

Ventajas de un AINE selectivo a COX-2 (Cimicoxib) en el manejo del dolor perioperatorio y osteoarticular.

PALABRAS CLAVE > Osteoartritis > Cartílago > Inflamación > AINES > Cimicoxib

M en C MVZ Angel Jiménez García de León

Gerente de Producto y Técnico de Pequeñas Especies
Vetoquinol de México, SA de CV

angel.jimenez@vetoquinol.com

La Osteoartritis (OA) es un trastorno articular crónico sistémico en el cual su origen o etiología se puede clasificar como osteoartritis primarias o secundarias; esta se caracteriza por la degradación progresiva del cartílago articular junto con cambios en el hueso subcondral, membrana sinovial, menisco, tendones, ligamentos y músculos circundantes.¹ Estos pueden afectar cualquier articulación, sin embargo, afecta de manera significativa a aquellas se soportan más peso corporal y esto puede causar dolor y disminución en el funcionamiento. El progreso del padecimiento es comúnmente lento, pero en últimas instancias conlleva a una disfunción de la articulación ya que el cartílago tiene una capacidad pobre de regeneración.

La OA produce un daño en el cartílago y eventualmente en el hueso; el problema principal es el incremento en la degradación de la matriz extracelular del cartílago articular con la subsecuente liberación de mediadores de la inflamación y enzimas que producen una mayor degeneración e inflamación. Las citocinas pro-inflamatorias interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) y la IL-6 juegan un papel clave en este proceso.² En la última fase de la enfermedad, conforme se erosiona el cartílago, existe un mayor sustento de que el hueso subcondral también tiene un papel importante en la activación de las vías del dolor.

El manejo de la OA se dirige a aliviar el dolor y a prevenir o controlar la degeneración del cartílago articular y para ello el tratamiento integral requiere tres enfoques principales: medicación (antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y/o condroprotectores), control de los mediadores de la inflamación, manejo de los factores predisponentes, principalmente nutricional y fisioterapia, mantenimiento de la salud articular.³

Existen varios factores para la elección de un AINE como terapéutico que tienen que ver tanto como la condición y edad del paciente, como las características del fármaco, teniendo en cuenta los efectos secundarios que pueda tener, sobre todo si existe alguna enfermedad renal, hepática o gastrointestinal concurrente.

Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) son usados para tratar dolor, fiebre e inflamación en diversas enfermedades. Aunque las propiedades de los AINES pueden variar ligeramente entre las diversas clases y generaciones, el principal mecanismo de acción involucra la inhibición de la Ciclo Oxigenasa (COX) en varios órganos. COX es la enzima que convierte al ácido araquidónico (AA) para formar prostanoïdes, los cuales son esenciales mediadores biológicos incluyendo prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX).³

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) constituyen una clase terapéutica esencial tanto en medicina humana como veterinaria. Hoy en día es bien conocido que la mayoría de los efectos

secundarios de los AINES están relacionados con la inhibición de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), mientras que los efectos terapéuticos están asociados principalmente con la inhibición de la COX-2.⁴

El uso de inhibidores selectivos de COX-2 (Coxibs) ha ido en aumento para los cuales los animales son altamente sensibles debido a las diferencias en el metabolismo, absorción y recirculación enteropatogena con los humanos.⁶ Esto ha generado el desarrollo de AINES inhibidores preferentemente o selectivos de la COX-2 entre los cuales se encuentra la clase de los coxibs, en un intento de superar los efectos secundarios asociados a la administración de estos medicamentos, particularmente los del tracto gastrointestinal.³ Sin embargo, la clase de los coxibs no es homogénea con respecto a la selectividad COX-1/COX-2, ya que algunos de sus miembros como el deracoxib y mavacoxib se clasifican como inhibidores preferenciales y moderada selectividad a COX-2, mientras que otros como firocoxib y cimicoxib se clasifican como inhibidores altamente selectivos de COX-2 con una relación de más de 100 veces de potencia para la inhibición de COX-2 sobre la inhibición de COX-1.⁵

La clasificación de los AINES se expresa como Selectivos de COX-2, específicos de COX-2, o preferentes a COX-2. Esto indica la selectividad del fármaco sobre COX-2 y está determinada por el cálculo de la concentración inhibitoria (IC50) de la proporción COX-1:COX-2.⁶

El cimicoxib, es un derivado del imidazol que es altamente selectivo de la COX-2 y se usa en medicina veterinaria para el control del dolor y la inflamación asociados con la osteoartritis así como para el manejo del dolor perioperatorio en perros. Usando el modelo estándar para evaluación in vitro de inhibidores de COX (ensayo en sangre completa de humano), el cimicoxib demostró una potencia inhibitoria de COX-2 de aproximadamente 3 y 9 veces mayor que la del rofecoxib y celecoxib, respectivamente. La selectividad también ha sido valorada usando células humanas U-937 y 143.98.2 expresando actividad enzimática COX-1 y COX-2, respectivamente. En este estudio basado en células, el cimicoxib demostró una selectividad de 929 veces más sobre COX-2.⁷ ▷



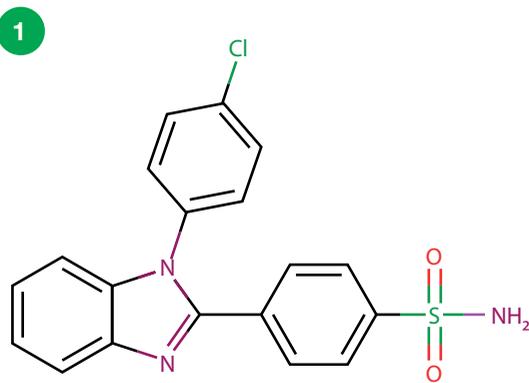


Figura 1. Molécula del cimicoxib

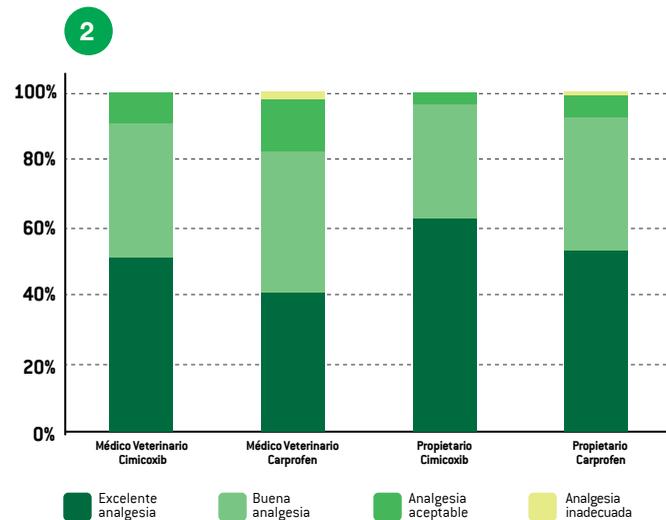


Figura 2. Evaluación de la calidad de analgesia al final del periodo de seguimiento, realizada por el veterinario y el propietario. No hubo diferencia estadística entre las dos moléculas estudiadas.

Eficacia y seguridad del cimicoxib

En un estudio diseñado para evaluar la eficacia analgésica perioperatoria y la seguridad de cimicoxib en comparación a carprofen cuando se administró a perros después de cirugía y durante el periodo postoperatorio subsecuente.⁸

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico, controlado en paralelo, doblemente ciego y aleatorizado en 28 clínicas veterinarias. La inducción de anestesia se definió como T0 y la extubación de anestesia inhalada o bien, el final del procedimiento quirúrgico se definió como T1. Los perros fueron evaluados en dolor por lo menos dos horas antes de T0 y en subsecuentes intervalos de 1, 4, 12, 24, 72 y 168 horas después de T1. Los perros fueron elegibles por inclusión si fueron mayores a 4 meses de edad, sin restricción de peso o sexo así como proceso quirúrgico ya sea ortopédico o de tejidos blandos.

El dolor fue medido por el uso concomitante de una escala análoga visual (VAS) así como dos sistemas de registro de dolor en intervalos de dos horas antes de T0 hasta 168 horas post cirugía. La medición por VAS fue complementada con evaluación basada en observación del perro al descanso así como seguido de una estimulación del área dolorosa (cuando no estaba contraindicada). Un registro de dolor adicional fue usando el sistema 4AVet.⁸ Al día final del estudio (168 horas post T1), tanto el veterinario como el propietario de la mascota registraron su evaluación sobre la calidad de la analgesia provista por el uso de las drogas.

Administración del tratamiento.

Los perros recibieron de forma aleatoria 2mg/kg de cimicoxib o 4 mg/kg de carprofen. La aleatorización fue estratificada basada en el tipo de proceso quirúrgico. El cimicoxib fue administrado en tabletas orales 2 horas antes de T0, y subsecuentemente a intervalos de 24 horas por dos días, seguido a las 72 horas de un examen clínico y extender el tratamiento por 4 días más si se consideraba necesario. El carprofen se administró por inyección 2 horas antes de T0, seguido de 5 dosis orales a intervalos de 24 horas.

Resultados de eficacia.

Un total de 237 perros participaron en dicho estudio y aleatoriamente se dividieron en dos grupos de tratamiento, cimicoxib (n=114) y carprofen (n=123). El cimicoxib demostró analgesia no inferior comparado al carprofen en las primeras 2 horas después de cirugía (P<0.0005). Cimicoxib también mostró no ser inferior a carprofen otorgando analgesia postoperatoria por el periodo de seguimiento de 16 hasta 168 horas (Figura 2).

Estudio de seguridad

Aproximadamente un tercio de los animales incluidos en ambos grupos de tratamiento experimentaron por lo menos un efecto adverso a lo largo del estudio (P=0.78, 30.7% cimicoxib, 32.5% carprofen). No hubo diferencias en parámetros renales, gastrointestinales, hepáticos, cardiovasculares o de coagulación entre los dos grupos (Tabla 1). ▷

	Cimicoxib Perros afectados (n)	Carprofen Perros afectados (n)
Desórdenes gastrointestinales		
Vómito	17	11
Diarrea	2	4
Sangre en heces	1	0
Desórdenes hepáticos	0	0
Desórdenes cardiovasculares	0	0
Desórdenes renales	1	2
Desórdenes sanguíneos en el sitio de la cirugía		
Hematoma	6	9
Hemorragias	1	8

Tabla 1. Distribución de desórdenes reportados por los veterinarios.⁹

La seguridad de ambas drogas se consideró aceptable basado en los estudios hematológicos y bioquímicos que se realizaron a lo largo del estudio; la sospecha de enfermedad renal (n=3, incontinencia urinaria, poliuria/polidipsia) así como desórdenes sanguíneos (n=24, hematomas, hemorragias) no fueron confirmados por el análisis de sangre.

Tolerancia y eficacia

Se llevó a cabo otro estudio, este prospectivo, no ciego a la administración del tratamiento, para lo que se emplearon 492 perros con signos clínicos de osteoartritis (OA) y con los criterios de inclusión y exclusión descritos en la Tabla 2.

Este estudio lo llevaron a cabo 106 veterinarios y a cada uno se le solicitó coleccionar datos de por lo menos tres perros tratados con cimicoxib y con diagnóstico de OA, hasta un máximo de seis perros por veterinario.

Todos los perros fueron tratados con cimicoxib, 2 mg/kg cada 24 horas durante 30 días; los perros fueron evaluados al día 0, (D0), inmediatamente después de iniciar el tratamiento, D15 y D30 tanto por el veterinario como por el propietario.

Se evaluó la condición del paciente, apetito, locomoción, cojera, dolor a la palpación y manipulación de la articulación e inflamación articular palpable, utilizando una escala descriptiva.⁹ ▷

	Criterio de inclusión	Criterio de exclusión
Criterio	Perros > 10 semanas de edad	Perros sufriendo de desórdenes gastrointestinales o desórdenes hemorrágicos
	Perros con peso mínimo de 3 kg	Perros tratados con corticosteroides u otro AINE
	Perros presentados con cojera asociada a lesiones de OA progresivas por más de un mes	Hembras lactantes o gestantes
	Confirmación con Rayos X de las lesiones de OA (si se consideraba necesario por el veterinario)	

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de perros para el presente estudio.⁹



Aunque no fue prerequisite para inclusión en el estudio, se colectaron muestras de sangre para evaluar urea sérica, creatinina, aspartato transaminasa y alanina aminotransferasa al D0 y D30. La incidencia de los efectos colaterales en los perros tratados fue registrada por los veterinarios en formularios al D15 y D30.



Resultados



Los resultados respecto a la condición general mejoraron con el tiempo, con 60.5% de perros que mostraron tener una condición normal a la primera evaluación D0, y un 80% y 85.1% de perros que mostraron tener una condición normal al D15 y D30 respectivamente. Los registros de locomoción mejoraron al D15 con referencia al D0 y al D30 con referencia al D15 con el porcentaje de perros con locomoción normal aumentando de 2.3% al D0 a 44.2% al D30. Los registros de cojera disminuyeron sobre el periodo de tratamiento, con un porcentaje de perros sin cojera aumentando de 4.2% al D0 a 26.5% al D15 y 43.7% al D30. De acuerdo con los registros de cojera, los registros de dolor asociado a la manipulación de la articulación disminuyeron entre el D0 y D15 así como entre el D15 y D30.



La inflamación articular disminuyó significativamente entre el D0 y el D15, sin embargo la mejora entre el D15 y el D30 no fue significativa. No hubo cambio significativo en el apetito de los perros durante el curso del tratamiento, con la mayoría de los perros tratados que mostraron tener apetito normal en cualquier punto de evaluación.

Evaluación por el propietario.

A la evaluación del tutor de la mascota, los registros de dolor disminuyeron significativamente durante el curso del tratamiento. Esto concuerda con el cambio en la habilidad para caminar y la expresión de dolor por vocalizaciones entre el D0 y el D30. El porcentaje de perros que no tuvieron dificultad para caminar aumentó de 6.4% (D0) a 54.7% (D30), mientras que el porcentaje de perros que expresaron dolor por vocalización disminuyó del 7.2% (D0) a 0% (D30). El comportamiento del perro se evaluó cualitativamente desde "contento" y entusiasta a sin respuesta cuando se le llamó. El porcentaje de perros que se mostraron "contentos" y entusiastas aumentó de 47.9% a 84.8% en los D0 y D30 respectivamente, mientras que el porcentaje de perros que no respondió al llamado disminuyó de 8.1% a 2.1%.

En contraste a la evaluación por el veterinario, lo propietarios reportaron un aumento en el porcentaje de perros con apetito normal de 78.8% en D0 al 91.5% al D30. Al final del estudio (D30) los propietarios expresaron alto nivel de satisfacción respecto al tratamiento de sus perros con cimicoxib⁹. Un 77% de los propietarios afirmaron que el tratamiento con cimicoxib redujo notablemente los signos de dolor, y un 85.6% de propietarios afirmaron que su perro no mostro efectos secundarios visibles (vómito o diarrea) durante el estudio. un 73% de propietarios afirmaron que su perro consumió cimicoxib¹ espontáneamente. ■

Referencias Consultadas

1. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB (2012) Osteoarthritis : a disease of the joint as an organ. Arthritis Rheum 64(6):1697-1707
2. PERRONE MG, Scilimati A, Simone L, Vitale P. Selective COX-1 inhibition: A therapeutic target to be reconsidered. Curr Med 17:3769-3805, 2010
3. KIM T, Giorgi M. A brief overview of the coxib drugs in the veterinarian field
4. JEUNESSE EC, Schneider M, et al. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic modeling for the determination of a cimicoxib dosing regimen in the dog. BMC Veterinary Research 2013, 9:250
5. RIVIERE JEPM: Veterinary pharmacology and therapeutics. Ames, Iowa: Nineth edition edn; 2009.
6. BERGH MS, Budsberg SC. The coxib NSAIDs: Potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. J Vet Intern Med, 19:633-643, 2005
7. SORBERA LA, I Ramis, Prous Science: Cimicoxib; Drugs of the Future 2004, 29(4): 325-330
8. GRANDEMANGE E, Fournel D, Woehrlé. Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs. Jour Small Anim Pract 54:304-312, 2013
9. MURREL J, Grandemange E, Woehrlé F, Menard J, White K. Clinical efficacy and tolerability of cimicoxib in dogs with osteoarthritis: A multicentre prospective study. O Jour Vet Med 4:78-90 2014



www.vetoquinol.mx

ANTIINFLAMATORIO NO ESTEROIDAL PERTENECIENTE A LA FAMILIA DE LOS COXIBS; SELECTIVO DE COX-2, EN COMPRIMIDOS DIVISIBLES Y SABORIZADOS.



Permite administrar una dosis más exacta y mejora el tratamiento

- La eficacia que necesitas
- La tolerancia en que confías
- La conveniencia que buscas

Para uso del Médico Veterinario. Su venta requiere receta médica.

Número de Registro Cimalgex 30mg Q-7090-096. Número de registro Cimalgex 80mg Q-7090-097. Para mayor información: servicioalcliente_mx@vetoquinol.com