



ELSEVIER

Disponible online en la página web  
www.sciencedirect.com

\*%\* ScienceDirect



Research in Veterinary Science xxx (2007) xxx-xxx

www.elsevier.com/locate/rvsc

## Comparación de los efectos de firocoxib, carprofeno y vedaprofeno en un modelo de sinovitis inducida con cristales de urato sódico de la artritis en los perros

Herman A.W. Hazewinkel <sup>a,\*</sup>, Walter E. van den Brom <sup>a</sup>, Lars F.H. Theyse <sup>a</sup>,  
Matthias Pollmeier <sup>b</sup>, Peter D. Hanson <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Clinical Sciences of Companion Animals, Faculty of Veterinary Medicine, P. O. Box 80.154, 3508 TD Utrecht, The Netherlands

<sup>b</sup> Merial GmbH, Kathrinenhof Research Center, Rohrdorf, Germany

<sup>c</sup> Merial Limited, 3239 Sateelite Boulevard, Duluth, GA 30096, USA

Aceptado el 13 de febrero de 2007

### Resumen

Se realizó un estudio de laboratorio cruzado de cuatro períodos de tiempo, controlado por placebo y aleatorio, en el que participaron ocho perros, para confirmar cuál es la dosis analgésica eficaz de firocoxib, un inhibidor selectivo de COX-2, en un modelo de sinovitis para la artritis. Firocoxib se comparó con vedaprofeno y carprofeno, y se evaluó el efecto (que se definió como un cambio en la capacidad para apoyar el peso medido utilizando la reacción del suelo máxima) de las concentraciones de la dosis de tratamiento. También se puntuó la cojera de la extremidad afectada utilizando una escala de cinco puntos. Se consideró que la medida más importante de este estudio era la fuerza de reacción vertical del suelo máxima. El grupo de tratamiento con firocoxib estaba significativamente mejor que el grupo al que se administró el placebo a las 3 horas de empezar el tratamiento, y significativamente mejor que el grupo al que se administró el placebo y el grupo tratado con carprofeno 7 horas después del tratamiento. La puntuación de la cojera también fue significativamente mejor en los perros que se trataron con firocoxib que en los perros a los que se les administró el placebo y los que se trataron con carprofeno, tanto a las 3 horas como a las 7 horas de empezar el tratamiento. © 2007 Elsevier Ltd. Reservados todos los derechos.

**Palabras clave:** Modelo de sinovitis para la artritis; dolor; inflamación; inhibidor de la ciclooxigenasa; canino

### 1. Introducción

En los perros, la osteoartritis supone un problema sanitario importante (Fox y Johnston, 1997; Wiseman y cols., 2001). El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) desempeña una función importante en el control del dolor y la inflamación que se asocian a la osteoartritis, permitiendo que los perros lleven una vida más normal y aumente su calidad de vida (Vasseur y cols., 1995; Klee y Ungemach, 1998; Budberg y cols., 1999; Lipscomb y cols., 2002).

Con frecuencia, el dolor, la inflamación y la fiebre están mediados, ya sea directa o indirectamente, por la acción de eicosanoides, incluyendo las prostaglandinas y el

tromboxano. La síntesis de prostaglandinas está catalizada por al menos dos formas de ciclooxigenasa, ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). COX-1 se expresa íntegramente y tiene actividad enzimática en diversos lugares, como el estómago, el intestino, los riñones y las plaquetas. COX-1 es la isoforma responsable, en gran parte, de las funciones fisiológicas de los eicosanoides, entre las que se incluyen la protección de la mucosa gástrica, el flujo de sangre renal y la hemostasia vascular (Vane y Botting, 1996). La expresión de COX-2 está inducida principalmente por mediadores como los factores de crecimiento séricos, las citocinas y los mitógenos. COX-2 es responsable, principalmente, de la síntesis de eicosanoides asociados a la inflamación (Seibert y Masferrer, 1994; Seibert y cols., 1994; Mitchell y cols., 1995). Los AINE clásicos no son selectivos para la ciclooxigenasa y, por lo tanto, tienen un índice terapéutico estrecho, lo que da lugar a irritación gástrica, lesión hepática y renal, y tiempo de hemorragia prolongado, como efectos secundarios principales. Los AINE más modernos, con cierta selectividad para COX-2, tienen un índice terapéutico mejor pero, con frecuencia, siguen inhibiendo COX-1 a concentraciones terapéuticas.

Para ponerse en contacto con el autor: Tel.: +31 30 253 1680; fax: +31 30 251 8126. Dirección de correo electrónico: H.A.W.Hazewinkel@vet.uu.nl (H.A.W. Hazewinkel).

0034-5288/S - véanse los preliminares © 2007 Elsevier Ltd.  
Reservados todos los derechos. doi:10.1016/j.rvsc.2007.02.005

Se ruega cite este artículo de prensa como: Hazewinkel, H.A.W, et al., *Comparison of the effects of firocoxib, carprofen and vedaprofen* Res. Vet. Sei. (2007), doi:10.1016/j.rvsc.2007.02.005

La inhibición de COX-1 y COX-2 a concentraciones terapéuticas puede producir lesión de la mucosa gástrica y duodenal y, con menos frecuencia, lesión renal (Rubin, 1986; Jenkins, 1987; Köre, 1990; Wallace y cols., 1990). Los coxibs son selectivos para COX-2 y no inhiben COX-1 a dosis terapéuticas. Los datos procedentes de estudios sobre los coxibs realizados en seres humanos confirman que los inhibidores selectivos de COX-2 producen menos efectos secundarios gastrointestinales graves que los AINE no selectivos, como naproxeno, ibuprofeno o aspirina (Lanza y cols., 1999; Bombardier y cols., 2000; Hawkey y cols., 2000; Watson y cols., 2000). Firocoxib es un coxib muy selectivo inhibiendo COX-2. En los ensayos realizados *in vitro* con sangre completa canina se ha demostrado que firocoxib es 350-430 veces más selectivo para COX-2 que para COX-1 (McCann y cols., 2002, 2004). Igual de importante es el hecho de que, basándose en las concentraciones plasmática del fármaco en los perros después del tratamiento con dosis terapéuticas y comparándolas con las curvas de la concentración inhibitoria obtenidas en los ensayos *in vitro* realizados con sangre completa canina, las concentraciones plasmáticas terapéuticas del fármaco no inhiben la actividad de COX-1 (McCann y cols., 2004).

La evaluación de las fuerzas de reacción del suelo obtenidas a partir del análisis utilizando una plataforma de fuerza (APF) es un método útil para evaluar la cojera en los perros de forma objetiva (Rumph y cols., 1995; Hazewinkel y cols., 1996; Theijse y cols., 2000; Bockstahler y cols., 2005). La evaluación de la plataforma de fuerza proporciona un método objetivo para cuantificar la evolución de la sinovitis inducida de forma experimental cuando se trata con AINE (Cross y cols., 1997; Hazewinkel y cols., 2003). En este estudio hemos utilizado el APF y la evaluación clínica de la cojera para comparar la eficacia de firocoxib con un placebo, carprofeno vedaprofeno para controlar el dolor y la inflamación en un modelo de sinovitis aguda.

## 2. Equipo y metodología

### 2.1. Animales

En el estudio se utilizaron ocho perros Labrador Retriever adultos, 4 hembras, 1 macho castrado y 3 machos sin castrar. El estudio fue aprobado por los comités responsables de las cuestiones éticas (Utrecht University Ethical Committee for Animal Care and Use and Merial Institutional Animal Care and Use Committee). Los animales se seleccionaron tras una exploración física completa en la que se prestó una atención especial al sistema locomotor de los perros. Los animales se mantuvieron en alojamientos independientes durante todo el estudio y se les alimentó con una dieta comercial equilibrada, para perros. La media de edad de los perros era de 2,8 años, con un rango de 1,1 años a 4,8 años. El peso corporal medio era de 28,1 kg, con un rango de 18,9 kg a 35,0 kg el día -1. A todos los perros se les administraron 150 mg de febantel, 144 mg de pirantel y 50 mg de prazicuantel/10 kg de peso vivo (Drontal<sup>®</sup>Dog<sup>1</sup>) por vía oral, una vez, cuatro días antes del primer tratamiento con AINE, por si tenían infestaciones parasitarias en el aparato gastrointestinal.

<sup>1</sup> DRONTAL es una marca registrada de Bayer Aktiengesellschaft en Estados Unidos y en el resto del mundo.

Tabla 1  
Diseño del estudio

	Día de tratamiento			
	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4
	Día 0	Día 7	Día 14	Día 21
Secuencia I	II <sup>a</sup>	2D	3I	4D
Secuencia II	2D	4I	1D	3I
Secuencia III	3D	1I	4D	2I
Secuencia IV	4I	3D	2I	1D

<sup>a</sup> Donde 1, 2, 3 y 4 son los grupos de tratamiento (cada uno de ellos incluye dos perros) e I y D indican dónde se administró la inyección de cristales de urato (I = articulación de la babilla izquierda; D = articulación de la babilla derecha). El tratamiento se administró doble ciego según I, placebo; II, firocoxib (5,30-6,49 mg/kg de peso vivo); III, vedaprofeno (0,54-0,57 mg/kg de peso vivo); IV, carprofeno (2,0-2,26 mg/kg de peso vivo).

### 2.2. Tratamiento

En el estudio se utilizó un diseño cruzado de cuatro periodos con el código cerrado. Para distribuir a los animales se les clasificó por su peso, separados por sexo, para formar dos bloques. Los cuatro animales de cada bloque se asignaron aleatoriamente a una de las cuatro secuencias de tratamiento, como se muestra en la Tabla 1.

El tratamiento se administró por vía oral: (1) controles tratados con placebo (en forma de comprimido masticable, equivalente a los comprimidos masticables de PREVICOX<sup>MR2</sup>, pero sin el principio activo), (2) firocoxib (PREVICOX, comprimidos masticables de 57 y/o 227 mg) a una dosis de 5,30-6,49 mg/kg de peso vivo, (3) vedaprofeno (QUADRISOL<sup>®3</sup> gel oral para perros, 5 mg/ml, Intervet) a una dosis de 0,54-0,57 mg/kg de peso vivo y (4) carprofeno (RIMADYL<sup>®4</sup> comprimidos para perros, 20 y/o 50 mg, Pfizer) a una dosis de 2,00-2,26 mg/kg de peso vivo (dosis de carprofeno según las instrucciones del prospecto holandés en el momento de realizar el estudio). Puesto que el estudio estaba limitado a 8 horas, a todos los perros se les administró una única dosis para 12 horas, según su secuencia de tratamiento, en los días 0, 7, 14 y 21 del estudio, respectivamente (Tabla 1). Las dosis se calcularon de forma individual basándose en el peso del perro redondeado en kg, incrementándolo para llegar al valor superior siguiente (se midió al empezar la investigación, el día -1) para poder administrar la dosis necesaria.

### 2.3. Modelo experimental

Se provocó la cojera 1 hora antes del tratamiento utilizando un modelo establecido de sinovitis inducida con cristales de urato (CU) (SCU, sinovitis por cristales de urato) (McCarty y cols., 1966; Phelps y cols., 1966; Schumacher y cols., 1974; Millis y cols., 2002; Rumph y cols., 1993). Las inyecciones se pusieron en la articulación de la babilla, alternando entre la babilla derecha y la izquierda

PREVICOX es una marca registrada de Merial Limited en Estados Unidos y en el resto del mundo.

<sup>3</sup> QUADRISOL es una marca registrada de Intervet International B.V en Canadá y en el resto del mundo.

<sup>4</sup> RIMADYL es una marca registrada de Pfizer, Inc. en Estados Unidos y en el resto del mundo.

en períodos sucesivos (Tabla 1). Se preparó una suspensión de la sal sódica del ácido úrico (Sigma Chemical) exponiéndola a ultrasonidos durante 20 minutos mientras se agitaba (Sonicor®<sup>5</sup>). La concentración de CU para la inyección intraarticular fue de 19 mg CU/ml de suero salino (NaCl) al 0,9%. Diez minutos antes de la inyección de CU se sedó a todos los perros administrándoles una inyección intravenosa (i.v.) de 50 µg de medetomidina/kg peso vivo (Domitor®<sup>6</sup>). Después de afeitar y desinfectar el sitio de la punción, se utilizó una aguja de calibre 20 G y 4 cm de longitud para la punción de la articulación de la babilla. La aguja se insertó lateralmente al tendón rotuliano y se aspiró líquido sinovial para confirmar que había penetrado en la articulación. Se inyectó un ml de la suspensión de CU lentamente dentro de la articulación y se retiró la aguja. Después se administraron 400 µg de atipamezol/kg de peso vivo i.v. (Antisedan®<sup>7</sup>) para antagonizar el efecto sedante de medetomidina. La cojera inducida en el modelo de artritis por CU alcanza la máxima intensidad en las 3-4 primeras horas, los valores basales se recuperan 4-8 horas después de la inducción, y el efecto desaparece por completo a las 24 horas (Hazewinkel y cols., 2003; Rumph y cols., 1993).

#### 2.4. Medidas de la plataforma de fuerza y exploración clínica

Durante 9 días antes de la primera inyección y tratamiento, se entrenó a los perros para que caminaran y trotaran con la correa puesta y para que se acostumbraran a la estructura y a los elementos de la plataforma de fuerza. Las mediciones que se realizaron en la plataforma de fuerza se asociaron al desafío con CU y al tratamiento con una dosis única los días 0, 7, 14 y 21. El día anterior a la inyección y el tratamiento (días -1, 6, 13 y 20) se evaluaron la plataforma de fuerza de referencia y el estado clínico. Esta evaluación se repitió el día de la inyección intraarticular y el tratamiento oral, 4 y 8 horas después de la inyección de CU (o lo que es lo mismo, 3 y 7 horas después del tratamiento oral). Todos los perros caminaron sobre una plataforma de fuerza montada en el suelo, de 0,6 x 0,9 m de tamaño, incluido dentro de una trayectoria de 13 m de longitud. Se utilizaron una plataforma de fuerza Kistler Z4852C, cables Kistler del tipo 1681, amplificadores de carga Kistler 5007 y un amplificador de suma Kistler del tipo 5217. Las señales se recogieron utilizando un conversor analógico-digital a una frecuencia de 100 Hz. Se midieron las fuerzas verticales, de propulsión y de frenado. Se registraron seis medidas de las fuerzas en cada punto temporal, siempre que el animal apoyaba peso en la extremidad en la que se había puesto la inyección de CU. Los valores registrados se ajustaron al peso del animal. Las fuerzas de referencia se expresaron en Newton (N)/kg; tras las inyecciones de CU, los resultados se expresaron como un porcentaje de los valores de referencia.

La cojera se evaluó inmediatamente después de medir las fuerzas de reacción del suelo. Siempre que se realizó la evaluación se valoró la cojera mientras el animal caminaba y trotaba, y se asignó una puntuación global utilizando una escala de cinco puntos (Tabla 2). La misma persona evaluó a todos los perros todas las veces. Se asignó una puntuación subjetiva en cada punto temporal.

SONICOR es una marca registrada de Sonicor Instrument Corporation. en Estados Unidos.

<sup>6</sup> DOMITOR es una marca registrada de Orion Corporation en Estados Unidos y en el resto del mundo.

Tabla 2 Puntuación de la cojera

- 0 = sin cojera
- 1 = cojera leve, normal al caminar y cojera leve durante el trote
- 2 = cojera moderada, cojera evidente al caminar y pronunciada durante el trote
- 3 = cojera intensa, parte del peso se apoya en los dedos al caminar, pero no se apoya el peso durante el trote
- 4 = cojera en la que no se apoya el peso

En el tiempo que duró el estudio, un veterinario realizó una exploración clínica de todos los perros al menos una vez al día para evaluar su estado general de salud y la existencia de signos clínicos debido a los efectos secundarios del fármaco.

#### 2.5. Análisis estadístico

Los valores de la plataforma de fuerza que se registraron como "sin datos" se analizaron como valores cero, ya que el motivo por el que no pudieron registrarse los datos era que no se apoyaba el peso de la extremidad. La variable principal fue la fuerza vertical máxima de la extremidad en la que se había puesto la inyección, expresada en N/kg y convertida en un porcentaje del valor de referencia. Se calculó la media de las seis primeras mediciones (o menos, si no estaban disponibles) de la fuerza vertical máxima válida en el miembro en el que se había puesto la inyección, de todos los perros y en todos los puntos temporales, y los valores de cada período determinado se convirtieron en un porcentaje del valor de referencia dividiendo la fuerza vertical máxima media de cada perro entre la media de referencia de cada período. Se calculó la media de estos valores  $\pm$ DE para los ocho perros para cada tratamiento y cada período. Se realizó el análisis de la varianza para un diseño cruzado en los puntos de tiempo 3 y 7 horas después del tratamiento, utilizando el método MIXED del programa de SAS<sup>8</sup>, versión 8.1. El modelo incluyó la secuencia de tratamiento dentro del cuadrado latino, el período y el tratamiento como efectos fijos, y la respuesta, la interacción entre la respuesta y la secuencia y la transferencia como efectos aleatorios. No se detectó un efecto de transferencia estadísticamente significativo a las 3 o las 7 horas, por lo que se eliminaron del modelo los términos de la transferencia y se utilizó el modelo reducido de MIXED. Se utilizaron las diferencias pareadas para comparar firocoxib con cada uno de los otros grupos de tratamiento. Además, se procesaron las medias de los cuadrados mínimos para cada grupo de tratamiento. Todos los cálculos estadísticos se realizaron dos veces y con un nivel de apreciación del 5%. La variable secundaria, el cambio de la puntuación de la cojera a partir del valor de referencia, se analizó utilizando el mismo método que se ha indicado arriba.

### 3. Resultados

Antes de comenzar cada período, los parámetros evaluados eran iguales en todos los animales. La media de la fuerza vertical de reacción del suelo de referencia de la extremidad posterior en la que se iba a poner la inyección de CU era de 4,11 N/kg el día -1 y varió de 3,96 a 4,24 N/kg

<sup>7</sup> ANTISEDAN es una marca registrada de Orion Corporation en Estados Unidos y en el resto del mundo.

SAS es una marca registrada de SAS Institute, Inc. en Estados Unidos y en el resto del mundo.



los días 6, 13 y 20. En las evaluaciones de referencia, ningún animal tenía cojera (es decir, puntuación de la cojera = 0) (Tabla 3).

La fuerza vertical máxima a las 3 horas, expresada como un porcentaje de los valores de referencia, fue del 72,0%, el 79,0% y el 52,7% para firocoxib, vedaprofeno y carprofeno, respectivamente. A las 3 horas, firocoxib y vedaprofeno, pero no carprofeno, eran muy diferentes del placebo (fuerza vertical máxima del 40,6%). A las 7 horas, firocoxib, con una fuerza vertical máxima del 99,3% del valor de referencia, era muy diferente de carprofeno (fuerza vertical máxima del 84,6%) y el placebo (fuerza vertical máxima del 69,6%), pero no era estadísticamente diferente de vedaprofeno (fuerza vertical máxima del 90,9%) (Fig. 1). Tanto a las 3 como a las 7 horas, la

Tabla 3 Puntuación media de la cojera en los perros tratados con un placebo, firocoxib, vedaprofeno o carprofeno después de inducir sinovitis con una inyección de CU.

Tratamiento	Valores de referencia	Después del tratamiento	
		3h	7h
Placebo	0,0	2,5	2,0
Firocoxib	0,0	1,0	0,0
Vedaprofeno	0,0	1,5	0,0
Carprofeno	0,0	2,0	1,0

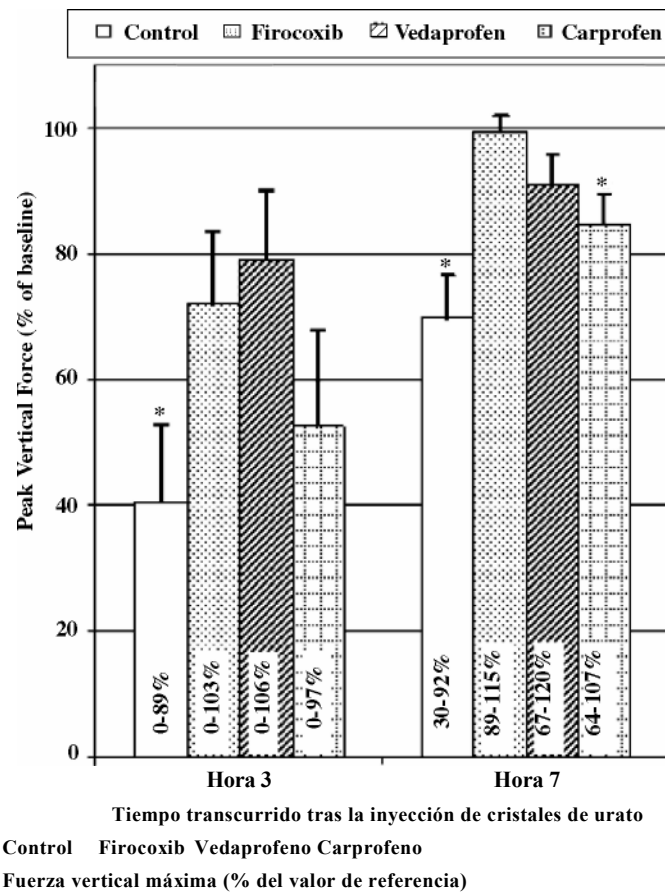


Fig. 1. Media de la fuerza vertical máxima (+media del error estándar) durante la marcha de los perros tratados con un placebo, firocoxib, vedaprofeno o carprofeno después de la inducción de sinovitis mediante una inyección de cristales de urato. Los asteriscos indican una diferencia significativa con firocoxib ( $p < 0,05$ ). Las fuerzas verticales individuales mínima y máxima (como porcentaje del valor de referencia) se indican en la parte inferior de las columnas respectivas.

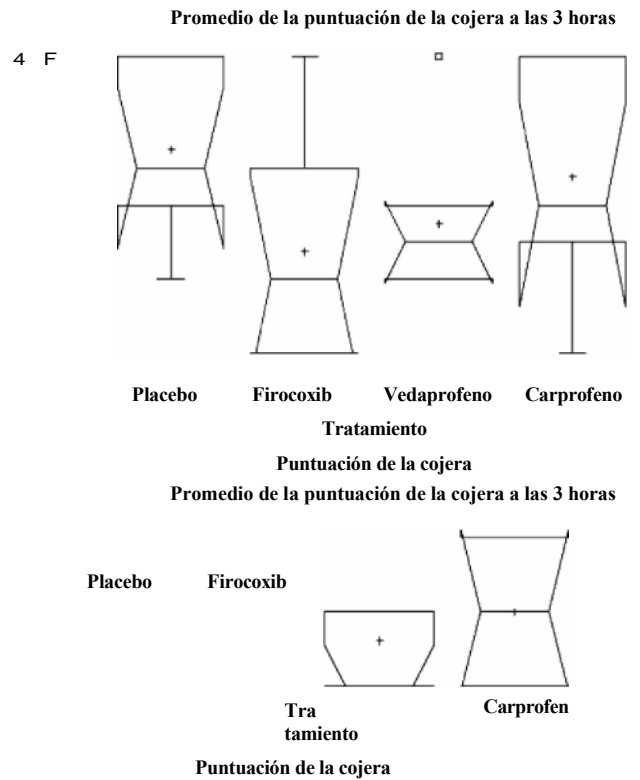
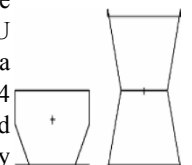


Fig. 2. Puntuación media de la cojera durante la marcha y el trote, a las 3 y 7 horas, en los perros tratados con un placebo, firocoxib, vedaprofeno o carprofeno después de la inducción de sinovitis con una inyección de cristales de urato. En el gráfico de caja, el cuadro central representa los valores del cuartil inferior al superior (percentil 25-75). La línea central representa el promedio. La cruz representa la media aritmética. La línea vertical (“bigote”) se extiende desde el valor mínimo al valor máximo, excluyendo los valores *extremos* y *muy alejados*, que se han representado como puntos separados. Un *valor extremo* se define como el valor que es más pequeño que el cuartil inferior menos 1,5 veces el recorrido intercuartilico, o más grande que el cuartil superior mas 1,5 veces el recorrido intercuartilico (*barreras interiores*). Estos valores se indican con un trazo cuadrado.

puntuación media de la cojera en el grupo del tratamiento con firocoxib era la más baja (es decir, la mejor) (1,5 y 0,0, respectivamente), seguido por vedaprofeno, carprofeno y el placebo (Fig. 2). La evaluación clínica, subjetiva, doble ciega, de la cojera reveló que los perros tratados con firocoxib tenían significativamente menos cojera si se comparaban con los perros tratados con carprofeno o el placebo, en ambos momentos. En la Tabla 3 se ofrecen las puntuaciones medias de la cojera para cada grupo de tratamiento, y en la Fig. 2 se representan los gráficos de caja. No se observaron problemas de salud relacionados con el tratamiento.

4. Discusión y conclusiones

Fue posible provocar una cojera consistente en los perros durante un período de tiempo limitado para evaluar ciertos parámetros objetivos y subjetivos. En este estudio, la inyección intraarticular de CU produjo dolor e inflamación, que alcanzaron la máxima respuesta clínica aproximadamente 4 horas después de la inyección, y cuya intensidad disminuyó a las 8 horas. La intensidad y duración de la cojera coincidían con



los datos de este modelo que se habían publicado anteriormente (McCarty y cols., 1966; Phelps y cols., 1966; Rumph y cols., 1993; Cross y cols., 1997; Hazewinkel y cols., 2003). La respuesta de los perros de control fue la típica de los modelos CU. Millis y cols. (Millis y cols., 2002) han modificado recientemente el modelo CU utilizando una suspensión de CU de 10 mg, lo que disminuye la intensidad y la duración de la cojera. En este estudio, el uso de la suspensión de CU estándar de 19 mg permitió apreciar con claridad el efecto del tratamiento entre los grupos. Es necesario destacar que se ha demostrado que la artritis inducida con CU es un modelo ético muy aceptable, ya que se recupera completamente la funcionalidad de la articulación, al contrario que en otros modelos, como la transección del ligamento cruzado anterior (Pond y Nuki, 1973) o la inyección del adyuvante completo de Freund (Botrel y cols., 1994; Haak y cols., 1996), en los que se produce invalidez progresiva y dolor.

Los autores opinan que la administración de Drontal no da lugar a posibles interacciones farmacológicas con los distintos AINE. El tiempo que transcurre entre su administración y el primer tratamiento con AINE, así como los prospectos de los productos utilizados excluyen las interacciones farmacológicas. La dosis de carprofeno cada 12 horas es la que aparece en el prospecto editado en Holanda, el país donde se realizó el estudio. Puesto que el estudio evaluó los efectos del fármaco hasta que transcurrieron 7 horas después del tratamiento, se ajustó la dosis de todos los fármacos.

La administración de firocoxib en los perros redujo significativamente la cojera y aumentó la capacidad para apoyar el peso de la extremidad posterior en la que se inyectaron los CU, si se compara con los controles; tanto 3 horas como 7 horas después del tratamiento. Los resultados de este estudio coinciden con los ensayos de campo en los que participaron perros con OA. En estos ensayos se descubrió que firocoxib era seguro y significativamente más eficaz que otros AINE estudiados (Pollmeier y cols., 2006; Hanson y cols., 2006).

El modelo farmacodinámico de un inhibidor selectivo de COX-2, nimesulida, indica que puede ser necesario que se conserve parte de la actividad COX-1 para conseguir una eficacia clínicamente importante (Tou-tain y cols., 2001). En el estudio actual, se demostró que firocoxib, un inhibidor de COX-2 muy selectivo sin actividad inhibidora sobre COX-1 a dosis terapéuticas, era tan eficaz o más que los AINE tradicionales que inhiben tanto COX-1 como COX-2 a concentraciones terapéuticas (McCann y cols., 2002). Estos resultados indican que la inhibición de COX-2 es un factor importante para la eficacia, y que la inhibición de COX-1 no es un requisito de todos los compuestos para conseguir un gran efecto. En los perros no se observaron ni se describieron los efectos cardiovasculares que se han descrito en los seres humanos tratados con inhibidores de COX-2 durante largos períodos de tiempo (p. ej., aumento de la presión arterial, aceleración de la arterogénesis, predisposición a una respuesta trombótica exagerada frente a la rotura de placas arteroescleróticas; Fitzgerald, 2004). Las autoridades reguladoras consideran que los productos veterinarios inhibidores de COX-2 son seguros y eficaces si se usan respetando las indicaciones de su prospecto.<sup>9</sup>

<sup>9</sup> FDA Veterinarian (Nov/Dec 2004 Vol. XIX no. 6, p. 3) and EMEA/CVMP/108858/2005-FINAL (<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/press/pus/10885805en.pdf>).

La administración del inhibidor de COX-2 muy selectivo firocoxib disminuye el dolor agudo producido por la sinovitis y mejora significativamente la capacidad para apoyar el peso a dosis  $\geq 5,0$  mg/kg. Estos efectos fueron mejores que los observados tras la administración de carprofeno y similares a los de vedaprofeno.

### Agradecimientos

Los autores quieren dar las gracias al Sr. A. van Wees y al Sr. H. de Groot por su participación en el análisis de la plataforma de fuerza, así como al Dr. C. Fleishman por la ayuda prestada en la realización del análisis estadístico de los datos.

### Bibliografía

- Bockstahler, B.A., Skalicky, M., Peham, C., Müller, M., Lorinson, D., 2005. Reliability of ground reaction forces measured on a treadmill System in healthy dogs. *Vet. J.* [Epub ahead of print].
- Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., Shapiro, D., Burgos-Vargas, R., Davis, B., Day, R., Ferraz, M.B., Hawkey, C.J., Hochberg, M.C., Kvien, T.K., Schnitzer, T.J., 2000. VIGOR study group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 343 (21), 1520-1528.
- Botrel, M.A., Haak, T., Legrand, C., Concordet, D., Chevalier, R., Toutain, P.L., 1994. Quantitative evaluation of an experimental inflammation induced with Freund's complete adjuvant in dogs. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 32 (2), 63-71.
- Budberg, S.C., Johnston, S.A., Schwarz, P.D., Decamp, C.E., Claxton, R., 1999. Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 214 (2), 206-210.
- Cross, A.R., Budberg, S.C., Keefe, T.J., 1997. Kinetic gait analysis assessment of meloxicam efficacy in a sodium urate-induced synovitis model in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 58 (6), 626-631.
- Fitzgerald, G.A., 2004. Coxibs and cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 351 (17), 1709-1711.
- Fox, S.M., Johnston, S.A., 1997. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 210 (10), 1493-1498.
- Haak, T., Delverdier, M., Amardeilh, M.F., Oswald, L.P., Toutain, P.L., 1996. Pathologie study of an experimental canine arthritis induced with complete Freund's adjuvant. *Clin. Exp. Rheumatol.* 14 (6), 633-641.
- Hanson, P.D., Brooks, K.C., Case, J., Conzemius, M., Gordon, W., Schuessler, J., Shelley, B., Sifferman, R., Drag, M., Alva, R., Bell, L., Romano, D., Fleischman, C., 2006. Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Vet. Therap.* 7 (2), 127-140.
- Hawkey, C., Laine, L., Simon, T., Beaulieu, A., Maldonado-Cocco, J., Acevedo, E., Shahane, A., Quan, H., Bolognese, J., Mortensen, E., 2000. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The rofecoxib osteoarthritis endoscopy multinational study group. Arthritis Rheum.* 43 (2), 370-377.
- Hazewinkel, H.A.W., Van den Brom, W.E., Theyse, L.F.H., Maarschalckerweerd, R.J., 1996. Force plate analysis of locomotion in dogs. In: *Proceedings of Fifth Annual Scientific Meeting, European College of Veterinary Surgeons, Utrecht, The Netherlands, 28-30 June 1996:* 129-130.
- Hazewinkel, H.A.W., Van den Brom, W.E., Theyse, L.F.H., Pollmeier, M., Hanson, P.D., 2003. Reduced dosage of ketoprofen for the short-term and long-term treatment of joint pain in dogs. *Vet. Rec.* 152 (1), 11-14.

- Jenkins, W.L., 1987. Pharmacological aspects of analgesic drugs in animals: an overview. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 191 (10), 1231-1240.
- Klee, S., Ungemach, F.R., 1998. Pharmakotherapie degenerativer Gelenkerkrankungen beim Hund. *Tierärztliche Praxis* 26, 1-6.
- Köre, A.M., 1990. Toxicology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet. Clin. North. Am. Small Anim. Pract.* 20 (2), 419-430.
- Lanza, F.L., Rack, M.F., Simon, T.J., Quan, H., Bolognese, J.A., Hoover, M.E., Wilson, F.R., Harper, S.E., 1999. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 13 (6), 761-767.
- Lipscomb, V.J., Aliabadi, F.S., Lees, P., Pead, M.J., Muir, P., 2002. Clinical efficacy and pharmacokinetics of carprofen in the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 150 (22), 684-689.
- McCann, M.E., Andersen, D.R., Rickes, E.L., Brideau, C., Black, W.C., Zhang, D.H., Hickey, G.J., 2002. In vitro activity and in vivo efficacy of a novel cox-2 inhibitor in dogs and cats (abstract). *J. Vet. In. Med.* 16, 356.
- McCann, M.E., Andersen, D.R., Zhang, D.H., Brideau, C., Black, W.C., Hanson, P.D., Hickey, G.J., 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 (4), 503-512.
- McCarty, D.J., Phelps, P., Pyenson, J., 1966. Crystal-induced inflammation in canine joints. I. An experimental model with quantification of the host response. *J. Exp. Med.* 124 (1), 99-114.
- Millis, D.L., Weigel, J.P., Moyers, T., Buonomo, F.C., 2002. Effect of deracoxib, a new cox-2 inhibitor, on the prevention of lameness induced by chemical synovitis in dogs. *Vet. Ther.* 3 (4), 453-464.
- Mitchell, J.A., Larkin, S., Williams, T.J., 1995. Cyclooxygenase-2: regulation and relevance in inflammation. *Biochem. Pharmacol.* 50 (10), 1535-1542.
- Phelps, P., Prockop, D.J., McCarty, D.J., 1966. Crystal induced inflammation in canine joints. III. Evidence against bradykinin as a mediator of inflammation. *J. Lab. Clin. Med.* 68 (3), 433-444.
- Pollmeier, M., Toulemonde, C., Fleishman, C., Hanson, P.D., 2006. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet. Rec.* 159 (17), 547-551.
- Pond, M.J., Nuki, G., 1973. Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. *Ann. Rheum. Dis.* 32 (4), 387-388.
- Rubin, S.L., 1986. Nonsteroidal antiinflammatory drugs; prostaglandins, and the kidney. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 188, 1065-1068.
- Rumph, P.F., Kincaid, S.A., Baird, D.K., Kammermann, J.R., Visco, D.M., Goetze, L.F., 1993. Vertical ground force distribution during experimentally induced acute synovitis in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54 (3), 365-369.
- Rumph, P.F., Kincaid, S.A., Visco, D.M., Baird, D.K., Kammermann, J.R., West, M.S., 1995. Redistribution of vertical ground force in dogs with experimentally induced chronic hindlimb lameness. *Vet. Surg.* 24 (5), 384-389.
- Schumacher, H.R., Phelps, P., Agudelo, C.A., 1974. Urate crystal induced inflammation in dog joints: sequence of synovial changes. *J. Rheumatol.* 1 (1), 102-113.
- Seibert, K., Masferrer, J.L., 1994. Role of inducible cyclooxygenase (cox-2) in inflammation. *Receptor* 4, 17-23.
- Seibert, K., Zhang, Y., Leahy, K., Hauser, S., Masferrer, J.L., Perkins, W., Lee, L., Isakson, P., 1994. Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proc. National Aca. Sei.* 91 (25), 12013-12017.
- Theijse, L.F.H., Hazewinkel, H.A.W., Van den Brom, W.E., 2000. Force plate analyses before and after surgical treatment of unilateral fragmented coronoid process. *Vet. Comp. Orthop. Traumatol.* 13, 135-140.
- Toutain, P.L., Cester, C.C., Haak, T., Laroute, V.J., 2001. A pharmacokinetic/pharmacodynamic approach vs. a dose titration for the determination of a dosage regimen: the case of nimesulide, a COX-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drug in the dog. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 24 (1), 43-55.
- Vane, J.R., Botting, R.M., 1996. The history of anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. In: Bazan, N.G., Botting, J., Vane, J.R. (Eds.), *Proceedings of the New Targets in Inflammation. Inhibitors of Cox-2 or Adhesion Molecules.* 15-16 April 1996, NO, USA, 1-12.
- Vasseur, B.P., Johnson, A.L., Budsberg, S.C., Lincoln, J.D., Toombs, J.P., Whitehair, J.G., Lentz, E.L., 1995. Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 206 (6), 807-811.
- Wallace, M.S., Zawie, D.A., Garvey, M.S., 1990. Gastric ulceration in the dog secondary to the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.* 26, 467-472.
- Watson, D.J., Harper, S.E., Zhao, P.L., Quan, H., Bolognese, J.A., Simon, T.J., 2000. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch. Intern. Med.* 160, 2998-3003.
- Wiseman, M.L., Nolan, A.M., Reid, J., Scott, E.M., 2001. Preliminary study on owner-reported behaviour changes associated with chronic pain in dogs. *Vet. Rec.* 149 (14), 423-424.