

EFICACIA CLÍNICA Y TOLERANCIA DE MELOXICAM EN PERROS CON ALTERACIONES DEL APARATO LOCOMOTOR.

I. Durall | Facultad de Veterinaria.
Dpto. de Patología y Producción Animal.
Universidad Autónoma de Barcelona.
08190 Bellaterra.

RESUMEN.

Ciento once casos relacionados con el aparato locomotor fueron tratados, durante un periodo de hasta 21 días, con un nuevo antiinflamatorio no esteroideo (meloxicam) en diez clínicas veterinarias privadas y en el Hospital de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Autónoma de Barcelona. Los resultados del estudio demuestran una respuesta excelente en un 57,7 % de los casos, buena en un 27,9 %, moderada en un 9 % e insuficiente en un 5,4 %. Se observaron efectos secundarios en un 13,5 % de los casos, principalmente relacionados con el tracto gastrointestinal.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos; Meloxicam; Oxicam.

ABSTRACT.

One hundred eleven clinical cases related to the locomotor system were treated over a period up to 21 days with a nonsteroidal antiinflammatory drug (meloxicam) in ten veterinary private practices and in the Veterinary Hospital at the Universidad Autónoma de Barcelona. Results of the study show an excellent response in 57.7 % of cases, good in 27.9 %, mild in 9 % and fair in 5.4 %. Secondary effects were observed in 13.5 % of cases, mainly related with the gastrointestinal tract.

Key words: Nonsteroidal antiinflammatory drugs; Meloxicam; Oxicam.

INTRODUCCIÓN.

En la última década se han desarrollado y comercializado nuevos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), con propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas. Sus principales indicaciones son las afecciones del aparato locomotor, aunque también se emplean en enfermedades cardiovasculares y en el shock séptico⁽¹¹⁾.

Tras cualquier agresión en el organismo se desarrolla un proceso inflamatorio caracterizado por una modificación del flujo sanguíneo, mediado por la liberación de sustancias vasoactivas a partir de los mastocitos, fenómeno responsable de los signos de calor y rubor. La permeabilidad vascular se altera y el acúmulo de líquidos presiona las terminaciones nerviosas produciendo los signos de hinchazón y dolor. La alteración de la integridad vascular se mantiene y potencia con las quininas (especialmente la bradiquinina), que son

hiperalgésicas. Este efecto se incrementa con la presencia de productos eicosanoides provenientes del ácido araquidónico de origen celular. La aparición de fagocitos que liberan enzimas y radicales de oxígeno contribuye al mantenimiento del dolor⁽³⁾.

Al iniciarse el proceso inflamatorio la fosfolipasa actúa sobre las membranas de las células liberando ácido araquidónico. Sobre éste actúan dos enzimas, la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, responsables de la formación de prostaglandinas, hidroxiperóxidos y leucotrienos (Tabla I). Estos metabolitos del ácido araquidónico tienen efectos sobre el sistema cardiovascular, gastrointestinal, renal y respiratorio^(3, 11).

La mayoría de AINEs se caracterizan por poseer tres efectos terapéuticos; antiinflamatorio, analgésico y antipirético. Su mecanismo de acción antiinflamatoria se basa en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, evitando la formación de prostaglandinas y otros mediadores de la inflamación. Los efectos secundarios más

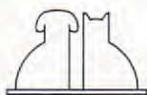
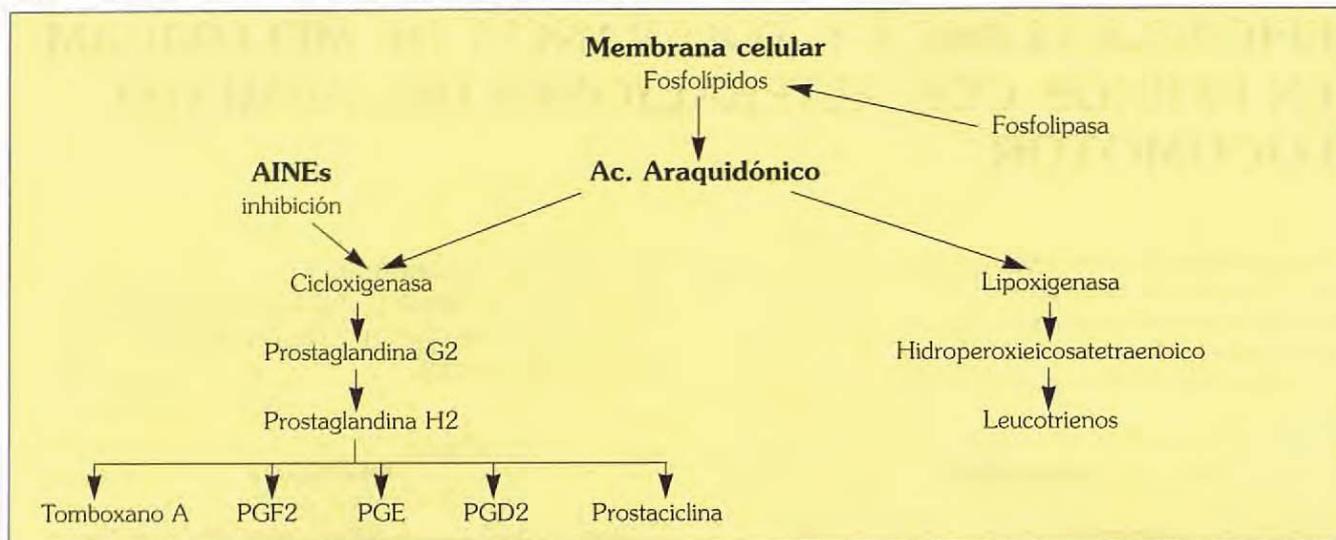


Tabla I. Mecanismo de acción de los AINEs. Inhibición de la ciclooxigenasa.

frecuentemente observados con los AINEs son de tipo gastrointestinal (úlceras gástricas), debido a la inhibición de la acción protectora que ejercen las prostaglandinas que regulan la secreción de gastrina (PGE_2) y ácido clorhídrico (PGE_2 y PGI_2), estimulan la secreción de moco y bicarbonato y producen vasodilatación en la mucosa gástrica^(1, 6). Las disfunciones de la mucosa intestinal y la difusión de iones hidrógeno en la mucosa gástrica pueden contribuir a la patogénesis de la erosión y ulceración gástrica. Algunos AINEs, como la aspirina, tienen además un efecto irritativo directo sobre la mucosa gastrointestinal⁽¹⁾. A nivel renal, las prostaglandinas modulan la vasoconstricción ejercida por la epinefrina y angiotensina II. En condiciones normales, el riñón no se ve afectado por la ausencia de prostaglandinas, sin embargo, en presencia de fármacos nefrotóxicos, alteraciones cardíacas o hepáticas, puede verse afecto^(1, 6).

El mecanismo de acción de los AINEs consiste en inhibir la acción de la ciclooxigenasa, evitando la formación de prostaglandinas. Sin embargo, la mayoría de AINEs no inhiben la acción de la lipoxigenasa. Sólo los glucocorticoides inhiben ambos enzimas. Por otra parte, los AINEs no inhiben los metabolitos ya formados, sino que su función se limita a suprimir la formación de nuevos metabolitos. La acción analgésica y antipirética está relacionada también con la inhibición de las prostaglandinas correspondientes, responsables de dichas acciones⁽¹¹⁾.

En la clínica de pequeños animales la prin-

cipal indicación de los AINEs son los traumatismos músculo-esqueléticos agudos, y su empleo en osteoartritis es más cuestionable para algunos de estos fármacos. En la rata, la aspirina, fenilbutazona, indometacina, ibuprofeno y naxopreno promueven la osteoartritis, mientras que el ácido diclofenámico tiene un efecto condroprotector y el piroxicam conserva un efecto neutro⁽⁷⁾. La degeneración del cartílago, tras la resección del ligamento cruzado anterior en el perro, se acelera después de la administración de aspirina y ello se atribuye a la inhibición de la síntesis de proteoglicanos⁽⁷⁾. Los corticosteroides también aceleran la degeneración del cartílago en ratas con osteoartritis espontánea⁽⁶⁾.

Con fines terapéuticos se dispone de numerosos AINEs (Tabla II). Todos estos fármacos tienen un techo terapéutico, tras el cual un incremento de la dosis no aumenta sus efectos clínicos⁽⁹⁾. En el gato, estos fármacos deben ser administrados con precaución y siempre a las dosis recomendadas. No pueden extrapolarse las dosis de una especie a otra, ya que las respuestas son extremadamente variables⁽¹⁾. No deben ser administrados a pacientes con enfermedades renales, hepáticas o cardíacas⁽⁷⁾. Si se administran conjuntamente dos AINEs, al igual que los efectos terapéuticos sus efectos tóxicos se multiplican, por lo que en estos casos las dosis deberían reducirse⁽⁷⁾.

La especie felina es mucho más sensible a los efectos adversos de los AINEs que los cánidos. El ibuprofeno, paracetamol, fenilbu-

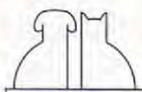


Tabla II. Clasificación química de los AINEs.

Derivados Ácido carboxílico	Derivados Ácido enólico
Salicilatos Acetilsalicílico	Pirazolonas Fenilbutazona Dipirona Isopirina Suxibuzona
Quinolonas Cinchofen	
Aminonicotínicos Flunixin	Oxicams Piroxicam Tenoxicam Meloxicam
Propiónicos Ibuprofeno Carprofeno Ketoprofeno	
Antranílicos Meclofenámico Mefenámico Tolfenámico	
Indólicos Indometacina	

tazona, ácido meclofenámico, naproxeno, suxibuzona y otros, no deben administrarse a los félicos⁽¹²⁾. Estos mismos autores tampoco recomiendan el empleo de ibuprofeno, naproxeno o indometacina en perros. Los gatos tienen un defecto de la actividad de la uridín-5'-difosfato-glucoronil transferasa que les impide la eliminación de ciertos fármacos como la aspirina y el paracetamol por conjugación glucorónica. El glutatión, responsable de la eliminación de ciertos tóxicos intermedios, también se agota rápidamente en esta especie, dando lugar a un cuadro de necrosis hepática y metemoglobinemia^(1, 10).

El meloxicam es un potente AINE, recientemente autorizado en España, para el tratamiento de alteraciones del aparato locomotor tanto agudas como crónicas en el perro. Los estudios sobre la respuesta clínica en pacientes con desórdenes locomotores crónicos y la tolerancia del fármaco en tratamientos prolongados muestran unos resultados prometedores⁽⁵⁾. Asimismo, los estudios sobre el cartílago articular en un modelo experimental demuestran que este fármaco no posee efectos adversos sobre el cartílago⁽⁴⁾. La actividad antiinflamatoria de meloxicam se ha estudiado en un modelo experimental en el perro, tras la inyección intrarticular de un compuesto irritante, comprobándose una potente efectividad^(1,3).

Los estudios realizados con meloxicam en ratas han demostrado que este fármaco ejer-

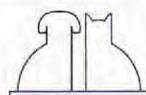
ce un efecto condroprotector del cartílago⁽⁴⁾. Asimismo, se administró experimentalmente meloxicam a ratas, durante toda su vida, sin que se observaran influencias negativas sobre la estructura de los proteoglicanos ni cambios mayores en patologías articulares espontáneas, que las del control no tratado⁽⁸⁾. No se pueden, sin embargo, extrapolar los resultados de una especie a otra, ya que se reconocen las extremas variaciones interespecie en la actividad de estos fármacos.

El objetivo del estudio, coordinado por el autor, fue investigar la eficacia clínica y tolerancia de meloxicam en perros que padecían alteraciones locomotoras. La eficacia terapéutica de la administración oral de meloxicam se probó en 111 casos relacionados con el aparato locomotor, durante un periodo de tratamiento de hasta 3 semanas de duración, en 11 clínicas veterinarias distribuidas por todo el ámbito nacional. Se evaluó la eficacia clínica del tratamiento, los efectos secundarios y la palatabilidad del medicamento, entre otros parámetros.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Cada investigador seleccionó entre 5 y 10 casos clínicos considerando los siguientes criterios de (a) inclusión: casos clínicos de alteraciones locomotoras agudas o crónicas en perros, incluyendo todos los casos agudos de artritis o alteraciones locomotoras, incluso de etiología desconocida; y (b) exclusión: perros tratados previamente con antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos en las dos semanas previas al inicio de la prueba. Tampoco se aceptaron los animales que habían recibido corticoides de larga duración en los últimos dos meses. No se incluyeron en el estudio hembras en gestación, reproductoras en celo, ni animales con un historial clínico conocido de diabetes mellitus, alteraciones gastrointestinales, insuficiencia renal, enfermedades oculares, osteoporosis, fractura de huesos o que padecían infecciones con fiebre.

Los propietarios de los animales debían dar su consentimiento para la inclusión de su perro en la prueba y estar de acuerdo en no administrar ningún tratamiento adicional, sin previa consulta al veterinario investigador. Ningún animal fue seleccionado para el estu-



dio más de una vez, y no se consideró criterio de inclusión la raza o sexo de los animales.

Tras el examen clínico inicial los animales se trataron oralmente, durante un periodo máximo de 21 días, con una suspensión de meloxicam (Metacam® suspensión oral; Boehringer Ingelheim). Se recomendó una dosis inicial de 0,2 mg/kg p.v. (0,13 ml suspensión/kg p.v.) el primer día de tratamiento y una dosis de mantenimiento de 0,1 mg/kg p.v./día (0,07 ml suspensión/kg p.v./día), en los días sucesivos, hasta la finalización del tratamiento. Se recomendó administrar la suspensión por la mañana, de una sola vez, mezclada con una pequeña cantidad de alimento o directamente en la boca.

La respuesta clínica y tolerancia a meloxicam fueron evaluados por el investigador en cada uno de los días siguientes: D1: examen clínico inicial; considerando los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron los animales a estudiar, iniciándose el tratamiento. D7 : examen clínico intermedio; después de la primera semana de tratamiento se realizó el segundo examen clínico. La continuación del tratamiento y su duración quedaron a criterio del veterinario investigador. D21 ó último día de tratamiento: examen clínico final.

La respuesta clínica al tratamiento fue valorada según una escala que incluía cuatro niveles: a) excelente; b) buena; c) moderada; d) insuficiente. Se estudió también la aparición de efectos secundarios, palatabilidad de la formulación, comportamiento general del paciente y evolución de la sintomatología clínica, basada en cuatro parámetros: apoyo sobre la extremidad afectada, apoyo en movimiento, síntomas inflamatorios locales y dolor a la palpación.

En el caso que el investigador consideró esencial la administración de cualquier terapia adicional, se indicó en la ficha correspondiente. En caso de intolerancia grave al producto o ausencia de mejora, el veterinario pudo decidir suspender la administración de meloxicam. Los motivos de la suspensión del tratamiento se indicaron en la ficha correspondiente.

Tras eliminar aquellos casos que no cumplían los criterios de inclusión definidos en el protocolo de estudio (administración de otros medicamentos concomitantemente con el fármaco objeto del estudio, prescripción inadecuada del producto, etc.) quedaron para el análisis 111 casos clínicos. Las edades de los animales oscilaron entre 5 meses y 15 años y el peso entre 3,5 kg y 65 kg. Un 37,8 % fueron hembras y un 62,2 % machos. De los pacientes tratados, un 26,1 % fueron Pastores alemanes, seguidos de un 16,2 % de perros mestizos.

Tabla III. Distribución de casos tratados con meloxicam.

Patología	Número de casos
Artropatías (displasia de cadera, osteoartritis en diferentes articulaciones).	46
Contusiones.	21
Radiculitis (cervicales, hernias discales, cauda equina, etc.).	12
Panosteítis.	8
Cojeras sin diagnóstico específico.	8
Distensiones ligamentosas.	5
Mialgias-tenosinovitis.	5
Osteocondrosis.	3
Dolor tras realización de una artroplastia o una prótesis.	3

En cuanto a la patología tratada, en la Tabla III se presenta la distribución de casos estudiados. Un 60,3 % de los mismos fueron agudos, un 31,5 % crónicos (entendiendo como tales aquellos en que la patología se padecía por un tiempo superior al mes) y un 8,1 % quedó sin especificar. Un 34,2 % de los animales habían recibido tratamiento previo, un 60,3 % ningún tipo de medicación y en un 5,5 % no se especificó este dato.

En cuanto a la patología tratada, en la Tabla III se presenta la distribución de casos estudiados. Un 60,3 % de los mismos fueron agudos, un 31,5 % crónicos (entendiendo como tales aquellos en que la patología se padecía por un tiempo superior al mes) y un 8,1 % quedó sin especificar. Un 34,2 % de los animales habían recibido tratamiento previo, un 60,3 % ningún tipo de medicación y en un 5,5 % no se especificó este dato.

RESULTADOS.

La respuesta clínica general se presenta en la Fig. 1. De los 111 casos tratados 64 tuvieron una resolución excelente (57,7 %), 31 buena (27,9 %), 10 moderada (9 %) y 6 insuficiente (5,4 %). La respuesta clínica por patologías se presenta en la Fig. 2. De los 46 pacientes con artropatías, un 48,8 % tuvieron una excelente respuesta, un 37,7 % buena, un 6,6 % moderada y un 4,4 % insuficiente. En las contusiones los porcentajes fueron de un 71,4 % de respuestas excelentes, un 19,1 % buenas y un 9,5 % moderadas. En las radiculitis, las respuestas fueron excelentes en un 41,6 %, buenas en un 16,6 % al igual que las moderadas, e insuficientes en un 25,2 %. En las panosteítis las respuestas fueron excelentes

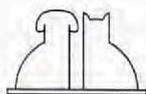


Fig. 1. Respuesta clínica general en 111 casos tratados con meloxicam.

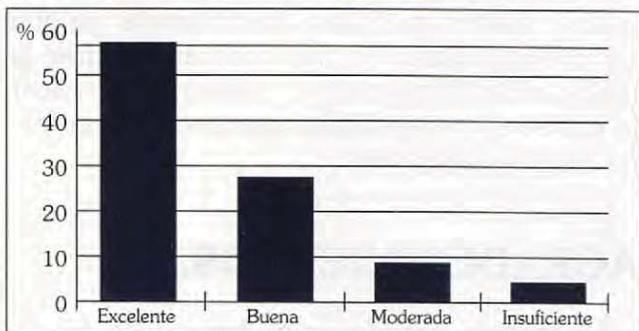
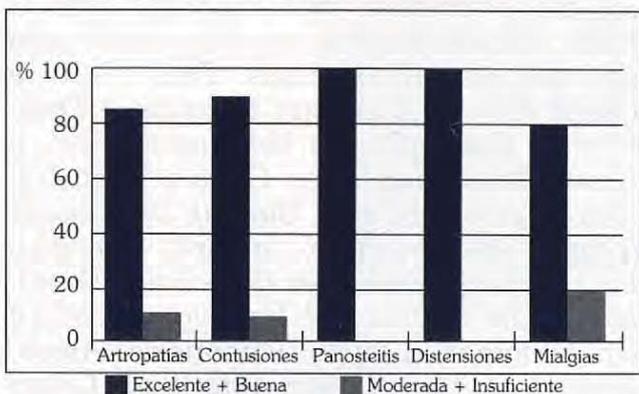


Fig. 2. Respuesta clínica por patologías.

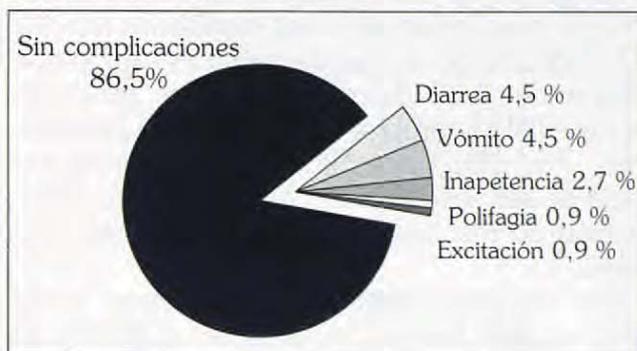


tes en un 75 % y buenas en un 25 %. En cojeras inespecíficas se obtuvo una excelente respuesta en el 50 % de los casos, buena en un 25 % y moderada en otro 25 %. En distensiones ligamentosas la respuesta fue excelente en un 80 % y buena en el restante 20 %. En las mialgias-tenosinovitis, excelente en un 60 % de los casos y buena y moderada en un 20 %, respectivamente. En otros procesos como osteocondrosis, tratamiento postquirúrgico y dolor por artroplastias o prótesis, sólo se contabilizó un caso de mala respuesta.

Respecto a los efectos secundarios observados durante el tratamiento, no se produjo ninguna complicación en 96 casos (86,5 %). De los restantes 15 casos, 5 presentaron diarrea (en un caso, hemorrágica), 5 vómito, 3 inapetencia, 1 polifagia y 1 excitación (Tabla IV). Sólo en el perro que presentó diarrea hemorrágica se consideró conveniente suspender el tratamiento.

La palatabilidad del producto fue excelente en 97 casos (87,4 %), aceptándolo espontáneamente. En 8 casos (7,2 %) lo aceptaron con vacilación y en 1 caso (0,9 %) el perro

Tabla IV. Efectos secundarios observados.

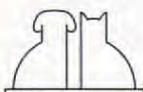


rechazó claramente ingerir el producto. En 5 casos (4,5 %), este dato no fue anotado en la ficha.

DISCUSIÓN.

En el hombre se ha demostrado que más de 3/4 partes de los pacientes que sufren osteoartritis presentan inflamación de los tejidos periarticulares y que los fármacos que presentan propiedades antiinflamatorias y analgésicas obtienen mejor respuesta que los puramente analgésicos⁽⁷⁾. Los estudios realizados con meloxicam han demostrado que la distribución de este fármaco en los tejidos periarticulares crónicamente inflamados fue muy elevada, mientras que en las articulaciones normales no fue detectado⁽²⁾. Este hecho es importante, ya que de la concentración local del fármaco depende su efecto terapéutico y la perfusión de los tejidos inflamados crónicamente es pobre. La distribución de meloxicam persiste más de 24 horas tras su aplicación⁽²⁾. Estos hechos se correlacionan bien con los resultados de este estudio clínico en el que, entre las respuestas buenas y excelentes, obtuvimos una mejoría notable en un 86,5 % de las artropatías crónicas.

En las contusiones agudas que cursan con miositis, mialgias, tenosinovitis y patologías asociadas a la unidad músculo-tendinosa (*strain*) y ligamentosa (*sprain*), los resultados entre buenos y excelentes representan un 83,8 %. Debe destacarse que, obviamente, si un paciente presenta una rotura del ligamento cruzado anterior, el tratamiento debe ser quirúrgico y no puede atribuirse la falta de respuesta clínica al fármaco. Tal es también el caso de las radiculitis, neuralgias y patologías relacionadas con la columna vertebral. En



este grupo de 12 pacientes es donde existe mayor porcentaje de malas respuestas (25 %). El síndrome de la *cauda equina* es sabido que responde mal a los corticosteroides, así como a los AINEs, como se demuestra en este estudio. Por otra parte, la respuesta clínica no deja de ser subjetiva, lo cual dificulta la elaboración de resultados científicamente objetivos.

En las panosteítis, las respuestas entre excelentes y buenas han sido de un 100 % de los casos. Al tratarse de una patología que puede remitir espontáneamente y recidivar posteriormente, puede argumentarse que quizás la respuesta en algunos casos sea debida a la propia autolimitación del proceso y no a la acción del fármaco. Estos mismos argumentos pudieran aplicarse al grupo de cojeras sin diagnóstico establecido que representan un grupo de 8 pacientes, cuyas respuestas buenas y excelentes son del orden del 75 %. Conscientes de estos problemas podemos, sin embargo, afirmar que la muestra es suficientemente representativa como para considerar que meloxicam es un potente antiinflamatorio no esteroideo con una excelente respuesta clínica en afecciones agudas y crónicas del aparato locomotor.

La tolerancia al meloxicam fue buena en un 86,5 % de los casos. Los efectos secundarios

observados durante las tres semanas de tratamiento fueron de escasa importancia, ya que salvo en un caso no fue necesario retirar la medicación. Finalmente, queremos destacar la excelente palatabilidad que presenta la formulación del producto.

AGRADECIMIENTOS.

Queremos agradecer al equipo de Boehringer Ingelheim la ayuda técnica que nos ha brindado para la consecución de este estudio y también, muy especialmente, a todos los veterinarios que han colaborado con sus respectivos casos: Dres. Prats y Obach (Clínica Rocaberti, Barcelona); Dres. Florit y Casas (Clínica Veterinaria Florit y Casas, Barcelona); Dres. Cairó y Font (Clínica Veterinaria Canis, Girona); Dr. Tamarit (Clínica Veterinaria Dr. Tamarit, Valencia); Dres. Tabar y Rodríguez (Policlínica Veterinaria San Vicente del Raspeig, Alicante); Dr. Villamor (Clínica Veterinaria Argos, Sevilla); Dr. Díaz (Clínica Veterinaria Cristo Epidemia, Málaga); Dres. Rueda y Pérez (Clínica Veterinaria Moratalaz, Madrid); Dr. Puchol (Clínica Veterinaria Puerta de Hierro, Madrid), y Dr. Martínez (Clínica Veterinaria Indauchu, Bilbao).

BIBLIOGRAFÍA

1. Boothe DM. Controlling inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Med* 1989; 84 (9): 875-883.
2. Busch U, Engelhardt G. Distribution of (14C) meloxicam in joints of rats with adjuvant arthritis. *Drugs Exp Clin Res* 1990; XVI: 49-52.
3. Conlon PD. Nonsteroidal drugs used in the treatment of inflammation. *Vet Clin North Am Small Anim Prac* 1988; 18: 1.115-1.131.
4. Engelhardt G. Meloxicam-A potent inhibitor of adjuvant-induced arthritis in the rat. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5 (supp. 2): 144.
5. Justus C. Clinical efficacy and tolerance of Metacam (Meloxicam) for long-term oral treatment of chronic canine locomotor disorders. Congreso CNVSPA/FECAVA 1994; 94: 661-663.
6. Kore AM. Ibuprofeno. En: Kirk y Bonagura (ed) XI: Terapéutica Veterinaria Pequeños Animales. Ed. McGraw-Hill-Interamericana de España, 1994; 212-214.
7. Lees P, May SA, McKellar QA. Pharmacology and therapeutics of non-

- steroidal anti-inflammatory drugs in the dog and cat: 1 General pharmacology. *J Small Anim Pract* 1991; 32: 183-193.
8. Mohr W, Lehrmann H. The influence of chronic administration over two years of meloxicam on spontaneous osteoarthritis of the ankle joint in old rats. *May Reumatol* 1991; 32 (supp.): 22-226.
9. Potthoff A. Pain and analgesia in dogs and cats. *Comp Cont Ed Prac Vet* 1989; 11: 887-897.
10. Proust S, Joseph-Enriquez B. Recherches effectuées en vue de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le chat. *Rec Med Vet Special Anti-inflammatoires* 1992; 168: 661-668.
11. Rubin SI, Papich MG. Clinical uses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in comparison animal practice. Part I: The inflammatory response and mechanism of action. *Can Pract* 1990; 15: 29-33.
12. Tranquilli WJ, Raffae MR. Understanding pain and analgesic therapy in pets. *Vet Med* 1989; 84 (9): 680-690.
13. 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. *Vet Res Comm* 1994; 18: 217-224.

