

Eficacia de firocoxib en la prevención de la sinovitis, el dolor y la inflamación inducidos por uratos en perros*

Marlene Drag, DVM, MS, DACLAM
Bruce N. Kunkle, DVM, MS, PhD
Dauida Romano, MPH Peter D.
Hanson, DVM, PhD, DACVS

Merial Limited
3239 Satellite Boulevard
Duluth, GA 30096

IMPORTANCIA CLÍNICA

En este estudio con control positivo se evaluó la eficacia de firocoxib frente a carprofeno, deracoxib y meloxicam en la prevención del dolor y la inflamación en un modelo de cojera producida por sinovitis inducida con cristales de urato. Para evaluar la eficacia se utilizó un sistema de puntuación de la cojera así como el análisis de la marcha en una plataforma de fuerza. Tras la inyección de cristales de urato, los resultados de la puntuación de la cojera y las fuerzas de reacción del suelo medidas en una plataforma de fuerza no fueron muy diferentes entre los grupos. Con respecto a la puntuación de referencia (sin cojera) de cada grupo, el grupo de firocoxib fue el único en el que no se produjo cojera significativa, según la puntuación de la cojera, durante el efecto máximo del modelo.

• INTRODUCCIÓN

Los AINE son los analgésicos que más se utilizan para tratar la osteoartritis (OA) en los seres humanos y en los animales.^{1,2} El uso de los AINE en medicina veterinaria ha aumentado durante la última década debido a que se han desarrollado productos con mejores perfiles de seguridad que la aspirina, el AINE que más se utilizaba en los perros antes de mediados de los años 90. La administración de aspirina produce efectos secundarios sobre el aparato gastrointestinal que suelen limitar la duración del tratamiento, por lo que no resulta eficaz para los perros con osteoartritis. Se ha investigado mucho para mejorar la seguridad y la eficacia de los AINE, y estas investigaciones se han centrado en la actividad ciclooxigenasa (COX) de los AINE con posibilidades terapéuticas.

Se cree que COX-1 es la isoforma responsable de de las funciones de las prostaglandinas fisiológicas basales,

*Esta investigación fue financiada por Merial Limited, Duluth, Georgia.

y que COX-2 es responsable de las prostaglandinas inflamatorias.³ Este concepto puede ser demasiado simplista, pero ha dado lugar a una intensa búsqueda de sustancias que supriman COX-2 sin afectar a COX-1. Cuando los nuevos productos estuvieron disponibles, se realizaron estudios para comparar los distintos AINE y su capacidad para inhibir COX in vitro. Esta capacidad suele expresarse como la proporción de la concentración (COX-1:COX-2) que da lugar a la inhibición del 50% o el 80% de la actividad de COX (IC₅₀ e IC₈₀, respectivamente).^{4,7} Estos estudios han proporcionado mucha información necesaria sobre las técnicas para la evaluación preliminar de nuevos AINE, pero los resultados no deben sobreinterpretarse, especialmente cuando se extrapolan a situaciones clínicas. Las diferencias de las proporciones de COX-I disponible in vitro no se relacionan necesariamente con las diferencias de

TABLA 1. Posología del tratamiento

Grupo	Producto	Estudio	
		(mg/kg/día)	Rango de dosis ¹¹ (mg/kg/día)
1	Firocoxib	5	5,30-8,66
2	Carprofeno	4,4	4,43-5,00
3	Deracoxib	1-2	1,17-1,91
4	Meloxicam	0.2	0,20

¹¹La posología se basó en el peso corporal y se redondeo hasta el incremento de medio comprimido más cercano para asegurar que se administraba al menos la dosis indicada de carprofeno, deracoxib y firocoxib. Para meloxicam, se administró la dosis de la suspensión líquida para el peso corporal exacto.

la producción de prostaglandinas in vivo,⁸ pero se ha demostrado que la incapacidad de los AINE no selectivos para no afectar a COX-1 es un factor principal que produce parte de los efectos adversos que se asocian a su uso.⁹ Evidentemente, los criterios de selección decisivos de los AINE, como los de cualquier fármaco, son la seguridad y la eficacia para el paciente.

Firocoxib es un inhibidor de COX-2 muy selectivo, que se desarrolló específicamente para uso veterinario. Se demostró que era eficaz y seguro

Los veterinarios pueden elegir entre muchos AINE de diversas clases para controlar el dolor asociado a la OA de forma segura y eficaz.¹ En este estudio se evaluó la eficacia relativa de un nuevo AINE veterinario, firocoxib (Previcox, Merial [ML-1.785.713]). De los fármacos que se compararon en este estudio, firocoxib y deracoxib (Deramaxx, Novartis) pertenecen a la clase coxib de los AINE no narcóticos, carprofeno (Rimadyl, Pfizer Animal Health) pertenece a la clase del ácido propiónico y meloxicam (Metacam, Boehringer Ingel-heim Vetmedica) pertenece a la clase de los oxicam. Estos fármacos están indicados para aliviar y controlar tanto el dolor como la inflamación asociados a la OA en los perros. Los AINE que se seleccionaron para compararlos con firocoxib se eligieron porque tenían mucha aceptación entre los veterinarios.

En este estudio se evaluó la eficacia de estos AINE para prevenir la cojera asociada al modelo de cojera por CU. Este método para inducir una sinovitis aguda en los perros y los seres humanos se documentó por primera vez en 1962.¹¹ En ese estudio, los autores se inyectaron a sí mismos 20 mg de CU en la rodilla y observaron la evolución de la inflamación y el dolor. La inyección de CU produjo

Firocoxib es un inhibidor de COX-2 muy selectivo desarrollado específicamente para uso veterinario.

para apoyar su indicación autorizada para controlar el dolor y la inflamación asociados a la OA en los perros (NADA 141-230). En un estudio preclínico se descubrió que firocoxib tiene una selectividad 380 veces superior para COX-2 que para COX-1 (más exactamente, se calculó que la proporción IC₅₀ de COX-1:COX-2 era de 384) y, utilizando el modelo de cojera inducida con cristales de urato (CU), se demostró que firocoxib es más eficaz que carprofeno cuando se administra de forma preventiva o como tratamiento para la cojera inducida.¹⁰

una respuesta inflamatoria intensa, que incluía migración de neutrófilos y liberación de mediadores inflamatorios como prostaglandinas, leucotrienos y otros. El modelo se ha mejorado a lo largo de los años y se ha utilizado mucho para evaluar la eficacia de los AINE.^{10,18} Aunque la respuesta inflamatoria es un proceso agudo, muchos de sus componentes son parecidos a los de los procesos crónicos. En los perros, la cojera es evidente dos horas después de la inyección de CU, alcanza su máxima intensidad aproximadamente a las 4 horas, y después desaparece

espontáneamente de forma gradual. La mayoría de los perros recupera su capacidad para apoyar el peso transcurridas entre 24-36 horas de la inyección. La naturaleza intensa y temporal de la agresión inflamatoria que provoca la inyección intraarticular de CU la convierte en un modelo adecuado para evaluar la eficacia de los AINE,

El objetivo de este estudio era comparar la eficacia de cuatro AINE de uso muy común (carprofeno, deracoxib, firocoxib y meloxicam) en el modelo de cojera inducida con CU. La comparación del grupo firocoxib con tres grupos de control positivo AINE proporcionó un método humanitario para evaluar la eficacia de firocoxib sin necesidad de un grupo de control negativo sin tratamiento.

EQUIPO Y METODOLOGÍA Animales que participaron en el estudio y asignación del tratamiento

En este estudio con control positivo, de código cerrado, que abarcó cuatro períodos, en el que se utilizó un diseño en bloque aleatorio basado en el peso corporal antes del tratamiento se utilizaron ocho perros mestizos sanos (cuatro machos y cuatro hembras), de aproximadamente 70 meses de edad y un peso de entre 15 y 28 kg. Todos los animales se atendieron de forma parecida, teniendo en cuenta su bienestar, y se les trató con el consentimiento del *Merial Institutional Animal Care and Use Committee*. Carprofeno, deracoxib, firocoxib y meloxicam se administraron por vía oral a las dosis definidas aprobadas para controlar el dolor y la inflamación asociados a la OA (Tabla I).^{19,22} La posología de las sustancias que están disponibles en forma de comprimidos (es decir, carprofeno, deracoxib y firocoxib) se redondeó hasta el incremento de medio comprimido más próximo que proporciona al menos la dosis indicada. Para deracoxib, la posología para la OA es diferente de la que se prescribe en caso de dolor quirúrgico agudo; se administró la dosis para la OA porque los otros fármacos se administraron basándose en su posología para la OA y el modelo de cojera producida por sinovitis inducida con CU

TABLA 2. Planificación del tratamiento"

		Período 1 (Día 0)	Período 2 (Día 7)	Período 3 (Día 14)	Período 4 (Día 21)
Secuencia 1	1	1I	2D	3I	4D
Secuencia 2	2	2I	3D	4I	1D
Secuencia 3	3	3I	4D	1I	2D
Secuencia 4	4	4I	1D	2I	3D

^ALos perros se asignaron a las repeticiones distribuyéndose según su peso corporal, y dentro de las repeticiones se distribuyeron aleatoriamente entre las secuencias. 1-4 = grupo de tratamiento; I = babilla izquierda; R = babilla derecha.

es representativo del extremo más intenso del dolor y del espectro inflamatorio que pueden producirse en la OA.

Para la distribución, los cuatro perros que pesaban más se asignaron a la repetición 1, y los demás perros se asignaron a la repetición 2. Dentro de cada repetición, los perros se distribuyeron aleatoriamente en una de las cuatro secuencias del tratamiento. Al final del estudio, se habían evaluado todos los tratamientos en cada uno de los ocho perros. Las inyecciones de CU se alternaron entre la babilla derecha e izquierda en cada período de tratamiento. Los períodos de tratamiento se alternaron con períodos de 7 días sin tratamiento. En la Tabla 2 se resume la planificación del tratamiento.

Modelo y evaluación de la cojera

El modelo de cojera inducida basado en la inyección intraarticular de CU monosódico se ha descrito en otro apartado.^{10,17,18} En resumen, la suspensión de CU se preparó de nuevo para cada perro añadiendo 1,5 ml de NaCl al 0,9% a 28,5 mg de CU monosódico (Sigma Chemical) y se expuso a ultrasonidos durante 20 minutos. Se utilizó propofol por vía intravenosa para anestesiarse a los perros antes de la inyección intraarticular de CU. La piel que cubre la articulación de la babilla se afeitó y se preparó para que la intervención fuera aséptica. Se insertó una aguja de calibre 20 y 4 cm de longitud en la articulación. Una vez que se comprobó la presencia de líquido sinovial, se inyectó 1 ml de la suspensión que contenía 19 mg de CU monosódico en la articulación, que se extendió

TABLA 3. Planificación del procedimiento

<i>Procedimiento</i>	<i>Hora</i>	<i>Día</i>
Puntuación de la cojera de referencia	En las 24 horas previas a la inyección de CU	-1, 6, 13, 20
Análisis de la marcha en una plataforma de fuerza	En las 24 horas previas a la inyección de CU	-1, 6, 13, 20
Determinación del peso corporal	En las 24 horas previas a la inyección de CU	-1, 6, 13, 20
Administración del tratamiento con AINE	Hora 0	1, 7, 14, 21
Inyección de CU para provocar sinovitis	Hora 10	1, 7, 14, 21
Puntuación de la cojera 4 horas después de administrar CU	Hora 14	1,7, 14,21
Análisis de la marcha en una plataforma de fuerza 4 horas después de administrar CU	Hora 14	1,7, 14,21
Puntuación de la cojera 8 horas después de administrar CU	Hora 18	1, 7, 14, 21
Análisis de la marcha en una plataforma de fuerza 4 horas después de administrar CU	Hora 18	1, 7, 14, 21

CU = cristales de urato.

y flexionó varias veces para distribuir la suspensión.

La puntuación de la cojera de referencia y el análisis de la fuerza de reacción del suelo (FRS) utilizando una plataforma de fuerza durante la marcha se realizaron el día antes del tratamiento, en las 24 horas previas a la inducción de la cojera. El tratamiento con AINE se administró en la hora 0, el principio de cada periodo de tratamiento. Se provocó la cojera mediante la inyección de CU en la babilla 10 horas después de administrar los AINE para evaluar la eficacia del tratamiento desde la mitad al final del periodo de dosificación. La cojera se puntuó de la siguiente forma:

0 = Sin cojera

1 = Cojera leve, incluyendo que los dedos tocan el suelo (es decir, se apoya el peso) en todos los pasos

2 = Cojera moderada, incluyendo que los dedos tocan el suelo en todos los pasos

3 = Cojera intensa, incluyendo que los dedos tocan el suelo en el 50% o más de los pasos

4 = Cojera sin apoyar el peso, incluyendo que los dedos tocan el suelo en menos del 50% de los pasos

Se puntuó la cojera y se analizó la marcha sobre una plataforma de fuerza de la FRS en las horas

14 y 18 (4 y 8 horas después de la inyección de CU, respectivamente). Tras la evaluación realizada en la hora 18, se permitió administrar fármacos para aliviar el dolor a todos los perros que, según los investigadores, los necesitaban. En la Tabla 3 se ofrece información detallada sobre este procedimiento.

El análisis de la FRS utilizando una plataforma de fuerza durante la marcha se realizó utilizando un sistema montado en el suelo para determinar la fuerza vertical máxima (FVM) y el impulso vertical (IV). El equipo (Model OR6-7-1000 Biomechanics Force Platform, Advanced Mechanical Technology, Watertown, MA) y la metodología fueron parecidos a los que se han utilizado en otros estudios en los que se ha analizado la FRS para evaluar y cuantificar el grado de cojera.^{17,23,24} La finalidad o el objetivo era realizar al menos seis observaciones válidas del miembro posterior afectado de cada uno de los perros en cada punto temporal. Se hizo trotar a los perros a una velocidad de entre 1,5 y 3,0 m/s, con una aceleración de $0 + 1,0 \text{ m/s}^2$. Si el perro tenía cojera y no apoyaba el peso no se realizaba el análisis de la marcha en una plataforma de fuerza y se asignaba un valor de 0,0. El punto límite principal del análisis de la marcha en una plataforma de fuerza fue la determinación de la FVM del miembro afectado apoyando el peso,

TABLA 4. Velocidad media individual durante el análisis de la marcha en una placa de fuerza

ID del perro	Velocidad (m/s)				Velocidad media (m/s) a lo largo de los periodos		
	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	períodos	Rango	A
72823	1,96	2,09	2,02	2,03	2,03	1,9-2,10	0,13
72824	2,29	2,18	2,42	2,35	2,31	2,18-2,35	0,17
72883	2,46	2,20	2,27	2,14	2,27	2,14-2,46	0,32
72901	2,13	2,07	1,97	1,89	2,02	1,89-2,13	0,24
72905	2,32	2,03	2,16	1,92	2,11	1,92-2,32	0,40
72924	2,29	2,23	2,17	2,17	2,22	2,17-2,29	0,12
72998	2,12	2,21	2,13	2,06	2,13	2,06-2,21	0,15
446A	1,91	2,09	1,92	1,97	1,97	1,91-2,09	0,18

obtenida en Newtons/kg de peso corporal (N/kg) y expresada como un porcentaje de la FVM de referencia. Un punto de referencia secundario fue la determinación del IV, que se midió en Newton-segundos/kg de peso corporal (N-s/kg).

Toas las personas que realizaron las observaciones de la eficacia desconocían el tratamiento. La persona que administró los tratamientos no participó en las observaciones.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis independiente en cada punto temporal del tratamiento (momento de referencia, hora 14, hora 18) utilizando un análisis de la varianza para un diseño cruzado sobre un modelo que incluía el tratamiento, la secuencia, el período y los efectos transferidos como efectos fijos, y la respuesta y la interacción entre la respuesta y el tratamiento como efectos aleatorios. El análisis estadístico preliminar reveló que no había efecto transferido para ninguna variable en la puntuación de la cojera ni en el análisis de la marcha en una plataforma de fuerza. Por tanto, se utilizó un modelo estadístico reducido que incluía el tratamiento, la secuencia y el período como efectos fijos, y la respuesta y la interacción entre la respuesta y el tratamiento como efectos aleatorios. Las diferencias entre los tratamientos se comprobaron comparando firocoxib con cada uno de los otros tres

tratamientos. También se comparó el valor de referencia de la FVM de cada tratamiento con el valor obtenido 4 horas después de la inyección de CU en los mismos tratamientos y se expresó como un porcentaje del valor de referencia. Cada comparación se comprobó con un nivel de significación doble de $P < 0,05$.

• RESULTADOS

La puntuación de la cojera de referencia fue de 0 para cada grupo y período de tiempo. Los análisis de referencia de la marcha en una plataforma de fuerza de cada perro y cada extremidad no fueron significativamente diferentes, con una disminución media de la FVM del 2,2% desde la primera a la segunda inyección en la misma extremidad. Aunque se permitió un rango de velocidad relativamente amplio para ajustarse a cada perro en concreto, la velocidad media global fue de 2,13 m/s y la diferencia media de las velocidades para un perro determinado a lo largo de los cuatro períodos fue de 0,21 m/s (rango: 0,12—0,40 m/s; Tabla 4). La aceleración media fue de 0,025 m/s² (DE: 0,48 m/s²; Tabla 5).

Catorce horas después del tratamiento con AINE, durante el efecto máximo de la cojera provocada con CU (4 horas después de la inyección), se produjo una diferencia significativa entre la puntuación de la cojera

TABLA 5. Valores de la aceleración media (m/s) (±DE) durante el período de estudio

Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
0,090 ± 0,540	-0,005 ± 0,456	-0,004 ± 0,508	0,020 ± 0,424

TABLA 6. Resultados de la puntuación de la cojera - tratamiento frente a referencia

Hora 14
(4 horas después de la inyección de CU)

	Media de los cuadrados mínimos	Valor de P ^a
Tratamiento		
Firocoxib	0,75	0,086
Carprofeno	2,00	0,007
Deracoxib	2,00	0,007
Meloxicam	1,63	0,012

^aLos valores de P son la diferencia entre el grupo de tratamiento y el valor de referencia.

que se observó para cada grupo, carprofeno, deracoxib y meloxicam, con respecto a la puntuación de referencia (sin cojera) del grupo de tratamiento, pero no hubo diferencias significativas en cuanto a los puntos asignados a la cojera entre el grupo tratado con firocoxib y el valor de referencia (Tabla 6).

Aunque los valores numéricos indicaban menos cojera y más capacidad para apoyar el peso en el grupo tratado con firocoxib, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la puntuación de la cojera o el análisis de la marcha en una plataforma de fuerza basado en un análisis de un modelo mixto de la varianza para un diseño cruzado de cuatro períodos. Con respecto a la puntuación de la cojera del grupo firocoxib frente a los AINE de comparación, en la hora 14 la cojera del grupo firocoxib tenía la puntuación más baja, 0,75, mientras que en los grupos meloxicam, deracoxib y carprofeno la puntuación estaba comprendida entre 1,63 a 2,0 ($P = 0,057$ a $0,125$; Figura 1). Esta tendencia se mantuvo en la hora 18, en la que los puntos asignados

a la cojera en el grupo firocoxib fue de 0,25, mientras que en los demás grupos varió de 0,75 a 1,25 ($P = 0,181$ a $0,450$).

Con respecto al análisis de la marcha en una plataforma de fuerza de la FRS y el porcentaje resultante de los valores de la

FVM de referencia, el grupo firocoxib obtuvo la puntuación numérica más alta (más capacidad para apoyar el peso) para la media de los cuadrados mínimos. El porcentaje de la FVM de referencia del grupo firocoxib fue de 84,5 en la hora 14, mientras que en los otros grupos estaba comprendido en un rango de 53,2 a 63,2 ($P = 0,078$ a $0,170$, Figura 2). De forma similar, en la hora 18 el porcentaje de la FVM de referencia en el grupo firocoxib fue de 94,5, mientras que en los otros grupos estaba comprendido dentro de un rango de 75,6 a 87,2 en los otros grupos ($P = 0,179$ a $0,536$).

Con respecto al análisis de la marcha en una plataforma de fuerza de la FRS y el porcentaje resultante de los valores del IV de referencia, en la hora 14 el valor del grupo firocoxib fue de 76,1, mientras que en los demás grupos varió de 48,7 a 59,0 ($P = 0,094$ a $0,228$). De forma parecida, en la hora 18 el porcentaje del IV de referencia en el grupo firocoxib fue de 89,3, mientras que en los demás grupos varió de 77,9 a 87,4 ($P = 0,421$ a $0,887$).

• DISCUSIÓN

Para conocer el grado de mejoría que producen los AINE a lo largo del día, se indujo la cojera 10 horas después de la administración de una dosis única de AINE, y se evaluaron los efectos 14 y 18 horas después del tratamiento. Teniendo en cuenta el desafío riguroso que supone el modelo de cojera CU (inyección intraarticular de 19 mg de CU), todos los AINE resultaron beneficiosos si se comparan con los perros de control no tratados de otros estudios anteriores.^{10,13,17}

En un intento de evaluar el firocoxib utilizando los métodos más humanitarios posibles, no hubo grupo de control negativo, una situación que se ha tenido en cuenta y se ha evaluado en profundidad como una posible deficiencia del estudio. En lugar de un grupo de control, pueden consultarse otros estudios para descubrir que puede observarse habitualmente

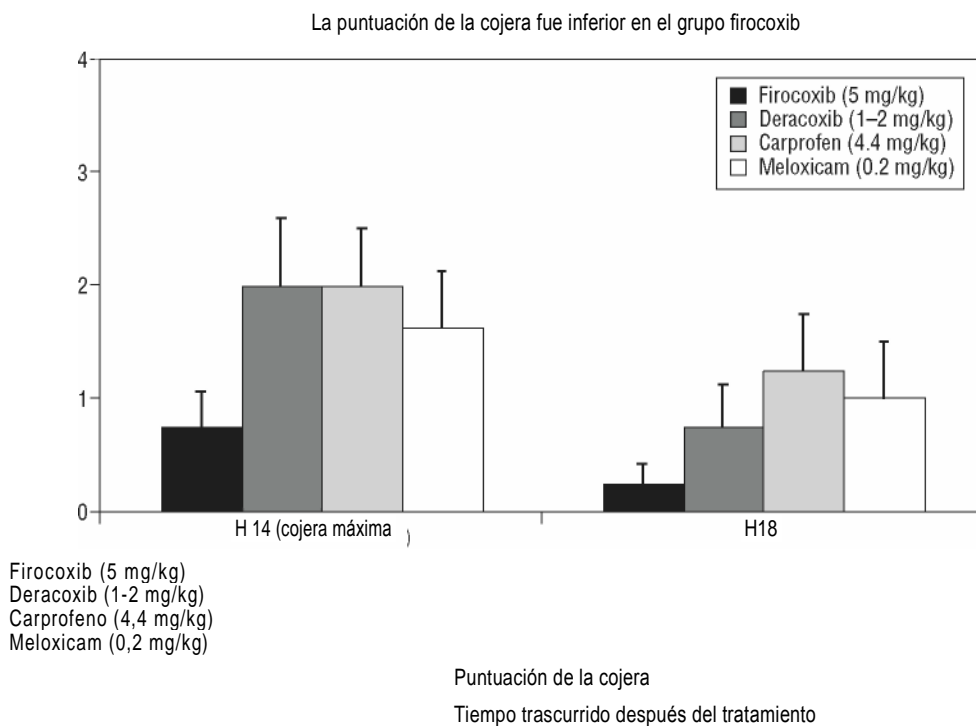


Figura 1. Resultados de la puntuación de la cojera (media \pm EEM; rango: 0 [normal] a 4 [cojera sin apoyar el peso]). La comparación entre firocoxib y los AINE comparativos dio lugar a valores de P de 0,057 (carprofeno y deracoxib) a 0,125 (meloxicam) en la hora 14, y de 0,181 (deracoxib) a 0,450 (carprofeno) en la hora 18.

cuando se provoca una cojera mediante una inyección de CU en los perros. El mismo modelo de cojera, utilizando 19 mg de urato sódico, se aplicó en un estudio sobre la posología de ketoprofeno en el que los porcentajes de las puntuaciones de la FVM de referencia para el grupo de control con placebo fueron de 19,0 y 44,4, 2 y 6 horas después de provocar la cojera, respectivamente.¹³ El porcentaje de las puntuaciones de la FVM basal en el grupo de control con placebo en otro estudio en el que se utilizó el mismo modelo pero con 17 mg de urato sódico fue de 0,0 a las 4 y 8 horas después de la inyección de CU, y el efecto de la cojera duró hasta 72 horas, en vez de 24 horas, que suele ser lo habitual.¹⁷ En otro estudio sobre la eficacia de los AINE, el porcentaje de las puntuaciones de la FVM de referencia para el grupo de control con placebo fue de 0,0 a las 4 horas después de la inyección de 15 mg de urato sódico, 10,3 a las 6 horas y 27,2 a las 8 horas.¹⁵

El uso de dosis inferiores de CU se ha asociado a resultados menos consistentes debido a que el desafío de los sujetos de control es débil

y, por lo tanto, la diferenciación entre el control y el tratamiento es insuficiente. Una estimación del porcentaje de las puntuaciones de la FVM de referencia en un estudio en el que se utilizaron 10 mg de CU demostró lo que ocurre cuando el desafío es débil.¹⁶ Los valores de la FVM que se obtuvieron de una tabla como un porcentaje del peso corporal y se recalcularon como un porcentaje de la FVM de referencia revelaron que el grupo placebo tenía un valor de aproximadamente el 56% de la FVM de referencia 2 horas después de la inyección de CU: la figura ascendió a aproximadamente el 71% a las 4 horas y a cerca del 81% a las 8 horas. En los estudios controlados en los que el tamaño de la muestra es limitado es difícil demostrar un efecto significativo cuando la FVM en el grupo de control sin tratamiento después de inducir la cojera está muy cerca de la FVM de referencia y de la de los grupos de tratamiento en los puntos temporales evaluados.

Una dosis de 19 mg de CU proporciona un modelo de desafío de la cojera riguroso, suficiente para

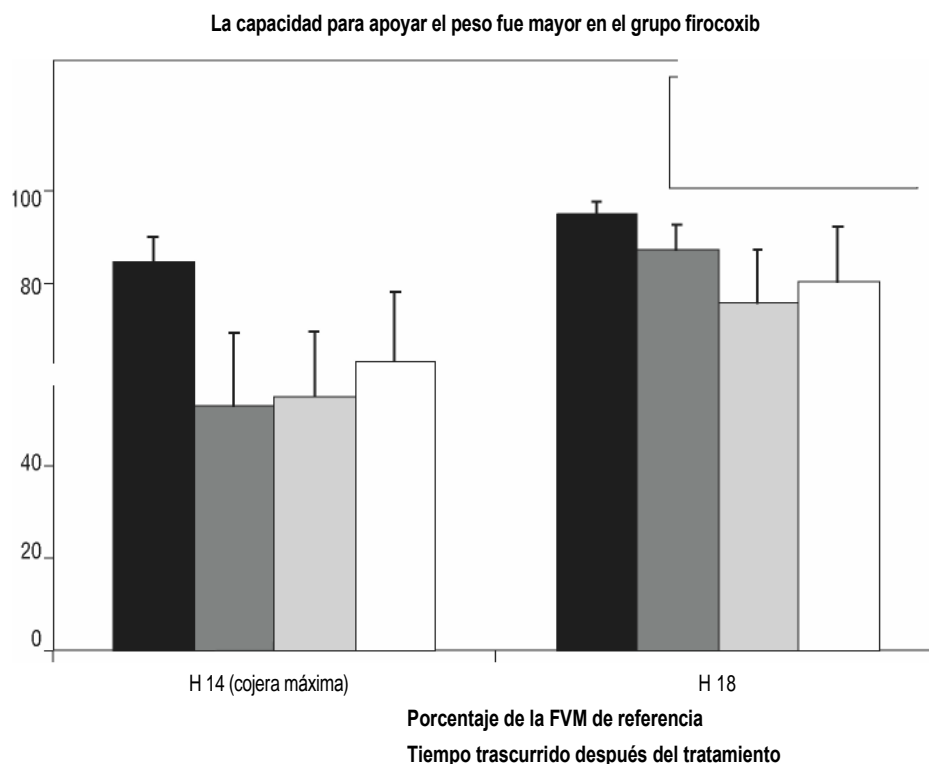


Figure 2. Porcentaje de la fuerza vertical máxima (FVM) de referencia (media \pm EEM). La comparación entre firocoxib y los AINE comparativos dio lugar a valores de P de 0,078 (carprofeno) a 0,170 (meloxicam) en la hora 14 y de 0,179 (deracoxib) a 0,536 (carprofeno) en la hora 18.

demostrar el efecto terapéutico. Esto pudo apreciarse durante los estudios preclínicos sobre la eficacia preventiva y de titulación de la dosis con firocoxib que incluyeron grupos de control del vehículo. Las puntuaciones resultantes para el porcentaje de la FVM de referencia en el grupo de control sin tratamiento fueron de 0,0 4 horas después de la inyección de CU y estuvieron comprendidas entre 0 y 6,9 a las 8 horas.^{10,25} En comparación, los valores del grupo firocoxib en el que se administraron dosis terapéuticas de 5 mg/kg fueron superiores al 70% de la FVM de referencia en los dos momentos. La evaluación de los grupos de control negativos de estos estudios aportó pruebas suficientes de la naturaleza reproducible del desafío provocado por el modelo de cojera por CU reversible administrando una inyección intraarticular de 19 mg de CU y evitó la necesidad de incluir un grupo de control

negativo en el estudio actual.

Como se ha mencionado antes, aunque parece que todos los AINE que se han evaluado en este estudio han demostrado ser beneficiosos contra esta cojera, solamente en el grupo firocoxib no hubo diferencias significativas entre las puntuaciones de referencia de la cojera (sin cojera) y en la hora 14 (4 horas después de la inyección de CU). De forma similar, en los estudios de campo clínicos aleatorios, doble ciegos, multicéntricos, realizados en perros con OA, se demostró que administrando firocoxib se alcanzaban los niveles más altos de mejoría de la cojera si se comparaba con etodolaco y carprofeno cuando se administraban AINE durante 30 días.^{26,27} Estos resultados indican que es posible observar diferentes respuestas en cuanto a la eficacia con AINE distintos, y que el modelo de cojera inducida por CU es un factor de predicción de esta diferencia.

• **CONCLUSIÓN**

Estos datos demuestran que la capacidad de firocoxib para prevenir el dolor en un modelo de cojera inducida con CU es superior a la de carprofeno, deracoxib y meloxicam. Aunque la eficacia no varió mucho entre los grupos, únicamente en el grupo de firocoxib no se produjo una diferencia significativa entre la puntuación de la cojera en el efecto máximo de la cojera y la puntuación de referencia de la cojera (sin cojera) del grupo.

• **AGRADECIMIENTOS**

Los autores quieren dar las gracias a Tad B. Coles, DVM, de Overland Park, Kansas, por su ayuda técnica durante la elaboración del manuscrito.

• **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lascelles BD, McFarland JM, Swann H: Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 6(3):237-251, 2005.
2. Johnston SA, Budsberg SC: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27(4):841-862, 1997.
3. Jones CJ, Budsberg SC: Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *JAVMA* 217(5):721-729, 2000.
4. Wilson JE, Chandrasekharan NV, Westover KD, et al: Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isoforms in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 65(6):810-818, 2004.
5. Kay-Mugford P, Benn SJ, LaMarre J, Conlon P: In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *Am J Vet Res* 61(7):802-810, 2000.
6. Brideau C, Van Staden C, Chan CC: In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *Am J Vet Res* 62(11):1755-1760, 2001.
7. Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC: Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *Am J Vet Res* 63(1):91-94, 2002.
8. Sessions JK, Reynolds LR, Budsberg SC: In vivo effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on prostanoic acid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis. *Am J Vet Res* 66(5):812-817, 2005.
9. Bergh MS, Budsberg SC: The coxib NSAIDs: Potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 19(5):633-643, 2005.
10. McCann ME, Andersen DR, Zhang D, et al: 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, 2004.
11. Faires JS, McCarty DJ: Acute arthritis in man and dog after synovial injection of sodium urate crystals. *Lancet* 2:682-685, 1962.
12. Hazewinkel HA, van den Brom WE, Theijse LF, et al: Reduced dosage of ketoprofen for the short-term and long-term treatment of joint pain in dogs. *Vet Rec* 152(1):11-14, 2003.
13. Bonneau S, Najbar W, Sanquer A, et al: Analgesic efficacy of nimesulide in a canine osteoarthritis model. *Rev Mecl Vet* 156(4):179-181, 2005.
14. Borer LR, Peel JE, Seewald W, et al: Effect of carprofen, etodolac, meloxicam, or butorphanol in dogs with induced acute synovitis. *Am J Vet Res* 64(11):1429-1437, 2003.
15. Millis DL, Weigel JP, Moyers T, Buonomo FC: Effect of deracoxib, a new COX-2 inhibitor, on the prevention of lameness induced by chemical synovitis in dogs. *Am J Vet Res* 63(4):453-464, 2002.
16. Cross AR, Budsberg SC, Keefe TJ: Kinetic gait analysis assessment of meloxicam efficacy in a sodium urate-induced synovitis model in dogs. *Am J Vet Res* 58(6):626-631, 1997.
17. Rumph PF, Kincaid SA, Baird DK, et al: Vertical ground reaction force distribution during experimentally induced acute synovitis in dogs. *Am J Vet Res* 54(3):365-369, 1993.
18. Schumacher HR, Phelps P, Agudelo CA: Urate crystal induced inflammation in dog joints: Sequence of synovial changes. *J Rheumatol* 1(1): 102-113, 1974.
19. Food and Drug Administration: Freedom of Information Summary S/NADA 141-111 Rimadyl® (carprofen) Chewable Tablets for Dogs. November 26, 2001; accessed July 2006 at www.fda.gov/cvm/FOI/foiabst2.html.
20. Food and Drug Administration: Freedom of Information Summary NADA 141-230 PREVICOX Chewable Tablets (firocoxib). July 21, 2004; accessed July 2006 at www.fda.gov/cvm/FOI/foiabst2.html.
21. Food and Drug Administration: Freedom of Information Summary NADA 141-213 Metacam (meloxicam) 0.5 mg/ml and 1.5 mg/ml Oral Suspension. April 15, 2003; accessed July 2006 at www.fda.gov/cvm/FOI/foiabst2.html.
22. Food and Drug Administration: Freedom of Information Summary Supplemental NADA 141-203 DERAMAXX™ Chewable Tablets (deracoxib). February 11, 2003; accessed July 2006 at www.fda.gov/cvm/

-
- FOI/foiabst2.html.
23. Rumph PF, Kincaid SA, Visco DM, et al: Redistribution of vertical ground reaction force in dogs with experimentally induced chronic hindlimb lameness. *Vet Surg* 24(5):384-389, 1995.
24. Budsberg SC: Long-term temporal evaluation of ground reaction forces during development of experimentally induced osteoarthritis in dogs. *Am J Vet Res* 62(8):1207-1211, 2001.
25. Merial Limited: Data on file.
26. Hanson PD, Brooks KG, Case J, et al: Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Vet Ther* 7(2):127-140, 2006.
27. Pollmeier M, Toulemonde C, Fleishman C, Hanson PD. Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 159(17):547-551, 2006.
-