



# AIDía

**Virbac**  
SALUD ANIMAL



No. 11

## Inflamación y Dolor. Uso de meloxicam en perros y gatos.



Examen torácico en un perro. Françoise Emely@Virbac

**MVZ. Luis Carlos Lorenzana Castro**  
Asesor Técnico  
División Animales de Compañía  
Laboratorios Virbac México S.A. de C.V.

### Introducción.

La inflamación y el dolor asociado son problemas clínicos muy comunes tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

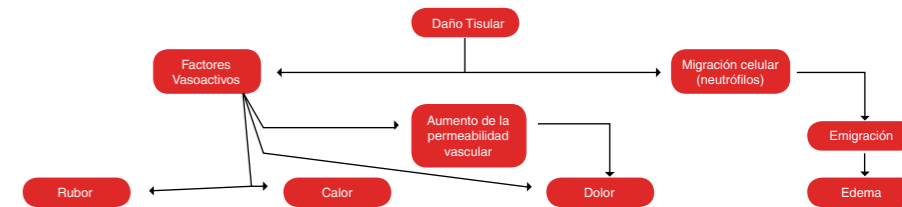
La inflamación es uno de los más importantes mecanismos de respuesta en contra de una agresión. Esta es una manifestación de respuesta corporal a un daño tisular o una infección y tiene como propósito la eliminación del agente causal así como la reparación del tejido dañado y el mantenimiento de la homeostasis.

El dolor es un estrés suprafisiológico que es potencialmente peligroso si no es atendido. En una forma simple el dolor es una percepción. Uno de los aspectos confusos acerca del dolor es que no es una entidad singular. ¿Por qué debe el veterinario conocer y saber manejar el dolor? La obligación como médicos veterinarios es aliviar el sufrimiento animal. El entendimiento del origen y la duración de los síntomas dolorosos es importante para que una terapia apropiada pueda instaurarse sobre una base racional.

Los Anti-Inflamatorios No Esteroidales (AINES) pueden reducir el dolor por inhibir la respuesta inflamatoria que sensibiliza a los receptores periféricos del dolor, aunque ningún AINE tiene actividad a nivel de la médula espinal.

#### Fisiología de la Inflamación.

El proceso inflamatorio es un síndrome común a numerosas situaciones patológicas de los mamíferos. Consiste en la respuesta local o sistémica del organismo frente a diversos estímulos. La inflamación puede ser originada por factores endógenos (necrosis tisular o fractura ósea) o factores exógenos como lesiones por agentes mecánicos (cortes), físicos (quemaduras), químicos (corrosivos), biológicos (microorganismos) e inmunológicos (reacciones de hipersensibilidad). Tiene como propósito la eliminación del agente causal así como la reparación del tejido dañado y el mantenimiento de la homeostasis. La respuesta inflamatoria esta conformada por la interacción de diversos elementos: células efectoras, moléculas (mediadores inflamatorios, citocinas, etc), plasma sanguíneo, fenómenos vasculares entre otros. Los cuatro signos de la inflamación fueron descritos por Paracelso y son:



Galeno posteriormente añadió el quinto signo: **Pérdida de la función**  
Modificado de: Maddison JE, Page SW, Church D. Farmacología clínica en pequeños animales.

#### Tipos de Inflamación.

Según su duración se puede clasificar en aguda y crónica. **La Inflamación aguda** es de duración relativamente corta, se inicia muy rápidamente. Se caracteriza por la vasodilatación local y aumento de la permeabilidad capilar e infiltración leucocitaria. Los cambios que se producen tras la lesión tisular se deben a tres procesos:

**Cambios hemodinámicos.** Modificación del calibre de los vasos sanguíneos originando aumento del flujo sanguíneo.

**Alteración de la permeabilidad vascular.** Alteraciones en la estructura de la microvasculatura, permitiendo la salida desde la circulación de proteínas plasmáticas y leucocitos.

**Modificaciones leucocitarias.** Migración de leucocitos desde el punto de la salida de la microcirculación al foco inflamatorio, bajo la influencia de factores quimiotácticos, en donde los fagocitos eliminan al agente lesivo. Tanto durante la quimiotaxis como en la fagocitosis, se puede originar lesión tisular por acción de metabolitos activos y proteasas liberadas al medio extracelular.

**Inflamación crónica.** Si la inflamación persiste por semanas e incluso meses se le considera como crónica y tiene dos características importantes:

- 1 El infiltrado celular está compuesto sobre todo por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas.
- 2 La reacción inflamatoria es más productiva que exudativa, es decir, que la formación de tejido fibroso prevalece sobre el exudado de líquidos.

#### Elementos que interactúan en el proceso inflamatorio.

**Células que intervienen en la inflamación**  
Participan una multitud de células pero entre ellas destacan los polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) y los fagocitos mononucleares (monocitos y macrófagos). Su principal función es la de fagocitar y actuar como células presentadoras de antígenos, a su vez se encargan de la liberación de diversos factores denominados citocinas, estas se encargan de coordinar la acción entre los diversos elementos celulares.



### Metacam® 5 mg/ml Solución oral

#### Descripción

Antiinflamatorio no esteroideo, en suspensión oral con sabor a miel.

#### Características

Potente actividad antiinflamatoria y analgésica.  
COX-2 preferencial.  
Excelente perfil de seguridad.  
Actividad prolongada (24 horas).

#### Beneficios

Reduce el dolor y la inflamación.  
Mejora la calidad de vida.

#### Ventajas

Gran eficacia y mayor seguridad.  
Dosificación exacta, evitando sobredosificaciones innecesarias.  
Buena palatabilidad, incluso administrado con la comida.

#### Especies de destino

Perros.

#### Indicaciones

Alivio de la inflamación y el dolor en trastornos músculo-esqueléticos agudos y crónicos.

#### Dosis y administración

Vía Oral

El tratamiento inicial es una dosis única de 0,2 mg de meloxicam/kg peso corporal el primer día. Se continuará el tratamiento con una dosis de mantenimiento al día por vía oral (a intervalos de 24 horas) de 0,1 mg de meloxicam/kg peso corporal.

#### Presentación

10 ml.  
32 ml.  
100 ml.



**Virbac México, S.A. de C.V.**  
Lote 30, Manzana 1  
Parque Industrial Guadalajara  
El Salto Jalisco, CP 45690.  
Tel. (01-33) 50 00 25 00;  
Fax (01-33) 50 00 25 15

Marca la LÍNEA   
**01 800 024 7575**  
clientes@virbac.com.mx  
www.virbac.com.mx

### Metacam® 5 mg/ml Solución inyectable

#### Descripción

Antiinflamatorio no esteroideo, en solución inyectable.

#### Características

Potente actividad antiinflamatoria y analgésica.  
COX-2 preferencial.  
Excelente perfil de seguridad.  
Rápido inicio de acción.  
Actividad prolongada (24 horas).

#### Beneficios

Cirugías más seguras.  
Recuperaciones menos dolorosas.

#### Ventajas

Reduce el dolor intra y postoperatorio.  
Reduce la cantidad de anestésico necesaria durante la cirugía.  
Reduce el estrés quirúrgico.  
Seguro a nivel renal, hepático y gastrointestinal sin interferir la coagulación.

#### Especies de destino

Perros y gatos.

#### Indicaciones

Perros: Alivio de la inflamación y el dolor en trastornos músculoesqueléticos agudos y crónicos.  
Reducción de la inflamación y del dolor post-operatorio tras cirugía ortopédica y de tejidos blandos.

Gatos: Reducción del dolor postoperatorio después de ovariectomía o cirugía menor de tejidos blandos.

#### Dosis y administración

Perros: Administración única de 0,2 mg de meloxicam/kg peso corporal.  
Trastornos músculo-esqueléticos: Inyección subcutánea única. Para continuar el tratamiento, puede utilizarse Metacam® 1,5 mg/ml suspensión oral a dosis de 0,1 mg de meloxicam/kg peso corporal, 24 horas después de la administración de la inyección.  
Reducción del dolor post-operatorio (durante un periodo de 24 horas): Inyección intravenosa o subcutánea única antes de la cirugía, por ejemplo en el momento en que se induce la anestesia.

Gatos: Administración única de 0,3 mg de meloxicam/kg peso corporal.  
Reducción del dolor post-operatorio después de ovariectomía o cirugía menor de tejidos blandos: Inyección subcutánea única antes de la cirugía, por ejemplo en el momento en que se induce la anestesia.  
Precauciones

Evitar su uso en animales deshidratados, hipovolémicos o hipotensos ya que existe un riesgo potencial de aumentar la toxicidad renal. Debe evitarse la administración concomitante de fármacos potencialmente nefrotóxicos. En animales con riesgo anestésico (por ejemplo, animales de edad avanzada), debe considerarse la fluidoterapia por vía intravenosa o subcutánea durante la anestesia. Cuando se administran simultáneamente medicamentos anestésicos y AINES, no se puede excluir el riesgo para la función renal. Evitar la introducción de contaminación durante el uso

#### Presentación

10 ml.



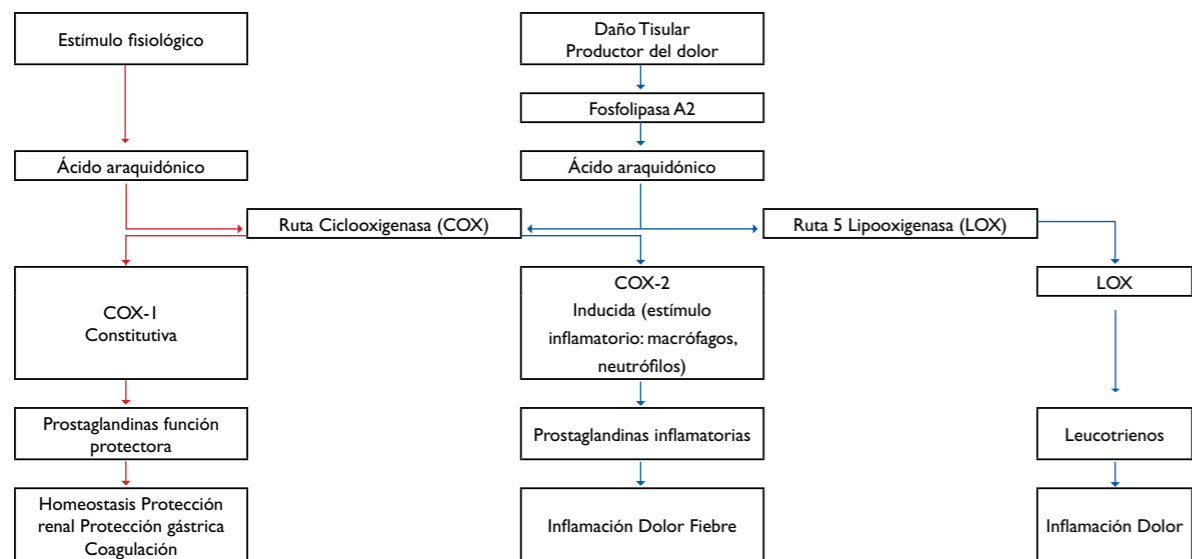
### Síntesis de mediadores químicos y función en la inflamación.

La mayoría de los mediadores inflamatorios identificados actualmente tiene su origen en los componentes fosfolípidicos de las membranas celulares, que se liberan como consecuencia de la destrucción de las mismas. En el siguiente cuadro se enumeran los distintos mediadores inflamatorios conocidos actualmente.

Cuadro. Mediadores inflamatorios.		
Mediador químico	Origen	Acción Principal
Complemento (C3a, C3b, C5a)	Plasma	Degranulación de los mastocitos, opsonización y quimiotaxis
Bradicinina	Plasma	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad, estimulación de las terminaciones nerviosas (Dolor)
Prostaglandinas (PGD2, PGE2, PGI2)	Fosfolípidos de la Membrana Celular Conversión por COX - 2	Vasodilatación, potencia la acción de la bradicinina (hiperalgesia) e histamina (permeabilidad), fiebre, mediador de la acción de IL-1
Leucotrienos (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4)	Fosfolípidos de la Membrana Celular Conversión por 5-LOX	Activación de neutrófilos, eosinófilos y monocitos, aumento de citocinas, dilatación arteriolar, aumento de permeabilidad venosa post capilar
Factor activador de plaquetas	Fosfolípidos de la Membrana Celular Conversión por las Fosfolipasa A2, Plaquetas, mastocitos, basófilos, PMN, monocitos, macrófagos, endotelio	Agregación plaquetaria, vasoconstricción y broncoconstricción a altas concentraciones, aumento de la permeabilidad y es vasodilatador a bajas concentraciones (muy potente), aumento de la adhesión leucocitaria al endotelio, quimiotaxis, promoción del estallido oxidativo
Neuropéptidos (CGRP, Sustancia P, VIP, taquicinas)	Terminaciones nerviosas	PIV, CGRP. Dilatación arteriolar, aumento de permeabilidad poscapilar, activación de eosinófilos y degranulación de mastocitos; Sustancia P estimulación de terminaciones nerviosas, dolor.
Citocinas (Interleucinas IL-8, TNF, TGF, PDGF, quimiocinas)	Macrófagos, Linfocitos, Fibroblastos, Condrocitos, Sinoviocitos	Acción proinflamatoria o antiinflamatoria. Activación de células inflamatorias, comunicación celular, destruye proteoglicanos de la matriz cartilaginosa, fiebre
Tromboxano A2	Plaquetas	Promueve la agregación plaquetaria. Tiene acciones constrictoras en la musculatura vascular
Histamina	Células cebadas o mastocitos	Dilatación arteriolar, broncoconstricción, aumento de la permeabilidad vascular, dolor.
Oxido Nítrico	Macrófagos, linfocitos, fibroblastos	Vasodilatación, inhibición de la adherencia leucocitaria al endotelio, citotóxico para microorganismos
Radicales Libres derivados del O2	Neutrófilos	Daño tisular, citotóxico para microorganismos

TNF: Factor de Necrosis Tumoral, TGF: Factor de crecimiento transformador, PDGF: Factor de crecimiento derivado de las plaquetas, CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, VIP: Péptido intestinal vasoactivo.  
Modificado de: Botana LM, Landoni F, Martín-Jimenez T. Farmacología y terapéutica veterinaria.

El ácido araquidónico (el cual es uno de los compuestos principales de la inflamación) es el precursor de numerosos mediadores con un amplio espectro de actividades. La siguiente figura muestra un esquema de los procesos bioquímicos celulares que desencadenan la serie de reacciones que dan lugar al proceso inflamatorio:



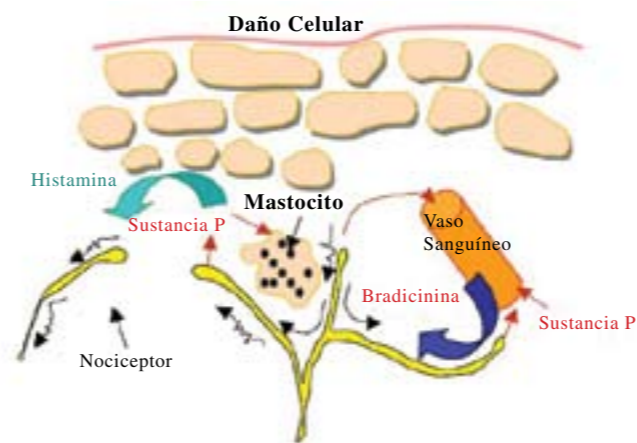
### Inflamación y Dolor

Es importante reconocer la presencia del dolor ya que no todos los animales actúan igual frente a este. El comportamiento depende del dolor en sí (localización, severidad y tipo). Es difícil definir el dolor con criterios objetivos, así como clasificar su grado. El médico veterinario tiene dificultades para diagnosticar el dolor; debido a la falta de comunicación verbal con los pacientes. En especies como el perro y el gato, con las que convivimos a diario, también resulta complicado reconocer el dolor, pero en caso de detectarlo se debe implementar una correcta terapia analgésica apropiada para cada caso. Sin embargo existen signos clínicos que han sido establecidos para el reconocimiento del dolor.

Signos Clínicos de Dolor
Inapetencia
Resguardo del área afectada
Lamido, mordisqueado o rascado de un sitio corporal específico
Inquietud, no se puede dormir o echar, presencia de caminado constante
Vocalización
Midriasis, pupilas dilatadas, ojos abiertos
Taquipnea
Taquicardia
Disrritmia
Hiperglicemia

### Fisiología del dolor

Las prostaglandinas trabajan junto con la bradicinina para potenciar el dolor y la formación del edema. La siguiente ilustración muestra como los mediadores inflamatorios (prostaglandinas, histamina y bradicinina) perpetúan la extensión del dolor por estimular las terminaciones nerviosas libres de los nociceptores (terminaciones nerviosas periféricas que registran los eventos dañinos) para liberar Sustancia P a nivel periférico. Esta sustancia es un neuropéptido que es sintetizado por varios tipos de neuronas incluyendo a los nociceptores. Estimula la degranulación de los mastocitos, aumentando la cantidad de histamina presente. Esta a su vez estimula a los nociceptores amplificando la señal inflamatoria dolorosa y perpetúa la extensión de la inflamación y dolor por estimular nuevos nociceptores para una mayor liberación de Sustancia P.



La sustancia P promueve y amplifica la señal de dolor

Amplificación del dolor mediante la acción de la sustancia P

### El dolor y su tratamiento

Los receptores periféricos que captan las señales dolorosas y los mecanismos de procesamiento de éstas son muy similares en el hombre y en los animales domésticos. Por ello se asume que circunstancias parecidas a las que causan dolor en personas también lo haría en animales.

Actualmente se utilizan analgésicos en dos grupos básicos: los animales que han sido intervenidos quirúrgicamente o que han sufrido un traumatismo y los que padecen enfermedades articulares crónicas. Pero existen otros grupos importantes de animales con enfermedades que conllevan dolor y que no suelen recibir tratamiento analgésico. Se trata de enfermedades con un componente inflamatorio importante (abscesos por mordedura, impactación o inflamación de los sacos anales, otitis externa, etc), o en los que hay lesión o compresión tisular grave (neoplasias). A menudo se argumenta que el dolor es una respuesta protectora del organismo frente a una agresión, no siempre se debería suprimir. El animal al sentir dolor evitará el empleo de los órganos o tejidos dañados, previniendo así mayores daños. Se deben tomar en cuenta que al ejercer nuestra actividad veterinaria, reparamos los tejidos dañados, lo que le resta importancia a la actividad protectora del dolor. Se deben valorar las ventajas y los inconvenientes de eliminar el dolor. Pese a su función protectora, el dolor es una sensación desagradable, estresante y contraproducente

en muchas ocasiones, ya que prolonga la recuperación posquirúrgica, por ello tras valorar cada caso en particular, el clínico debe decidir si la analgesia está indicada, sin embargo es interesante tomar en cuenta dos conceptos relativamente nuevos basados en la terapia analgésica en humanos.

- 1 La efectividad de los analgésicos es mayor si se administra antes de percibir la sensación dolorosa.
- 2 El dolor es una sensación que llega desde diversas vías nerviosas e incluye varios mediadores químicos diferentes y, por lo tanto, es poco probable que un solo tipo de fármaco sea completamente efectivo ni siquiera a dosis altas. Por esta razón, se esta experimentando la terapia múltiple que consiste en la administración de varios tipos de fármacos e incluso por diferentes vías.

### Agentes Antiinflamatorios No Esteroides.

La denominación de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) se refiere compuestos de estructura no esteroidea y que reducen la fiebre, el dolor y la inflamación, mediante la inhibición de alguno de los pasos del metabolismo del ácido araquidónico.

#### Los AINES, clasificación

Los AINES incluyen muy diversos compuestos que aunque casi nunca tienen relación química alguna, si comparten actividades terapéuticas y efectos colaterales

En este vasto grupo se incluyen los fármacos antiinflamatorios, analgésicos, antipiréticos y en la actualidad dentro de sus acciones farmacológicas debe considerarse su efecto antiagregante plaquetario.

#### Principales AINES

Salicilatos:	Ácidos aminoaminoicóticos
Ácido acetilsalicílico	Meglumina de flunixin
Paraminofenoles:	Derivados indolacéticos:
Acetaminofen	Etodolaco, Indometacina, Sulindaco
Derivados heteroarilacéticos:	Derivados del ácido propiónico:
Diclofenaco, Ketorolaco, Tolmetina	Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno, Vedoprofeno, Carprofeno
Derivados del ácido antranílico:	
Ácido mefenámico, Ac. Tolfenámico, Clonixinato de lisina	
Derivados enólicos	Grupo naftilalcanonas:
Meloxicam, Piroxicam	Nabumetona
Derivados pirazolónicos:	
Fenilbutazona, Azapropazona	
Grupo sulfonilida	
Nimesulida	
Antiinflamatorios inhibidores de la COX-2 (Coxibs):	
Celecoxib, Rofecoxib, Firocoxib	

Hasta el año 1998 se consideraba racional clasificar a los AINES según su estructura química. En la actualidad se considera que esto sólo tiene importancia en situaciones relacionadas a fenómenos de idiosincrasia y de hipersensibilidad a un compuesto o grupo químico particular. Con el advenimiento de los llamados COXIBS (inhibidores COX-2) o inhibidores selectivos de la COX-2, la tendencia actual es agruparlos según su capacidad (en una determinada concentración y utilizando métodos «in vitro») de inhibir el 50% de la COX-2 y comparar con la concentración necesaria para inhibir el 50% de la COX-1. Las variaciones que se han visto en los datos reportados en los últimos años se relacionan a los diversos métodos experimentales de investigación utilizados para hallar resultados que ubiquen a un AINE en valores que indiquen su selectividad COX. De ahí que resumiendo todos los datos obtenidos se ha intentado agrupar a los AINES según:

#### a. Equipotencia inhibidora de COX-2 versus COX-1 y

#### b. El porcentaje de inhibición de COX-1 cuando se inhibe el 80% de la COX-2, que correspondería a la concentración necesaria de un AINE para lograr efectos terapéuticos relevantes (17).

Los medicamentos agrupados según el criterio b, considerando concentraciones inhibitorias del 80% de la COX-2 y que inhiben menos del 40 - 60% de la COX-1 -con lo que teóricamente se permite mantener los efectos fisiológicos protectores- se ubican: Rofecoxib, Etodolac, Meloxicam, Nimesulida y Celecoxib; entre el 60-80% de inhibición COX-1 el Diclofenaco, y Piroxicam y con más del 80% de inhibición COX-1 el Ibuprofeno, Indometacina, Naproxeno y Ketoprofen .

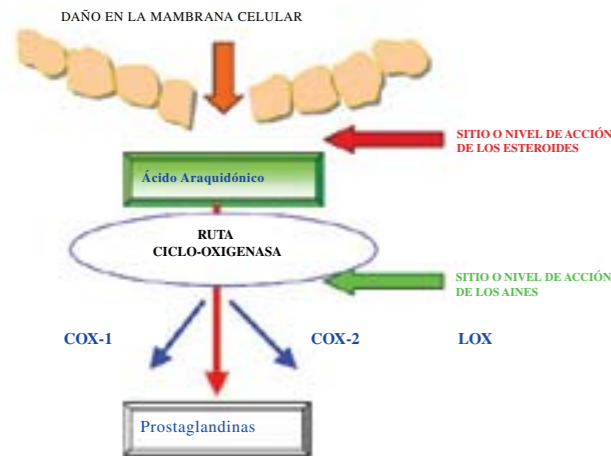
Estos conceptos simplifican la clasificación de los AINES en selectivos COX-2 y No selectivos.

Entre los selectivos se ubican Rofecoxib, Meloxicam, Celecoxib, Nimesulida y Etodolac; y los no selectivos incluyen a los demás AINES clásicos o tradicionales. En cierta forma, se podría clasificar a los AINES sintetizados hasta 1994 en aquellos de 1º generación y de 2º generación a los desarrollados posteriormente.

Recientemente se han desarrollado inhibidores altamente selectivos de la COX-2; entre los que han sido comercializados están el Celecoxib en febrero de 1999 y recientemente el Rofecoxib y otros. Los Coxibs son un nuevo tipo de fármacos antiinflamatorios capaces de inhibir selectivamente COX-2, sin inhibir COX-1 en todo su espectro terapéutico. Sin embargo, vienen apareciendo reportes cada vez más frecuentes por diversos autores, en medicina humana, donde proponen que la disminución de PGI2 con capacidad antiagregante y vasodilatadora secundaria a la inhibición de COX-2, sin inhibir el TXA2 (agente plaquetario), puede afectar el equilibrio entre prostaglandinas protrombóticas y antitrombóticas, aumentando la actividad protrombótica; la conclusión a priori sería que el uso de Coxibs puede aumentar el riesgo cardiovascular.

# Mecanismo de acción de los AINES.

Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la actividad de la enzima ciclo-oxigenasa (COX) resultando en la disminución de la formación de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico. La disminución en la síntesis de prostaglandinas y su importancia en la producción del dolor, inflamación y fiebre y su actividad en diferentes tejidos es la responsable de la mayoría de los efectos terapéuticos de los AINES así como de sus efectos adversos.



Sitio de acción de los AINES

## Mecanismo de acción de los aines

El detalle de las acciones de los AINES es el siguiente:

### Antiinflamatorio

Actúan a nivel periférico, en el tejido inflamado, inhiben la producción de prostaglandinas en estos sitios, además disminuyen la síntesis o acciones de otros mediadores locales de la respuesta inflamatoria.

Los antiinflamatorios reducen, no eliminan, los procesos inflamatorios, proporcionando un beneficio sintomático.

### Analgesico

Son eficaces en el tratamiento del dolor leve o moderado, y moderadamente eficaces en el de alta intensidad.

Bloquean la generación del impulso del dolor, vía periférica ocasionada por la reducción de prostaglandinas y la inhibición de la síntesis o acciones de otras sustancias que sensibilizan los receptores del dolor

Los AINES producen analgesia principalmente frente al dolor de origen musculoesquelético, vascular, dental y el relacionado con el parto.

### Antipirético

Los AINES reducen la temperatura elevada, en tanto que la temperatura corporal normal solo se ve ligeramente afectada. La disminución de la temperatura se produce como consecuencia de una mayor pérdida de calor, causada por la vasodilatación de los vasos sanguíneos superficiales. El bloqueo de la producción de prostaglandinas y de la respuesta central a citocinas (IL-1) es el responsable de la acción antipirética de los fármacos AINES.

### Reacciones adversas de los AINES

Gastrointestinales: Ulceración, perforación y sangrado (2-4 %). Mayor riesgo de estos en pacientes con antecedentes de úlcera péptica, intolerancia a otros AINES, enfermedad cardiovascular, ancianos, esofagitis, pancreatitis, posible impacto en el trabajo hepático.

Renal: Insuficiencia renal, necrosis papilar, síndrome nefrótico, nefritis intersticial y fallo renal. Mayor riesgo en insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, insuficiencia renal y ancianos.

Cardiovascular: Hipertensión arterial y secundariamente, infartos de miocardio y accidentes vasculares encefálicos. Mayor riesgo en pacientes que usan betabloqueadores

Encefálico: Mayor riesgo en pacientes que usan betabloqueadores.

Hematológicas: Hemorragias por interferir con función antiagregante de las plaquetas, neutropenia y otras citopenias por fallo medular, principalmente con indometacina y fenilbutazona.

# Ventajas en el uso de Meloxicam en medicina de perros y gatos.

## Meloxicam

Es un ácido enólico del grupo de los oxicams. El meloxicam (Metacam) fue aprobado para su uso en perros en Europa desde 1992, en su presentación oral para el tratamiento de desórdenes musculoesqueléticos agudos y crónicos. En 2000 la solución inyectable fue aprobada para su uso en el manejo perioperatorio del dolor en perros.

Metacam solución inyectable fue aprobada recientemente para el uso preoperatorio en el manejo del dolor postoperatorio en gatos en Europa, Estados Unidos y en muchos otros países, lo cual es un ejemplo del mejor entendimiento de la seguridad que brinda la molécula.

## Farmacodinamia

El meloxicam tiene propiedades antiinflamatorias, antiexudativas, antipiréticas y analgésicas. *In vivo* es un potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas con efecto antiinflamatorio y antiexudativo marcadamente superiores comparados con indometacina, piroxicam y diclofenaco en diferentes modelos animales. También inhibe la migración de leucocitos hacia el tejido inflamado. Su efecto analgésico es aproximadamente el mismo que la indometacina pero con una duración mucho mayor y esta basado en la inhibición periférica de las prostaglandinas. No posee un efecto analgésico a nivel central, pero previene la sensibilización central vía inhibición de las prostaglandinas en el desarrollo de la sensibilidad en el sistema nervioso central.

El meloxicam (Metacam) tiene una alta afinidad a la isoenzima COX-2, lo cual ha sido probado consistentemente en estudios correspondientes. Meloxicam mostró en el rango de los modelos farmacológicos relevantes una inhibición selectiva de COX-2 con relación a COX-1 y en estudios *In vivo* en humanos se demostró que las dosis recomendadas preservaban a COX-1 en forma dependiente de la dosis. Mientras que la inhibición de COX-1 fue incompleta, a las dosis recomendadas de meloxicam no pudo demostrarse la inhibición de la agregación plaquetaria.

A diferencia de la mayoría de los otros AINES, meloxicam parece tener un efecto condroprotector. Se demostró que no tiene un efecto negativo sobre la síntesis de proteoglicanos en perros.

## Farmacocinética

Tiene 100% de biodisponibilidad después de la administración vía oral y subcutánea, alcanza el pico de concentración plasmática entre 3 y 6 horas post administración oral o 2.5 h post administración cutánea, tiene una vida media de eliminación de casi 24 h (23.7 h), se une un 97% a proteínas plasmáticas, que junto a su débil acidez, le permite permanecer en el tejido inflamado. Se metaboliza en el hígado, y es excretado en heces y orina (metabolitos en el riñón son inactivos).

## Seguridad

Debido al efecto constatado de protección a la COX-1, es bien tolerado y seguro en perros y gatos. La suspensión de Metacam esta aprobada para su uso sin ninguna limitación en la duración del tratamiento de desórdenes musculoesqueléticos en perros. Mas de 10 años de uso del producto en el mercado han permitido comprobar el excelente nivel de seguridad del uso de Metacam en la restauración en la movilidad de los perros.

## Seguridad a nivel gastrointestinal

En un estudio se comprobó que el meloxicam no genera una mayor tendencia a causar ulceración gastrointestinal aún cuando se administro dos veces las dosis diarias permitida en 28 días. El meloxicam actúa *in vivo* como un protector de la COX-1 sobre los tejidos blanco por mantener en niveles adecuados la síntesis de PGE2. La incidencia de efectos adversos gastrointestinales espontáneos reportados desde su lanzamiento en 2000 fue calculada en 0.000133% para Metacam suspensión.

## Seguridad a nivel renal

Metacam no afecta la función renal, el rango de filtración glomerular, la creatinina sanguínea y el nitrógeno ureico sanguíneo permanecen sin cambios cuando el meloxicam fue administrada en forma pre operatoria.

La incidencia de falla renal espontánea para Metacam suspensión desde 2000 es de 0.00002% para Metacam suspensión y de 0.00049% para la forma inyectable.

Este ligero incremento de la incidencia con la presentación inyectable puede ser explicada como una consecuencia por el uso preferencial para cirugía. Durante la anestesia el sistema cardiovascular puede ser negativamente impactado lo que puede incrementar el riesgo de daño renal inducido por los AINES.

Estos resultados muestran una excelente tolerancia renal de la suspensión, aun cuando se use en periodos prolongados, pero también de la presentación inyectable en el uso peri operatorio.

No obstante de acuerdo a las Normas de Buena Práctica Clínica se debe proporcionar a los animales en situaciones que puedan cursar con hipotensión (pe la anestesia general), líquidos IV para mantener la presión sistémica normal.

## Seguridad a nivel hepático

La incidencia de problemas hepáticos asociados al uso de Metacam fue de 0.000024% para la suspensión oral y de 0.000035% para la inyectable.

\* se excluyeron los casos para los cuales una relación causal con Metacam podrían ser valorados como improbables (pe casos para los cuales una razón alternativa fue determinada claramente)

## Otros datos

En estudios farmacológicos practicados en animales de laboratorio, gatos y perros, parámetros adicionales fueron analizados.

Sin efecto sobre la presión sanguínea, flujo sanguíneo, respiración, electrocardiograma o ritmo cardíaco, sin efectos carcinogénicos, ecotóxicos. Sin efectos reproductivos ni en la fertilidad, excretado en leche.

## Eficacia

Metacam provee un excelente alivio de la inflamación y dolor y por tanto mejora la movilidad de los perros con desórdenes locomotores. Además provee un adecuado manejo del dolor post operatorio y puede ser administrado pre operatoriamente para prevenirlo.



Osteoartrosis Coxofemoral. Dr. Gustavo Corona ©

## Uso del Metacam suspensión oral en Osteoartrosis

### Estudio I

En este estudio de campo ciego multicéntrico controlado con placebo se valoró la eficacia y la seguridad de meloxicam (Metacam) en el manejo del dolor asociado con osteoartrosis en perros. Se utilizaron 224 perros con osteoartrosis confirmada, se dividieron en dos grupos, 109 recibieron meloxicam y 115 placebo en volumen equivalente a la cantidad administrada de meloxicam, el cual fue administrado el primer día a una dosis de 0.2mg/kg por vía subcutánea (Metacam Inyectable), seguido por la administración oral (Metacam suspensión) a una dosis de 0.1 mg/kg por 14 días.

### Resultados

Los perros que recibieron el tratamiento con meloxicam, mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la media general de la valoración clínica por 7 días con mejora continua hacia los 14 días del tratamiento. Los dueños también reportaron una mejora significativa en la capacidad del perro para incorporarse,

incremento en la movilidad y menor cojera. No existió efecto del meloxicam sobre el nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina y ALT o en otro parámetro de química sanguínea. Únicamente se reportaron reacciones adversas gastrointestinales leves con una incidencia similar al grupo placebo.

Conclusión.

La aplicación de Metacam inyectable seguido por Metacam suspensión es muy efectivo en el manejo de la inflamación y dolor asociado con desórdenes locomotores, como la osteoartritis en perros.

## Estudio 2 (Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Efficacy, tolerance and ease of administration of a nutraceutical, carprofen and meloxicam in dogs afflicted with osteoarthritis. Veterinary Record, 152, 2003; 323-329)

En un estudio retrospectivo doble ciego, realizado en Canadá, en donde participaron 71 perros con osteoartritis en diferentes articulaciones se compararon un nutraceutico, carprofen y meloxicam con respecto a su eficacia, tolerancia y facilidad de administración sobre 60 días a las dosis recomendadas.

La influencia de la osteoartritis en el andar de los perros fue descrito usando una comparación de los valores de la fuerza de reacción del suelo (GRF) entre los perros artríticos y los perros normales. Además se practicaron análisis hematológicos, bioquímicos y determinación de sangre oculta en heces. Así mismo se realizó una valoración GRF antes de iniciar el tratamiento y se repitió al día 30 y 60.

## Resultados

### Valoración GRF

Meloxicam y carprofen mejoraron significativamente los valores GRF. Únicamente el meloxicam ayudó a los perros a retornar a valores GRF comparables con un perro sano.

### Efectos adversos

Los análisis de sangre y heces no revelaron ningún cambio de relevancia clínica, excepto por un caso de hepatitis tóxica idiosincrática para el tratamiento con carprofen

### Conclusión

El meloxicam fue el tratamiento mas apropiado en perros afectados con osteoartritis con respecto a su eficacia y tolerancia.

## Uso de la suspensión oral de Metacam a largo plazo.

(Henderson AJ, Hackett IJ, Ganz H, Justus C. Clinical efficacy and tolerance of Metacam for the long-term treatment of chronic locomotor disorders in the dog. Prakt. Tierarz, Vol 75, No. 3, 1994; 179-189)

La osteoartritis es una enfermedad crónica y progresiva, por tanto se requiere una medicación continua para tratar el dolor y la inmovilidad, y para proveer resultados óptimos para los pacientes. Para esto se requiere una medicación que resulte segura y eficaz en el uso a largo plazo

En este estudio multicéntrico en prueba de campo a largo plazo conducido en Inglaterra y Alemania, 45 perros de razas, edades y pesos variados con desorden locomotor crónico fueron asignados al azar en 2 grupos y tratados por 3 meses con Metacam suspensión oral. Un grupo recibió 0.2 mg/kg diario por 21 días seguido por 0.1 mg/kg diario por tres meses. El otro grupo recibió 0.2 mg/kg diario por 7 días seguido por 0.1 mg/kg diario por 3 meses.

El estado clínico fue valorado antes del inicio del tratamiento y después de 1, 3 y 12 semanas de tratamiento comparando las medias de una escala numérica de valoración siguiendo los siguientes parámetros: cojera, rigidez, incorporación dolorosa y tolerancia al ejercicio usando una escala de puntos a tiempos bien determinados. También se tomaron muestras sanguíneas para hematología y química sanguínea al inicio del tratamiento y a las 3 y 12 semanas.

## Resultados

La eficacia es significativamente mejor al día 90 que a cualquier punto de tiempo intermedio. La tolerancia general de Metacam fue descrita como buena en mas del 90% de los pacientes.

Únicamente efectos secundarios moderados ocurrieron. El más común de estos fueron signos gastrointestinales. El tratamiento no fue discontinuado en cualquiera de estos casos.

## Conclusión

Metacam en suspensión demostró seguridad y mejoramiento continuo del estado de salud en perros con osteoartritis cuando fue administrado a largo plazo por más de 3 meses.

## Manejo preoperatorio del dolor

Esta comprobado que Metacam es una de las mejores opciones para el manejo del dolor post operatorio. A continuación se detalla un estudio en donde se evaluó esta capacidad.

### Estudio 1. (Tatari H, Schmidt H, Healy A, Philipp H, Brunberg L, Efficacy and safety of Meloxicam in controlling perioperative pain in dogs undergoing orthopaedic surgery. Kleintierpraxis (Small Animal Practice), Vol 46, No. 6, 2001, 321-384)

La meta de este estudio clínico ciego con placebo controlado practicado en Alemania fue evaluar la eficacia clínica y seguridad de Metacam para el del dolor perioperatorio en perros sometidos a cirugía ortopédica. 72 perros fueron escogidos y divididos en dos grupos, uno recibió meloxicam a una dosis de 0.2 mg/kg o placebo antes de la inducción con propofol y mantenimiento con anestesia inhalada con isoflurano.

A todos los perros se les practicaron exámenes clínicos a tiempos determinados después de la extubación (T0) y hasta 24 h pos extubación, con valoraciones del dolor usando el sistema VAS (escala análoga visual) y el sistema RMS (escala de reacción a la manipulación). Los niveles de cortisol sérico fueron determinados al T0 y 2, 8 y 24 h. Los parámetros bioquímicos fueron valorados 24 h después de la extubación y 10 días después de la cirugía.

#### Resultados

Los cambios de los valores en VAS revelan una reducción significativa en la escala de dolor provista por Metacam desde 2 h después de la extubación e incluyendo hasta las 24 h. Un resultado similar fue demostrado por el RMS.

Los valores de cortisol disminuyeron rápidamente en grupo tratado con meloxicam comparado con los del grupo control.

Ningún evento adverso y sin cambios bioquímicos relevantes en ALT, urea y creatinina se observaron a las 24 h y 10 días después de la cirugía.

#### Conclusión

La inyección de Metacam administrada antes de la cirugía en el manejo del dolor perioperatorio fue segura y eficaz con efectos durante las 24 h posteriores a la cirugía.

Además Metacam disminuye el impacto del estrés quirúrgico, los niveles séricos de cortisol dan una indicación del nivel de estrés que puede enfrentar un animal, altos niveles pueden ser perjudiciales para un buen estado de salud. Metacam disminuye significativamente los niveles de cortisol comparados al placebo.

## Metacam en gatos

Metacam es el AINES licenciado en Europa y en Estados Unidos para su uso en gatos para el manejo del dolor perioperatorio.

A continuación se presenta un estudio realizado para evaluar la eficacia y la seguridad del metacam en gatos.



Cirugía de hernia en un gato. Jérôme Sommier©Virbac

**Estudio. Control del dolor post-operatorio mediante la utilización del meloxicam en la especie felina. Palma García-Iturralde, Eva Rioja, Fernando Martínez Taboada, Martín Santos, Francisco J. Tendillo. Servicio de Cirugía Experimental Hospital Universitario "Puerta de Hierro". Departamento de Patología Animal II. Universidad Complutense de Madrid. Pequeños Animales. Julio/Agosto 2003 • N.º 45**

Se utilizaron 11 gatas, se incluyeron dentro del estudio los animales que después de un examen clínico fueron clasificados ASA I y resultaron negativos a las pruebas de leucemia e inmunodeficiencia felina.

Todos los animales tuvieron un ayuno de ingesta sólida de 12 horas y 3 horas de ingesta líquida. Una hora antes de la intervención quirúrgica se realizó una evaluación preanestésica y una toma de sangre a cada uno de los animales objeto de estudio para la realización de las pruebas sanguíneas bioquímicas y hematológicas básicas (hematocrito, proteínas totales, urea, creatinina y ALT).

Los animales seleccionados fueron incluidos, de manera aleatoria, en uno de los siguientes grupos:

Grupo Control (n=5)

A los animales incluidos en este grupo control se les administró, por vía subcutánea, un volumen de suero salino fisiológico equivalente al de una dosis de 0,3 mg/Kg de meloxicam media hora antes del inicio de la cirugía.

Grupo Meloxicam (n=6)

A los animales incluidos en este grupo se les administró, por vía subcutánea, una dosis de meloxicam de 0,3 mg/Kg media hora antes del inicio de la cirugía.

Desde el momento de la extubación (T0) y cada 30 minutos hasta completar dos horas, dos evaluadores evaluaron la analgesia y la sedación post-operatoria mediante la escala analógica visual (VAS) y mediante la escala de la Universidad de Melbourne (UMPS).

#### Resultados

Los valores obtenidos en los tiempos T60, T90 y T120 con la escala UMPS presentaban una diferencia estadísticamente significativa con respecto al T30 en el grupo control, no obteniéndose esta diferencia con los resultados de la misma escala en el grupo de meloxicam.

#### Conclusión

Los resultados obtenidos demuestran la eficacia del meloxicam para el control del dolor postoperatorio, dado que se obtenían menores puntuaciones, consideradas estadísticamente significativas, en ambas escalas de dolor (VAS de analgesia y UMPS), en las gatas del grupo meloxicam con respecto a las del grupo control.

Con los resultados obtenidos podemos concluir que el meloxicam administrado en el periodo preoperatorio, a dosis de 0,3 mg/kg por vía SC, es eficaz para el control del dolor post-operatorio inmediato (120 min) en gatas sometidas a ovariectomía.

## Bibliografía

1. Pablos A JL. Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos en las enfermedades articulares. *Medicine* Vol 9, No. 32, 2005, 2117 – 2123.
2. Hall Ramírez V, Murillo N, Rocha M, Rodríguez E. Antiinflamatorios no esteroidales (AINE's). Centro de Información de Medicamentos, San José de Costa Rica, Junio 2001.
3. Botana LM, Landoni F, Martín-Jimenez T. Farmacología y terapéutica veterinaria. McGraw-Hill, España, 2002.
4. Maddison JE Page SW, Church D. Farmacología clínica en pequeños animales. Intermédica, Argentina, 2004.
5. Corona- Cuellar. G. Uso clínico del Metacam en perros y gatos. Manual de capacitación Boehringer Ingelheim. Enero 2007.
6. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol 30, No. 4, July 2000; 783-804
7. Rubin SI, Papich MG. Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in companion animal practice – Part I: the inflammatory response and mechanism of action. *Canine Practice*, Vol 15, No. 1, May/June 1990; 29-33
8. Mathews KA, Pettifer, G, Foster R, McDonnell W. Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *AJVR*, Vol 62, No. 6, June 2001; 882-888
9. Kay-Mugford P, Benn, SJ, LaMarre J, Conlon P. In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *AJVR*, Vol 61, No. 7, July 2000; 802-810
10. Noroian G, Clive D. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors and the kidney. *Drug Safety*, Vol 25, No. 3, 2002; 165-172
11. Mukherjee D. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors and potential risk of cardiovascular events. *Biochemical Pharmacology*, Vol 63, 2002; 817-821
12. Pascoe PJ. Perioperative pain management. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Vol 30, No. 4, July 2000; 917-932
13. Forrester SD, Troy GC. Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Compendium*, Vol 21, No. 10, October 1999
14. MacPhail CM, Lappin, MR, Meyer DJ, Smith SG, Webster CRL, Armstrong PJ. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *JAVMA*, Vol 212, No. 12, June 15, 1998; 1895-1901
15. Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *TIPS*, Vol 18, January 1997; 30-34

16. Boothe, DM. Anti-inflammatory drugs. In: *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Philadelphia: W. B. Saunders, 2001; 281-311
17. Engelhardt G, Homma D, Schnitzler C. Meloxicam: A potent inhibitor of adjuvant arthritis in the Lewis rat. *Inflamm Res*, Vol 44, 1995; 548-555
18. Busch, U. Pharmacokinetics and bioavailability in beagle dogs following single intravenous or subcutaneous injection or oral administration of 0.2 mg/kg Metacam. Data on file
19. Van Bree H, Justus C, Quirke JF. Preliminary observations on the effects of meloxicam in a new model for acute intra-articular inflammation in dogs. *Veterinary Research Communications*, Vol 18, 1994; 217-224
20. Rainsford, KD, Skerry T, Chindemi P, Delaney, K. Effects of the NSAIDs Meloxicam and Indomethacin on Cartilage Proteoglycan Synthesis and Joint Responses to Calcium Pyrophosphate Crystals in Dogs. *Veterinary Research Communications*, Vol 23, 1999; 101-113
21. Rainsford KD, Ying C, Smith FC. Effects of meloxicam, compared with other NSAIDs on cartilage proteoglycan metabolism, synovial prostaglandin E2 and production of interleukins 1, 6 and 8, in human and porcine explants in organ culture. *J Pharm Pharmacol*, No. 49, 1997; 991-998
22. Engelhardt, G, Trumlitz G. Biological activity of the main metabolites of meloxicam. *Drugs Exptl Clin Res*, Vol 16, No. 2, 1990; 53-56
23. Forsyth SF, Guilford WG, Haslett SL, Godfrey J. Endoscopy of the gastrointestinal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *JSAP*, Vol 39, September 1998; 421-424
24. Boström I, Nyman G, Hoppe A, Lord P. Effects of meloxicam on renal function in healthy beagle dogs with low blood pressure during anaesthesia. In thesis: Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Acepromazine on Renal function in Dogs with Anaesthesia-Induced Low Blood Pressure, Swedish University of Agricultural Scienc., Uppsala, 2002
25. Tatari H, Schmidt H, Healy A, Philipp H, Brunberg L. Efficacy and safety of Meloxicam in controlling perioperative pain in dogs undergoing orthopaedic surgery. *Kleintierpraxis (Small Animal Practice)*, Vol 46, No. 6, 2001, 321-384
26. Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyers M. Efficacy, tolerance and ease of administration of a nutraceutical, carprofen and meloxicam in dogs afflicted with osteoarthritis. *Veterinary Record*, 152, 2003; 323-329
27. Doig PA, Purbrick KA, Hare JE, McKeown DB. Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic OA. *Can Vet J*, Vol 41, 2000; 296-300
28. Henderson AJ, Hackett IJ, Ganz H, Justus C. Clinical efficacy and tolerance of Metacam for the long-term treatment of chronic locomotor disorders in the dog. *Prakt. Tierarzt*, Vol 75, No. 3, 1994; 179-189
29. Capner CA, Lascelles BDX, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for dogs. *Veterinary Record*, No. 145, 1999; 95-99
30. Shafford HL, Lascelles BDX, Hellyer PW. Preemptive analgesia: Managing pain before it begins. *Veterinary Medicine*, June 2001; 478-491
31. Clutton E. The perioperative use of NSAIDs in dogs. *Veterinary Times*, October 2000
32. Caulkett N, Read M, Fowler D, Waldner C. The analgesic effects of butorphanol and meloxicam after elective ovariohysterectomy in dogs. *Proceedings, Ann Mtg Am Coll Vet Anes*, 2001
33. Anil SS, Anil L, Deen J. Challenges of pain assessment in domestic animals. *JAVMA*, Vol 220, No. 3, February 1, 2002
34. Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Schnitzler Chr, Utzmann R. General Pharmacology of Meloxicam – Part II: Effects on Blood Pressure, Blood Flow, Heart Rate, ECG, Respiratory Minute Volume and Interactions with Paracetamol, Pirenzepine, Chlorthalidone, Phenprocoumon and Tolbutamide. *Gen Pharmac*, Vol 27, No. 4, 1996; 679-688
35. Palma García-Iturralde, Eva Rioja, Fernando Martínez Taboada, Martín Santos, Francisco J. Tendillo. Control del dolor post-operatorio mediante la utilización del meloxicam en la especie felina. *Pequeños Animales*. Julio/Agosto 2003 • N.º 45

