magnitud de los efectos secundarios de muchos fármacos, p. ej., convulsiones después de un bolo intravenoso de lidocaína (Trepanier, 2013).

2.1.5 Concentración mínima inhibitoria

La concentración mínima se utiliza para evitar efectos tóxicos, ejerciendo vigilancia para detectar una probable acumulación del fármaco (Laurance, 2012). Es el empleo de agentes quimioterapéuticos incluyendo antineoplásicos, las concentraciones mínimas inhibitorias representan las concentraciones más reducidas del medicamento que causan una inhibición determinada en el crecimiento de los microorganismos de interés o células neoplásicas. Generalmente se emplea el criterio de una inhibición de 50% o 95% del crecimiento y las concentraciones mínimas inhibitorias se representan en CIM_{50} y CIM_{90} (Sánchez *et al.*, 2014).

2.1.6 Concentración mínima efectiva

Concentración mínima del principio activo en la sangre que permite lograr el efecto terapéutico deseable (Sánchez *et al.*, 2014). Es la dosis mínima que se administra del fármaco p. ej., la dosis de carprofeno es de 2.2 mg/kg- 4.4 mg/kg, la dosis mínima para que se obtenga un efecto deseable de analgesia y antiinflamatorio es de 2.2 mg/kg (Papich, 2016).

2.1.7 Volumen de distribución

El volumen de distribución (V_d) es la relación entre la cantidad total de fármaco administrado y las concentraciones de fármaco en plasma resultantes (Trepanier, 2013), es decir una medida del espacio disponible en el organismo para contener al fármaco (Laurance, 2012).

El volumen de distribución varía considerablemente según el grado relativo de unión de alta afinidad con otros sitios receptores, proteínas plasmáticas e hísticas, el coeficiente de fragmentación del fármaco en la grasa y la acumulación en los tejidos poco irrigados (Laurance, 2012).

2.1.8 Curva dosis efecto

El objetivo de administrar un fármaco es producir una respuesta de una intensidad determinada. Esta respuesta se producirá al establecer y mantener durante cierto tiempo una concentración efectiva del fármaco en su lugar de acción. Un principio fundamental de la farmacología es que la intensidad de la respuesta producida por un fármaco. La respuesta a dosis diferentes (relación dosis- respuesta), las respuestas del paciente se puede representar gráficamente (Adams, 2003) p. ej., un estudio en perros en donde se administró paracetamol a dosis de 12 mg/kg por vía oral y por vía rectal, la concentración máxima que se encontró fue de 5.87 µg/ml en el caso de la administración por vía oral y 1 µg/ml en el caso de la administración de la vía rectal (figura 6), en los perros no se observaron los efectos adversos (Sikina *et al.*, 2018).

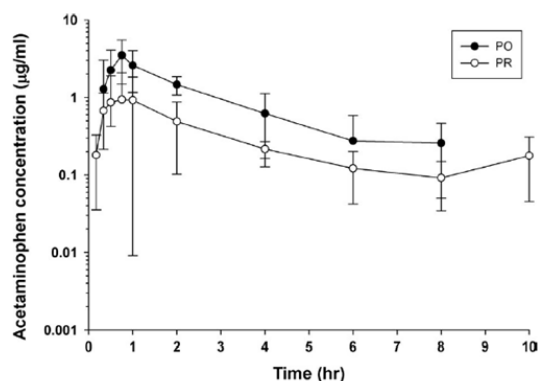


Figura 6. Concentraciones plasmáticas de paracetamol después de la administración oral (PO) de tabletas o administración de supositorios rectales (PR) a perros sanos (Sikina *et al.*, 2018).

2.1.9 Liberación

Es el proceso mediante el cual un fármaco llega a estar disponible para su absorción (Sanchez *et al.*, 2014). La absorción en las vías gastrointestinales es regida por factores como el área de superficie para absorción, la corriente sanguínea en el sitio de absorción y el estado físico del medicamento (solución, suspensión o producto sólido), hidrosolubilidad y concentración del fármaco en el sitio en que se absorbe. En el caso de medicamentos que se encuentran en forma sólida, la rapidez de disolución puede ser el factor que limite su absorción, en especial si es poca su hidrosolubilidad. (Laurance, 2012).

2.1.10 Absorción

Son los procesos que permiten la entrada de un fármaco al organismo, por medio de un epitelio (piel), mucosa (estómago), sin modificación de la estructura del medicamento (Sánchez *et al.*, 2014). La absorción alude al peso de un fármaco desde el sitio de su administración hasta el compartimiento central y la medida en que esto ocurre (Figura 7).

Para las presentaciones sólidas, primero es necesario que la tableta o cápsula se disuelva liberando el fármaco para que se absorba. Cuando los fármacos se administran por vías distintas a la intravenosa, la velocidad de absorción a través de las membranas que son barreras de entrada es proporcional a la diferencia en la concentración a través de la membrana, el área de la membrana y su permeabilidad al fármaco (Kurt *et al.*, 2015).

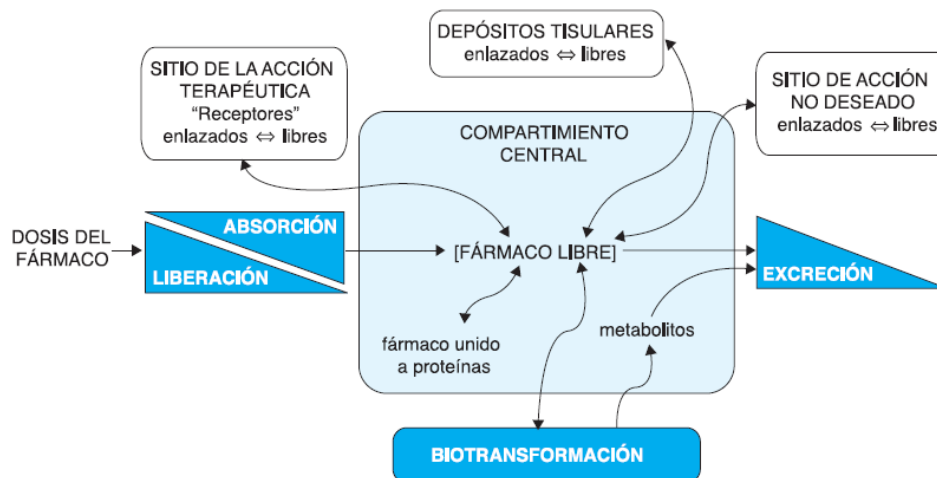


Figura 7. Interrelación de la absorción, distribución, fijación, metabolismo y excreción de un fármaco y su concentración en los sitios de acción. No se muestra la posible distribución y fijación de los metabolitos en relación con sus acciones potenciales a nivel de los receptores (Laurence, 2012).

La biodisponibilidad es el porcentaje de fármaco administrado que está presente en el torrente sanguíneo después de la administración (Trepanier, 2013). Por ejemplo, un medicamento administrado por vía oral debe ser absorbido en primer lugar en el estómago y los intestinos, pero esto puede estar limitado por las características de presentación del producto, las propiedades fisicoquímicas del medicamento o ambos factores (Laurence, 2012).

La biodisponibilidad oral también se ve afectada por factores del paciente, que incluyen la degradación del fármaco por ácido estomacal, bacterias duodenales o enzimas; el flujo del fármaco mediante bombas transportadoras, y biotransformación del fármaco por el intestino y el hígado, que juntas comprenden el "efecto de primer paso" (Trepanier, 2013)

2.1.11 Distribución

Después de su absorción o administración en el torrente circulatorio general, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular. Tal fenómeno expresa muy diversos factores fisiológicos y las propiedades fisicoquímicas particulares de cada producto medicamentoso (Laurence, 2012).

La distribución de un fármaco al sitio activo se rige por cuatro factores: unión del fármaco, ionización, perfusión y difusión (Gaynor *et al.*, 2009). Los fármacos se reparten por todo el organismo mediante la circulación sanguínea y alcanzar los tejidos de cada órgano en una cantidad determinada por el flujo sanguíneo y la concentración de sangre en el órgano. Las concentraciones alcanzadas en los tejidos dependen de la capacidad del fármaco para atravesar el endotelio capilar y difundir a través de las membranas celulares (Adams, 2003)

Muchos fármacos se unen de forma reversible a macromoléculas tales como proteínas plasmáticas (por ejemplo, albúmina, glicoproteína α 1-ácida) y proteínas tisulares (fármaco + proteína = complejo fármaco-proteína). Un fármaco unido no es libre de difundir o interactuar con los receptores; algunos procesos de transporte activo eliminan los fármacos unidos de los sitios de unión (Gaynor *et al.*, 2009).

Los fármacos se pueden unir a las superficies celulares y a las macromoléculas intercelulares; por lo tanto, el volumen aparente de distribución de un medicamento a menudo es mucho mayor que los volúmenes reales que existen físicamente (Madisson, 2008).

2.1.12 Metabolismo

Estudios recientes han informado que los xenobióticos administrados por vía oral se metabolizan por la microbiota intestinal antes de su absorción en la sangre (Tralau *et al.*, 2015). Anteriormente se pensaba que el metabolismo de los fármacos se produce principalmente en el hígado. El metabolismo de xenobióticos administrados puede resultar en su activación a partir de profármacos inefectivos, transformación o modificación del alcance o naturaleza de su actividad, o desintoxicación y facilitación de su excreción. El metabolismo de los fármacos, o biotransformación, se describe clásicamente como que ocurre en dos fases. Un xenobiótico puede ser metabolizado por una o ambas de estas fases dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de la droga y la especie de animal (Kurt *et al.*, 2015).

2.1.12.1 Fase I Biotransformación

La mayor parte de las reacciones de biotransformación de Fase I son realizadas por una familia de enzimas llamadas isoenzimas del citocromo P450 (CYP) (Figura 8), que se encuentran principalmente en el hígado, pero también en el tracto gastrointestinal, piel, cerebro, pulmón, riñón y otros tejidos (Xu *et al.*, 2005). Los CYP se localizan principalmente en el retículo endoplásmico de las células metabólicamente activas y son principalmente responsables de las reacciones de oxidación, reducción, hidrólisis e hidratación, que preparan xenobióticos para las reacciones de conjugación de Fase II (Chang, 1999). El Citocromo P450 sirve como oxidasa terminal para muchas enzimas y juega un papel preponderante en la biotransformación de los medicamentos (Sánchez *et al.*, 2014).

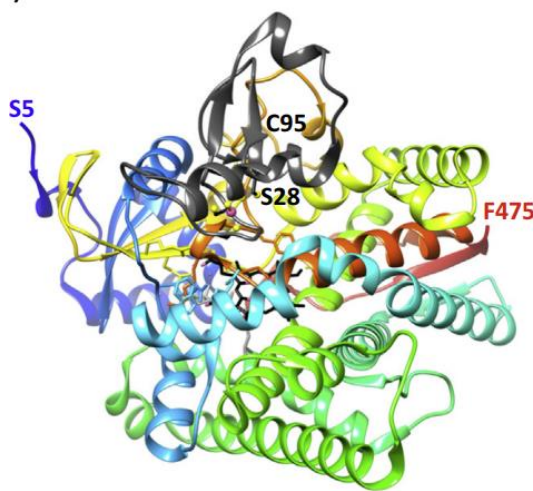


Figura 8. Imagen tridimensional del Citocromo P450. Tomada de Guengerich *et al.*, 2016.

Esta enzima interviene en los procesos de metabolismos, muchas sustancias químicas son tóxicas porque se biotransforman en otros productos más tóxicos; de este modo, la inhibición de la biotransformación debe disminuir la toxicidad de dichos fármacos p. ej., el acetaminofén es transformado por el sistema de citocromo P450 (CYP) en un metabolito electrófilo que es desintoxicado por glutatión, un nucleófilo celular. El acetaminofén no ocasiona hepatotoxicidad hasta que se agota el glutatión, en tanto que el metabolito reactivo se liga a componentes macromoleculares esenciales del hepatocito y así causa su muerte. El

hígado puede ser protegido si se conserva la concentración de glutatión, lo cual puede lograrse con la administración de N-acetilcisteína (Laurance, 2012).

Algunos metabolitos que no son químicamente estables se denominan intermediarios reactivos; un ejemplo sería el metabolito del acetaminofén (fi g. 64-3) de enorme reactividad y que se une a nucleófilos como el glutatión; si se agota el glutatión celular, el metabolito se une a macromoléculas celulares, y por este mecanismo el acetaminofén destruye hepatocitos

Las biotransformaciones de fase I pretenden convertir los compuestos liposolubles (lipófilos) en compuestos solubles en agua (hidrófilos) listos para el aclaramiento renal inmediato, o para agregar sitios químicamente reactivos a una molécula relativamente inerte químicamente para permitir una biotransformación adicional (Kurt *et al.*, 2015).

Los procesos de biotransformación secundaria pueden ser reacciones de Fase I adicionales o pueden ser reacciones de conjugación. En general, las reacciones de conjugación unen el compuesto exógeno covalentemente a un sustrato, lo que aumenta tanto el peso molecular como la solubilidad en agua del complejo. Las reacciones de conjugación colectivamente se llaman reacciones de Fase II. Las reacciones químicas asociadas con las Fases I y II se informan en el cuadro 2 (Kurt *et al.*, 2015).

Cuadro 2. Reacciones químicas generalmente asociadas con el metabolismo de Fase I y Fase II.	
Oxidación: implicando CYPa	Glucuronidación
Oxidación – otros	Glicosidación
Reducción	Sulfatación
Hidrólisis	Metilación
Hidratación	Acetilación
Otros:	Conjugación de aminoácidos
Isomerización	Conjugación de glutatión
Ciclación del anillo	Condensación
Dimerización	Conjugación de ácidos grasos
Transamidación	
Descarboxilación	
Dethioacetylation	
N-Carboylation	
Cytochrome P450.	

Adaptado de Gibson GG, Skett P, eds. Introduction to Drug Metabolism. An Introduction, 3rd edn. Andover: Cengage Learning EMEA, 2001.

2.1.12.2 Fase II Conjugación

Durante esta fase, los metabolitos endógenos y xenobióticos se conjugarán, dando como resultado productos de mayor peso molecular y generalmente menos actividad que sus sustratos. Los productos de la conjugación se eliminan mediante la bilis, si tienen un alto peso molecular o en la orina, si tienen un menor peso molecular y una alta solubilidad en agua (Chang, 1999). Aunque generalmente se considera que esta fase mejora el efecto de desintoxicación, en algunos casos la conjugación puede dar como resultado metabolitos activados y aumentar la toxicidad (Xu *et al.*, 2005).

Diferentes mecanismos están involucrados en las conjugaciones: glucuronidación, sulfatación, metilación, acetilación, conjugación de aminoácidos, conjugación de glutatión y conjugación de ácidos grasos. La glucuronidación es cuantitativamente la forma más importante de conjugación para fármacos en la mayoría de las especies y compuestos endógenos y puede ocurrir con alcoholes, fenoles, hidroxilaminas y ácidos carboxílicos. El glutatión es considerado como un compuesto protector en el cuerpo para la eliminación de compuestos electrofílicos potencialmente tóxicos como epóxidos, haloalcanos, nitroalcanos, alquenos y compuestos aromáticos de halo y nitro. La sulfatación es una vía metabólica importante para los fenoles (Gibson, 2001)

Las reacciones de conjugación de la fase II culminan en la formación de un enlace covalente entre un grupo funcional en el compuesto original, o metabolito de fase I, con los derivados de manera endógena: ácido glucurónico, sulfato, glutatión, aminoácidos o acetato. Estos conjugados fuertemente polares suelen ser inactivos y se excretan con rapidez por orina y heces (Laurence, 2012).

Los compuestos solubles en agua formados durante el metabolismo de Fase I y II deben ser transportados fuera de las células antes de la excreción. Algunos procesos de excreción también son transcelulares, lo que requiere un mayor transporte a través de las membranas biológicas. Estos procesos de transporte transcelular han sido etiquetados recientemente como una 'tercera fase' o Fase III del proceso de metabolismo del fármaco (Coleman, 2010).

2.1.13 Excreción

La mayoría de los fármacos se elimina por una combinación de procesos de biotransformación y excreción. La biotransformación mejora generalmente la solubilidad de los fármacos en agua, y así los metabolitos se excretan más fácilmente. Los fármacos polares y los compuestos con baja solubilidad lipídica se eliminan principalmente mediante la excreción (Adams, 2003). Esta capacidad de eliminación del fármaco mediante la combinación de biotransformación y excreción en la bilis depende de la masa del hígado y de la cantidad y actividad de las enzimas del metabolismo del fármaco que están presentes en los hepatocitos de ese individuo. Esta capacidad máxima para la eliminación de drogas de la sangre es la capacidad intrínseca del hígado para eliminar el fármaco; la capacidad innata del hígado para eliminar el fármaco se conoce como su eliminación intrínseca (Kurt *et al.*, 2015).

La excreción renal es la vía de excreción más importante; implica tres mecanismos: filtración glomerular, secreción tubular y reabsorción pasiva. La filtración glomerular del fármaco no unido, por ejemplo los fármacos altamente unidos como los antiinflamatorios no esteroideos no se excretan por filtración glomerular; la secreción tubular de aniones (por ejemplo, AINE, penicilinas, cefalosporinas, conjugados de ácido glucurónico) y cationes (por ejemplo, cimetidina) se produce con muchos fármacos; la reabsorción pasiva de fármacos lipofílicos (el pH de la orina puede tener profundos efectos sobre la reabsorción tubular) (Gaynor *et al.*, 2009).

La cantidad de fármaco que penetra en los túbulos por filtración depende de la filtración glomerular y la magnitud de la unión del medicamento a proteínas plasmáticas; se filtra solamente el producto libre, es decir, no fijado. En el túbulo renal proximal, la secreción tubular activa mediada por portador también puede “aportar” fármaco al líquido tubular (Laurence, 2012).

El hígado, los pulmones, las glándulas salivales, sudoríparas y mamas constituyen las vías de excreción extrarrenal. La excreción pulmonar implica la difusión de sustancias volátiles desde la circulación general a los espacios alveolares del pulmón (Adams, 2003).

La excreción biliar es un importante mecanismo de eliminación de aniones orgánicos y de cationes que son demasiado polares para ser reabsorbidos por el intestino. La conjugación con el ácido glucorónico que tiene lugar en los hepatocitos puede ser el factor determinante de la excreción por la bilis de un fármaco o de metabolitos de fase I (Adams, 2003).

2.1.14 Redistribución

Por lo regular, la terminación del efecto de un fármaco ocurre por biotransformación y excreción, pero eso también puede ser consecuencia de la redistribución de aquél desde el sitio de acción hacia otros tejidos o lugares. Cuando un producto fuertemente liposoluble, con acción en el encéfalo o el aparato cardiovascular, se administra de forma rápida mediante inyección intravenosa o por inhalación, la redistribución es el factor que más contribuye a la terminación del efecto medicamentoso. Un buen ejemplo de lo anterior sería el uso del tiopental, un anestésico intravenoso que es fuertemente liposoluble. La corriente sanguínea al encéfalo es muy grande, razón por la cual el fármaco llega a su concentración máxima en dicho órgano en término de 1 min de haber sido inyectado en la vena. Una vez terminada la inyección, la concentración plasmática disminuye porque el tiopental se difunde a otros tejidos como el músculo. La concentración del medicamento en el encéfalo “corresponde” a la del plasma debido a la escasa unión del medicamento a los componentes encefálicos (Laurance, 2012).

2.2 Farmacodinamia

La farmacodinamia se define como el estudio del mecanismo por medio del cual los fármacos producen o modifican reacciones biológicas en el organismo, incluye la descripción de los mecanismos de acción, las relaciones estructura actividad y las relaciones que se producen entre la respuesta y dosis o concentraciones (Sumano *et al.*, 2015).

2.2.1 Comunicación celular

Las características de un fármaco que permiten pronosticar su desplazamiento y disponibilidad en los sitios de acción son su tamaño y forma molecular, grado de ionización, solubilidad relativa en lípidos de sus variantes ionizada y no ionizada y su enlace con las proteínas séricas y tisulares (hísticas). En la mayor parte de los casos, el fármaco debe atravesar las membranas plasmáticas de varias células para alcanzar su sitio de acción. Si bien las barreras para el desplazamiento de los fármacos pueden ser una sola capa de células (epitelio intestinal) o varias capas de células y proteínas extracelulares adjuntas (piel), la membrana plasmática representa la barrera más común que deben atravesar los fármacos (Laurance, 2012).

La mayoría de las respuestas provocadas por los fármacos se producen a nivel celular e implican componentes funcionales de la célula o, más comúnmente, reacciones bioquímicas específicas (Adams, 2003).

Membranas celulares. La membrana plasmática está formada por una doble capa de lípidos anfipáticos, con sus cadenas de carbohidratos orientadas hacia el interior para formar una fase hidrófoba continua, y sus “cabezas” hidrófilas orientadas al exterior. Las moléculas de lípidos individuales en la doble capa varían con la membrana en particular, y se pueden mover en sentido lateral y organizarse con colesterol (p. ej., esfingolípidos), y así dar a la membrana propiedades como fluidez, flexibilidad, gran resistencia eléctrica e impermeabilidad relativa a moléculas fuertemente polares. Las proteínas de la membrana que están dentro de la capa doble sirven como receptores, canales de iones, o transportadores que transducen vías de señalización eléctricas y químicas y constituyen blancos selectivos para la acción de medicamentos (Laurance, 2012).

Mecanismos fisicoquímicos y biofísicos. Algunos medicamentos pueden alterar las características fisicoquímicas o biofísicas de los componentes específicos de la célula, p. los anestésicos inhalatorios pueden afectar la matriz lipídica de la membrana celular y las polimixinas son agentes de superficie catiónicos que interrumpen los fosfolípidos de la membrana (Madisson, 2008).

Las moléculas de los fármacos pueden atravesar las membranas por difusión pasiva, por participación activa de la membrana y por electrolitos débiles e influencia del pH (Adams, 2003)

2.2.1.1 Transporte pasivo a través de la membrana

Los fármacos atraviesan las membranas ya sea por transporte pasivo o por mecanismos que comprenden la participación activa de ciertos componentes de la membrana. En el transporte pasivo, la molécula de fármaco penetra por difusión a lo largo de un gradiente de concentración gracias a su solubilidad en la capa doble de lípidos. Este tipo de transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana, al coeficiente de reparto entre lípidos y agua del fármaco y a la superficie de la membrana que tiene contacto con el fármaco (Figura 9). Entre mayor es el coeficiente de reparto, mayor será la concentración de fármaco en la membrana y más rápida su difusión. Una vez que se alcanza un estado o condición estable, la concentración del fármaco libre es la misma en ambos lados de la membrana, siempre y cuando el fármaco no sea un electrólito. Para los compuestos iónicos, las concentraciones estables dependen del gradiente electroquímico para el ion y de las diferencias en el pH a través de la membrana, que modifican el estado de ionización de la molécula de manera desigual en ambos lados de la membrana (Laurance, 2012).

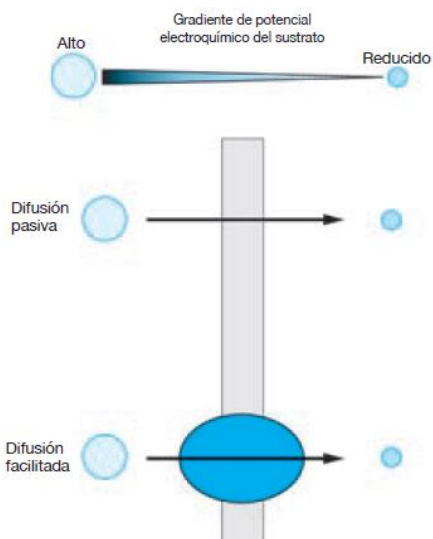


Figura 9. Transporte pasivo. Los círculos color azul claro representan el sustrato. El tamaño de los círculos es directamente proporcional a la concentración del sustrato. Las flechas señalan la dirección del flujo (Laurance, 2012).

2.2.1.2 Electrólitos débiles e influencia del pH

Casi todos los fármacos son ácidos o bases débiles que están en solución, en sus formas ionizada o no ionizada. Las moléculas no ionizadas por lo regular son liposolubles y se difunden a través de la membrana celular. En cambio, las moléculas ionizadas no pueden penetrar por la membrana lipídica, por su escasa liposolubilidad. Por consiguiente, la distribución transmembrana de un electrólito débil suele depender de su pKa y del gradiente de pH entre uno y otro lado de la membrana. El pKa es el pH en el cual la mitad del fármaco (electrólitos débiles) se halla en su forma ionizada (Adams, 2003).

2.2.1.3 Transporte por la membrana mediado por transportadores

La difusión pasiva a través de la capa doble es el mecanismo predominante en la eliminación de casi todos los fármacos, aunque también pueden intervenir de modo importante mecanismos mediados por transportadores. El transporte activo se caracteriza por la necesidad de energía, desplazamiento contra un gradiente electroquímico, capacidad de

saturación, selectividad e inhibición competitiva por compuestos transportados conjuntamente. En el transporte activo secundario se utiliza la energía electroquímica almacenada en un gradiente para desplazar a otra molécula en contra de un gradiente de concentración (Laurance, 2012).

2.2.2 Mediadores químicos

La mayoría de los medicamentos ejercen sus efectos al unirse a proteínas receptoras (por ejemplo, ligadas a proteínas G, unidas a proteínas G, unidas a la proteína G) ubicadas en membranas celulares o núcleos, aunque existen muchos otros objetivos farmacológicos (por ejemplo, enzimas, canales controlados por voltaje, transporte de proteínas) (Maxwell, 2016). La solidez de la interacción reversible entre un fármaco y su receptor, con base en su constante de disociación, se define como afinidad. Tanto la afinidad del fármaco por su receptor como su actividad intrínseca dependen de su estructura química. Esta relación suele ser bastante rigurosa. Cualquier modificación en la molécula del fármaco puede originar cambios importantes en sus propiedades farmacológicas al alterarse su afinidad por uno o más receptores (Laurance, 2012).

1.2.1 Receptores

El término receptor se ha aplicado de forma práctica para denotar cualquier macromolécula celular con la cual se liga un fármaco para iniciar sus efectos. Entre los receptores más importantes de medicamentos están las proteínas celulares, cuya función normal es servir de receptores de ligandos endógenos reguladores, en particular hormonas, factores de crecimiento y neurotransmisores. La función de tales receptores fisiológicos consiste en la unión al ligando apropiado, y la consecuente propagación de su señal reguladora en la célula “blanco” (Adams, 2003).

El grado de activación del receptor y la posterior respuesta biológica se relacionan con la concentración del fármaco (el agonista). Esta relación se describe mediante la curva de respuesta a la dosis, que traza la dosis (o concentración) del fármaco contra su efecto (Maxwell, 2016).

Algunos fármacos que actúan en el mismo receptor (o tejido) difieren en la magnitud de las respuestas biológicas que pueden lograr (su eficacia) y la cantidad de fármaco requerida para lograr una respuesta (potencia) (Maxwell, 2016).

Un receptor de un fármaco es el componente macromolecular del tejido del organismo con el que el fármaco interacciona para iniciar sus efectos farmacológicos. Los receptores pueden ser proteínas, enzimas, ácidos nucleicos y otros constituyentes celulares (Adams, 2003).

El término "receptor" usualmente se restringe a describir proteínas cuya única función es unir un ligando; sin embargo, a veces se usa más ampliamente en farmacología para incluir otros tipos farmacológicos, como canales de iones sensibles a los voltajes, enzimas y proteínas transportadoras (Ritter *et al.*, 2005; Brunton *et al.*, 2015).

Los receptores son típicamente glicoproteínas localizadas en las membranas celulares que reconocen específicamente moléculas más pequeñas (incluidas los fármacos) que son capaces de unirse ("ligarse") ellas mismas a la proteína receptora (Ritter *et al.*, 2005; Brunton *et al.*, 2015).

Los receptores de fármacos se pueden clasificar en función de su respuesta selectiva a diferentes fármacos. La exposición constante de los receptores o sistemas corporales a las drogas a veces conduce a una respuesta reducida (Maxwell, 2016).

Los agonistas se unen a una proteína receptora para producir un cambio conformacional, que inicia una señal que se acopla a una respuesta biológica. A medida que aumenta la concentración de ligando libre, también aumenta la proporción de receptores ocupados y, por lo tanto, el efecto biológico. Cuando todos los receptores están ocupados, se alcanza la respuesta máxima (Maxwell, 2016).

Un antagonista es un fármaco que bloquea la respuesta producida por un agonista. Los antagonistas interaccionan con el receptor u otros componentes del mecanismo efector. Los antagonistas se pueden dividir en competitivos y no competitivos (Adams, 2003).

Los agonistas parciales pueden activar un receptor pero no pueden producir un efecto de señalización máximo equivalente al de un agonista completo incluso cuando todos los receptores disponibles están ocupados (Maxwell, 2016).

Relación entre estructura-actividad y creación de fármacos. La solidez de la interacción reversible entre un fármaco y su receptor, con base en su constante de disociación, se define como afinidad. Tanto la afinidad del fármaco por su receptor como su actividad intrínseca dependen de su estructura química. Esta relación suele ser bastante rigurosa. Cualquier modificación en la molécula del fármaco puede originar cambios importantes en sus propiedades farmacológicas al alterarse su afinidad por uno o más receptores (Laurence, 2012).

La afinidad de ligandos es una función tanto de la tasa de asociación como de la velocidad de disociación del complejo receptor- ligando (Colquhoun, 1998).

Los receptores de medicamentos se han identificado y clasificado más bien conforme al efecto y la potencia relativa de agonistas y antagonistas selectivos. Por ejemplo, los efectos de la acetilcolinesterasa, imitados por el alcaloide muscarina y antagonizados de manera selectiva por atropina, reciben el nombre de muscarínicos. Otros efectos de la acetilcolinesterasa que son simulados por la nicotina, han recibido el nombre de nicotínicos. Por extensión, se dice que estos dos tipos de efectos colinérgicos son mediados por receptores muscarínicos o nicotínicos. Dicha división en categorías, si bien a menudo aporta poco a la identificación del mecanismo de acción farmacológica, sienta una base cómoda para resumir los efectos medicamentosos. La afirmación de que un fármaco activa un tipo específico de receptor es un resumen breve de su heterogeneidad de efectos y de los agentes que regulará. Sin embargo, la precisión de tal afirmación puede modificarse cuando se identifiquen receptores o subtipos de receptores nuevos u otros mecanismos medicamentosos o efectos adversos (Laurance, 2012).

Capítulo 3. Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en perros.

Ha habido un gran interés en comparar los estudios farmacodinámicos que miden las concentraciones inhibitoras de COX-1 y COX-2, o las observaciones de la respuesta clínica, con los parámetros farmacocinéticos estimados del fármaco para obtener una dosificación óptima y segura para los animales (Kurt *et al.*, 2015).

Todos los compuestos de esta categoría, que incluyen la clase de inhibidores selectivos de la COX-2, poseen propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Comprenden un grupo químicamente heterogéneo de sustancias, a menudo sin relación química alguna (aunque muchos de ellos son ácidos orgánicos), pero que, a pesar de todo, comparten algunas acciones terapéuticas y efectos adversos. El ácido acetilsalicílico (aspirina) también inhibe las enzimas COX, pero por un mecanismo molecular diferente del de los inhibidores de sitios activos, reversibles y competitivos, y suele diferenciarse de las propiedades de los AINE (Laurance, 2012).

1.1 Farmacocinética

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco suponen su paso a través de membranas celulares. En la mayor parte de los casos el fármaco debe atravesar las membranas plasmáticas de varias células para alcanzar su sitio de acción. Las barreras para el desplazamiento pueden ser una sola capa de células (epitelio intestinal) o varias capas de células y proteínas extracelulares adjuntas (la piel), la barrera plasmática representa la barrera más común para la distribución de un fármaco (Laurence, 2012).

1.1.1 Absorción

La absorción depende de la solubilidad, estabilidad y permeabilidad del fármaco, así como de su metabolismo por enzimas secretadas por el organismo y la microbiota intestinal (Kim, 2015). Los AINE administrados por vía oral se absorben bien en el tracto gastrointestinal superior, aunque la tasa y el grado de absorción pueden estar influenciados por la especie, el

pH gástrico, la presencia de alimento, la motilidad, las lesiones gastrointestinales y la concentración del fármaco. La mayoría de los AINE son ácidos débiles y, por lo tanto, la absorción del estómago canino y felino se ve facilitada por el bajo pH del fluido gástrico. También se produce una absorción eficiente en el intestino delgado, a pesar del ambiente menos ácido, debido a la gran área de superficie y al hecho de que las formas no ionizadas de la mayoría de los AINE son lipófilos (Madisson, 2008).

Muchos AINE están formulados para administración parenteral y se absorben bien cuando son administrados por vía intramuscular o subcutánea. Los AINE también se han formulado para uso tópico. La administración tópica puede dar como resultado niveles mensurables de fármaco en tejidos y fluidos sinoviales comparables a los observados después de la administración oral (Madisson, 2008).

1.1.2 Distribución

Después de su absorción o administración en el torrente circulatorio general, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticial e intracelular. Tal fenómeno expresa muy diversos factores fisiológicos y las propiedades fisicoquímicas particulares de cada producto medicamentoso (Laurence, 2012).

Los AINE generalmente se distribuyen extracelularmente, con un pequeño volumen de distribución. Una razón para esto es que la mayoría de los AINE tiene una carga iónica. Sin embargo, debido a que la mayoría son ácidos débiles, penetran fácilmente en los tejidos inflamados. Como resultado, la duración del efecto de los AINE puede exceder su aparente vida media sistémica (Madisson, 2008).

1.1.3 Metabolismo

El metabolismo de xenobióticos administrados puede resultar en su activación a partir de profármacos inefectivos, transformación o modificación del alcance o naturaleza de su actividad, o desintoxicación y facilitación de su excreción (Kurt *et al.*, 2015).

El metabolismo de las drogas, o biotransformación, se describe clásicamente como que ocurre en dos fases. Un xenobiótico puede ser metabolizado por una o ambas de estas fases dependiendo de las propiedades fisicoquímicas de la droga y la especie de animal (Kurt *et al.*, 2015).

El metabolismo de los AINE generalmente está mediado por oxidasas hepáticas de función mixta. Una variedad de reacciones de conjugación comúnmente está involucrada en el metabolismo de AINE y existen diferencias importantes entre las especies. Aunque la biotransformación hepática de la mayoría de los AINE resulta en metabolitos inactivos o menos activos, existen algunas excepciones. Por ejemplo, la aspirina y la fenilbutazona se convierten en metabolitos activos (salicilato y oxifenbutazona, respectivamente). Como se señaló anteriormente, el polimorfismo del citocromo P450 y otras enzimas metabólicas también puede afectar la eliminación de una manera dependiente del fármaco (Madisson, 2008).

1.1.4 Excreción

El alto nivel de unión a proteínas y la acidez relativa de la orina del perro y el gato da como resultado que solo una pequeña fracción de la dosis administrada de la mayoría de los AINE se excreta sin cambios en la orina. La excreción es predominantemente renal por filtración glomerular y excreción tubular, pero se produce cierta eliminación biliar de conjugados, que están disponibles para el reciclaje enterohepático. La tasa de excreción renal con frecuencia depende del pH y puede ser inhibida competitivamente por otros ácidos débiles. Los AINE se excretan a diferentes velocidades según la vía metabólica y el grado de circulación enterohepática. Por lo tanto, la vida media de eliminación varía considerablemente entre las drogas y las especies (Madisson, 2008).

1.2 Farmacodinamia

En contraste a otros analgésicos que actúan a nivel de los receptores del dolor, los beneficios de los AINES se deben a sus propiedades inhibitorias de la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios (Livingston, 2010). Una parte significativa de los efectos clínicos

analgésicos y antiinflamatorios observados con la administración de AINES están relacionados con la inhibición de las isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX). Existen dos isoformas, COX-1 y COX-2, están bien establecidas, con la presencia de una tercera isoforma, la COX-3 (que es una variante alterna de la COX-1), actualmente debatida. COX-1 está relacionada con funciones fisiológicas normales de varios sistemas y COX-2 en procesos patológicos (Patrignani, 2000), en el cuadro 1 se muestra los rangos de inhibición COX 1/ COX 2 basados en los valores IC₅₀ en perros (Papich, 2008).

El mecanismo de acción de los AINE incluye la inhibición de varios mediadores de la inflamación en la cascada de ácido araquidónico Figura 10. Los eicosanoides se forman a partir del ácido araquidónico por acción de COX y lipoxigenasa (LOX). La actividad de COX conduce a la producción de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, mientras que la actividad de LOX conduce a la producción de leucotrienos y lipoxinas (Madisson, 2008).

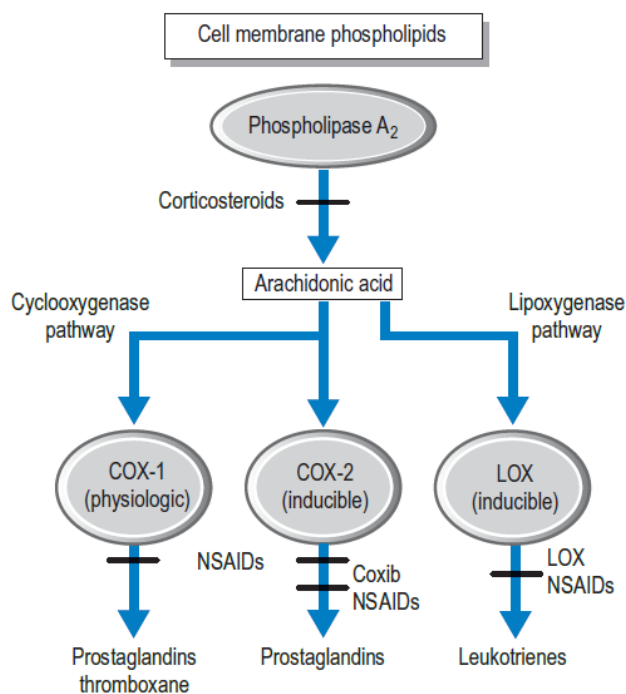


Figura 10 Ilustración simplificada de la cascada de ácido araquidónico. Los corticosteroides actúan inhibiendo la actividad de la fosfolipasa A2, evitando así la formación de ácido araquidónico. Los NSAID actúan inhibiendo los componentes de las rutas de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa. Dentro de la ruta de la ciclooxigenasa, la actividad puede ser selectiva o no selectiva para COX-1 y COX-2.

Capítulo 4. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tienen efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos (Scarpiganto, 1995; Humber, 1992) en el sitio de la lesión del tejido y a nivel del sistema nervioso central (Venegas *et al.*, 2001). Los AINE forman un grupo numeroso de fármacos heterogéneos, no relacionados químicamente pero comparten acciones terapéuticas y efectos adversos similares (Scarpiganto, 1995). Son efectivos para el tratamiento del dolor que va de leve a moderado de tejidos blandos, musculoesqueléticos y abdominales, son eficaces en el tratamiento de la inflamación (Heather, 2016), sobre todo en patologías que presentan estados de inflamación a nivel somático y visceral; también resultan útiles para el control del dolor postquirúrgico y tipo cólico, sus verdaderos beneficios aumentan cuando se utilizan con otros fármacos como analgesia multimodal (Kurt *et al.*, 2015). El algunos AINE reducen la concentración alveolar mínima de los anestésicos inhalatorios es deseable debido a la capacidad de proporcionar analgesia y minimizar la depresión cardiopulmonar de los agentes inhalados (Reeda y Dohertyb, 2018).

3.1 Mecanismo de acción

En contraste a otros analgésicos que actúan a nivel de los receptores del dolor, los beneficios de los AINE se deben a sus propiedades inhibitorias de la síntesis y liberación de mediadores inflamatorios (Livingston, 2010). Una parte significativa de los efectos clínicos analgésicos y antiinflamatorios observados con la administración de AINES están relacionados con la inhibición de las isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX). Existen dos isoformas, COX-1 y COX-2, están bien establecidas, con la presencia de una tercera isoforma, la COX-3 (que es una variante alterna de la COX-1), actualmente debatida. COX-1 está relacionada con funciones fisiológicas normales de varios sistemas y COX-2 en procesos patológicos (Patrignani, 2000), en el cuadro 1 se muestra los rangos de inhibición COX 1/ COX 2 basados en los valores IC₅₀ en perros (Papich, 2008).

Cuadro 3. Rangos de inhibición COX 1/ COX 2 basados en los valores IC₅₀ en perros (papich, 2008)

Fármaco	Streppa <i>et al.</i> , 2002	Ricketts <i>et al.</i> , 1993	Kay-Mugford <i>et al.</i> , 2000	Cryer <i>et al.</i> , 1998	Brideau <i>et al.</i> , 2001	Wilson <i>et al.</i> , 2004	Gierse <i>et al.</i> , 2002
Ketoprofeno	0.17	0.23	0.36	0.125	0.6	0.5	---
Aspirina	0.39	0.3	---	0.32	---	0.37	---
Etodolaco	0.53	0.52	---	7.92	---	6.3	3.4
Ibuprofeno	0.74	---	---	0.6	---	---	---
Piroxicam	2	---	---	1.27	---	1.75	---
Meloxicam	2.72	2.9	12.13	---	10	---	---
Ácido meclofenámico	5	15.4	---	12.1	---	5	---
Fenilbutazona	9.7	2.6	---	---	0.6	---	---
Carprofeno	16.8	129	1.75	---	6.5	5.3	65
Deracoxib	---	---	---	---	---	---	1257

^a Ensayos con líneas celulares caninas

^b Ensayos con líneas celulares humanas

^c Ensayos con enzimas purificadas

Los mecanismos de acción antinociceptivo y antiinflamatorio se basan en la inhibición de la enzima cicloxigenasa (COX) y en consecuencia en la inhibición de formación de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico ubicado en la membrana de distintos tipos celulares (Figura 11). Las prostaglandinas, los tromboxanos, los leucotrienos y las lipoxinas son llamados en conjunto eicosanoides por ser formados de nuevo a partir del ácido araquidónico (Kurt *et al.*, 2015). Los AINES interfieren con la síntesis de eicosanoides (Livingston, 2000).

El paso inicial y limitante de la síntesis de eicosanoides es la liberación del ácido araquidónico, por la enzima fosfolipasa A2, su acción da lugar al ácido araquidónico, eicosanoides, liso- gliceril- fosforilcolina, que es un precursor de otro mediador de la

inflamación: el factor activador de plaquetas (Kurt *et al*, 2015). La farmacocinética y vida media de los AINE se muestra en la figura 8. Aunque la antinocicepción producida por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se atribuye en parte a la inhibición de la conducción nerviosa, esto aún no se ha examinado exhaustivamente, algunos AINE afectan los potenciales de acción compuestos, una medida de la conducción nerviosa (Suzuki *et al.*, 2018).

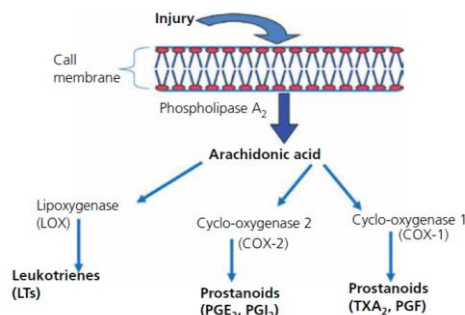


Figura 11 Metabolismo de los productos del ácido araquidónico. La membrana celular genera ácido araquidónico por desesterificación mediante la enzima fosfolipasa A₂. El ácido araquidónico se metaboliza adicionalmente por las enzimas ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) a las diversas prostaglandinas (PG), prostaciclina y tromboxano para producir funciones clínicas, inmunológicas y fisiológicas. Una vía alternativa es a través de la enzima lipoxigenasa (LOX) que produce los leucotrienos inflamatorios (LOX). Las enzimas COX son los objetivos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), pero no afectan normalmente a las enzimas LOX. Tomado de Kurt *et al*, 2015.

Cuadro 4. Farmacocinética y dosis de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos en perros

AINES	Vida media	Dosis
Ácido acetil salicílico	8 horas	10- 20 mg/kg cada 8- 12 hrs, PO
Carprofeno	8 horas (rango 4.5- 10)	4.4 mg/kg cada 24 horas o 2.2mg/kg cada 12 oral, PO
Deracoxib	3 horas a 2-3 mg/kg; 19 horas a 20 mg/kg	3-4 mg/kg cada 24 hrs, PO
Etodolaco	7.7 horas	10- 15 mg/kg cada 24 hrs, PO
Meglumin de flunixin	3.7 horas	1 mg/kg, PO o IM
Meloxicam	12- 36 horas	0.2 mg/kg dosis inicial, 0.1 mg/kg cada 24 horas
Naproxeno	74 horas	5 mg/kg dosis inicial, 2 mg/kg cada 48 hrs, PO
Fenilbutazona	6 horas	15- 22 mg/kg cada 12 hrs, PO
Piroxicam	40 horas	0.3 mg/kg cada 24 hrs o cada 48 hrs, PO
Tepoxalin	13 horas	20 mg/kg dosis inicial, 10 mg/kg cada 24 horas, PO
Firocoxib	7.8 horas	5 mg/kg cada 24 horas, PO
Acetaminofen	8 horas	15 mg/kg cada 8 hrs PO

PO: por vía oral

3.2 Efectos adversos

Los posibles efectos adversos asociados con los AINE incluyen toxicidad gastrointestinal y renal e inhibición de la consolidación ósea (Heather, 2016). La toxicidad gastrointestinal es causada por dos mecanismos: la irritación directa del fármaco sobre la mucosa gastrointestinal y la inhibición de prostaglandinas (Konturek *et al.*, 2005; Wolfe 1999; Whittle, 2004). La irritación directa se produce porque la acidez de los AINES se vuelven más lipófilos en el medio ácido del estómago y se difunden en la mucosa gástrica donde causan daño. Las prostaglandinas tienen un efecto citoprotector en la mucosa gastrointestinal y la inhibición de estos compuestos da como resultado una disminución de la citoprotección, disminución del flujo sanguíneo, disminución de la síntesis del moco protector e inhibición de la rotación y reparación de las células de la mucosa. En el tracto gastrointestinal de perros sanos, COX-1 es la principal enzima COX que produce prostaglandinas principalmente PGE₂ (Wilson *et al.*, 2004), pero la COX-2 también puede estar presente y regular después de la

exposición a un agente irritante (Wooten, 2008). La inhibición de COX-1 en el estómago aumenta el riesgo de erosiones y úlceras gástricas. En el duodeno el requerimiento de prostaglandina es menor porque es menos ácido, el requerimiento de bicarbonato en la mucosa es menor (el bicarbonato es secretado por el páncreas), y menor fuerza de cizallamiento de alimentos debido a la trituración que ya ha ocurrido en el estómago. La inhibición de COX 2 por algunos AINES puede incrementar el riesgo de la ulceración duodenal (Papich, 2008). En las últimas décadas, la atención se ha centrado en el desarrollo de AINE con más selectividad para la ciclooxigenasa-2 como un medio para disminuir los efectos adversos mientras se mantiene la eficacia (Heather, 2016).

Algunos factores pueden aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal incluyendo el uso de altas dosis de AINES, el uso de AINES con corticosteroides y enfermedades gastrointestinales (Lee *et al.*, 2006).

Los AINE producen efectos farmacológicos a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), que disminuye la producción de prostanoïdes. Las prostaglandinas son sintetizadas por las enzimas COX-1 y COX-2, en la función renal influyen en el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, la liberación de renina y la excreción de sodio (Amy *et al.*, 2015). Se han reportado casos de toxicidad cuando se utilizan en altas dosis acompañados de otros factores. El daño renal ocurre por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En animales hay una disminución de la perfusión renal causada por deshidratación, anestesia, shock, enfermedad renal existente, esto conduce a isquemia renal (Mathews, 1996; Mathews *et al.*, 1990).

Los animales sanos pueden ser inmunes a los efectos adversos de los AINES (Lobetti y Joubert, 2000), pero puede haber daño renal en algunos casos (por ejemplo, deshidratación, disfunción tubular, depleción de electrolitos o en anestesia), el riñón depende de COX-1 y COX-2 para la síntesis de prostaglandinas para autorregular el metabolismo del agua, la función tubular y el flujo sanguíneo renal (Gambaro y Perazella, 2003).

Los animales que tienen enfermedad renal existente corren mayor riesgo de presentar deshidratación, lo que puede aumentar la probabilidad de nefropatía inducida por AINES (Papich, 2008).

El daño hepático por AINES es poco común en perros, no obstante, se ha reportado hepatotoxicidad idiosincrática con el uso de carprofeno en perros. La sobredosis de paracetamol en esta especie se ha relacionado con daño hepatocelular grave (Kurt *et al.*, 2015).

La mayoría de los AINES no alteran la hemostasia cuando se usan en dosis terapéuticas y en tiempos breves; sin embargo, algunos fármacos con inhibición irreversible a la COX, como el ácido acetil salicílico y la fenilbutazona, se pueden relacionar con sangrados, dado que su efecto persiste durante la supervivencia de la plaqueta que no sintetiza el tromboxano, un vasoconstrictor y agregante plaquetario (Kurt *et al.*, 2015).

3.3 Analgésicos Antiinflamatorios no esteroideos utilizados en medicina veterinaria

Los principales AINES utilizados en la medicina veterinaria en perros se muestran en el siguiente cuadro.

Cuadro 5. Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos disponibles para perros. Tomado de Papich 2008.
Aspirina
Fenilbutazona
Carprofeno
Etodolaco
Meloxicam
Ketoprofeno
Deracoxib
Firocoxib
Ácido meclofenamico
Tepoxalin
Ácido Tolfenamico
Mavacoxib
Cimicoxib

3.3.1 Acetaminofén

El acetaminofén es un polvo blanco, cristalino, inodoro y amargo, soluble en agua y alcohol, de reacción alcalina (Sumano *et al.*, 2015). El acetaminofen, también conocido como paracetamol, tiene propiedades analgésicas y antipiréticas como los AINE. Sin embargo, su clasificación es controvertida porque, a diferencia de los AINE, tiene poca actividad antiinflamatoria, no induce efectos secundarios en el tracto gastrointestinal y el riñón, y no afecta la función plaquetaria cuando se aplica a la dosis recomendada (Jahr y Lee, 2010).

3.3.1.1 Farmacodinamia

El paracetamol es un fármaco analgésico, antipirético y antiinflamatorio que inhibe la ciclooxigenasa e impide la síntesis de prostaglandinas. La absorción oral de paracetamol es rápida y completa (Brunton *et al.*, 2006). Aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción, se cree que los efectos analgésicos del acetaminofén ocurren por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en el sistema nervioso central y el bloqueo de los receptores de dolor periférico (Hazelwood y Mallinckrodt, 2014). El acetaminofén se difunde pasivamente a través de la barrera hematoencefálica para actuar centralmente (Singla *et al.*, 2012).

3.3.1.2 Farmacocinética

La biodisponibilidad es de 44.5, el tiempo de concentración máxima fue a las 0.25 horas y a concentración máxima es de 3.08 micro gramos por hora (Neirinckx *et al.*, 2010). El acetaminofén administrado por vía oral se somete a sulfatación y glucuronidación mediada por enzimas de la Fase II, incluidas la arilsulfotransferasa y UDP-glucuronil transferasa (Klaassen y Cui, 2015). Alrededor de 25 % se une a proteínas plasmáticas. El metabolismo parece ser dependiente de la dosis (saturable) en perros (Plumb, 2010).

La concentración máxima es de 2.69 µg/ml, el tiempo de concentración máxima es a las 1.04 horas, es eliminado con rapidez ($T_{1/2} = 1.81$ hr) y la fracción absorbida es de 30 % (Sikina *et al.*, 2018)

3.3.1.3 Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción no se conoce bien, sin embargo, el acetaminofén probablemente inhibe la transmisión del dolor centralmente. Flower *et al.* (1972), reportaron que la inhibición de la ciclooxigenasa del cerebro es responsable del efecto antipirético del paracetamol, generando el concepto de un mecanismo central de acción. Chandrasekharan *et al.* (2002) reportó la existencia de una variante de COX-1 en perros. Esta enzima, llamada COX-3, se identificó en el sistema nervioso central y se encontró que era inhibida selectivamente por fármacos analgésicos antipiréticos como el paracetamol, lo que sugiere un mecanismo para el dolor y posiblemente para la reducción de la fiebre. La analgesia que produce puede ocurrir a través de la inhibición de la COX-3, una variante de la COX-1 que se encuentra en el sistema nervioso central (SNC). El sitio de acción del acetaminofen puede ser el componente enzima peroxidasa de la prostaglandina H2 sintasa. Por lo tanto la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) puede ocurrir en tejidos específicos, evitando los efectos adversos en el tracto gastrointestinal de la mucosa, plaquetas y riñón. Otra evidencia sugiere que el acetaminofen puede estimular la inhibición de rutas del dolor mediadas por la serotonina (5-HT3). Esta evidencia sugiere que el paracetamol puede activar directamente los receptores de serotonina. Estudios realizados en caninos no se produce una acción antiinflamatoria, pero ha sido eficaz como agente analgésico (Papich, 2016).

3.3.1.4 Usos

El acetaminofen es usado como analgésico en perros en dosis de 15 mg/kg. No se utiliza en gatos. Es considerado un analgésico de acción débil. A menudo se utiliza en combinación de un opiáceo como la codeína (Papich, 2016). Se ha observado que el acetaminofén potencia el efecto analgésico de la morfina y el tramadol en el manejo del dolor postoperatorio (Chavez *et al.*, 2015).

3.3.1.5 Efectos adversos

El paracetamol se tolera bien en perros a las dosis establecidas; sin embargo, altas dosis han causado toxicidad hepática. Causa intoxicación severa en los gatos debido a su incapacidad para excretar metabolitos. El acetaminofén se basa en la conjugación con glutatión para la excreción y las deficiencias en glutatión pueden conducir a toxicidad. Los signos clínicos de toxicidad incluyen metahemoglobinemia, toxicosis hepática aguda, hinchazón de las patas y anemia del cuerpo de Heinz (Papich, 2016).

El Acetaminofen puede causar daño hepático grave o incluso insuficiencia hepática aguda cuando se usa con sobredosis aguda o acumulativa (Lancaster *et al.*, 2015)

3.3.1.6 Posología

La dosis recomendada es de 15 mg/kg cada 8 horas por vía oral (Plumb, 2010). Mientras que Kukanich (2016), reporto en perros de raza galgo sanos la administración de paracetamol de 600 mg (14.4-23.1 mg/kg) combinada con codeína a una dosis de 90 mg (2.1–3.3 mg/kg).

3.3.2 Ácido Acetil Salicílico

La aspirina (ácido acetilsalicílico), el éster de salicilato del ácido acético, es el prototipo de los fármacos salicilatos. Es un ácido débil derivado del fenol (McEvoy, 2000; Rumack 2000). Es un polvo blanco y cristalino o bien puede estar en forma de cristal. Tiene un pKa de 3.5. El soluble en agua y alcohol (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.2.1 Farmacodinamia

La biodisponibilidad oral de la aspirina puede variar debido a la diferencia en la formulación del fármaco. La aspirina reduce la síntesis de prostaglandinas y tromboxano mediante la inhibición de la COX. Los salicilatos también desacoplan la fosforilación oxidativa mitocondrial e inhiben las deshidrogenasas específicas (Rumack, 2000).

Las plaquetas son incapaces de sintetizar nueva COX. Este hecho causa un efecto sobre la agregación plaquetaria (McEvoy, 2000). Los salicilatos también inhiben la formación y

liberación de quininas, estabilizan los lisosomas y eliminan la energía necesaria para la inflamación mediante la fosforilación oxidativa (Booth, 1995).

En los vasos sanguíneos promueve la desfosforilación oxidativa en la mitocondria y en los sistemas oxidativos celulares con los que la generación de cininas disminuye y en consecuencia hay cambios en la permeabilidad de los vasos sanguíneos durante la inflamación. Como antipirético, éste efecto se debe aparentemente a una acción normalizadora de las neuronas hipotálamicas del centro termorregulador (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.2.2 Farmacocinética

En perros el ácido acetilsalicílico se absorbe bien y rápidamente a partir del estómago, ya que se encuentra poco ionizado a un pH de 3. En condiciones normales y en un estómago vacío, una dosis terapéutica de ácido acetilsalicílico alcanza valores sanguíneos terapéuticos a los 15-20 min. Una vez que se absorbe tiende a ionizarse en el plasma y tiene una distribución limitada (Papich, 2016).

Se biotransforma en ácido salicílico; además, en la sangre existen esterasas que realizan esta conversión en menos de 90 min. El ácido salicílico sufre otro cambio al conjugarse con glucurónidos y se convierte en salicilurato (Sumano *et al.*, 2015).

La biotransformación (microsómica-hepática) es saturable. El ácido acetilsalicílico tiene cinética de orden cero; esto significa, entre otras cosas, que proporcionalmente se requiere más tiempo para eliminar el doble de una dosis dada (no solamente el doble de tiempo) (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.2.4 Mecanismo de acción

La acción antiinflamatoria es causada por la inhibición de prostaglandinas. La aspirina se une irreversiblemente a la enzima ciclooxigenasa (COX) en los tejidos para inhibir la síntesis de prostaglandinas. En dosis bajas, puede ser más específico para COX-1 que para COX-2. La sensibilidad de la COX-1 sobre la COX-2 es la explicación de las bajas dosis de aspirina utilizadas como tratamiento antiplaquetario. Sin embargo, en algunos animales, incluso las

dosis bajas de aspirina no inhiben la agregación plaquetaria, posiblemente porque la COX-2 puede ser una fuente adicional de tromboxano (TXA₂). Los efectos antiinflamatorios se atribuyen a la inhibición de la COX, pero otros mecanismos antiinflamatorios, atribuidos a los salicilatos, también pueden contribuir a la acción antiinflamatoria, como la inhibición de NF kappa-b (Papich, 2016). Una dosis de aspirina de 2 mg / kg cada 24 h inhibe consistentemente la función plaquetaria sin disminuir la síntesis de prostaciclina significativamente (McLewee *et al.*, 2017).

3.3.2.5 Usos

La aspirina también tiene efectos antitromboxanos y se usa como anticoagulante (Wallace *et al.*, 2005). En dosis bajas la aspirina es un fármaco selectivo más específicos de la COX-1 inhibidor y antiagregante plaquetario. Por lo tanto dosis bajas se han utilizado en animales específicamente para prevenir la formación de trombos. Las dosis bajas de aspirina se utilizan habitualmente para el tratamiento de inhibición plaquetaria, pero no proporciona una inhibición completa de la estimulación de las plaquetas. La adición de otros fármacos antiplaquetarios como clopidogrel (Plavix) proporciona una inhibición más eficaz. La inhibición de las plaquetas se ha justificado porque en algunas enfermedades, las plaquetas pueden llegar a ser hiperactivas, y la liberación de serotonina y otros mediadores que pueden agravar las enfermedades vasculares (Papich, 2016).

3.3.2.6 Efectos adversos

La aspirina tiene un margen de seguridad relativamente bueno en la mayoría de las especies. La intoxicación por aspirina generalmente se caracteriza por depresión, fiebre, hiperpnea, convulsiones, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica, coma, irritación o ulceración gástrica, necrosis hepática o aumento del tiempo de sangrado (Booth, 1995).

Los perros pueden tolerar la aspirina mejor que los gatos. Las dosis de 25 mg / kg 3 veces al día de aspirina causaron erosiones de la mucosa en 50% de los perros en 2 días, mientras que se observó un daño mínimo en los animales que recibieron aspirina con recubrimiento entérico (Booth, 1995).

Se indujeron úlceras gástricas en 4 de 6 perros a 35 mg / kg de aspirina administrada por vía oral 3 veces al día, el día 30 de la dosificación (Johnston y Fox, 1997; Bowersox *et al.*, 1996). La ingestión aguda de 450 a 500 mg / kg puede causar signos de alteraciones gastrointestinales, hipertermia, jadeo, convulsiones o coma. Puede ocurrir una alcalosis debido a la estimulación del centro respiratorio al principio de la intoxicación (Villar y Buck, 1997).

3.3.2.7 Posología

la dosis sugerida es de 10 a 20 mg/kg dos veces al día por vía oral (Plumb, 2010). Recientemente, Westgarth *et al.*, (2017), reportaron la administración de aspirina en pacientes caninos a una dosis de 1mg/kg para inhibir el tromboxano.

3.3.3 Ácido Tolfenámico

Agente antiinflamatorio no esteroideo de la familia del ácido antranílico (fenamato). El ácido tolfenámico se aprobó en Canadá y Europa en una formulación oral y parenteral para perros y gatos (Charette *et al.*, 2003).

3.3.3.1 Farmacodinamia

El ácido tolfenámico exhibe acciones farmacológicas similares a la aspirina. Es un potente inhibidor de la ciclooxigenasa, con lo cual bloquea la liberación de las prostaglandinas. Asimismo tiene inhibición directa de los receptores de prostaglandinas. El ácido tolfenámico tiene una importante actividad antitromboxano y no se recomienda utilizar en el preoperatorio debido a sus efectos sobre el funcionamiento plaquetario (Plumb, 2010). Inhibe directamente los receptores de prostaglandinas, inhibe la producción de leucotrienos y leucocitos polimorfonucleares (Sumano *et al.*, 2015)

3.3.3.2 Farmacocinética

El ácido tolfénamico se absorbe bien luego de la administración oral. En los perros, los niveles máximos ocurren a las 2- 4 horas después de la administración. La recirculación enterohepática incrementa si se administra con alimento. Esto puede aumentar la biodisponibilidad que cuando se administra con el estómago vacío. El volumen de distribución en perros es de 1.2 L/kg y tienen una vida media de eliminación de casi 6.5 horas (Maddison, 2008). La duración del efecto antiinflamatorio es de 24- 36 horas (Plumb, 2010).

3.3.3.3 Mecanismo de acción

El ácido tolfénamico tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios por la inhibición de prostaglandinas. Las enzimas inhibidas por este AINE es la ciclooxigenasa (COX) (Papich, 2016).

3.3.3.4 Usos

El ácido tolfénamico puede ser de utilidad en el tratamiento del dolor y/o la inflamación agudos o crónicos en perros y dolor/ inflamación aguda en gatos (Plumb, 2010).

3.3.3.5 Efectos adversos

Existe poca información disponible sobre su eficacia y potencial para efectos secundarios en estas especies. En un estudio en beagles, se demostró una buena tolerancia gástrica (evaluada endoscópicamente) a una dosis oral de 4 mg / kg cada 24 horas durante 5 semanas (Maddison, 2008).

Las recomendaciones estrictas sobre limitar el uso de este producto están aparentemente relacionadas con su rango terapéutico relativamente estrecho. Los eventos adversos más comunes son gastrointestinales (diarrea y vómitos) y hemorragia perioperatoria (Mathews, 2000).

3.3.3.6 Posología

Se han sugerido 4 mg/kg, 1 vez al día por vía subcutánea, intramuscular u oral, durante 3- 5 días. Grandemange *et al.* (2007), reportaron eficaz la administración a dosis de 4 mg/kg para el manejo del dolor postoperatorio en cirugías ortopédicas

3.3.4 Carprofeno

El carprofeno es un derivado del ácido propiónico que se encuentra en forma de polvo cristalino. Es prácticamente insoluble en agua y se disuelve libremente en el etanol a temperatura ambiente. Este agente tiene un enantiómero S (+) y otro R (-). El producto comercial contiene una mezcla racémica de ambos. El enantiómero S (+) tiene mayor potencia inflamatoria que el enantiómero R (-) (Plumb, 2010).

3.3.4.1 Farmacodinamia

Al igual que otros AINE, el carprofeno tiene actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, probablemente debido a que inhibe la ciclooxigenasa, la fosfolipasa A₂, y la síntesis de prostaglandinas. In vitro, el carprofeno evita más su acción sobre la COX-1 (trastornos/úlceras gastrointestinales, inhibición plaquetaria, daño renal) cuando se compara con agentes específicos sobre la COX-2 (Plumb, 2010). Su efecto antiinflamatorio es superior al analgésico el que solo se percibe a dosis altas (Sumano *et al.*, 2015)

3.3.4.2 Farmacocinética

Después de la administración oral, el carprofeno tiene una biodisponibilidad cercana al 90%. Alcanza niveles séricos máximos 1 a 3 horas posterior a la administración. El fármaco se une un 99% a las proteínas plasmáticas y tiene bajo volumen de distribución (0.12-0.22 L/kg). Es bien absorbido en el tracto gastrointestinal de los perros y sus niveles pico son logrados durante las primeras 2 horas (Mitchell, 2005). El carprofeno se metaboliza en el hígado mediante glucuronidación y procesos oxidativos. Alrededor de un 70-80 % se elimina en las heces; 10- 20% se elimina en orina y tiene cierto grado de circulación enterohepática. La vida

media de eliminación en perros se aproxima a 13- 18 horas; la forma S tiene una vida más prolongada que la R (Plumb, 2010).

3.3.4.3 Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es principalmente atribuido a la inhibición de la Ciclooxigenasa (COX). La COX se divide en COX1 que es constitutiva y COX2 que es inducida. La primera está presente de forma natural en el cuerpo, y está involucrada en importantes funciones fisiológicas del organismo como en la función del flujo sanguíneo renal. Principalmente la encontramos en estómago, riñones, endotelio y plaquetas. La COX2 está asociada a la inflamación, fiebre y dolor. La producen principalmente los monocitos, fibroblastos, sinoviocitos y condrocitos (Khan y Mclean, 2012).

3.3.4.4 Usos

El Carprofeno está aprobado en formulaciones orales e inyectables para tratar el dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis y el dolor postoperatorio asociado con la cirugía en perros. Se ha demostrado que el carprofeno mejora la función de las extremidades en perros con osteoartritis (Vasseur, 1995; Pollmeier, 2006). La administración de carprofeno 1 hora antes del inicio de la cirugía disminuye la concentración alveolar mínima en un 10 % (Fukui *et al.*, 2017). Payne-Johnson *et al.* (2014), reportaron el uso de carprofeno durante 6 meses en perros sanos en donde no se observaron efectos adversos.

3.3.4.5 Efectos adversos

Los efectos adversos son poco comunes en perros pero se presentan, los efectos digestivos leves son los más frecuentes, aunque se informaron reacciones graves (daño hepatocelular, enfermedad renal, alteraciones hematológicas y problemas gastrointestinales marcados) El carprofeno está contraindicado en perros con trastornos hemorrágicos (p ej. enfermedad de Von Willebrand), o en aquellos que presentaron reacciones adversas graves al fármaco u otro AINE de la familia propionica. Se debe usar con cautela en gerontes o aquellos con

enfermedades crónicas preexistentes (p. ej. enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia hepática o renal) (Plumb, 2010).

El uso con carprofeno no induce actividades neuroexcitadoras en perros sin enfermedad del sistema nervioso central después de la administración (Weil *et al.*, 2016).

3.3.4.6 Posología

Se ha sugerido administrar 4.4 mg / kg cada 24 horas por vía subcutánea o 2.2 mg / kg cada 12 horas por vía subcutánea (Plumb, 2010). Alves *et al.* (2017), reportan el uso de carprofeno a dosis de 2 mg/kg junto con glucosamina 400 mg/kg, sulfato de condroitina (400 mg) y ácido hialurónico (300 mg/kg) para el tratamiento de osteoartritis.

3.3.5 Deracoxib

Deracoxib es miembro de la clase Coxib de AINE. Deracoxib es un coxib, inhibidor de COX-2 utilizado en medicina veterinaria para tratar la osteoartritis en perros (Greensboro, 2010).

3.3.5.1 Farmacodinamia

Se ha demostrado que Deracoxib tiene poca actividad por COX-1 (COX-2 selectivo) *in vitro* e *in vivo* (Sessions *et al.*, 2005). Deracoxib está aprobado en una formulación oral en perros para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con osteoartritis y el dolor postoperatorio asociado con la cirugía ortopédica. Se ha demostrado que el deracoxib proporciona analgesia eficaz para el dolor postoperatorio agudo que involucra la estabilización del ligamento cruzado (Millis *et al.*, 2001). Deracoxib también ha demostrado aliviar eficazmente el dolor en ensayos clínicos de osteoartritis en perros (Johnston *et al.*, 2001).

3.3.5.2 Farmacocinética

Después de la administración oral a perros, la biodisponibilidad es mayor que 90%; el tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima ocurre aproximadamente a las 2 horas. La

presencia de alimentos en el intestino puede mejorar la biodisponibilidad. La vida media de eliminación terminal en el perro depende de la dosis y es de aproximadamente 3 horas después de las dosis de hasta 8 mg/kg. La vida media en una dosis de 20 mg/kg es de aproximadamente 19 horas. La acumulación de fármacos puede ocurrir con dosis más altas, lo que conduce a un aumento de los efectos tóxicos ya que puede producirse una mayor inhibición de la COX-1 a concentraciones más altas (Greensboro, 2010).

3.3.5.3 Mecanismo de acción

Inhibe la producción de prostaglandinas por sus efectos inhibidores sobre la biosíntesis de prostaglandinas. Deracoxib inhibió la producción de PGE₂ mediada por COX-2 en sangre humana y perros estimulada por lipopolisacáridos. En dosis de 2-4 mg/kg, deracoxib no inhibe la COX-1 en base a estudios in vitro utilizando clonación de ciclooxigenasa canina (Maddison, 2008).

3.3.5.4 Usos

Deracoxib es un coxib, inhibidor de COX-2 utilizado en medicina veterinaria para tratar la osteoartritis en perros. Deracoxib está disponible en tabletas masticables que tienen aroma de carne para hacerlas más apetecibles. Las tabletas son de 25, 75 o 100 mg y se venden bajo el nombre comercial Deramaxx. Para el control del dolor y la inflamación, la dosis recomendada es de 1 a 2 mg/kg una vez al día o de 3 a 4 mg/kg/d según sea necesario para el dolor postoperatorio, sin exceder 7 días de terapia (Greensboro, 2010).

3.3.5.5 Efectos adversos

Aunque los efectos adversos informados son pocos, se han reportado complicaciones gastrointestinales graves (Lascelles *et al.*, 2003).

Hay pocos datos disponibles sobre la toxicidad aguda de este medicamento. Un estudio de 14 días en perros no demostró efectos adversos clínicamente observables en los perros que recibieron 10 mg / kg. Los perros que recibieron 25, 50 o 100 mg / kg / cada 24 horas durante

10 a 11 días sobrevivieron pero mostraron vómitos y melena; no se demostraron lesiones hepáticas o renales en estos perros (Greensboro, 2010).

3.3.5.6 Posología

Se ha recomendado una dosis de 1–2 mg/kg cada 24 horas por vía oral (KuKanich *et al.*, 2012).

3.3.6 Etodolaco

Etodolaco es un miembro de la clase de ácido piranocarboxílico (Streppa *et al.*, 2002). El etodolaco es un indol derivado del ácido acético que actúa como antiinflamatorio no esteroideo y que se encuentra en forma de polvo cristalino insoluble en agua pero soluble en alcohol y dimetilsulfóxido (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.6.1 Farmacodinamia

Los datos *in vitro* sugieren que el etodolaco no es COX-2 selectivo en perros (Kay-Mugford *et al.*, 2000). Sin embargo, los datos *in vivo* son contradictorios con la evidencia que sugiere que el etodolaco en perros no inhibió el tromboxano plaquetario y la prostaglandina gástrica a las dosis terapéuticas recomendadas, es difícil establecer de manera definitiva si el etodolaco es COX-1 selectivo *in vivo* (Sessions *et al.*, 2005). Tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. El efecto antipirético es por una acción directa en el hipotálamo, resultando en dilatación periférica, aumento del flujo sanguíneo cutáneo. Inhibe la actividad de linfocitos y macrófagos (Sumano *et al.*, 2015)

3.3.6.2 Farmacocinética

Etodolaco se absorbe bien cuando se administra por vía oral en perros y tiene un gran volumen de distribución. Se somete a un reciclaje enterohepático extenso y tiene una vida media en suero de 9.7 a 14.4 h (Maddison, 2008). Con la presencia de alimento se modifica la velocidad de absorción. Las C_{max} se alcanzan 2 horas después de la administración. Se

une en un 98% a proteínas plasmáticas, se metaboliza por conjugación glucorónica, su principal vía de eliminación es biliar y heces (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.6.3 Mecanismo de acción

Los resultados de los estudios in vitro indican que el etodolaco inhibe preferentemente la COX-2, aunque es probable que las dosis terapéuticas también inhiban la COX-1 (Maddison, 2008).

3.3.6.4 Usos

El etodolaco está aprobado como una formulación oral para su uso en el manejo del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis canina. Clínicamente, se ha demostrado que el etodolaco mejora la función de la extremidad posterior en perros con osteoartritis crónica (Budsberg *et al.*, 1999).

3.3.6.5 Efectos adversos

La tolerancia gástrica se demostró en un estudio de perros tratados durante 28 días con una dosis media de 12,8 mg / kg al día. En ese estudio, las puntuaciones de las lesiones gastrointestinales no fueron diferentes en los perros tratados con etodolaco, carprofeno o placebo y significativamente menos que en los perros tratados con aspirina. Sin embargo, en estudios de seguridad aproximadamente tres veces el nivel de dosis máximo recomendado, se observó toxicidad gastrointestinal. Se han informado disminuciones transitorias en las proteínas séricas en perros crónicamente tratados. Se informó hemorragia excesiva con el uso de etodolaco (Maddison, 2008).

3.3.6.6 Posología

La dosis recomendada es de 10- 15 mg/kg cada 24 horas por vía oral (Kurt *et al.*, 2015).

3.3.7 Fenilbutazona

La fenilbutazona es un derivado de la antipirina y la aminopirina; tiene como núcleo básico la fenilpirazolona. La fenilbutazona se utilizó desde 1949 y tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas y uricosúricas. Es un AINE que se empleó en medicina humana para el tratamiento de problemas artríticos, pero su uso se discontinuó debido al gran número de efectos adversos que producía, incluyendo agranulocitosis (Sumano *et al.*, 2014).

3.3.7.1 Farmacodinamia

La fenilbutazona tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias, antipiréticas y leves uricosúricas. El mecanismo de acción propuesto es la inhibición de la cicloxigenasa reduciendo la síntesis de las prostaglandinas. Otras acciones son la disminución del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular, reducción de la agregación plaquetaria y daño de la mucosa gástrica (Papich, 2016).

3.3.7.2 Farmacocinética

La fenilbutazona es un ácido débil que se absorbe bien por las vías GI y alcanza valores sanguíneos terapéuticos a los 30 min; se prefiere esta vía a la IM, pues la absorción es incompleta. Se metaboliza lentamente por hidroxilación aromática dando lugar a la oxifenbutazona (que también tiene efectos analgésicos, antipiréticos y sobre todo antiinflamatorios) y a la hidroxifenilbutazona, que tiene actividad farmacológica comparable y se elimina con más lentitud. La vida media es de 6-12 horas en el perro y se excreta por orina. Se excreta más rápidamente en orina alcalina (Sumano *et al.*, 2014).

3.3.7.3 Mecanismo de acción

La fenilbutazona como otros AINE produce sus efectos antiinflamatorios y analgésicos inhibiendo la síntesis de prostaglandinas por medio de cicloxigenasa (Papich, 2016).

3.3.7.4 Usos

Como antiinflamatorio en el sistema en musculoesquelético y como analgésico y antiinflamatorio en perros (Plumb, 2010).

3.3.7.5 Efectos adversos

La fenilbutazona puede causar retención de sodio y agua, disminuye el flujo sanguíneo. Además, se han documentado discrasias sanguíneas y hepatotoxicidad. Otros aspectos importantes que deben ser contemplados incluyen reacciones de hipersensibilidad y toxicidad neurológica, dermatológica y hepática (Plumb, 2010).

3.3.7.6 Posología

La dosis recomendada es de 15-22 mg/kg cada 8-12 horas por vía oral o intravenosa (Kurt *et al.*, 2015).

3.3.8 Firocoxib

Firocoxib es miembro de la clase Coxib de AINE. Los datos in vitro apoyan al firocoxib como un medicamento que conserva COX-1 (selectivo para COX-2); sin embargo, la conformación in vivo aún no está disponible (McCann *et al.*, 2004). Firocoxib está aprobado, como una formulación oral, con una indicación para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis en perros. Clínicamente, se ha demostrado que el firocoxib mejora la función de la extremidad en perros con osteoartritis (Pollmeier *et al.*, 2006).

3.3.8.1 Farmacodinamia

Al igual que otros fármacos de esta clase, el firocoxib produce efectos analgésicos y antiinflamatorios al inhibir la síntesis de prostaglandinas. La enzima inhibida por el AINE es la enzima ciclooxigenasa (COX). La enzima COX existe en dos isoformas: COX-1 y COX-2. COX-1 es el principal responsable de la síntesis de prostaglandinas importantes para mantener un tracto gastrointestinal sano, la función renal, la función plaquetaria y otras

funciones normales. La COX-2 es inducida y es responsable de la síntesis de prostaglandinas que son mediadores importantes del dolor, la inflamación y la fiebre (Papich, 2016).

3.3.8.2 Farmacocinética

Inhibe predominantemente la COX-2 y tiene pocos efectos sobre COX-1. A dosis terapéuticas. Los ensayos clínicos sugieren que el firocoxib puede tener cierta superioridad en las evaluaciones subjetivas del propietario y del veterinario respecto a la resolución de cojera en comparación con carprofeno y etodolaco en perros con cojera asociada con osteoartritis (Hanson *et al.*, 2006). Los datos clínicos sugieren una baja tasa de eventos adversos, limitada principalmente al tracto gastrointestinal (Pollmeier *et al.*, 2006). La biodisponibilidad que alcanza en la administración por vía oral es de 30-40%. Se une a proteínas plasmáticas en un 96%, la biotransformación sucede en el hígado, dando lugar a 4 metabolitos no tóxicos y no activos (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.8.3 Mecanismo de acción

Firocoxib es un miembro de la clase Coxib de AINE con propiedades antiinflamatorias y analgésicas. No se usa en humanos y se desarrolló específicamente para especies animales. Los resultados de estudios *in vitro* mostraron que el Firocoxib es altamente selectivo para la enzima COX-2 cuando la sangre canina se expuso a concentraciones de fármaco comparables a las observadas después de una dosis oral de 5 mg / kg una vez al día en perros (Maddison, 2008).

3.3.8.4 Usos

Firocoxib está indicado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis. Informes adicionales indican que se ha utilizado en el tratamiento del carcinoma de células transicionales (Maddison, 2008).

3.3.8.5 Efectos adversos

Los problemas gastrointestinales son los eventos adversos más comunes asociados con los AINE y pueden incluir vómitos, diarrea, náuseas, úlceras y erosiones del tracto gastrointestinal. Se ha establecido la seguridad y eficacia en la administración a largo plazo. En ensayos de campo, el efecto adverso notificado con mayor frecuencia fue el vómito. En estudios realizados en perros, dosis más altas (cinco veces la dosis normal) causaron problemas gastrointestinales (Papich, 2016).

3.3.8.6 Posología

5 mg/kg cada 24 horas por vía oral para el manejo del dolor e inflamación en osteoartritis (Johnston *et al.*, 2008). Cancedda *et al.* (2015), reportaron el uso de Firocoxib a 5 mg/kg en conjunto con radioterapia para el tratamiento de carcinoma nasal.

3.3.9 Ibuprofeno

Ibuprofeno [2- (4-isobutilfenil) ácido propionico] es un AINE con propiedades antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas en animales y humanos. El ibuprofeno tiene acciones farmacológicas similares a otros AINE, como la aspirina, la fenilbutazona y la indometacina (McEvoy, 2000).

3.3.9.1 Farmacocinética

Al igual que otros AINES en esta clase, el ibuprofeno produce efectos analgésicos y antiinflamatorios al inhibir la síntesis de prostaglandinas. La enzima inhibida por los AINES es la enzima ciclooxigenasa (Papich, 2016).

3.3.9.2 Farmacodinamia

La actividad analgésica corresponde a los enantiómeros levógiros (R-). En un preparado farmacéutico 70 % del principio activo corresponden al enantiómero R- para que su efecto analgésico sea adecuado. En perros la vida media es de 2 a 3 veces más larga para el

enantiomero R- que para el R+, en total de depuración sistémica plasmática es dos veces mayor para el enantiomero R- que para el R+. El 17 % de la dosis se recupera en la bilis sin conjugar y un 12 % conjugado (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.9.3 Mecanismo de acción

Al igual que otros AINE en esta clase, el ibuprofeno produce efectos analgésicos y antiinflamatorios al inhibir la síntesis de prostaglandinas (Papich, 2016).

3.3.9.4 Usos

El ibuprofeno se usa comúnmente para tratar la artritis reumatoidea y la osteoartritis aguda y crónica, así como para los dolores de cabeza y la fiebre y varios desórdenes articulares, musculoesqueléticos y ginecológicos (Kore, 1990). Está disponible sin receta en tabletas de 50, 100 y 200 mg y una suspensión de 100 mg / 5 ml. El ibuprofeno también está disponible en combinación con productos descongestionantes (Kore, 1990; Rumack, 2000).

3.3.9.5 Efectos adversos

El ibuprofeno puede causar úlceras gástricas y perforaciones en perros con dosis de 5 mg/kg, no se recomienda su uso prolongado (Roush, 1997; Osweiler *et al.*, 1997).

La irritación gastrointestinal, las hemorragias gastrointestinales y el daño renal son los efectos tóxicos informados con mayor frecuencia por la ingestión de ibuprofeno en perros (Spyridakis *et al.*, 1986; Roush, 1997). Además, se pueden observar depresión del sistema nervioso central, hipotensión, ataxia, efectos cardíacos y convulsiones. El ibuprofeno tiene un estrecho margen de seguridad en los perros (Osweiler *et al.*, 1997). Los perros dosificados con ibuprofeno por vía oral a 8 mg / kg / día o 16 mg / kg / día durante 30 días mostraron úlceras gástricas o erosiones junto con signos clínicos de alteraciones gastrointestinales. Según un informe, la ingestión aguda única de ibuprofeno en perros de 100 a 125 mg / kg puede provocar signos clínicos de vómitos, diarrea, náuseas, dolor abdominal y anorexia (Villar, 1998). La insuficiencia renal se puede observar con 175 a 300 mg / kg. Los efectos

del sistema nervioso central (SNC) (convulsiones, ataxia, depresión y coma) junto con los signos renales y gastrointestinales pueden observarse cuando la dosificación es superior a 400 mg / kg. Más de 600 mg / kg se considera una dosis letal en el perro (Dunayer, 2004; Richardson, 2000). Bolfer *et al.* (2014), reportaron el uso de solución de lípidos en emulsión intravenosos para tratar con éxito la intoxicación severa de ibuprofeno en un perro.

3.3.9.6 Posología

Dosis segura no establecida (Papich, 2016).

3.3.10 Ketoprofeno

Es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo y antipirético. Su nombre químico es ácido 3-benzoil-a-metil (\pm)- bencenoacético; tiene peso molecular de 254.3 Dalton y su fórmula condensada es C₁₆H₁₄O₃; tiene pKa de 5.02. Es sensible a la luz del sol (Sumano *et al.*, 2014).

3.3.10.2 Farmacodinamia

El ketoprofeno inhibe ambas isoenzimas COX sin selectividad en perros. Debido a esta inhibición de ambas enzimas COX, se espera que el ketoprofeno tenga una actividad antitromboxiana significativa (Streppa, 2002) De hecho, los datos muestran que aunque el ketoprofeno administra eficazmente el dolor postoperatorio, hay una propensión a la hemorragia perioperatoria después de la administración de ketoprofeno (Grisneaux *et al.*, 1999). El ketoprofeno está aprobado para uso en perros y gatos en Europa y Canadá en formulaciones orales y parenterales. Los únicos datos disponibles para el clínico con respecto al uso clínico de este producto son el modelo de dolor agudo y el manejo del dolor perioperatorio (Mathews, 2000).

3.3.10.2 Farmacocinética

Las tabletas se absorben completamente y pueden administrarse con o sin alimento a perros y gatos. Se metabolizan en hígado y se excretan por la orina. Una vez que se administran por vía oral el efecto en perros y gatos comienza en 1 h; la biodisponibilidad absoluta después de la administración vía oral es de 88 % y la concentraciones plasmáticas máximas de 12,4 µg / ml (Rodríguez *et al.*, 2014).

El ketoprofeno se absorbe bien por vía oral, pero la presencia de alimentos o leche disminuye la absorción oral. La vida media de eliminación en gatos y perros es de 3-5 h (Maddison, 2008).

3.3.10.3 Mecanismo de acción

Ketoprofeno es un miembro de la clase de ácido propiónico de los AINE. Dependiendo de la especie, el tejido y el sistema de ensayo utilizado, el ketoprofeno puede inhibir la lipoxigenasa y la COX. Por ejemplo, inhibe la lipoxigenasa en el tejido pulmonar humano y los leucocitos de conejo, pero no en el pulmón de cobaya (Maddison, 2008). Es un inhibidor no selectivo de COX- 1 y COX-2. El enantiomero S+ está asociado al efecto de la inhibición de prostaglandinas y la toxicidad y el S- al efecto analgésico (Sumano *et al.*, 2015)

3.3.10.4 Usos

Se usa para el tratamiento del dolor moderado y la inflamación (Papich, 2016).

3.3.10.5 Efectos adversos

Puede provocar vómito, diarrea y anorexia en gatos y perros. Con una dosis >20 mg/ kg/ día/ 90 días se produce anorexia, diarrea, melena y pérdida de peso en perros. Con dosis de 36 mg/ kg/ día ocurre toxicosis gastrointestinal, hepática y renal (Sumano *et al.*, 2015). Satoh *et al.* (2016), reportaron que la alimentación con fibra dietética, como la celulosa, juegan un papel importante en la formación de lesiones del intestino delgado inducidas por AINE, y

que una dieta con poca o ninguna fibra dietética puede disminuir los efectos secundarios gastrointestinales asociado con el uso de ketoprofeno.

3.3.10.6 Posología

1 mg/kg subcutáneo, intramuscular o por vía oral cada 24 horas (Maddison, 2008). Tabacchi y Kazue, (2015) reportaron la administración de ketoprofeno a dosis de 2 mg/kg 30 minutos antes de la cirugía para el manejo del dolor postoperatorio.

3.3.11 Meglumina de Flunixin

La flunixinina es una anilina halogenada que se deriva del ácido nicotínico. Su principal sal es la meglumina. Desde el punto de vista de la capacidad analgésica, se dice que es muy superior o al menos comparable a pentazocina, fenilbutazona y codeína. Sin embargo, su notable efecto antiinflamatorio puede considerarse uno de los más altos entre los AINE, incluso comparable al de los esteroides (Papich, 2016).

3.3.11.1 Farmacodinamia

La flunixinina inhibe la producción de prostaglandinas y leucotrienos liberados por los efectos citotóxicos de toxinas bacterianas y endotoxinas. Se ha especulado que además de actuar sobre la ciclooxigenasa puede tener efectos notables a nivel central. El efecto no es inmediato; alcanza su máximo a las 2 horas y puede durar 12-36 horas (Sumano *et al.*, 2014).

3.3.11.2 Farmacocinética

Flunixin tiene una vida media corta en perros de 2.4-3.7 h pero secuestra en tejidos inflamados, lo que da como resultado una duración de acción de aproximadamente 24 h. La media vida media de eliminación en gatos ha sido de 0.7-1.5 h (Maddison, 2008).

3.3.11.3 Mecanismo de acción

El flunixin produce efectos analgésicos y antiinflamatorios mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y la inhibición de leucotrienos (Papich, 2016).

3.3.11.4 Usos

Este compuesto es un analgésico antiinflamatorio de uso oral o paraenteral de alta potencia analgésica y antiinflamatoria, comparada con agentes narcóticos como la meperidina en lo referente a la analgesia (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.11.5 Efectos adversos

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fórmula, úlceras gástricas o enfermedades renales, hepáticas o hematológicas. En los perros, los efectos adversos más comunes son vómito, diarrea y ulceración gastrointestinal, que se presentan a partir de la tercera dosis (Sumano, 2014). Satoh *et al.* (2016), reportaron que la alimentación con fibra dietética, como la celulosa, juegan un papel importante en la formación de lesiones del intestino delgado inducidas por AINE, y que una dieta con poca o ninguna fibra dietética puede disminuir los efectos secundarios gastrointestinales asociado con el uso de flunixin.

3.3.11.6 Dosis

La dosis sugerida recientemente es de 1.1 mg/kg intravenoso, subcutáneo o intramuscular cada 24 horas (Papich, 2016). Yilmaz *et al.* (2014), reportan el uso de Meglumin de Flunixin a dosis de 2.2 mg/kg para el manejo del dolor en perras sometidas a ovariectomía.

3.3.12 Meloxicam

Es un miembro de la familia de los AINES oxamicam. El meloxicam es un AINE con preferencia en la inhibición de COX-2, se presenta como un polvo amarillo, sólido. Datos recientes in vivo e in vitro han demostrado que meloxicam tiene poca actividad sobre COX-1 y tiene más actividad por COX-2. Meloxicam está aprobado para el control del dolor y la

inflamación asociados con osteoartritis y está disponible en formulaciones orales y parenterales (Jones *et al.*, 2001).

3.3.12.1 Farmacodinamia

El meloxicam tiene actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética similar a otros AINE. El meloxicam ejerce sus acciones a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (Plumb, 2010). El meloxicam es 15 veces más potente que la indometacina en inhibir la producción de eicosanoides (Sumano *et al.*, 2015).

3.3.12.2 Farmacocinética

El meloxicam se absorbe tras su administración oral. El alimento no altera la absorción. Los niveles máximos sanguíneos se producen a las 7- 8 horas después de la administración. El volumen de distribución en el plasma del meloxicam es 263.0 ml/kg (Karademir *et al.*, 2016). Está altamente unido a proteínas (97%), tiene un bajo volumen de distribución (0.32 L / kg) y una vida media de eliminación prolongada (12-36 h) (Talcott y Gwanltney, 2013; Haldane 2015). La mayor parte de estos son eliminados por la materia fecal. La recirculación enterohepática alcanza grados importantes. La vida media de eliminación es específica en perros promedia en 24 horas (Plumb, 2010).

3.3.12.3 Mecanismo de acción

El meloxicam al igual que otros AINE tiene efectos analgésicos y anti-inflamatorios mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El Meloxicam tiene efectos bajos sobre COX-1 en comparación con otros AINE (Papich, 2016).

3.3.12.4 Usos

Se emplea principalmente para el tratamiento sintomático de la osteoartritis en perros. El empleo a corto plazo es para el manejo del dolor y la inflamación postquirúrgica asociados con cirugías ortopédicas, ovariectomía y castración al ser administrado antes de

cirugía (Plumb, 2010). Los datos de eficacia publicados están disponibles para el tratamiento del dolor crónico y perioperatorio (Doig *et al.*, 2000).

Walton *et al.* (2014), reportaron el uso de meloxicam durante 6 semanas donde no se encontraron anomalías en los pacientes.

Para generar una analgesia multimodal se demostró que la administración de meloxicam en conjunto con tramadol, genera buena analgesia y no produce efectos nocivos sobre el estado general de salud y la mucosa gástrica en perros (Hesamedin *et al.*, 2017).

3.3.12.5 Efectos adversos

Los eventos adversos con meloxicam son bajos y se limitan principalmente al tracto gastrointestinal (Doig *et al.*, 2000) No se ha demostrado que la administración de Meloxicam a perros sometidos a anestesia cause alteraciones en la función renal o la hemostasia (Fresno *et al.*, 2005).

3.3.12.6 Posología

0.2 mg/kg subcutáneo, intravenoso o intramuscular la primera dosis, las siguientes 0.1 mg/kg cada 24 horas (Kurt *et al.*, 2015).

3.3.13. Naproxeno

Es un derivado del ácido propiónico con características farmacológicas similares a las de ibuprofeno y ketoprofeno. Es un polvo blanco cristalino con pKa de 4.1. Es prácticamente insoluble en agua y soluble en alcohol. Se encuentra en forma de sal sódica. Es fotosensible (Sumano *et al.*, 2014). Este AINE disponible sin receta médica como el ácido o la sal de sodio. Estructural y farmacológicamente, el naproxeno es similar al carprofeno y al ibuprofeno. En humanos y en el perro, se ha utilizado por sus propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Generalmente se tolera mejor que la aspirina o la indometacina a dosis terapéuticas (Brogden, 1979). Debido a su vida media en plasma relativamente larga

(12-15 horas) en humanos, puede administrarse convenientemente dos veces al día. La vida media del naproxeno en perros es muy larga, es de 74 horas (Plumb, 2010).

3.3.13.1 Farmacodinamia

Al igual que otros AINES, el naproxeno exhibe actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa con el resultante impedimento de la síntesis de prostaglandinas (Plumb, 2010).

3.3.13.2 Farmacocinética

La absorción por administración oral es rápida y la biodisponibilidad es de 68- 100%. Hay una alta afinidad por las proteínas plasmáticas. La vida media en los perros es muy prolongada (hasta 74 horas) eso explica su notable toxicidad, se metaboliza en el hígado. Atraviesa la barrera placentaria y se puede encontrar en la leche en un 1% (Sumano *et al.*, 2010).

3.3.13.3 Mecanismo de acción

El naproxeno y otros AINES han producido efectos analgésicos y antiinflamatorios al inhibir la síntesis de prostaglandinas (Papich, 2016).

3.3.13.4 Usos

Como antiinflamatorio y analgésico en perros para el tratamiento de la osteoartritis y otras enfermedades inflamatorias musculoesqueléticas (Plumb, 2010).

3.3.13.5 Efectos adversos

El naproxeno es un potente AINE. Los efectos adversos atribuidos a la toxicidad gastrointestinal son comunes a todos los AINES. El naproxeno ha producido una ulceración grave en perros porque la eliminación es mucho más lenta que en personas o caballos. La lesión renal causada por isquemia también es posible con dosis repetidas (Papich, 2016).

Se han descrito varios casos de toxicidad por naproxeno en perros. El informe de un caso donde se administró naproxeno a un perro a razón de 11,11 mg/kg por vía oral durante 3 días, produjo melena, vómitos frecuentes y dolor abdominal. La radiografía abdominal reveló engrosamiento generalizado de la pared gástrica. La investigación adicional con suspensión de sulfato de bario (harina de bario) confirmó la presencia de una úlcera duodenal perforante. Debido a la naturaleza perforante de la úlcera, también se diagnosticó peritonitis inducida por bacterias y sulfato de bario. La resección quirúrgica de la úlcera junto con la atención de apoyo (antibióticos, líquidos, cimetidina, sucralfato, complejo B) dio como resultado la recuperación completa. Los autores concluyeron que debido a la falta de información de eficacia y seguridad del naproxeno, este fármaco no se debe utilizar en perros a dosis comparables a las de los humanos (Geller y Sandors, 1991). Un estudio reciente indicó que el naproxeno indujo la muerte celular en células tubulares por apoptosis a causa de un aumento de la entrada de calcio en células tubulares (Cheng *et al.*, 2015).

3.3.13.6 Posología

5 mg/kg la dosis inicial por vía oral, después 2 mg/kg cada 48 horas por vía oral (Kurt *et al.*, 2015).

3.3.14 Piroxicam

El piroxicam es un miembro de la familia de los analgésicos no esteroideos denominada oxicanos y su nombre químico es [4-hidroxi-1,2-benzotiazina-3-carboxamida]. Es un sólido cristalino soluble en agua. Estructuralmente no se relaciona con ningún otro antiinflamatorio no esteroideo (Sumano *et al.*, 2014).

3.3.14.1 Farmacodinamia

Como otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, su actividad se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, pero se mencionan otros mecanismos que pueden ser importantes como la inhibición de la formación de peróxidos. Al igual que otros AINE, inhibe

la cox-1 de manera específica. Inhibe la agregación plaquetaria y bloquea el proceso de inflamación. Su inhibición de la cox-2 es muy baja (Sumano, 2014).

3.3.14.2 Farmacocinética

El piroxicam tiene una vida media más prolongada que otros AINE en perros, con una vida media de 35-40 horas y una absorción oral cercana al 100% (Papich, 2016).

La presencia de alimentos altera su absorción por vía oral. Se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado y se excreta por la orina (Sumano, 2014).

3.3.14.3 Mecanismo de acción

Tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios al inhibir la síntesis de prostaglandinas (Papich, 2016).

3.3.14.4 Usos

Se le ha postulado como un buen analgésico antiinflamatorio para problemas musculares y osteoartritis en perros, y la dosis que se ha utilizado es de 0.3 mg/kg vía oral (Sumano *et al.*, 2014).

3.3.14.5 Efectos adversos

Tiene la posibilidad de causar ulceración y sangrado significativo a nivel gastrointestinal (Plumb, 2010). La toxicidad renal también es un riesgo, especialmente en animales propensos a la deshidratación o que han comprometido la función renal. Se ha informado sobre necrólisis epidérmica tóxica en algunos perros (Papich, 2016). Piroxicam tiene efectos antitumorales en perros con cáncer, aunque los efectos secundarios pueden limitar su uso (Eichtaddt *et al.*, 2016).

3.3.14.6 Posología

0.3 mg/kg cada 48 horas por vía oral (Kurt *et al.*, 2015)

3.3.15 Tepoxalin

Tepoxalin es un inhibidor dual de ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX), lo que significa que inhibe tanto las isoenzimas COX como 5-LOX (Kurt *et al.*, 2015)

3.3.15.1 Farmacodinamia

Estos medicamentos inhibidores duales ofrecen un método alternativo para bloquear las vías metabólicas en el tratamiento del dolor y la inflamación. Tepoxalin ha sido aprobado para su uso en perros para controlar el dolor y la inflamación asociados con osteoartritis y está disponible en una formulación oral. Hay datos disponibles que sugieren que la tepoxalina no altera la hemostasia ni la función hepática o renal después de un modelo quirúrgico de dosis única (Kay-Mugford *et al.*, 2004) También se ha demostrado que la tepoxalina no altera la función renal en perros sanos que reciben un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (Fusellier *et al.*, 2005). En un estudio en perros con osteoartritis se reportó que la administración de tepoxalin durante 7 meses no genera cambios en la bioquímica sérica, el análisis de orina, la proporción de proteína / creatinina en orina, proporción GGT / creatinina en orina y medición indirecta de la presión arterial (Lomas *et al.*, 2013).

3.3.15.2 Farmacocinética

La tepoxalina forma un metabolito activo después de la administración a perros, gatos y caballos. En perros, la tepoxalina tiene una vida media de 2 horas y el metabolito ácido tiene una vida media de 13 horas. Está altamente unido a proteínas. La alimentación aumenta la absorción oral en perros (Papich, 2016).

3.3.15.3 Mecanismo de acción

Inhibe la acción de la lipoxigenasa (LOX) para disminuir la síntesis de leucotrienos inflamatorios en perros. Esto produce una "acción dual" en los perros al inhibir tanto las prostaglandinas como los leucotrienos. La tepoxalina, usando ensayos *in vitro*, es más

selectiva a ciclooxigenasa-1 (COX-1) que a COX-2. No se ha establecido si la especificidad para COX-1 o COX-2 está relacionada con la eficacia o la seguridad (Papich, 2016).

3.3.15.4 Usos

Tepoxalin está aprobado en perros para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis (Terrense, 2006). Lopes *et al.* (2014), reportaron que la previa de tepoxalin, o administrada después del procedimiento anestésico en donde los pacientes presentaron hipotensión, no causó efectos significativos en la función renal ni creó daño hepático en perros sanos expuestos a hipotensión durante 60 minutos.

3.3.15.5 Efectos adversos

Los problemas gastrointestinales son los efectos adversos más comunes asociados con el tepoxalin y pueden incluir vómitos, diarrea, náuseas, úlceras y erosiones del tracto gastrointestinal (Papich, 2016). Kay- Mugford *et al.* (2004), reportaron que tapoxalin no produce efectos significativos sobre las enzimas hepáticas y renales, cuando se administra en el período preoperatorio de perros jóvenes y sanos

3.3.15.6 Posología

Está disponible como una tableta oral de disolución rápida y debe administrarse con alimentos a una dosis inicial de 10 o 20 mg/kg el primer día del tratamiento, seguido de 10 mg/kg una vez al día a partir de entonces según sea necesario según la capacidad de respuesta del paciente, condición de enfermedad y tolerancia individual a la droga (Terrense, 2006).

3.3.16 Mavacoxib

Mavacoxib es un nuevo fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), con una acción preferencial sobre la ciclooxigenasa (COX) -2 isoforma de COX y una acción de larga duración. Se clasifica químicamente como un miembro del subgrupo de sulfamidas de coxibs. Mavacoxib es altamente lipídico pero muy poco soluble en agua (Lees *et al.*, 2014).

3.3.16 Farmacodinamia

Mavacoxib actúa mediante inhibición preferente de la síntesis de prostaglandinas mediadas por COX-2. Posee por tanto propiedades analgésicas y antiinflamatorias (Fornasari, 2012).

3.3.16 Farmacocinética

Mavacoxib tiene buena absorción tras la administración oral; la biodisponibilidad fue del 87% en perros alimentados y 46% en condiciones de ayuno, basándose la dosis recomendada en su administración con alimentos. Las concentraciones terapéuticas en perros alimentados se alcanzan con rapidez, apareciendo concentraciones máximas en menos de 24 horas tras la dosificación. Mavacoxib se une aproximadamente en un 98% a proteínas plasmáticas. Se distribuye ampliamente por el organismo y prácticamente todos los residuos plasmáticos relacionados con mavacoxib contienen el fármaco original (Greensboro, 2010). Tiene una eliminación corporal lenta, una vida media de eliminación larga y un volumen de distribución relativamente grande. La biotransformación y la excreción renal son muy limitadas, y la eliminación se produce principalmente por la secreción biliar y la excreción de fármaco inalterado en las heces (Lees *et al.*, 2014).

3.3.16 Mecanismos de acción

Actúa mediante inhibición preferente de la síntesis de prostaglandinas mediadas por COX-2 (Papich, 2016).

3.3.16 Usos

Para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a enfermedad articular degenerativa en perros (Papich, 2016). Payne-Johnson *et al.* (2014), reportaron el uso durante 6 meses, no se observaron efectos adversos.

3.3.16 Efectos adversos

Frecuentemente se han registrado reacciones adversas en el tracto digestivo tales como vómitos y diarrea, infrecuentemente se han citado pérdida de apetito, diarrea hemorrágica y melena. Se han descrito apatía, alteración de los parámetros bioquímicos renales e insuficiencia renal (Fornasari, 2012).

3.3.16 Posología

2 mg por kg cada 24 horas (Papich, 2016). Payne *et al.* (2014), reportaron el uso de Mavacoxcib a dosis de 2 mg/kg durante 14 días para el tratamiento de osteoartritis.

3.3.17 Cimicoxib

Cimicoxib, es un nuevo derivado del imidazol; un coxib altamente selectivo inhibidor de COX-2. Químicamente es un 4 - [4 - cloro - 5 - (3 - fluoro - 4 - metoxifenil) - 1H - imidazol - 1 - y1] benzenosulfonamida (Agarwal *et al.*, 2009).

3.3.17 Farmacodinamia

Cimicoxib es un antiinflamatorios no esteroideo que pertenece al grupo de los coxibes y actúa por inhibición selectiva del enzima ciclooxigenasa 2 (Papich, 2016), disminuye la síntesis de prsotaglandinas E1 y 6-ceto prostaglandina F1 (Sumano *et al.*, 2015)

3.3.17 Farmacocinética

Tras la administración oral a perros de la dosis recomendada de 2 mg/kg sin alimento, cimicoxib se absorbe rápidamente y se alcanza la máxima concentración en 2,25 horas.

La concentración máxima es de 0.52 lg/mL y el tiempo de concentración maxima es a las 3 horas después de su administración (Kim *et al.*, 2014). La biodisponibilida oral es de 44,53 %. La administración oral de cimicoxib con alimento, no influye significativamente sobre la

biodisponibilidad. El metabolismo del cimicoxib es amplio. El metabolito mayoritario, cimicoxib desmetilado, se elimina principalmente en heces por la vía biliar, y en menor medida en orina. El otro metabolito, el glucurónido conjugado del cimicoxib desmetilado, se elimina en la orina (Plumb, 2010).

El cimicoxib administrado por vía oral a las perras lactantes a una dosis única de 2 mg / kg tiene una alta tasa de transferencia a la leche con una relación de leche a plasma de 1.7 a 1.9. La tasa de transferencia a las crías lactantes fue baja y no se detectaron anomalías clínicas en las perras y las crías (Schneider *et al.*, 2015).

3.3.17 Mecanismos de acción

Cimicoxib es un antiinflamatorio no esteroideo que pertenece al grupo de los coxibes y actúa por inhibición selectiva del enzima ciclooxigenasa 2 (Agarwal *et al.*, 2009).

3.3.17 Usos

Para el tratamiento del dolor y la inflamación asociados a osteoartritis, y el control del dolor perioperatorio (cirugía ortopédica o de tejidos blandos) (Greensboro, 2010). Cimicoxib fue un fármaco antiinflamatorio, antipirético y analgésico eficaz y se determinó un régimen de dosificación de 2 mg / kg diarios para ensayos clínicos (Jaunesse *et al.*, 2013).

(Bustamante *et al.*, 2018), reportaron que la administración preoperatoria de cimicoxib para la ovariectomía electiva fue tan efectiva como la buprenorfina para proporcionar analgesia posoperatoria en perros.

3.3.17 Efectos adversos

Se han registrado trastornos gastrointestinales leves y transitorios (vómitos y/o diarrea) muy frecuentemente. En raras ocasiones se observaron trastornos gastrointestinales graves, como hemorragias y formación de úlceras. Otras reacciones adversas como anorexia o letargo pueden observarse también en raras ocasiones (Papich, 2016). El uso con cimicoxib no

induce actividades neuroexcitadoras en perros sin enfermedad del sistema nervioso central después de la administración (Weil *et al.*, 2016).

3.3.17 Posología

2 mg por kg cada 24 horas (Papich, 2016).

Reportan el uso de cimicoxib a dosis de 2 mg/kg para el manejo del dolor perioperatorio en cirugía de ortopedia.

SUGERENCIAS

Se recomienda el uso de los AINE para el manejo del dolor por tener pocos efectos adversos en pacientes sanos, además de que no producen depresión respiratoria ni dependencia física.

Reconocer la importancia de conocer sus aspectos farmacocinéticos y la farmacodinamia os para: usar la posología correcta, cuantos días se pueden utilizar y saber en que pacientes no se pueden utilizar, las interacciones farmacológicas que tienen con otros fármacos y los efectos adversos que producen así como los aspectos de farmacocinética que pueden tener aplicación clínica

Se recomienda un buen empleo de los AINE a las dosis adecuadas para evitar los efectos adversos. El uso depende del tratamiento para el dolor de curso agudo o crónico; para el tratamiento agudo se utilizan los AINE selectivos para COX 1 no más de 5 días por los efectos que tienen sobre la COX 2. Para el tratamiento prolongado se pueden utilizar los AINE selectivos COX 2 que tienen menos efectos sobre la isoenzima COX 1.

Se sugiere restringir el uso de AINE en pacientes con enfermedad preexistente

Se recomienda su uso en conjunto con otros analgésicos tener una analgesia multimodal como la combinación de tramadol con meloxicam en cirugía ortopédica.

Continuar realizando estudios para profundizar el estudio del mecanismo de acción y los efectos adversos en los AINE

Continuar realizando estudios de vigilancia epidemiológica para conocer el de la intoxicación con AINE.

LITERATURA CITADA

- Adams R. 2003. Farmacología y terapéutica veterinaria. Editorial Acribia , España. Pag 39-55.
- Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S., 2004. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*. 1000: 40-56.
- Amy L. Gregory F. Grauer. 2015. The Renal Effects of NSAIDs in Dogs. *American Anim Hosp Assoc*. 51:197–203.
- Alves C., Margarida A., Isabel P. 2017. Effect of an Oral Joint Supplement When Compared to Carprofen in the Management of Hip Osteoarthritis in Working Dogs. *Topics in Compan An Med*. 32: 126–129.
- Adams SS, Bough RG, Cliffe EE. 1969. Absorption, distribution and toxicity of ibuprofen. *Toxicol Appl Pharmacol*; 15:310–30.
- Agarwal S, Reddy GV, Reddanna P. 2009. Eicosanoids in inflammation and cancer: The role of COX-2. *Expert Rev Clin Immunol*. 5:145-165.
- Agnello KA, Reynolds LR, Budsberg SC. 2005. In vivo effects of tepoxalin, an inhibitor of cyclooxygenase and lipoxygenase, on prostanoid and leukotriene production in dogs with chronic osteoarthritis. *Am J Vet Res*. 66:966-972.
- Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. 2007. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*. 230:514–521.
- Bagal SK, Bungay PJ, Denton SM, Gibson KR, Glossop MS, Hay TL. 2015. Discovery and optimization of selective Nav1.8 modulator series that demonstrate efficacy in preclinical models of pain. *ACS Med Chem Lett*. 6:650–4.
- Baron R., Binder A., Wasner G., 2010. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatments. *The Lancet Neurology*. 9:807-819.
- Bell A, Helm J, Reid J. 2014. Veterinarians' attitudes to chronic pain in dogs. *Veterinary Record*.
- Bennett DL. 2015. Informed drug choices for neuropathic pain. *Lancet Neurol*.
- Becker JC, Domschke W, Pohle T. 2004. Current approaches to prevent NSAID-induced gastropathy-COX selectivity and beyond. *J Clin Pharmacol*. 58:587-600.
- Bolfer L, McMichaelM, Ngwenyama TR. 2014 Treatment of ibuprofen toxicosis in a dog with IV lipid emulsion. *J Am Anim Hosp Assoc*. 50(2):136–140.
- Bonica J.J., 1990. The management of pain. Philadelphia; Lea & Febiger, pp. 20-21.
- Booth DM. The analgesic-antipyretic-antiinflammatory drugs. In: Richard AH, editor. *Veterinary and pharmacology and therapeutics*. 7th edition. Ames (IA): Iowa State University Press; 1995. p. 432–439.
- Bowersox TS, Lipowitz AJ, Hardy RM, Johnston GR, Hayden DW, Schwartz S, King VL.. 1996. The use of a synthetic prostaglandin E1 analog as a gastric protectant against aspirin-induced hemorrhage in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 32:401–407.

- Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery S. 1979. Naproxen up to date: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy and use in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. 18:241–277.
- Brunton LL, Lazo JS, Parker KL 2006. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 12th edn. New York: McGraw-Hill; 211-213
- Buback J.L., Boothe H.W., Carroll G.L. 1996. Comparison of three methods for relief of pain after ear canal ablation in dogs. *Veterinary Surgery*. 25:380-385.
- Budsberg SC, Johnston SA, Schwarz DeCamp CE, Claxton R. 1999. Evaluation of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hips in dogs: a prospective multicenter study, *J Am Vet Med Assoc*. 214:1-5.
- Bustamante R. Daza A. Canfran S. Garcia P. Suarez M. Trobo I. 2018. Comparison of the postoperative analgesic effects of cimicoxib, buprenorphine and their combination in healthy dogs undergoing ovariohysterectomy. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 2018, xxx, 1e12
- Calvino B., Grilo R.M., 2006. Central pain control. *Join Bone Spine*. 73:10-16.
- Cancedda S., Sabattini S., Bettini G. 2015. Combination of radiation therapy and firocoxib for the treatment of canine nasal carcinoma. *Vet Radiol Ultrasound*. 1–9.
- Casals-Diaz L, Casas C, Navarro X. 2015. Changes of voltage-gated sodium channels in sensory nerve regeneration and neuropathic pain models. *Restor Neurol Neurosci*. 33:321–34.
- Charette B, Dupuis J, Moreau M. Daminet S. Hébert P. Grisneaux E.. 2003. Assessing the efficacy of long-term administration of tolfenamic acid in dogs undergoing femoral head and neck excision. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 16:232-237.
- Cheng H. Chou T. Sun T. Liang T. 2015. Naproxen-induced Ca movement and death in MDCK canine renal tubular cells. *Human and Experimental Toxicology*. Vol. 34(11) 1096–1105
- Chang GW, Kam PC. 1999. The physiological and pharmacological roles of cytochrome P450 isoenzymes. *Anaesthesia*. 54(1): 42–50.
- Chandrasekharan NV, Dai H, Roos LT, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS. Simmons DL. 2002. COX-3, a cyclooxygenase- 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci*. 99:13926–13931.
- Chao P, Uss AS, Cheng K. (2010). Use of intrinsic clearance for prediction of human hepatic clearance. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 6:189–98.
- Chavez R. Ibanovichi C, Sanchez-Aparicio P. Acevedo-Arcique M. Moran-Muñoz R, Recillas-Morales S. 2015. Effect of Acetaminophen Alone and in Combination with Morphine and Tramadol on the Minimum Alveolar Concentration of Isoflurane in Rats. *PLoS ONE* 10(11): e0143710.
- Cerveró F. 1986, Neurophysiological aspects of pain and pain therapy. In: *The therapy of pain*, Swerdlow, Lancaster: MTP Press, pp. 1-29.

- Cohen SP, Mao J. (2014) Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ* 5:f7656.
- Coleman MD. 2010. Drug biotransformational systems – origins and aims. *Human Drug Metabolism. An Introduction*, 2nd edn. Chichester: Wiley- Blackwell. 13–22.
- Colquhoun D. 1998. Binding, gating, affinity and efficacy. *Br J Pharmacol.* 125: 923e47.
- Cullen M.L., Staren E.D., el Ganzouri A., Logas W.G., Ivankovitch A.D., Economov S.G., 1985. Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations. *Surgery.* 98, 718-728.
- Dahl J.B., Møiniche S., 2004. Pre-emptive analgesia. *British Medical Bulletin* 71:13-27.
- De Paz C. 2016. ¿Qué sabe usted acerca del dolor crónico en el perro? *Vanguardia veterinaria.* Número 74. 25-28
- Dickenson A., 2010. The neurobiology of chronic pain states. *Anesthesia and Intensive Care Medicine.* 12, 5-8.
- Doig PA, Purbrick KA, Hare JE McKeown D. 2000. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *Can Vet J.* 41:296-300.
- Driessen B. 2007. Pain: From Sing to Disease. *Equine Practice.* 6:120-125.
- Dunayer E. 2004. Ibuprofen toxicosis in dogs, cats, and ferrets. *Vet Med.* 580 –585.
- Edward H, Kerns G. 2016. *Drug-Like Properties Concepts, Structure Design and Methods.* (Second Edition) Elsevier. Reino Unido Pages 269–274
- Eichstadt R. Moore E. Childress O. 2016. Risk factors for treatment-related adverse events in cancer-bearing dogs receiving piroxicam. *Veterinary and comparative oncology.* 15, 4, 1346–1353
- Epstein M, Rodan I, Griffenhagen G. 2015 AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc.* 51:67–84.
- Flower RJ, Vane JR. 1972. Inhibition of prostaglandin synthetase in brain explains the anti-pyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature.* 240:410–411.
- Fresno L, Moll J, Penalba B Espada Y. Andaluz A. Prandi D. Ruiz de Gopegui R. García F. 2005. Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and haematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Vet J.* 170:138-140.
- Fornasari D. 2012. Pain mechanisms in patients whit chronic pain. *Clinical Drug Investigation.* 32:45-52.
- Fox S.M. 2010. Chronic pain in small animal medicine. Manson Publishing Lt, Barcelona, Spain, Chapter 1, pp. 11-73.
- Fukui, S., Ooyama, N., Tamura, J. 2017. Interaction between maropitant and carprofen on sparing of the minimum alveolar concentration for blunting adrenergic response (MAC-BAR) of sevoflurane in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 79, 502–508.
- Fusellier M, Desfontis JC, Madec S. 2005. Effect of tepoxalin on renal function in healthy dogs receiving an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *J Vet Pharmacol Ther.* 28:581-586.

- Gaynor S, Muir W, Hellyer W. 2009. *Veterinary Pain Management*. Segunda Edición. Elsevier Mosby.
- Gambaro G, Perazella MA. 2003. Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclo-oxygenase inhibitors. *J Intern Med*. 253:643–652.
- Gfeller RW, Sandors AD. 1991. Naproxen-associated duodenal ulcer complicated by perforation and bacteria- and barium sulfate-induced peritonitis in a dog. *JAVMA*.; 198:644–646.
- Gibson GG, Skett P, eds. 2001. *Introduction to Drug Metabolism. An Introduction*, 3rd edn. Andover: Cengage Learning EMEA.
- Gibson GG, Skett P. 2001. Pathways of drug metabolism In: Giaccone G, Skett P, eds. *Introduction to Drug Metabolism*, 3rd edn. Andover: Cengage Learning EMEA. 1–6.
- Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* (2015) 4:532–45. .
- Grandemange E., Fournel S., F. Woehrlé. 2013. Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 54: 304–312
- Grandemange E., Fournel S., Boisrame B. 2007. Field evaluation of the efficacy of tolfenamic acid administered in one single preoperative injection for the prevention of postoperative pain in the dog. *J. vet. Pharmacol. Therap*. 30, 503–507
- Greensboro. 2011. Deramaxx (Decracoxib) package insert. (NC): Novartis Animal Health, US Inc. NADA # 141-203
- Grisneaux E, Pibarot P, Dupuis J Blais D. 1999. Comparison of ketoprofen and carprofen administered prior to orthopedic surgery for control of postoperative pain in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 215:1105-1110.
- Guengerich P. Waterman R. Egl1 M. 2016 Recent Structural Insights into Cytochrome P450 Function. *Cell press*. Vol xx: 19-20
- Gutiérrez B. 2013. Evaluación de la analgesia perioperatoria del fentanilo, lidocaina, ketamina, dexmedetomidina o la combinación lidocaina-ketamina-dexmedetomidina en perras sometidas a ovariectomía. *UAEM*. Tesis de doctorado. 7-12
- Haldane S. 2015. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: Silverstein D and Hopper K. eds. *Small Animal Critical Care Medicine*, 2nd ed. St Louis, MO: Elsevier Saunders; 395–399.
- Hagenston AM, Simonetti M. 2014. Neuronal calcium signaling in chronic pain. *Cell Tissue Res*. 357:407–26.
- Hesamedin E, Aidin S, Maryam A. 2017. Gastroscopic Study of Meloxicam, Tramadol, and Their Combined Administration on the Development to Gastric Injuries in Dogs. *Topic sin Compan An Med* 32; 109–113
- Havelin J, Imbert I, Cormier J, Allen J, Porreca F, King T. 2016. Central sensitization and neuropathic features of ongoing pain in a rat model of advanced osteoarthritis. *J Pain*.
- Hazelwood, MO: Mallinckrodt. HOFIRMEV Hospital Products, Inc., 2014.

- Heather K. 2016. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Horses. *Vet Clinic Equine*, 0749-0739/16
- Hellyer PW, Robertson SA, Fails AD, Lamont LA, Mathews KA, Skarda RT, Glowaski M, Dunning D, Lascelles DX. 2011.. Pain physiology, pharmacology and management. In: *Essentials of Small animal anesthesia and analgesia*. Grimm KA, Tranquili WJ, Lamont LA editors. 2nd ed. Wiley-Blackwell. Singapore. Pp. 82-146.
- Hans-Georg S., Schmelz M., Tegeder I. 2006. Pathophysiology and treatment of pain in joint disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 58: 323-342.
- Hanson PD, Brooks KC, Case J Conzemius M. Gordon W. Schuessler J. Shelley B Sifferman R. Drag M. Alva R. Bell L. Romano D. Fleishman C.: Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Vet Ther* 7:127-140, 2006.
- Humber LG. 1992. On the classification of NSAIDs, *Drug News & Perspectives* pp102-103.
- Jeunesse C. Schneider M. Frederique W. Mathieu F. Herve P. Lefebvre Pierre T. 2013. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling for the determination of a cimicoxib dosing regimen in the dog. *BMC Veterinary Research*. 9:250
- Jahr JS, Lee VK. 2010. Intravenous acetaminophen. *Anesthesiol Clin*. 28:619–645.
- Johnston SA, McLaughlin RM, Budsberg SC. 2008. Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 38(6):1449-1470,
- Jones CJ, Streppa HK, Budsberg SC. 2001. In vivo effect of a COX-2 selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) on gastric mucosal and synovial fluid prostaglandin synthesis in dogs, *J Vet Intern Med*. 15:273.
- Johnston SA, Conzemius MG, Cross AR Roberts S. Baker D.: 2001. A multi-center clinical study of the effects of deracoxib, a COX-2 selective drug, on chronic pain in dogs with osteoarthritis. *Vet Surg*. 30:497.
- Johnston SA, Fox SM. 1997. Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *JAVMA*;210:1486–1492.
- Julius D., Basbaum A.I., 2001. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 413, 203-210.
- Kharatmal SB, Singh JN, Sharma SS. 2015. Voltage-gated sodium channels as therapeutic targets for treatment of painful diabetic neuropathy. *Mini Rev Med Chem* 15:1134–47.
- Kay-Mugford PA, Grimm KA, Weingarten AJ. 2004. Effect of preoperative administration of tepoxalin on hemostasis and hepatic and renal function in dogs. *Vet Ther*. 5:120-127.
- Kay-Mugford P, Benn SJ, Lamarre J Conlon P. 2000. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenases activity in dogs. *Am J Vet Res*. 61:802-810.

- Karademir U, Dilek A, Cavit K, Hasan E, Eyup H, Ucar C, Cengiz G. 2016. The effect of surgery (Ovariohysterectomy) on the plasma disposition of meloxicam following intravenous administration in dogs. *BMC Veterinary Research* 12:33
- Kim DH (2015) Gut Microbiota-mediated drug-antibiotic interactions. *Drug Metab Dispos* 43: 1581–1589.
- Kim T, Łebkowska-Wieruszewska B, Owenc H, Yun H, Kowalski C. 2014. Pharmacokinetic profiles of the novel COX-2 selective inhibitor cimicoxib in dogs. *The Veterinary Journal*. 200; 77–81
- Klaassen CD, Cui JY (2015) Review: Mechanisms of how the intestinal microbiota alters the effects of drugs and bile acids. *Drug Metab Dispos* 43: 1505–1521.
- Konturek SJ, Konturek PC, Brzozowski T. 2005. Prostaglandins and ulcer healing. *J Physiol Pharmacol*. 56(Suppl 5):5–31.
- Kore AM. 1990. Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 20:419–428.
- KuKanich B, Bidgood T, Knesl O. 2012. Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Vet Anaesth Analg*. 39(1):69-90.
- Kukanich. B. 2016. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral acetaminophen in combination with codeine in healthy Greyhound dogs. *J. vet. Pharmacol. Therap*. 47-49
- Kurt A. G., Leigh A. L., William J. T., Stephen A. G., Sheilah A. R. 2015. *Veterinary anesthesia and analgesia*. Fifth edition. Wiley 227- 236.
- Lascelles BD, McFarland JM, Swann H. 2005. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther*. 6:237–251.
- Lascelles BD, Blikslager AT, Fox SM, Reece D. 2005. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002- 2003). *J Am Vet Med Assoc*. 227:1112-1117.
- Lancaster, E. M.; Hiatt, J. R.; Zarrinpar, A. 2015. Acetaminophen hepatotoxicity: an updated review. *Arch Toxicol*. 89, (2), 193-9.
- Laurence L. B. 2012. *Las bases de la farmacología terapéutica*. 12 edición. MacGraw Hill. Pag 17-40.
- Lee YS, Kim H, Wu TX, Dionne RA. . 2006. Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 79(5):407–418.
- Lees P, Pelligand L, Elliott J, Toutain P, Michels G, Stegemann M. 2014. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics of mavacoxib in the dog: a review. *J. vet. Pharmacol. Therap* 43-50
- Livingston A. 2010. Pain and analgesia in domestic animals. *Handbook of experimental Pharmacology*. 199:159-189.
- Livingstone. Brunton LL, JG, Chabner BA, Knollman JC. 2015. Pharmacodynamics: molecular mechanisms of drug action. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th edn. New York: McGraw Hill, 2011; 41e72.

- Livingston A. 2000. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 30:773-781.
- Lobetti RG, Joubert KE. 2000. Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 61:1501–1506.
- Lopes C, Adriano B, Freitas C, Padilha S, Lukarsewski R 2014. Effect of tepoxalin on renal function and hepatic enzymes in dogs exposed to hypotension with isoflurane. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia.* 41, 459–467
- Lomas A, Lyon S, Sanderson M. 2013. Acute and chronic effects of tepoxalin on kidney function in dogs with chronic kidney disease and osteoarthritis. *Am J Vet Res;* 74:939–44.
- Liu F, Yuan H. 2014. Role of glia in neuropathic pain. *Front Biosci (Landmark Ed)* (2014) 19:798–807.
- Mahnig S, Landmann G, Stockinger L, Opsommer E. 2016. Pain assessment according to the international spinal cord injury pain classification in patients with spinal cord injury referred to a multidisciplinary pain center. *Spinal Cord.*
- McCann ME, Andersen DR, Zhang D, Brideau C, Black WC, Hanson PD, Hickey GJ. 2004. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *Am J Vet Res.* 65:503-512.
- McLewee T, Archer R, Wills A, Mackin J, Thomason. 2017. Effects of aspirin dose escalation on platelet function and urinary thromboxane and prostacyclin levels in normal dogs. *J. vet. Pharmacol. Therap;*1–8.
- MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ. 1998. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *JAVMA* 212(12):1895-1901.
- Maddison J. 2008. *Small Animal Clinical Pharmacology.* Segunda edición Elsevier Saunders.
- Mathews KA. 2000. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 30:783-804.
- Mathews KA, Doherty T, Dyson DH, Wilcock B, Valliant A. 1990. Nephrotoxicity in dogs associated with methoxyflurane anesthesia and flunixin meglumine analgesia. *Can Vet J.* 31:766–771.
- Mathews KA. 1996. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics in pain management in dogs and cats. *Can Vet J.* 37:539–545.
- Merskey H.M. 1994. Pain terms. A list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain,* 209-214.
- McEvoy GK. 2000. Ibuprofen. In: *American Hospital Formulary Service drug information.* Bethesda (MD): American Society of Healthsystem Pharmacists Inc. p. 1815.
- Millan J.M., 1999. The induction of the pain: an integrative review. *Neurobiology* 57, 1-164.
- Millis DL, Buonomo FC. 2001. Effect of deracoxib, a new COX-2 inhibitor, on perioperative analgesia in a stifle arthrotomy cranial cruciate ligament stabilization model in dogs, *Vet Surg.* 30:502.

- Moore A. 2016. Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Front. Vet. Sci.* 3:12.
- Neirinckx E, Vervaeke C, Boever D, Remon P, Gommeren K, Daminet S. 2010. Species comparison of oral bioavailability, first-pass metabolism and pharmacokinetics of acetaminophen. *Research in Veterinary Science.* 89:113–119
- Nickel F.T., Seifert F., Lanz S., Maihöfner. 2012. Mechanisms of neuropathic pain. *European Neuropsychopharmacology.* 22: 81-91.
- Muir WW, Clifford JW. 2001. Mechanisms of pain and their therapeutic implications. *J Am Vet Med Assoc.* 219:1346-1356.
- Osweiler G, Carson TL. 1997. Household drugs. In: Morgan RV, editor. *The handbook of small animal practice.* 3rd edition. New York: Churchill Livingstone. p. 1279– 1283.
- Papich M. G. 2008. An Update on Nonsteroidal Anti – Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Small Animals. *Vet Clin Small Animal.* 38:1243- 1266.
- Patrignani P. 2000. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, COX-2 and colorectal cancer. *Toxicol Lett.* 112-113:493-498.
- Payne-J., C Becskei, Y Chaudhry, M R Stegemann. 2014. Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis. *Veterinary Record.* 23-34
- Perl E. R. 2007. Ideas about pain, a historical view. *Neuroscience.* 8:71-80.
- Plumb DC. 1999. *Veterinary drug handbook.* 3rd edition. Ames (IA): Iowa State University Press. p. 56–8, 221, 434, 462, 518–9, 562, 583.
- Plumb D. 2010. *Manual de Farmacología veterinaria.* Intermedica, quinta edición.
- Pinaud F., Michalet X, Wilcock B, Valliant A.. 2009. Dynamic partitioning of a glycosylphosphatidylinositol- anchored protein in glycosphingolipid- rich microdomains imaged by single quantum dot tracking. *Traffic,* 10: 691- 712.
- Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C. 2006. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis,. *Vet Rec.* 159:547-551.
- Rang HP, Ritter JM, Flower R, Henderson G. 2005. How drugs act: general principles. In: *Pharmacology.* 8th edn. New York: Churchill Pharm Res; 28(3): 249–268.
- Reeda R, Doherty T. 2018. Minimum alveolar concentration: Key concepts and a review of its pharmacological reduction in dogs. Part 2. *Research in Veterinary Science* 118; 27–33
- Richardson JA. 2000. Management of acetaminophen and ibuprofen toxicoses in dogs and cats. *Vet Emerg Crit Care.* 10:285–291.
- Rodríguez J.M, Serrano J, Rodríguez M.M, Machuca R.J, Villamandos Navarrete-C. 2014. Pharmacokinetics of the individual enantiomer S-(+)-ketoprofen after intravenous and oral administration in dogs at two dose levels. *Research in Veterinary Science.* 523–525
- Roush JK. 1997. Diseases of joints and ligaments. In: Morgan RV, editor. *The handbook of small animal practice.* 3rd edition. New York: Churchill Livingstone. p. 813–29.
- Rumack BH, Wood M, Dargan I. 2000. Ibuprofen (toxicologic management). *Poisindex System Vol 100.* Englewood (CO): Micromedex. Expires 9/2000.

- Rumack BH. Aspirin (toxicologic managements). Poisindex System Vol 100. Englewood (CO): Micromedex. Expires 9/2000.
- Satoh H, Kondo R, Shinoda S, Idaka K, Ishigami S, Shiotani S. 2016. Diets with no or low amounts of dietary fiber can reduce small intestinal ulcers induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Journal of physiology and pharmacology*. 67, 4, 563-573
- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. 1996. Evidence based medicine: What it is and what it isn't. *Br Med J*; 312:71–72.
- Sánchez-Aparicio P, Ibanovichi C, Victoria M. 2014 *Etimologías medicas y farmacológicas de aplicación veterinaria*. BM Editores
- Scarpinganto C. 1995. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: how do they damage gastroduodenal mucosa. *Dig Dis*. 13:9S-39S.
- Scholz J., Woolf C. J. 2002. Can we conquer pain? *Neuroscience*. 5:1062-1067.
- Schneider M, Kuchta A, Dron F, Woehrlé F. 2015 Disposition of cimicoxib in plasma and milk of whelping bitches and in their puppies. *BMC Veterinary Research*. 11:178
- Serpell M. 2005. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anesthesia and Intensive care Medicine*. 6:8-10.
- Sessions JK, Agnello KA, Reynolds LR, Budsberg SC. 2005. In vivo effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on whole blood, gastric mucosal and synovial fluid prostaglandin synthesis in dogs with osteoarthritis. *Am J Vet Res*. 66:812-817
- Sikina ER, Bach JF, Lin Z, Gehring R, KuKanich B. 2018. Bioavailability of suppository acetaminophen in healthy and hospitalized ill dogs. *J vet Pharmacol Therap*. 00:1–7.
- Singer SJ. 2004. Some early history of membrane molecular biology. *Annu Rev Physiol*, 66: 1- 27.
- Singla NK, Parulan C, Samson R, 2012. Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetic parameters after single-dose administration of intravenous, oral, or rectal acetaminophen. *Pain Pract*. 12:523–532.
- Steeds C.E., 2009. The anatomy and physiology of pain. *Surgery*. 27:507-511.
- Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC 2002. Differential biochemical inhibition of specific cyclooxygenases by various non-steroidal anti-inflammatory agents in canine whole blood. *Am J Vet Res*. 63:91-94.
- Spyridakis LK, Bacia JJ, Barsanti JA. 1986. Ibuprofen toxicosis in a dog. *JAVMA*;188:918–919.
- Sumano O. 2014 *Farmacología veterinaria*, 4ta edición pag 40- 55
- Suzuki R, Tsugumi F, Kotaro M, Eiichi K. 2018. Inhibition by non-steroidal anti-inflammatory drugs of compound action potentials in frog sciatic nerve fibers. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 103 326–335
- Tabacchi F., Kazue I. 2015. A comparison of pre and post-operative vedaprofen with ketoprofen for pain control in dogs. *BMC Veterinary Research*. 11:24 P 2 8

- Talcott PA, Gwanltney-Brant SM. 2013. Non steroidal antiinflammatories. In: Peterson ME, Talcott PA. eds. *Small Animal Toxicology*, 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 687–708.
- Toutain PL, Bousquet-Melou A. 2004. Bioavailability and its assessment. *J Vet Pharmacol Ther.* 27(6):455–466.
- Toutain PL, Bousquet-Melou A. 2004. Plasma terminal half-life. *J Vet Pharmacol Ther.* 27(6): 427–439.
- Tralau T, Sowada J, Luch A (2015) Insights on the human microbiome and its xenobiotic metabolism: what is known about its effects on human physiology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 11: 411-425.
- Trepanier L. A. 2013. Applying Pharmacokinetics to Veterinary Clinical Practice. *Vet Clin Small Anim.* 43:1013–1026.
- Turfus R, Delgoda D, Picking B, Gurley G. 2017. *Pharmacognosy S.C. Fundamentals, Applications and Strategies*. Elsevier. Estado Unidos. Pages 495–501
- Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, Lincoln JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL. 1995. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal antiinflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 206:807-811.
- Vanegas H, Schaible HG. 2001. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol*;64(4):327–363.
- Vikrant K, Bhosle, Gabriel Altit, Julie Autmizguine, Sylvain Chemtob. 2017. *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)*, Elsevier. Reino Unido. Pages 187–189.e3
- Villar D, Buck WB. 1998. Ibuprofen, aspirin, and acetaminophen toxicosis and treatment in dogs and cats. *Vet Hum Toxicol.* 40:156–162.
- Viñuela-Fernández I., Jones E., Welsh M.E., Fleetwood-Walker M.S., 2007. Pain Mechanisms and their implication for the management of pain in farm and companion animals. *The Veterinary Journal.* 174:227-239.
- Wallace JL, de Lima OM Jr, Fiorucci S. 2005. Lipoxins in gastric mucosal health and disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 73:251-255.
- Walters ET. 2014. Neuroinflammatory contributions to pain after SCI: roles for central glial mechanisms and nociceptor-mediated host defense. *Exp Neurol.* 258:48–61.
- Walton M, Cowderoy E, Wustefeld B, Lascelles D, Innes J. (2014) Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomised clinical comparator trial. *Veterinary Record.* 1-7
- Weil C, Tümsmeyer J, Tipold A, Hoppe S, Beyerbach M, Pankow W. 2016. Effects of concurrent perioperative use of marbofloxacin and cimicoxib or carprofen in dogs *Journal of Small Animal Practice.* 57, 311–317
- Westgarth S., Blois. S., Wood R. D. 2017. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids and aspirin, alone and combined, on canine platelet function. *Journal of Small Animal. Practice.* British Small Animal Veterinary Association

- Whittle BJ. 2004. Mechanisms underlying intestinal injury induced by anti-inflammatory COX inhibitors. *Eur J Pharmacol.*500(1–3):427–439.
- Wilson JE, Chandrasekharan NV, Westover KD, Eager KB, Simmons DL. 2004. Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res.* 65:810–818.
- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. 1999. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med.* 340:1888–1899.
- Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest* 2010; 120: 3742–3744.
- Wooten JG, Blikslager AT, Ryan KA, Marks SL, Law JM, Lascelles BD. 2008. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res.* 69(4):457–464.
- Yeager M.P., Glass D.D., Neff R.K., Brinck-johnson T. 1987. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology.* 66:129-736.
- Yilmaz O, Korkmaz M, Jaroszewski JJ, 2014. Comparison of flunixin meglumine and meloxicam influence on postoperative and oxidative stress in ovariohysterectomized bitches. *Pol J Vet Sci.* 17(3):493-499.
- Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch* 349:40-43
- Yong-Jing G., Ru-Rong J., 2010. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. *Pharmacology and Therapeutics.* 126: 56-68.
- Zimmermann M., 2001. Pathobiology of neuropathic pain. *European Journal of Pharmacology.* 429:23-37.