



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo de Fin de Grado

COXIBs: AINEs con acción específica antiCOX2

COX-2 selective inhibitors

Autor/es: Fiona Luján Sánchez

Director/es: José Javier Aramayona Alonso

Facultad de Veterinaria

2016

ÍNDICE

1. Resumen/Summary	2
2. Introducción y justificación	3
3. Objetivos	4
4. Metodología	4
5. Resultados y discusión	5
5.1. Prostaglandinas	5
5.1.1. Síntesis de prostaglandinas	5
5.1.2. Enzima ciclooxygenasa (COX)	7
5.2. Antiinflamatorios no esteroideos	8
5.2.1. AINEs: Mecanismos de acción	8
5.2.2. Efectos secundarios	8
5.2.3. Pacientes no indicados para tomar AINEs	9
5.3. Carprofeno: Predecesor del descubrimiento de COX-2	10
5.4. COXIB	11
5.4.1. Ventajas y desventajas genéricas de los COXIB frente a los AINEs	12
5.4.2. Clasificación de los COXIB	13
5.4.2.1. Firocoxib	13
5.4.2.2. Robenacoxib	15
5.4.2.3. Mavacoxib	17
5.4.2.4. Cimicoxib	18
5.4.2.5. Deracoxib	20
5.5. Tratamiento contra el cáncer mediante COXIBs	21
6. Conclusiones/Conclusions	23
7. Valoración personal	25
8. Bibliografía	26
9. Anexos	32

1. RESUMEN COXIBs: AINEs con acción específica antiCOX2

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un tratamiento de elección usados para tratar muchas alteraciones inflamatorias o para producir analgesia en cualquier proceso doloroso. El AINE más antiguamente conocido es el ácido acetilsalicílico, de uso muy extendido. Los AINEs producen efectos secundarios tales como alteraciones gastrointestinales, alteraciones hepáticas, renales y cardíacas. Por ello, desde hace tiempo se investiga en nuevos AINEs que mantengan el efecto beneficioso y reduzcan los efectos secundarios. Los AINEs tradicionales actúan bloqueando la enzima ciclooxigenasa (COX), enzima que se presenta en dos isoformas: COX-1 y la COX-2. El bloqueo de la COX inhibe la síntesis de prostaglandinas que son las responsables mayoritariamente de los efectos de una reacción inflamatoria o dolorosa. Desde los años 90 del siglo XX se investigó la síntesis de AINEs que inhibiesen específicamente la COX-2, lo que dio lugar a los COXIB. Los estudios consultados indican en general, que los COXIB tienen una acción farmacológica similar a los AINEs clásicos, reducen los efectos secundarios gastrointestinales pero que no están libres de otros efectos secundarios. Escoger entre un AINE tradicional y un COXIB para el tratamiento de un proceso inflamatorio y/o doloroso dependerá de una serie de factores que habrá que valorar en conjunto. Finalmente cabe destacar el posible papel futuro de los COXIB en el tratamiento del cáncer.

1. SUMMARY *COX-2 selective inhibitors*

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) are the elective treatment in many inflammatory alterations and in the analgesia of any painful process. The oldest known NSAID is acetylsalicylic acid, with a wide use among humans. NSAIDs cause adverse effects such as gastrointestinal, hepatic, renal and cardiac alterations. For that reason for some time now there is investigation going on in new developed NSAID that keep the beneficial effects and reduce the adverse ones. Classic NSAIDs work by blocking the cyclooxygenase enzyme (COX), enzyme that has two isoforms, COX-1 and COX-2. COX-2 blockage inhibits prostaglandin synthesis, which are in major part responsible for the effects of an inflammatory or painful reaction. Since the nineties, NSAID with specific action against COX-2 synthesis were investigated and this generated the COXIB drugs. The reviewed studies generally indicate that COXIB have a similar pharmacological action similar to traditional NSAID, decrease gastrointestinal adverse effects, though they are not exempt of other adverse effects. To choose between a classic NSAID and a COXIB for inflammatory and/or painful process treatment will depend on some factors that need to be evaluated globally. Finally it is remarkable the possible future role of COXIB in cancer treatment.

2. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Los fármacos COXIB o inhibidores selectivos de la COX-2 (Ciclooxigenasa-2) pertenecen a la familia farmacológica de los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos). El origen de los AINEs se remonta a unos tres siglos atrás cuando se usaba corteza de sauce para tratar la fiebre intermitente. En 1828, Leroux aisló el ingrediente activo de la corteza, la salicina, un glucósido con efectos antipiréticos y, en 1897, Felix Hoffman sintetizó el ácido acetilsalicílico, más conocido en medicina como aspirina (Pancorbo, 2007). El mecanismo de acción de los AINEs se describió hacia el año 1970 y desde entonces se ha desarrollado una amplia variedad de estos fármacos destinados a diversas dolencias.

Hoy en día los AINEs son los antiinflamatorios más prescritos y, al mismo tiempo, los que más se usan como automedicación como tratamiento del dolor y de la inflamación (Muriel et al., s.f.), siendo la artrosis uno de los problemas más frecuentes por los que se recetan. El último informe de utilización de medicamentos AINEs publicado en España (Ministerio de Sanidad, 2014) revela que, en el año 2012, se consumieron casi 50 DDD (dosis diarias definidas) de AINEs totales por cada 1000 habitantes en España, siendo el más común el ibuprofeno.

Igual ocurre en veterinaria, la alta prescripción de AINEs para animales se puede deducir de las cifras económicas sobre su comercialización en Estados Unidos. Tan solo en 2010 se gastaron alrededor de 250 millones de dólares en AINEs prescritos para animales de compañía. En Gran Bretaña, el total de medicamentos que anualmente se venden en el mercado veterinario suponen 625 millones de libras, correspondiendo un 6% al uso de antiinflamatorios, lo que se traduce en la importante cifra de 37,5 millones de libras (NOAH, 2015). Desgraciadamente, no se pueden ofrecer datos sobre el uso de estas moléculas en el mercado veterinario español, al no existir datos oficiales.

Esta alta demanda de AINEs, tanto en medicina humana como en veterinaria, ha impulsado la investigación destinada a desarrollar fármacos similares buscando un mejor perfil terapéutico y una menor incidencia de efectos indeseables. De esta investigación han surgido los COXIB, un tipo de fármaco capaz de inhibir específicamente la isoforma COX-2 de la enzima COX y que constituyen una aportación reciente a la clínica veterinaria, por lo que los estudios realizados sobre este grupo aún no tienen resultados del todo uniformes y tampoco son tan extensos como en otros grupos farmacológicos.

Una revisión bibliográfica que profundiza en el tema de los COXIB y sus efectos está plenamente justificada. En el ámbito de la medicina veterinaria, donde hay menos estudios que en medicina humana, un estudio como éste puede ser de gran utilidad y sus conclusiones válidas para conseguir tomar una decisión racional sobre su aplicación directa en la clínica diaria. El tema es de plena actualidad y las futuras posibilidades futuras de los COXIB tanto para el tratamiento de la inflamación como del cáncer son muy amplias.

3. Objetivos

Se ha planteado el uso de los COXIB como sustitutos de algunos AINEs clásicos por sus posibles ventajas al disminuir los efectos secundarios, especialmente gastrointestinales, que sí tienen los AINEs, pero también se han estudiado sus posibles desventajas, tales como la aparición de tromboembolismo, que ya se han observado en humanos. El objetivo del trabajo es hacer una revisión bibliográfica sobre los fármacos COXIB realizando una comparación, en función de la información disponible, de los COXIB con los AINEs tradicionales en cuanto a sus efectos farmacológicos y sus efectos secundarios. Con este trabajo se espera poder valorar en su conjunto, los estudios publicados para justificar hasta qué punto el uso de los COXIB en clínica veterinaria supone una mejora con respecto a los AINEs tradicionales.

4. Metodología

Para llevar a cabo este estudio de revisión bibliográfica se han consultado libros genéricos de farmacología y patología. Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos con una amplia variedad de artículos, sobretodo PubMed y ResearchGate. La búsqueda de muchos de estos artículos se ha realizado a través de la biblioteca online de Unizar. La bibliografía citada se ha realizado de acuerdo con las normas APA (Normas APA, 2016).

Abreviaturas:

AINEs = Antiinflamatorios no esteroideos

COX = Enzima ciclooxigenasa

COXIB = Inhibidores selectivos de la COX-2

PG = Prostaglandina

TX = Tromboxano

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Prostaglandinas

Para explicar el funcionamiento de los AINEs y posteriormente de los COXIB es fundamental entender primero el funcionamiento de la enzima COX y el papel que desempeña en la transformación del ácido araquidónico a prostaglandinas en el organismo. Las prostaglandinas (PG) son moléculas lipídicas derivadas de ácidos grasos esenciales (omega-3 y omega-6), que desempeñan un papel muy importante como mediadores en diversas funciones del organismo tales como la respuesta inflamatoria, la coagulación de la sangre o el funcionamiento del sistema digestivo, entre otras (Kumar et al., 2015).

5.1.1. Síntesis de prostaglandinas (Anexo I)

El precursor de toda la cadena de formación de las PG es el ácido araquidónico (Fig. 1), un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos. Es un metabolito que no se encuentra en forma libre en las células, sino que se localiza, en forma esterificada e inactiva, entre los fosfolípidos de la membrana y que se libera gracias a la acción de la fosfolipasa-2 cuando esta se activa al recibir diversos estímulos. Entre estos estímulos cabe destacar el aumento de Ca presente en el citosol, motivado por diversos estímulos físicos externos que resultan estresantes para la célula (traumatismos, citoquinas, etc). Una vez liberado en el citoplasma, el ácido araquidónico, que es una molécula intermediaria, se metaboliza rápidamente a productos oxigenados: los **leucotrienos** a través de la ruta de la lipooxigenasa y las **prostaglandinas** (Fig. 2) a través de la ruta de la ciclooxigenasa, la enzima en la que se centra este trabajo (Pérez, 1998).

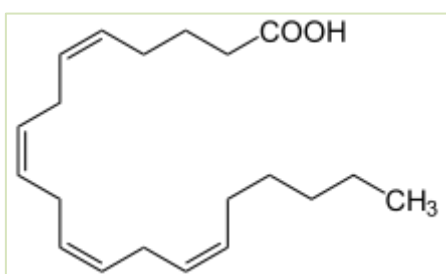


Figura 1. Molécula de ac. araquidónico

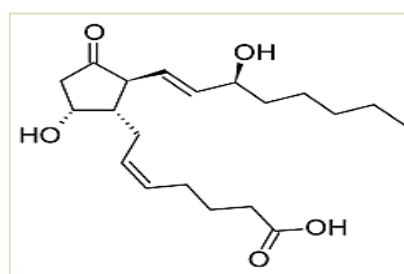


Figura 2. Prostaglandina

Las acciones que las PG llevan a cabo en los órganos y tejidos son muy variadas. Por ejemplo, intervienen en la respuesta inflamatoria, aumentan la secreción de moco gástrico, disminuyen la secreción de ácido gástrico, producen sensibilización de las neuronas espinales

al dolor, disminuyen la presión intraocular, controlan la regulación hormonal, entre otras (National Prescribing Service Limited, 2010).

En la complejidad de la fisiología celular, resulta necesario que algunas familias de moléculas desempeñen un papel de ecualizador químico, haciendo que cada célula se amolde a un ambiente físico o químico específico y a la interacción con otras células, ya sean del mismo o diferente tipo celular, en sus inmediaciones o en zonas alejadas de su posición anatómica. La investigación médica ha demostrado que, una buena parte de esta regulación, se produce gracias a la acción de las PG (Ricciotti y Fitzgerald, 2011). Desde un punto de vista estrictamente experimental, al adicionar uno u otro tipo de PG a un medio de cultivo o incluso al administrarlo a un ser vivo, ponen de manifiesto un grupo variado y complejo de acciones: una intensa respuesta celular que implica que esa molécula participa en determinado estado celular, ruta metabólica o etapa de señalización. No obstante, es necesario ser conscientes de que la adición de un fármaco (*in vitro* o *in vivo*) provoca siempre una acción desregulada, es decir, no acorde con el medio, más incluso cuando el fármaco forma parte constitutiva de la propia fisiología celular y cuando existen diferentes subtipos moleculares de la misma familia química, sutil pero estrictamente regulados por el ambiente tisular. El impacto provocado por la administración arbitraria de moléculas que participan en la regulación celular es, por tanto, obvia e intensa, pero puede no ser un fiel reflejo del delicado papel que ejercen por ellas mismas y, para complicar más el escenario, por modificación del equilibrio con sus homologas químicas dentro del intrincado equilibrio celular. Teniendo en mente este enfoque, podemos describir algunas de las acciones atribuidas a las diferentes PG.

- Tipos de prostaglandinas (Anexo I)

PGG₂: Precursor inmediato de las prostaglandinas.

PGH₂ (Fig. 2): Es el primer producto tras la PGG₂, y sirve de sustrato para los demás tipos de prostaglandinas, y tromboxanos.

PGD₂: Está relacionada con alteraciones inflamatorias y atópicas y se produce en cuestión de minutos en presencia de un alérgeno. Causa contracción bronquial, vasodilatación y permeabilidad vascular.

PGF_{2α}: Tiene una función importante en la ovulación, luteolisis, contracción del músculo liso uterino e inicio del parto. También tiene función renal, contracción de arterias, dolor y daño cerebral.

PGE_2 : Es una de las prostaglandinas más abundantes. Regula la respuesta inmune, la presión arterial, la integridad gastrointestinal y la fertilidad. En cuanto a patologías, está involucrada en los signos clásicos de inflamación y dolor.

PGI_2 : Es un potente vasodilatador, inhibe la agregación plaquetaria y la adhesión de leucocitos. Dilata los bronquios y es antimitógena. Regula los procesos de inflamación y de dolor.

TXA_2 : Formado paralelamente a las PG en la membrana de las plaquetas, actúa de forma opuesta a la PGI_2 , promoviendo la agregación plaquetaria y la hemostasia.

5.1.2. Enzima ciclooxygenasa (COX)

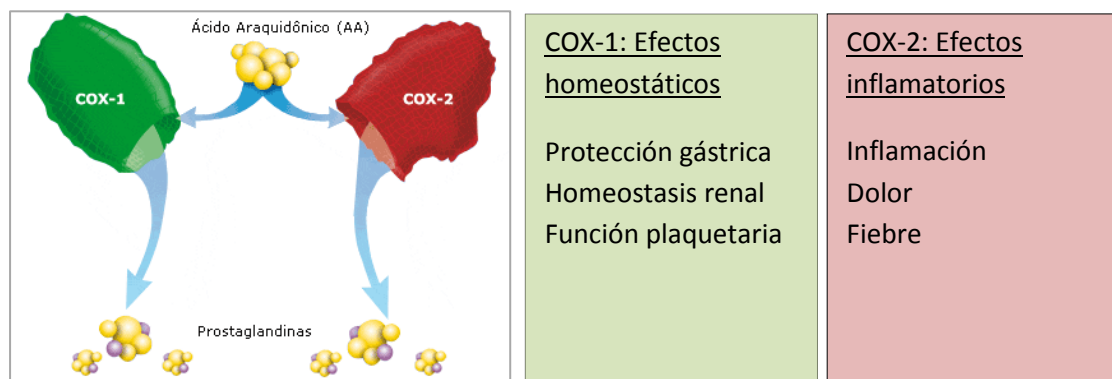


Figura 3. Efectos fisiológicos de la COX-1 y COX-2

La oxidación secuencial del ácido araquidónico permite la síntesis de diferentes tipos de PG gracias a la enzima COX (Fig. 3). Esta enzima presenta dos isoformas principales: COX-1 y COX-2. La COX-1 se expresa de forma constitutiva en la mayor parte de células del organismo. Sin embargo, la COX-2 es inducible y se expresa en situaciones pro-inflamatorias promoviendo la formación de PG mediadoras del proceso de inflamación (Núñez et al., 2001). Recientemente, en 2002, se ha descubierto una nueva isoforma de la enzima COX, la COX-3, que se clasifica como una variante de la COX-1 ya que procede del mismo gen. Se ha comprobado que la COX-3 se expresa preferentemente en el cerebro y el corazón (Shaftel et al., 2003), pero aún no se ha aclarado con exactitud qué papel desempeña en la fisiología celular.

5.2. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

5.2.1. AINEs: Mecanismo de acción

Como ya se ha mencionado, las PG desempeñan un importante papel en la homeostasis celular y en la regulación de la respuesta combinada de diversos tipos celulares al enfrentarse a determinados ambientes. La enzima COX-1 (constitutiva) desempeña, por tanto, un papel protagonista en muchos tipos celulares (Vane y Botting, 1995). Los AINEs tradicionales inhiben a la COX-1 y la COX-2, indistintamente, con lo que anulan la formación de prostaglandinas asociadas a la inflamación provenientes de ambas COX y con ello la sensación de dolor, pero al inhibir también la COX-1, surgen diversos efectos adversos siendo el más importante la aparición de alteraciones gastrointestinales, desde pequeñas lesiones en la mucosa gástrica hasta, en los casos más graves, úlceras gastrointestinales que pueden dañar seriamente al paciente tratado e incluso causarle la muerte en casos extremos (Epstein et al., 2015).

Historia: En la década de los 70 del siglo XX se demostró que el mecanismo de acción de los AINEs se debía a que inhibían a la enzima COX, encargada de la síntesis de las PG mediante una cascada de complejas reacciones. Alrededor de dos décadas después de conocer la existencia de esta enzima, a principios de los años 90, los investigadores Weilin Xie y colaboradores y Dean Kujubu descubrieron una isoforma que se denominó COX-2, estructuralmente diferente a la COX-1 (Raviña, 2008). Gracias a este descubrimiento se dio paso a una nueva línea de investigación enfocada a crear fármacos inhibidores específicos de la COX-2, que, a priori, deberían evitarían los efectos secundarios característicos de los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales.

5.2.2. Efectos secundarios

Ya se ha comentado que los AINEs pueden tener graves efectos secundarios, especialmente si el paciente a tratar está en un grupo de riesgo de ese fármaco (Cortadellas, 2013). Los principales efectos secundarios de los AINEs se dan en diferentes órganos, entre los que cabe destacar:

Trastornos gastrointestinales: Es el sistema orgánico donde, con más frecuencia, se describen efectos secundarios asociados a los AINEs. Los AINEs inhiben la síntesis de PGE₂ y PGI₂, que estimulan casi todos los mecanismos de defensa gástrica como la producción de moco y bicarbonato, el correcto flujo sanguíneo de las mucosas y la restitución epitelial, mientras reducen la secreción de ácido gástrico. Aunque la COX-1 juegue un papel mayor en

esta protección, la COX-2 también contribuye en parte, pero como dado que la COX-2 también está expresada en órganos como el riñón o el cerebro constitutivamente, pueden surgir otro tipo de problemas. Para evitar estos trastornos gastrointestinales secundarios se aconseja no administrarlos en ayunas, combinarlos con protectores de mucosa o usar AINEs economizadores de la COX-2 (Kumar et al., 2015).

Trastornos renales: La incidencia de alteraciones renales tras el uso de AINEs es escasa, aunque aumenta en situaciones de hipoperfusión renal, insuficiencia renal o edad avanzada (Read, 1983). Las PG controlan, en cierta medida, la tasa de filtración glomerular y otras funciones de los riñones, sobre todo en pacientes con la función renal deteriorada. En consecuencia, no se considera que el riesgo de complicaciones renales, como necrosis papilar renal, sea muy alto a no ser que existan patologías asociadas que aumenten el riesgo. En veterinaria se ha descrito la presencia de estas alteraciones renales desde hace mucho tiempo.

Trastornos hepáticos: La toxicidad de los AINEs en el hígado es frecuente y, en los peores casos, producen hepatotoxicidad idiosincrásica no predecible y no dosis-dependiente, como ocurre en el caso del carprofeno. Se ha desaconsejado el uso de AINEs en pacientes con enfermedades hepáticas previas aunque, sin embargo, no es una contraindicación absoluta a la hora de usar AINEs.

Trastornos cardiovasculares: Aunque hay más datos en farmacología humana que en veterinaria, se han descrito efectos adversos, como un aumento de la presión arterial que pueden aumentar en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) previa, lo que hace conveniente monitorizar a esos pacientes y ajustar la dosis de AINEs al mínimo posible para evitarlos.

5.2.3. Pacientes no indicados para tomar AINEs

En consecuencia, se puede decir que cualquier animal que muestre evidencias de padecer enfermedades renales, gastrointestinales, cardiacas o hepáticas previas tienen más riesgo de padecer los efectos secundarios de los AINEs. Por lo general tampoco se deben administrar a pacientes geriátricos o pediátricos (dada su menor capacidad de eliminación hepática). Un punto importante a tener en cuenta es la contraindicación del uso conjunto de AINEs y glucocorticoides por el aumento de riesgo de aparición de efectos secundarios gástricos.

5.3. Carprofeno: predecesor del descubrimiento de COX-2

Nombre comercial • Rymadil	Laboratorio • Zoetis	Año de aprobación • 2003	
--------------------------------------	--------------------------------	------------------------------------	---

El carprofeno no es un COXIB como tal, pero fue el primer AINE con inhibición preferencial de la COX 2 que, a posteriori, dio lugar a un desarrollo de los COXIB (Clark, 2006). La principal ventaja aducida para el uso del carprofeno es que actúa con la misma eficacia que los AINEs clásicos pero se observan menos efectos secundarios, lo que luego también se aplicaría a los COXIB. Fue el primero que se aprobó para uso en perros, demostrando su eficacia *in vitro* y *ex vivo* como inhibidor preferencial de la COX-2.

Indicaciones: Su principal uso es como analgésico y antiinflamatorio y, en consecuencia, se usa para aliviar el dolor y la inflamación de alteraciones del aparato musculoesquelético, entre las que destaca la osteoartritis, una enfermedad común entre los perros de edad avanzada. También se administra para controlar el dolor postoperatorio en intervenciones ortopédicas y de tejidos blandos, dado su buena capacidad analgésica (Carmichael, 2011).

Dosis recomendada: 2,2 mg/kg/12 horas.

Efectos secundarios: Los efectos secundarios aparecen en menos del 1% de los animales tratados aunque se han detectado esporádicamente efectos secundarios graves o incluso la muerte (Carprox, 2008). Los más comunes están relacionados con el sistema gastrointestinal (apetito disminuido, vómitos, diarrea, sangre en heces), pero solo se dan tras el uso de unas dosis más altas de las recomendadas o en administraciones crónicas. También puede afectar a los riñones y al hígado, por lo que hay que monitorizar la aparición de alteraciones en la orina o en el panel hepático. Dado que tiene estos efectos secundarios no se deberá administrar cuando haya problemas gástricos, renales o hepáticos (Davidson y Plumb, 2003). No se observaron efectos gastrointestinales en perros tratados durante seis semanas diariamente con carprofeno cuando se administró durante 14 días hasta 10 veces la dosis recomendada (Lizárraga et al., 2002).

En un estudio *in vitro* sobre cultivos de explantes de pacientes veterinarios con osteoartritis (Euppayo et al., 2015) se usaron carprofeno, ácido hialurónico y la combinación de

los dos para su comparación en el tratamiento de la osteoartritis, se realizaron diversas combinaciones de estos fármacos para llegar a la conclusión de que el ácido hialurónico preservaba la supervivencia de los condrocitos, pero que no reducía la condrotoxicidad del carprofeno, que puede causar la muerte de los condrocitos.

5.4. COXIB

El mecanismo básico mediante el cual los AINEs y los COXIB actúan es la inhibición de la síntesis de PG regulando la cadena de metabolización del ácido araquidónico pero mientras que en el caso de los AINEs tradicionales se inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, en el caso de los COXIB la inhibición de la COX-2 es preferencial, lo que nos ofrece la posibilidad teórica de disminuir la incidencia de efectos indeseables y confieren a estos fármacos el adjetivo de “más seguros”. A lo largo de los años noventa empezaron a aparecer diferentes COXIB para uso en humanos: los primeros fueron el celecoxib y el rofecoxib (COXIB de 1ª generación) que jugaron un papel muy importante en el desarrollo de otras moléculas inhibitoras específicas frente a la isoforma COX-2. Después siguieron otros como el valdecoxib (Fig. 5) o el parecoxib (COXIB de 2ª generación) que tenían aun mayor selectividad hacia la COX 2 (Kim y Giorgi, 2013).

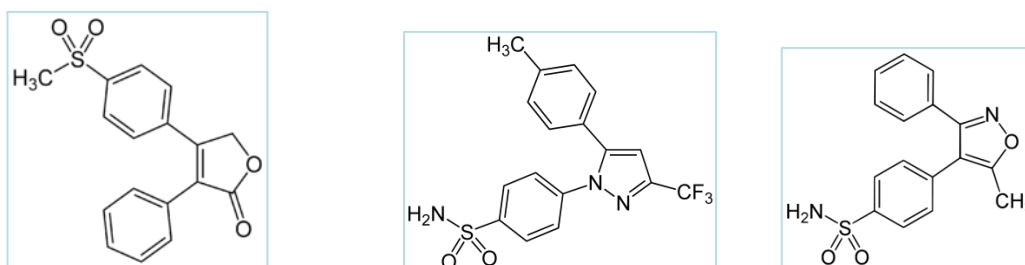


Figura 5. Rofecoxib

Celecoxib

Valdecoxib

Al igual que con muchos otros fármacos, los COXIB se han utilizado durante bastantes años en medicina humana, terreno en el que se pueden encontrar extensos estudios sobre su aplicación clínica. Posteriormente se fueron introduciendo en la práctica clínica veterinaria. El uso veterinario de los COXIB se basa en las mismas premisas que en humanos: por una parte por el beneficio que puede suponer si se comprueba que no existen tantos efectos negativos como con los AINEs tradicionales y por otra parte, porque los propietarios de los animales cada vez adquieren mayor concienciación de la importancia de un óptimo enfoque terapéutico, estando dispuestos a probar alternativas de nuevos medicamentos asumiendo el coste económico que ello supone.

5.4.1. Ventajas y desventajas genéricas de los COXIB frente a los AINEs

- Ventajas:

- Dosis: Los fármacos COXIB suelen ser más efectivos a dosis menores y, en la mayoría de los casos, los tiempos de administración son mucho más espaciados, así que es más cómodo administrarlos.

- Eliminación de efectos adversos gastrointestinales: Los COXIB actúan como antiinflamatorios y analgésicos, pero manteniendo la función protectora de la COX-1 en el estómago y otros órganos y evitando los efectos graves gastrointestinales descritos anteriormente.

- No inhiben la función plaquetaria: La inhibición selectiva de la formación de PGI₂ causa inhibición de vasodilatación, pero no inhibe la agregación plaquetaria causada por el tromboxano.

- Desventajas:

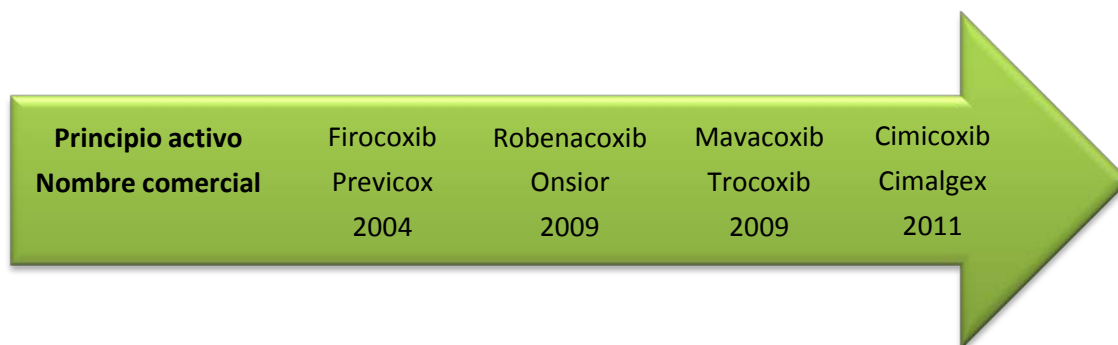
- La premisa fundamental para preconizar el uso de los COXIB sería eliminar, o al menos disminuir radicalmente, los efectos adversos inducidos por los AINEs tradicionales al actuar solo sobre la COX-2 y no sobre la COX-1, minimizando, por ejemplo, los frecuentes efectos adversos gastrointestinales observados tras el uso de AINEs tradicionales. Por desgracia, ha quedado demostrado en repetidos experimentos que la COX-2 también desempeña una importante función homeostática en otros órganos, como el riñón donde se expresa en la mácula densa (Bergh y Budsberg, 2005), así que su uso no está completamente exento de riesgos.

- En medicina humana algunos COXIB como el rofecoxib (Ceox[®]) se han retirado del mercado por haberse observado graves efectos cardiovasculares en ensayos clínicos diseñados para determinar su eficacia antineoplásica, y donde el grupo que recibía COXIB sufrió un mayor número de incidencias cardiovasculares diversas, de las cuales las más comunes fueron hipertensión, presión sanguínea aumentada y edema periférico (Giner y Navaza, 2013). Estos datos han provocado que el uso de otros COXIB como el celecoxib (Celebrex[®]) solo se recomiende como último recurso en pacientes con enfermedad cardíaca o con riesgos previos de cardiopatía. Otro efecto que podría darse es que al inhibir la PGI₂, los COXIB crean un desequilibrio con el TXA₂ que puede causar problemas de trombosis (Lizárraga, 2002).

5.4.2. Clasificación de los COXIB

A continuación se muestran los COXIB aprobados para su uso veterinario en España por su orden de aparición en el mercado y sus características más significativas (Anexo II). El deracoxib no se halla en esta lista debido a que no está aprobado para su uso en España, pero al final de este apartado se comentará por tener una gran importancia en otros países.

Figura 6. Evolución temporal del desarrollo de fármacos COXIB



5.4.2.1. Firocoxib

Nombre comercial • Previcox	Laboratorio • Merial	Año de aprobación • 2004		
---------------------------------------	--------------------------------	------------------------------------	---	---

Este fármaco se desarrolló específicamente para veterinaria, como el primer COXIB con inhibición específica para la COX-2 (Petcare, 2013). Ya lleva bastantes años en el mercado y en poco tiempo, se describieron sus características farmacocinéticas tanto en perros como en caballos (Clark, 2006).

Indicaciones: En perros se usa para el control del dolor y la inflamación en la osteoartritis y como alivio del dolor postoperatorio y la inflamación, asociados a la cirugía de tejido blando, ortopédica y dental en perros (EMA, 2004). En cánidos su eliminación es hepática y fecal.

Dosis recomendada: 5 mg/kg/24 horas.

Efectos secundarios: A la dosis recomendada, seis perros recibieron un tratamiento de firocoxib durante 28 días y no se pudo observar la aparición de efectos secundarios (Steagall et

al., 2007). Sin embargo, al administrar el triple se observó apetito disminuido, vómitos y la aparición de diarreas.

ESTUDIOS

El firocoxib tiene un tiempo de vida media más prolongado que otros AINEs. En un estudio clínico, en 1000 perros tratados un total de 6 semanas, se determinó que el porcentaje de animales con efectos secundarios fue de un 2,9 %, (Ryan et al., 2006), aunque alargando el tratamiento a 52 semanas, el porcentaje aumentaba a 5,1 %.

Uno de los estudios más relevantes sobre la eficacia analgésica del firocoxib en perros se publicó en 2012 (Kondo, 2012). Para realizarlo se eligieron 131 perros sanos que fuesen a someterse a una cirugía de tejidos blandos, siendo en su mayoría en la zona abdominal, (ovariohisterectomía, esplenectomía, etc), algunas cirugías externas (extirpación de tumores cutáneos). El propósito del estudio era evaluar la eficacia del firocoxib para controlar el dolor post operatorio, administrando 5 mg/kg una vez al día, empezando 2 horas antes de la cirugía y continuando 2 días después durante el postoperatorio. La variable de éxito/fallo que se utilizó para valorar la eficacia del tratamiento fue la necesidad de uso de medicación de rescate cuando el dolor superase el valor de 6 en la escala de Glasgow (Anexo III). Los resultados fueron exitosos y estadísticamente significativos. Un 50% de los perros no tratados necesitaron medicación de rescate mientras que tan solo un 16,4 % de los perros a los que se administró firocoxib necesitaron medicación de rescate. No hubo efectos secundarios relevantes.


Aunque el firocoxib no está registrado para su uso en gatos, en un reciente artículo (Phuwapattanachart y Thengchaisri, 2016) se evaluó la eficacia analgésica del firocoxib en gatas sometidas a una ovariohisterectomía. Los 24 animales se dividieron en tres grupos: no tratadas, tratadas con firocoxib a una dosis de 1 mg/kg/día y tratadas con firocoxib a dosis de 3 mg/kg/día. Se observó una diferencia significativa sobre todo entre el grupo con tratamiento firocoxib 3 mg/kg/día y el grupo no tratado. En las 24 horas posteriores a la operación las gatas tratadas con firocoxib a una dosis 3mg/kg/día mostraron menos dolor que las del grupo no tratado, aunque no hubo diferencias significativas entre los dos grupos tratados.

Otro estudio similar se realizó con 30 perros sometidos a una operación ortopédica (Davila et al., 2013) donde se compararon tres grupos de pacientes: tratados con tramadol, con firocoxib y grupo con tratamiento combinado de tramadol/firocoxib. Como en el estudio anterior, se evaluó el resultado en base a si se usó medicación de rescate cuando se superaba

un valor de 6 en la escala de dolor Glasgow (Anexo III). Los resultados también indicaron que un menor número de perros tratados con firocoxib y firocoxib/tramadol necesitaron fármacos de rescate frente aquellos tratados solamente con tramadol.

En cuanto al tratamiento de la osteoartritis, se realizó un estudio comparando el firocoxib y el carprofeno, para dilucidar si el firocoxib actuaba tan eficazmente como el carprofeno (Tangmahakul et al., 2015). Dieciséis perros de más de cinco años y de razas grandes fueron incluidos en el estudio (9 tratados con firocoxib y 7 con carprofeno). Se los trató durante 16 semanas, disminuyendo la frecuencia de administración conforme transcurrían las semanas y haciendo diversos exámenes a las semanas 0, 2, 4, 8, 12 y 16. Los resultados finales de este experimento fueron poco concluyentes, dado que los niveles de ácido hialurónico y de la fracción WF6 del condroitín sulfato, que son componentes del cartílago articular y que se usaron como biomarcadores de la osteoartritis, no variaron de forma significativa.

5.4.2.2. Robenacoxib

Nombre comercial	Laboratorio	Año de aprobación	
•Onsior	•Novartis	•2009	

El robenacoxib (Onsior, 2009) es un COXIB, desarrollado únicamente para uso veterinario, que se administra tan solo una vez al día. Tiene una alta afinidad por la COX-2 y posee una característica que lo hace destacar entre todos los COXIB: es el único que está aprobado para uso en gatos además de en perros, con lo que podemos encontrar más estudios realizados en gatos que en los otros COXIB.

Indicaciones: Tiene dos principales indicaciones:

1. Administración como fármaco preanestésico, para el control del dolor e inflamación en procedimientos quirúrgicos, tanto en perros como en gatos (Epstein et al., 2015).
2. Para reducir el dolor en la osteoartritis crónica en perros, o para tratar el dolor asociado a enfermedades degenerativas articulares en gatos, aunque este término

algo más amplio incluye la osteoartritis, así que nos referimos a algo parecido en los dos casos (Epstein et al., 2015).

Dosis recomendada: 1-2 mg/kg/24 horas.

Efectos secundarios: Los que se han dado más frecuentemente son diarrea leve, heces blandas y vómitos, pero siempre con fácil resolución (Rodríguez, 2011). En casos muy raros se ha podido observar letargo o apatía y también se recomienda, en tratamientos prolongados, monitorizar las enzimas hepáticas los primeros días ya que se han observado algunas alteraciones en éstas, aunque en general se normalizaban unos días después.

ESTUDIOS

Como se ha comentado anteriormente, es el único COXIB que está registrado para su uso en gatos, y podemos encontrar varios estudios que lo comparan con otros fármacos buscando demostrar su eficacia en esta especie.

En una comparación del robenacoxib (Grupo 1) con el meloxicam (Grupo 2) se usaron 147 gatos que iban a someterse a diferentes cirugías, ortopédicas, ovarohisterectomía o castración en machos (Speranza et al 2013). Se decidió que la ratio en los grupos asignados aleatoriamente robenacoxib/meloxicam sería 2:1 (101:46) ya que la eficacia estadística solo descendía un 10% comparado con una ratio 1:1 y se deseaba obtener más información de los animales tratados con robenacoxib. A los 147 gatos se les administró una inyección por vía subcutánea del fármaco correspondiente, justo antes de la operación y, posteriormente, recibieron o bien comprimidos de robenacoxib o de placebo durante 9 días. Se admitió el placebo porque el meloxicam no estaba autorizado para gatos en ese momento en Estados Unidos.

La evaluación se llevó a cabo en las etapas pre-cirugía, post-cirugía y el último día del estudio por clínicos y también diariamente por parte de los propietarios. Se asignó una puntuación global dependiendo de varios factores: postura, comportamiento y dolor a la palpación, evaluadas por el clínico. Se analizó la concentración de cortisol en plasma, la tolerancia/efectos adversos, dolor, hematología y palatabilidad. Las diferencias que se pudieron observar fueron muy pocas por parte de los clínicos, aparte de un incremento de la hemoglobina, hematocrito o células sanguíneas y una disminución tras 28 horas post-cirugía de la creatinina y las proteínas plasmáticas en el grupo del robenacoxib. En el grupo del meloxicam aumentó la urea y disminuyeron las proteínas plasmáticas. Se observaron algunas

diferencias en la valoración del dolor por parte de los propietarios, pero esto era una valoración subjetiva, menos fiable, y no formaba parte de los resultados principales del estudio.

En conclusión, se demostró la no inferioridad del robenacoxib frente al meloxicam, aunque este estudio puede ser en parte debatible, ya que tanto la escala de dolor empleada, como el meloxicam principalmente están dirigidos a perros y en gatos es posible que existan diferencias farmacológicas. Aun así, la puntuación total obtenida por el robenacoxib fue suficiente para declarar que no era inferior al meloxicam.

5.4.2.3. Mavacoxib

Nombre comercial
•Trocoxil

Laboratorio
•Pzifer

Año de aprobación
•2009



El mavacoxib se define como un COXIB de larga vida media en el organismo, que tiene preferencia por la COX-2 más que selectividad por la misma. Su larga permanencia en el plasma hace que su administración sea muy espaciada, dando la primera dosis, y a los 14 días la segunda y después cada mes. Esto hace que sea un fármaco idóneo para tratamientos prolongados ya que se administra muy espaciadamente y por tanto, posee una posología muy cómoda.

Indicaciones: Tratamiento del dolor y la inflamación asociados a enfermedades degenerativas articulares como la osteoartritis en perros.

Dosis recomendada: 2 mg/kg, repetición a los 14 días y luego mensualmente.

Efectos secundarios: Son similares a los de otros medicamentos de este grupo de fármacos (AINE) y consisten en pérdida del apetito, deposiciones blandas/diarrea, vómitos, apatía y alteraciones de la funcionalidad renal (Argos Portal Veterinaria, 2009).

ESTUDIOS

Para poder evaluar la eficacia del mavacoxib en perros, como alivio del dolor asociado a la osteoartritis, se van a revisar dos estudios recientes que comparan el mavacoxib con otros

fármacos. En el primer estudio, se seleccionaron 124 perros en su mayoría de razas muy grandes y se dividieron en dos grupos: 62 perros fueron tratados con mavacoxib, mensualmente, con una segunda dosis a los 14 días y 62 con carprofeno, diariamente, durante 134 días (Payne-Johnson et al., 2015). Se realizaron exámenes físicos en diversas ocasiones y los dueños también evaluaron el dolor, cojera etc. A los 44 días, un 93,4% de los perros tratados con mavacoxib mostraban una mejoría general, según la valoración de los dueños, frente al 89,1% de los tratados con carprofeno. En conjunto, los dos fármacos se mostraron similares en los resultados, con lo que se consiguió demostrar en parte lo que se pretendía: que el mavacoxib, al menos, es igual de eficaz que el carprofeno. Los efectos adversos se vieron en más o menos medida en los dos fármacos, siendo los trastornos digestivos bastante frecuentes, pero transitorios, pese a la administración continua de los fármacos.

En el segundo estudio, se seleccionaron 121 casos de perros con osteoartritis en el codo, la cadera o la rodilla de los que finalmente solo 111 formaron parte de los resultados al tener que excluir algunos individuos por diversos motivos (Walton et al., 2014). Se formaron dos grupos a los que se asignaron aleatoriamente mavacoxib o meloxicam para recibir un tratamiento de 12 semanas y se controló la aparición de efectos secundarios sin observar diferencias entre los dos grupos. La conclusión fue que tanto el meloxicam como el mavacoxib mejoraron las funciones de las extremidades y la movilidad, pero los dos grupos lo hacen de forma similar y tienen un perfil de seguridad parecido.

5.4.2.4. Cimicoxib

Nombre comercial	Laboratorio	Año de aprobación	
•Cimalgex	•Palau Pharma	•2011	

El cimicoxib es el fármaco más reciente de todos los expuestos en este trabajo. Fue aprobado en 2011 y, tras un tiempo de uso en la medicina humana, fue introducido en la clínica veterinaria. Se ha comprobado su eficacia contra el dolor e inflamación tanto aguda como crónica pero siendo tan reciente no encontramos tantos estudios realizados en veterinaria contrastando sus efectos.

Indicaciones: Se usa para aliviar la inflamación y el dolor en perros, administrándolo una vez al día (PMFARMA, 2011).

Dosis recomendada: 2 mg/kg/24 horas.

Efectos secundarios: Vómitos o diarrea moderada son los efectos secundarios más comunes que podemos encontrar con la administración de cimicoxib.

ESTUDIOS

Podemos encontrar un estudio muy significativo, realizado con 237 perros, para determinar la eficacia y la seguridad del cimicoxib (Grandemange et al., 2013). El estudio es doble ciego, aleatorio y multicéntrico, con control (carprofeno), en pacientes sometidos a operaciones ortopédicas y monitorizados durante seis días después de realizar la operación. El dolor fue valorado mediante dos escalas diferentes, y la seguridad del cimicoxib fue evaluada mediante análisis de muestras sanguíneas. Los resultados clínicos sobre su eficacia y la ausencia de diferencias de efectos secundarios entre los dos grupos, confirmaron que la administración de cimicoxib es tan eficaz y segura como la de carprofeno.

Para evaluar su efecto en la osteoartritis también se ha realizado un estudio reciente que incluía 492 perros con osteoartritis (Murrell et al., 2014). Los animales se trataron durante 30 días con dosis de 2 mg/kg/día de cimicoxib por vía oral. Se concluyó que el tratamiento durante 30 días con cimicoxib mejoraba la locomoción y disminuía el dolor en los pacientes, causando mínimos efectos secundarios.

El estudio más reciente es una comparación entre cimicoxib y carprofeno, acompañados de marbofloxacina, en el dolor pre y post operatorio en operaciones de tejidos blandos u ortopédicas variadas, llevado a cabo sobre 21 perros (Weil et al., 2016). El estudio fue ciego y aleatorio y el objetivo fue observar la aparición de signos de convulsiones, ya que había indicios anteriores de que la combinación de marbofloxacina/AINE podía aumentar la frecuencia de aparición de casos neurológicos. Se administraron 2 o 4 mg/kg de cimicoxib antes de la operación a los grupos respectivos, diariamente, durante diez días tras la operación, pero no se registraron convulsiones en los animales en estudio, ni en el grupo de carprofeno ni en el de cimicoxib.

5.4.2.4. Deracoxib

Nombre comercial
•Deramaxx

Laboratorio
•Novartis

Año de aprobación
•2002



El deracoxib (Kim y Giorgi, 2013) fue el primer COXIB como tal aprobado en veterinaria. No es un COXIB aprobado para su uso en España, pero en otros países su utilización es muy frecuente por lo que se incluye un apartado sobre él, dada su relevancia.

Es un inhibidor altamente selectivo de la COX-2, con una ratio COX-1/COX-2 de 1275 cuando se prueba en un ensayo de enzimas purificadas, aunque la ratio bajaba a 12 cuando el ensayo se hace *ex vivo* en sangre de perro (Kim y Giorgi, 2013). Lo que se puede determinar de este y otros estudios comparativos *in vivo e in vitro* es que no aportan una medida cuantitativa de la eficacia o seguridad del deracoxib.

Indicaciones: Inicialmente el deracoxib se autorizó para el dolor post operatorio ortopédico en perros, aunque posteriormente se admitió su uso para el control del dolor y la inflamación asociada con osteoartritis crónica.

Dosis recomendada: 1-2 mg/kg/día para osteoartritis y 3-4 mg/kg/día para dolor post operatorio.

Efectos secundarios: Los efectos secundarios del deracoxib que se observan en algunos casos son los típicos que hemos visto hasta ahora: pérdida de apetito, vómitos, diarrea, incoordinación o letargia.

ESTUDIOS

Podemos comprobar que el deracoxib es también un COXIB eficaz gracias a varios estudios realizados a lo largo de los años. En un estudio aleatorio, ciego y con un control placebo, el objetivo fue evaluar la eficacia y efectos adversos del deracoxib en 32 perros de diversas razas tras someterse a una operación de tejidos blandos (Bienhoff et al., 2012). De los 32 animales, 16 recibieron deracoxib y 16 recibieron placebo, definiéndose el fracaso terapéutico cuando se tenía que usar analgesia de rescate. Como en otros estudios, nombrados anteriormente, se usó la escala Glasgow (Anexo III) para medir el dolor de los

perros. Todos los pacientes recibieron una dosis antes de la cirugía y, posteriormente, 2 días más tras la cirugía. De los 16 perros tratados con placebo, 9 necesitaron fármacos de rescate, pero en los 16 tratados con deracoxib tan solo 2 los requirieron. Un 39% de los tratados con deracoxib experimentaron reacciones adversas frente al 31% del grupo placebo, lo que no constituye una diferencia significativa, siendo en gran parte gastrointestinales. El deracoxib es, por lo tanto, seguro si se administra a las dosis recomendadas, pero se puso de manifiesto la aparición de los típicos efectos secundarios provocados por este tipo de tratamientos.

5. 5. Tratamiento contra el cáncer mediante COXIBs

La COX-2 se sobreexpresa en multitud de tumores animales. Se conocen varios mecanismos por los cuales la sobreexpresión de COX-2, y el consiguiente aumento de prostaglandinas, contribuyen a la proliferación neoplásica de un tejido. Entre estos mecanismos podemos citar los siguientes (Domingo y Martín de las Mulas, 2008):

- Estimulo de la angiogénesis: La sobreexpresión de COX-2 estimula el desarrollo del endotelio vascular en las células tumorales, un factor imprescindible para que el tumor se pueda desarrollar y proliferar.

- Aumento de la capacidad invasora del tumor: La COX-2 incrementa la actividad de hidrólisis del colágeno por parte de las metaloproteínas, que digieren la matriz de colágeno y permiten la difusión de las células tumorales.

- Alargar la vida de las células tumorales: Para ello promueven la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica BCL-2 y generan errores en el ADN que conducen a este efecto.

- Alteración del sistema inmune. Disminuye la capacidad de proliferación de linfocitos T y B y favorece el desarrollo de neoplasias, al inducir un estado parcialmente inmunodeficiente.

- Estimula la mitogénesis del epitelio mamario y la producción de estrógeno, que tiene un papel fundamental en el desarrollo de los tumores mamarios.

En varios tipos de neoplasias humanas y animales se ha observado la sobreexpresión de COX-2 y, por ello, se ha definido como posible diana en terapia anticancerígena. Como se ha explicado en este trabajo, los AINEs inhiben la COX-2, que es parcialmente responsable de la proliferación tumoral, de tal manera que la hipótesis es que un tratamiento frente a la COX-2 puede hacer que el tumor remita. Los tratamientos empezaron a probarse tras la aparición de los COXIB en el mercado, lo que abrió un nuevo abanico de posibilidades por su alta capacidad

de inhibición de la COX-2, comparado con los AINEs tradicionales, y la ventaja que eso suponía como tratamiento anticanceroso.

Algunos de los tipos tumorales en los que se ha comprobado que el tratamiento con AINEs ha contribuido a la remisión del cáncer son: carcinoma de células de la transición, tumores orales (carcinoma de células escamosas, melanoma oral), carcinoma prostático, tumores mamarios, neoplasias colorrectales, nasales y renales y osteosarcomas (Domingo y Martín de las mulas, 2008). En perros se ha sugerido que la COX-2 es un indicador de malignidad porque se expresa en mayor cuantía cuanto mayor es la agresividad del tumor. Por el contrario, en gatos no se ha visto una relación tan estricta entre la COX-2 y el grado de malignidad tumoral (Boonsoda y Wanikiat, 2008).

Los tumores mamarios son muy frecuentes en perras y hasta un 50% resultan ser malignos. La angiogénesis desempeña un papel importante en su desarrollo. En el siguiente estudio se midieron los niveles de expresión de COX-2 y la densidad de los microvasos sanguíneos observada en casos con tumores mamarios y su correlación con la supervivencia del animal (Lavalle et al., 2009). De las 46 perras analizadas se concluyó, que tras diversas mediciones a lo largo de 4 años, las perras que expresaban más alta puntuación de COX-2 (6-12) sobrevivían de media menos tiempo que las que tenían menor puntuación. Sin embargo, no se pudo relacionar el grado de expresión de la COX-2 con el aumento de angiogénesis. En un estudio (Saito et al., 2014), se compararon la eficacia de tres tratamientos diferentes: celecoxib, meloxicam y etodolaco, y la expresión de la COX-2 en tumores mamarios. El estudio demostró que el celecoxib inhibía en mayor medida la función de la COX-2 comparándolo con los otros dos AINEs.

En otro estudio llevado a cabo con perros que padecían un carcinoma nasal (Cancedda, 2014) se formaron 2 grupos de 12 perros cada uno. El grupo 1 recibió radioterapia combinada con firocoxib y el grupo 2 radioterapia con placebo. No se pudo demostrar que el firocoxib mejorase de forma significativa el tratamiento con radioterapia, aunque se observó que los perros que recibieron firocoxib estaban más activos que los que no lo recibieron, los cuales se encontraban en un estado más aletargado.

El hemangiosarcoma es uno de los tumores de células endoteliales con un mayor grado de malignidad siendo el bazo, la aurícula derecha o el tejido subcutáneo los lugares donde más comúnmente se localizan. Un estudio evaluó un tratamiento realizado con quimioterapia más deracoxib en perros con hemangiosarcoma en el bazo (Kahn et al., 2013) para determinar si el

deracoxib ayuda en la remisión de estos tumores, a pesar de no ser tumores que sobreexpresen la COX-2. En los 21 perros en los que se hizo el estudio a lo largo de tres años se inició la quimioterapia con doxorubicina en un período de tres semanas tras la operación (30 mg/m² cada dosis, 5 dosis totales). En combinación se dio deracoxib, que se administró, diariamente, a dosis 1-2 mg/kg. El control se basó en la revisión periódica incluyendo radiografías torácicas y ecografías abdominales. Los resultados no demostraron que el deracoxib tuviese efectos secundarios graves, pero tampoco un incremento del tiempo de supervivencia de los animales en los diferentes estados de gravedad del tumor.

El mavacoxib se comparó con el carprofeno en su actividad *in vitro* sobre la supervivencia de las células cancerosas (Pang et al., 2014). Los resultados en el laboratorio determinaron claramente que el mavacoxib inhibía mucho mejor la proliferación e invasión celular de ciertos osteosarcomas que el carprofeno. Este trabajo concluía finalmente, que sería necesario realizar más estudios en pacientes vivos para determinar su uso en la clínica.

6. CONCLUSIONES

1. La enzima COX presenta dos isoformas, la COX-1, constitutivamente expresada en casi todas las células, y la COX-2, cuya expresión se induce en fenómenos de inflamación y dolor. La COX-2 también se expresa constitutivamente en algunos órganos y en algunos tumores.

2. Los AINES tradicionales bloquean la acción de las dos isoformas de la enzima COX. Sin embargo, los fármacos inhibidores de la COX-2 (COXIB) inhiben tan solo esta isoforma y tienen la capacidad, en algunos casos, de producir menos efectos secundarios gastrointestinales.

3. En diversos estudios se ha demostrado que los COXIB son tan efectivos como los AINES tradicionales, pero que no les superan en eficacia global.

4. En general, los COXIB poseen menos efectos secundarios gastrointestinales que los AINES tradicionales pero no están exentos de otros efectos secundarios, que pueden ser potencialmente graves.

5. Escoger entre un AINEs tradicional y un COXIB para un tratamiento dependerá de varios factores tales como: la edad del paciente, la presencia de otras enfermedades, su tolerancia anterior a los AINES y la necesidad de administrar fármacos de otro tipo.

6. Dado que algunos tipos de cáncer en animales domésticos sobreexpresan la COX-2, los COXIB han demostrado en algunos estudios una alta efectividad en el tratamiento de estas

neoplasias. Sin embargo esta posible indicación terapéutica necesita de más estudios para su implementación en la clínica veterinaria.

7. Los COXIB no se pueden considerar en conjunto, hay que analizarlos individualmente cuando se va a prescribir un tratamiento valorando todos los aspectos para decidir según las ventajas, inconvenientes y el propio criterio del profesional veterinario.

6. CONCLUSIONS

1. COX enzyme divides in two isoforms, COX-1 (constitutionally expressed in most cells) and COX-2, which expression is induced in phenomenon of inflammation and pain. COX-2 also expresses on a constitutionall way in some organs and also expresses in some tumors.

2. Traditional NSAID block the action of the two isoforms of the COX enzyme. Nevertheless, the COX-2 selective inhibitors (COXIB) stop only the second one and have the capacity of removing adverse effects.

3. It has been demonstrated in many studies that COXIB are as effective as traditional NSAID, but their efficiency is not superior.

4. In general, COXIB have less gastrointestinal adverse effects that NSAID but they are not free of others adverse effects, potentially serious.

5. The choice between a classic NSAID and a COXIB for a treatment depends on several factors as: patient's age, the presence of some other illness, previous tolerance to other NSAID and need of give some other drug.

6. Given that some kind of cancer in domestic animals overexpresses COX-2, COXIB have demonstrated in some studies high effectivity in therapy for this neoplasia. Nevertheless, this is not an official therapeutically indication so there is the need of doing more studies for their implementation in veterinary clinic.

7. COXIB cannot be considered as a whole, it is important to analyse them individually when a treatment is going to be prescribed so it is possible assess every aspect and decide for one or another depending on the advantages, disadvantages and the criteria of the veterinarian.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La valoración de este trabajo es muy positiva, ya que me ha permitido conocer en más profundidad un tema bastante novedoso en el ámbito de la farmacología y del que solo poseía un conocimiento superficial. En un futuro dedicado a la clínica o cirugía de pequeños animales considero que puede ser muy útil tener una idea que me he formado acerca de estos fármacos y que me permitirá tomar decisiones terapéuticas con más criterio. Estos estudios se van a seguir desarrollando durante mucho tiempo ya que falta mucho por conocer, así que es probable que se produzcan avances significativos en los próximos años.

8. BIBLIOGRAFÍA

- ARGOS. PORTAL VETERINARIA (2009). *Trocoxil es el nuevo AINE de acción prolongada de Pfizer*. Consultado el 18/07/2016. Recuperado de: <http://argos.portalveterinaria.com/noticia/3946/actualidad/trocoxil-es-el-nuevo-aine-de-accion-prolongada-de-pfizer.html>.
- BERGH M. S., BUDSBERG S. C. (2005). *The Coxib NSAIDs: Potential Clinical and Pharmacologic Importance in Veterinary Medicine*. Journal of veterinary internal medicine, 19: 633-643.
- BIENHOFF S., SMITH E., ROYCROFT L. ROBERTS E. (2012). *Efficacy and Safety of Deracoxib for Control of Postoperative Pain and Inflammation Associated with Soft Tissue Surgery in Dogs*. Veterinary Surgery, 41(3): 336-344.
- BOONSODA S., WANIKIAT P. (2008). *Possible role of cyclooxygenase-2 inhibitors as anticancer agents*. Veterinary Record, short communications, 162: 159-161.
- CANCEDDA S. (2014). *Combination of radiation therapy and firocoxib for the treatment of canine nasal carcinoma*. Vet Radiol Ultrasound.vol. 56(3): 335-341.
- CARMICHAEL S. (2011). *Clinical use of non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs); The current position*. The European Journal of Companion Animal Practice. 21(2): 171-176.
- CARPROX (2008). Virbac. Consultado el 8/09/2016. Recuperado de: <https://www.virbac.es/home/lista-de-productos/main/lista-de-productos/Carprox.html>.
- CLARK T.P. (2006). *The Clinical Pharmacology of Cyclooxygenase-2–Selective and Dual Inhibitors*. Veterinary clinics: Small Animal Practice, 36(5): 1077.
- CORTADELLAS O. (2013). *Uso racional de AINE en el perro*. Argos Portal Veterinaria. Servet. Consultado 8/09/2016. Recuperado de: <http://argos.portalveterinaria.com/noticia/8789/articulos-archivo/uso-racional-de-aine-en-el-perro.html>.
- DAVIDSON G., PLUMB D. (2003). *Veterinary drug handbook. Client information edition*. Ed: Wiley-Blackwell, Oxfors, UK, pag 30.

- DAVILA D., KEESHEN T. P., EVANS R. P., CONZEMIUS M. G. (2013). *Comparison of the analgesic efficacy of perioperative firocoxib and tramadol administration in dogs undergoing tibial plateau leveling osteotomy*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 243 (2): 2-4.
- DOMINGO V., MARTÍN DE LAS MULAS J. (2008). *Situación actual de la COX-2 en oncología veterinaria*. Clínica veterinaria de pequeños animales: revista oficial de AVEPA, Asociación Veterinaria Española de Especialistas en Pequeños Animales, vol 28(4), pp. 239-243.
- EMA-EUROPEAN MEDICINE AGENCY (2004). *EMA/67098/2007 Previcox (Firocoxib)*. Consultado 18/07/2016. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/veterinary/000082/WC500063224.pdf.
- EPSTEIN M., RODAN I., GRIFFENHAGEN G., KADRLIK J., PETTY M., ROBERTSON S., SIMPSON W. (2015). *2015 AAHA/AAFP Pain Management Guidelines for Dogs and Cats. Veterinary practice guidelines*. pag. 72.
- EUPPAYO T., SIENGDEE P., BUDDHACHAT K., PRADIT W., VIRIYAKHASEM N., CHOMDEJ S., ONGCHAI S., HARADA Y., NGANVONGPANIT K. (2015). *Effects of low molecular weight hyaluronan combined with carprofen on canine osteoarthritis articular chondrocytes and cartilage explants in vitro*. In Vitro Cellular & Developmental Biology, 51(8): 2-8.
- GINER C. F. Y NAVAZA P. (2013). *Medicina Basada en la Evidencia de los AINE y COXIB*. Actualidad en Farmacología y Terapéutica, 11(2): 98-106.
- GRANDEMANGE E., FOURNEL S. Y WOEHRLE F. (2013). *Efficacy and safety of cimicoxib in the control of perioperative pain in dogs*. Journal of Small Animal Practice, 54(6): 304–312.
- Consultado el 14/09/2016. Recuperado de: http://tienda.foyel.com/farmacia-veterinaria/analgesicos_veterinarios/rimadyl-tabletas-masticables-antiinflamatorio-no-esteroide-de-uso-veterinario/.
- KAHN S. A., MULLIN C. M., DE LORIMIER L. P. BURGESS K. E., RISBON R. E., FRED R. M., DROBATZ K., CLIFFORD C. A., (2013). *Doxorubicin and deracoxib adjuvant therapy for canine splenic hemangiosarcoma: A pilot study*. Canadian Veterinary Journal 54: 237–242.

- KIM T.W., GIORGI M. (2013). *A brief overview of the coxib drugs in the veterinary field*. American Journal of Animal and Veterinary Sciences 8 (2): 89,90.
- KONDO Y., TAKASHIMA K., MATSUMOTO S., SHIBA M., OTSUKI T., KINOSHITA G., ROSENTEL J., GROSS S. J., FLEISHMAN C., YAMANE Y. (2012). *Efficacy and safety of firocoxib for the treatment of pain associated with soft tissue surgery in dogs under field conditions in Japan*. Journal of Veterinary Medical Science, 74:1283–1289.
- KUMAR V., ABBAS A., ASTER J. (2015). Robbins and Cotran: Pathologic Basis of Disease. Elsevier, Philadelphia, PA, EEUU, pag. 761.
- LAVALLE G. E., BERTAGNOLLI A. C., TAVARES W. L. F., CASSALI G. D. (2009). *Cox-2 Expression in Canine Mammary Carcinomas: Correlation with Angiogenesis and Overall Survival*. Vet Pathol 46:1275–1280.
- LIZÁRRAGA M. I., SUMANO L. S., CASTILLO A. F. (2002). *Veterinary Pathology. Inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: Usos potenciales en perros*. Veterinaria México, 33(3): 286-290.
- LOS ANTIINFLAMATORIOS ANTI-COX-2 (COXIB). *Sociedad Española de reumatología- Información-Folleto* (s.f.): Madrid 28001. Recuperado de: <http://www.ser.es/wp-content/uploads/2015/09/35.pdf> en fecha 28/06/2016.
- MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES, E IGUALDAD. AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (2014). *Utilización de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en España durante el periodo 2000-2012*. Informe de utilización de medicamentos U/AIN/V1/15012014.
- MURIEL C., SÁNTOS J., Y SÁNCHEZ F.J. (s.f.). *Farmacología de los analgésicos no opiáceos (AINEs)*. Máster del Dolor, 6: 4-5.
- MURRELL J., GRANDEMANGE E, WOEHRLE F., MENARD J., WHITE K. (2014). *Clinical Efficacy and Tolerability of Cimicoxib in Dogs with Osteoarthritis: A Multicentre Prospective Study*. Open Journal of Veterinary Medicine, 4: 78-90.
- NATIONAL PRESCRIBING SERVICE LIMITED (2010). *COX-2-selective NSAIDs: New wonder drugs?* NPS MedicineWise. 1-29.

- NOAH. Industry facts and figures (2015). Recuperado de: <http://www.noah.co.uk/about/industry-facts-and-figures/>.
- NORMAS APA (2016). *¿Cómo hacer referencias y bibliografía en normas APA?*. Consultado 15/09/2016. Recuperado de: <http://normasapa.com/como-hacer-referencias-bibliografia-en-normas-apa/>.
- NOUR E. M., OTHMAN M. M., KARROUZ G. I. A., ZAGHLOUL A. E. I. (2013). *Glasgow composite measure pain scale score and comparison between several adjuvants in association with bupivacaine*. Life Science Journal, 10(3): 1727-1731.
- NÚÑEZ C., VENTURA P., Y MARTÍNEZ J.A. (2001). *AINES "clásicos" e inhibidores selectivos de la COX-2*. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha, 2(4): 2-4.
- ONSIOR, ROBENACOXIB (2009). European medicines agency. Science medicines health. Consultado 14/09/2016. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/veterinary/000127/WC500067759.pdf.
- PANCORBO C. (2007). *Evolución de los conocimientos sobre el Ácido Acetil Salicílico*. Revista Médica Electrónica 29(4).
- PANG L., ARGYLE S., KAMIDA A., O'NEILL MORRISON K., ARGYLE D. (2014). *The long-acting COX-2 inhibitor mavacoxib (Trocoxil™) has anti-proliferative and pro-apoptotic effects on canine cancer cell lines and cancer stem cells in vitro*. Biomedical Veterinary Research, 10:184.
- PAYNE-JOHNSON M., BECSKEI C., CHAUDHRY Y., STEGEMANN M R., (2015). *Comparative efficacy and safety of mavacoxib and carprofen in the treatment of canine osteoarthritis*. Veterinary Record, 176(11): 1-6.
- PÉREZ R. A. O., CARTAYA P. L., VALENCIA F. V., SANJURJO G. V., ILISÁSTIGUI O. I. (1998). *Biosíntesis de los productos del ácido araquidónico y su repercusión sobre la inflamación*. Revista Cubana de Estomatología , 35(2): 56-61.
- PETCARE (2013): *Guide to firocoxib, popular previcox med for pain*. Consultado 11/09/2016. Recuperado de: <https://www.petcarerx.com/medication-guides/guide-to-firocoxib-popular-previcox-med-for-pain/1132?page=all>.

- PHUWAPATTANACHART P., THENGCHAI SRI N. (2016). *Analgesic efficacy of firocoxib in cats*. Journal of Veterinary Science [en prensa]. Pag. 4-12.
- PMFARMA (2011). *Palau Pharma lanza su segundo producto al mercado*. Consultado el 19/07/2016. Recuperado de: <http://www.pmfarma.es/noticias/13455-palau-pharma-lanza-su-segundo-producto-al-mercado.html>.
- PUBCHEM (2004). *Araquidonic acid*. Open chemistry database. Consultado 11/09/2016. Recuperado de: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/arachidonic_acid#section=Top.
- RAVIÑA E. (2008). *Medicamentos: Un Viaje a lo Largo de la Evolucion del Descubrimiento de Farmacos*, Univ. Santiago de Compostela, España, 2: 662, 663.
- READ W. K. (1983). Renal Medullary Crest Necrosis Associated with Phenylbutazone Therapy in Horses. *Veterinary Pathology* 20: 662-669.
- RICCIOTTI E., FITZGERALD G.A. (2011). *Prostaglandins and Inflammation*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 31(5): 986–1000. Consultado 14/09/2016. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3081099/pdf/nihms271399.pdf>.
- RODRÍGUEZ, M. (2011). *Farmacia Veterinaria: Onsior 20 mg 28 comprimidos*. Consultado el 20/07/2016. Recuperado de: http://www.farmacioveterinaria.es/index.php?main_page=product_info&products_id=122.
- RYAN, W. G., MOLDAVE K., CARITHERS D. (2006). *Clinical Effectiveness and Safety of a New NSAID, Firocoxib: A 1,000 Dog Study*. *Veterinary Therapeutics*, 7(2): 119-125.
- SAITO T., TAMURA D., ASANO R. (2014). *Usefulness of selective COX-2 inhibitors as therapeutic agents against canine mammary tumors*. *Oncology Reports* 31: 1638-1643.
- SHAFTEL S. S., OLSCHOWKA J. A., HURLEY S. D., MOORE A. H., O'BANION M. K. (2003). *COX-3: a splice variant of cyclooxygenase-1 in mouse neural tissue and cells*. *Molecular Brain Research*, 119: 213–215.
- SPERANZA S. C., SCHMID V., GIRAUDEL J. M., SEEWALD W., KING J. N. (2013). *Robenacoxib versus meloxicam for the control of peri-operative pain and inflammation associated*

with orthopaedic surgery in cats: a randomised clinical trial. BMC Veterinary Research, 9(92): 1-12.

STEAGALL P., MANTOVANI F., FERREIRA T., SALCEDO E., MOUTINHO F., LUNA S. P. (2007). *Evaluation of the adverse effects of oral firocoxib in healthy dogs.* Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 30: 218–223.

TANGMAHAKUL N., SOONTORNVIPART K., NGANVONGPANIT K. (2015). *Comparison of the Efficacy of Firocoxib and Carprofen in Clinical Use for Canine Coxofemoral Osteoarthritis.* The Thai Journal of Veterinary Medicine, 45(3): 351-362.

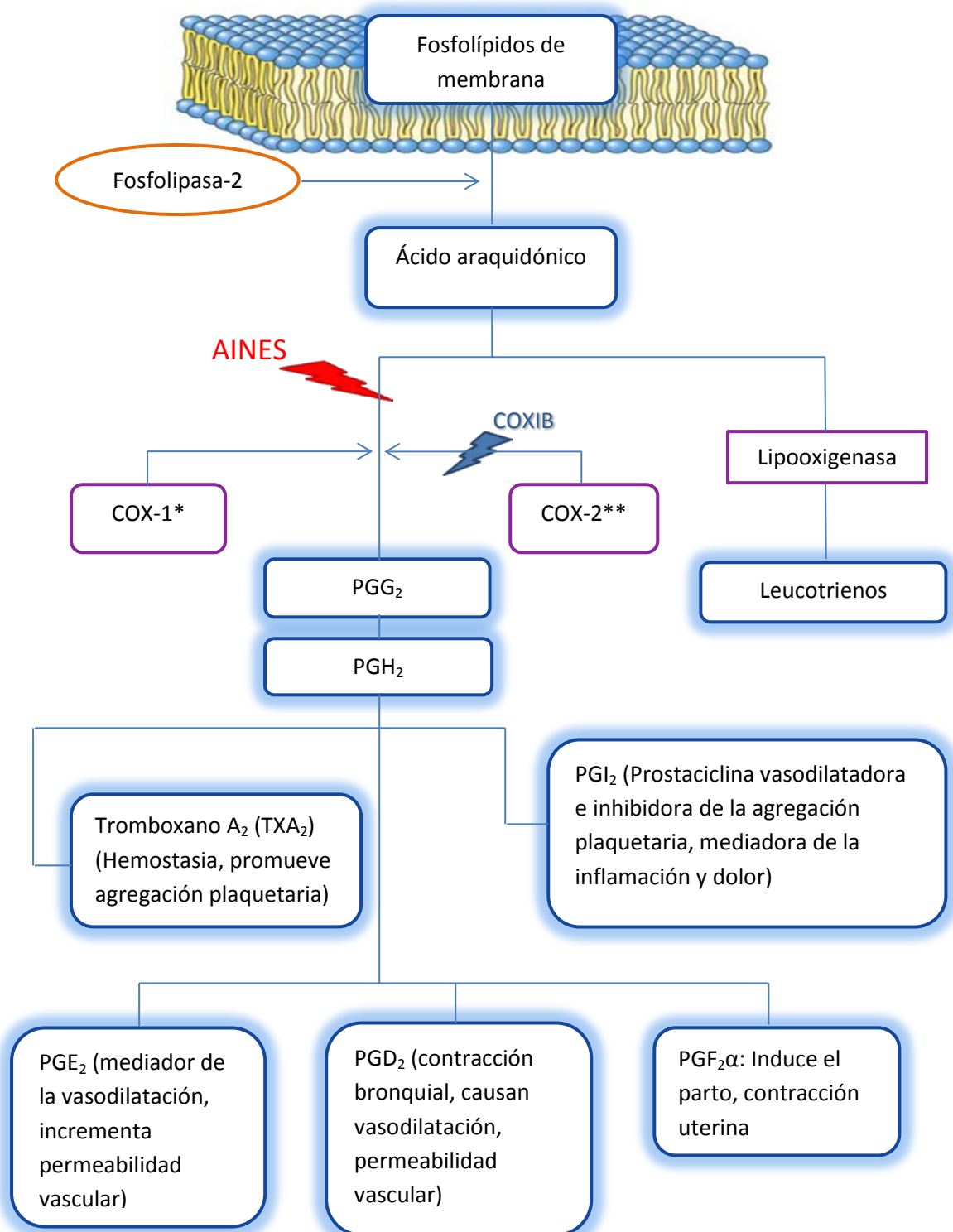
VANE J.R., Y BOTTING R.M. (1995). *Mechanism of action of NSAIDs.* Inflamm Res, 44(1)1-10.
Consultado 13/06/2016. Recuperado de: <http://img.medscape.com/slide/migrated/editorial/cmecircle/2007/7327/images/slide13.jpg>.

WALTON M. B., COWDEROY E., WUSTEFELD-JANSSENS B., LASCELLES D., INNES J. (2014). *Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomised clinical comparator trial.* The Veterinary Record 176(11): 1-6.

WEIL C., TÜNSMEYER J., TIPOLD A., HOPPE S., BEYERBACH M., PANKOW W. R., KÄSTNER S. B. (2016). *Effects of concurrent perioperative use of marbofloxacin and cimicoxib or carprofen in dogs.* Journal of Small Animal Practice, 57: 311–317.

9. ANEXOS

ANEXO I. SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS A PARTIR DEL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO



*COX-1: Ciclooxigenasa 1

**COX-2: Ciclooxigenasa 2

PG=Prostaglandina

ANEXO II

Tabla 1. Resumen de los inhibidores selectivos de la COX-2 habitualmente empleados en veterinaria

Fármaco	Especies	Administración	Presentación	Dosis
Carprofeno	Perro	Oral, SC*, IV**	Pastillas masticables Cápsulas Solución inyectable	4,4 mg/kg 1 vez al día 2,2 mg/kg 2 veces al día * ver carprofeno
	Gato	SC*, IV**	Solución inyectable	4 mg/kg 1 vez al día
Firocoxib	Perro	Oral	Tableta masticable	5 mg/kg 1 vez al día
Robenacoxib	Perro	Oral	Comprimidos	1-2 mg/kg/24 horas
Robenacoxib	Gato	Oral	Comprimidos	
Mavacoxib	Perro	Oral	Tabletas masticables	2 mg/kg 1 vez, 14 días después y mensualmente
Cimicoxib	Perro	Oral	Comprimidos con saborizante	2 mg/kg 1 vez al día
Deracoxib	Perro	Oral	Tabletas masticables	1-4 mg/kg 1 vez al día

*SC: Subcutáneo

**IV:Intravenoso

ANEXO III. Escala Glasgow de medición del dolor (Nour et al. 2013)

A. Look at dog in Kennel

Is the dog?

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C
Please tick if this is the case then proceed to C.

B. Put lead on dog and lead out of the kennel. **C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site.**

When the dog rises/walks is it?

(iii)	
Normal	0
Lame	1
Slow or reluctant	2
Stiff	3
It refuses to move	4

Does it?

(iv)	
Do nothing	0
Look round	1
Flinch	2
Growl or guard area	3
Snap	4
Cry	5

D. Overall

Is the dog?

(v)	
Happy and content or happy and bouncy	0
Quiet	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2
Nervous or anxious or fearful	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4

Is the dog?

(vi)	
Comfortable	0
Unsettled	1
Restless	2
Hunched or tense	3
Rigid	4