

Bases farmacológicas del uso de antiinflamatorios no esteroidales en caballos

Ignacio Lizárraga Madrigal*
Héctor Sumano López*

Abstract

Equine clinical practice requires the routine usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). This review attempted to gather relevant clinical-pharmacological information available on these agents, as they apply to equine practice. It is the aim of this review to narrow the gap between the growing body of information in the scientific literature and the needs of continuous education of the busy clinician. An overview of the physiopathological process involved in inflammation is outlined in order to facilitate the understanding of the mechanism of action of NSAIDs. Information on most NSAIDs is presented; this includes well recognized agents such as phenilbutazone and flunixin, as well as experimental new drugs such as piroxicam, eltanac and meclofenamic acid. In spite of the low rate of side effects and toxicological problems with the use of NSAIDs, emphasis is placed on relevant clinical signs observed when NSAIDs are misused. Data on pharmacokinetics and pharmacodynamics of NSAIDs in horses is presented, and customary doses are listed.

Key words: HORSES, NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMATORY DRUGS, INFLAMMATION.

Resumen

El uso de antiinflamatorios no esteroidales en la clínica de equinos es una práctica común. En este ensayo se resume la información clínico-farmacológica más relevante en cuanto al uso de estos fármacos. En este sentido, los datos vertidos no resultan de la extrapolación en otras especies. Se pretende que la información compilada permita dar un uso más racional a dichos medicamentos, estrechando la brecha que se genera entre el clínico sujeto a una enorme carga de trabajo y la información creciente sobre el particular. Se destacan únicamente aspectos básicos de la fisiopatología de la inflamación y se hace mención de los antiinflamatorios no esteroidales más utilizados en equinos; por ejemplo, fenilbutazona, flunixina meglumina, así como de los que se encuentran en fase experimental en esta especie (piroxicam, eltanaco, ácido tolfenámico). A pesar de su baja toxicidad, se destacan los signos clínicos y hallazgos de necropsia generados por el mal uso de aquellos fármacos y con base en sus

Recibido el 17 de abril de 1997 y aceptado el 6 de noviembre de 1997.

* Departamento de Fisiología y Farmacología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

rasgos farmacocinéticos y farmacodinámicos se presentan las dosis y los usos de los medicamentos aceptados por la comunidad.

Palabras clave: CABALLOS, ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES, INFLAMACIÓN.

Introducción

Se pueden lograr efectos antiinflamatorios mediante la administración de medicamentos esteroideos (glucocorticoides), la aplicación de sustancias a nivel tópico con efecto rubefaciente, como los aceites esenciales: alcanfor, mentol, etc., y más recientemente se han utilizado diversos extractos y principios activos derivados de plantas medicinales como la alefina del ajo, algunos principios de la cebolla, el ácido cápsico (forma estable capsaicina) extraído originalmente del chile y con la administración tópica o sistémica de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).^{*} Este último recurso es muy utilizado en la clínica de equinos y dada su importancia y la generación constante de datos al respecto, se consideró de utilidad llevar a cabo un análisis de la información generada en torno al uso clínico de los AINE en equinos.

Fisiopatología de la inflamación

Se destacan aquí los aspectos relevantes para el clínico y para el uso adecuado de antiinflamatorios. Se aconseja recurrir a otras revisiones sobre inflamación para detalles específicos.^{1, 2, 3, 4, 5}

Cualquier tejido vascularizado se puede inflamar debido a alteraciones químicas, físicas o biológicas. El proceso que sigue genera los principales signos de la inflamación: rubor, calor, aumento de volumen o edema, dolor y pérdida de la función. La respuesta vascular inicial es vasoconstricción de los capilares en el área dañada, lo cual sirve para controlar la hemorragia. Sin embargo, entre 5 y 10 minutos después se presenta vasodilatación y aumento en la permeabilidad de los capilares venosos. Los leucocitos, las plaquetas y los eritrocitos comienzan su adhesión al endotelio. Luego, hay salida de células y fluidos del plasma ricos en proteínas. Casi simultáneamente sucede la agregación plaquetaria y la formación de fibrina. Los polimorfonucleares predominan al inicio en el sitio de la lesión y posteriormente los macrófagos. Se propicia la migración y la concentración de los polimorfonucleares en el sitio lesionado como consecuencia de la acción de agentes quimiotácticos y adhesinas. Al desaparecer los polimorfonucleares, el contenido de las células lisadas se acumula para formar el componente exudativo de la inflamación: el pus.¹

Con la inflamación el organismo pretende limitar la lesión y promueve el ingreso de medios de defensa y reparación al sitio dañado. El clínico debe percibir que el antiinflamatorio no actúa sobre la etiología primaria y que no siempre es conveniente desinflamar y con ello obstruir el proceso normal de homeostasis del individuo. Sólo cuando la inflamación representa una desventaja para el curso de la enfermedad se recomienda el uso de antiinflamatorios.

La importancia de los mediadores químicos en la respuesta inflamatoria

La liberación de mediadores durante el proceso de inflamación perpetúa la respuesta inflamatoria. Ellos son los responsables de los signos clínicos asociados con la inflamación. Estos mediadores son derivados de las células y los fluidos que llegan de la sangre hacia el sitio de la lesión. Entre los mediadores derivados de las células están las enzimas lisosomales, mediadores granulares como la histamina y la serotonina, eicosanoides (productos del metabolismo del ácido araquidónico: prostaglandinas, leucotrienos y compuestos relacionados), factor activador plaquetario, radicales libres de oxígeno y citocinas. El papel de cada uno de estos mediadores en la perpetuación de la respuesta inflamatoria varía de acuerdo con la fase de la inflamación y el momento de liberación del mediador.^{1, 2, 4}

Entre los mediadores derivados del plasma se encuentran las cininas, principalmente la bradicinina que es sintetizada a partir de sus precursores y por acción de la PGE₂; el complemento y sus péptidos derivados son liberados por la vía clásica o la alterna; y los fibrinopéptidos y la subsecuente proteólisis de la fibrina, por la plasmina.²

El control de la inflamación por medio de fármacos pretende abatir o bloquear la síntesis de los mediadores mencionados, inhibiendo sus acciones o tratando las respuestas fisiopatológicas que producen, o ambas. En el Cuadro 1 se presenta la relación de los mediadores químicos más importantes y su importancia respecto de aquélla.

Química

No es posible clasificar a los AINE por su mecanismo de acción. Todos inhiben uno o varios de los procesos de la inflamación, destacando su capacidad para inhibir en uno o más pasos el metabolismo del ácido araquidónico. Se han detectado ciertas acciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) y como espasmolíticos (dipirona).⁶ Su clasificación se basa en sus rasgos

^{*} Del inglés *Non Steroidal Antiinflammatory Drugs* (NSAID)

Cuadro 1
MEDIADORES QUÍMICOS DE LA INFLAMACIÓN

<i>Mediador</i>	<i>Origen</i>	<i>Acción</i>
Enzimas lisosomales: lisosima, fosfatasa ácida Metaloproteínas no lisosomales: estromelisinina	Células fagocíticas	Aumenta la permeabilidad venosa Degradación de membranas Factores quimiotácticos Degradación de fibrina, cartílago, etc.
Histamina	Granulocitos (mastocitos, basófilos y plaquetas)	Vasodilatación Aumenta la permeabilidad de vénulas poscapilares Dolor Prurito
Serotonina	Plaquetas y mastocitos.	Vasodilatación Vasoconstricción Aumenta la permeabilidad capilar
Complemento	Plasma	Vasodilatación Lisis celular (leucocitos y mastocitos) Secreción de histamina Secreción de enzimas lisosomales Aumenta la permeabilidad vascular Quimiotaxis
Fibrinopéptidos	Plasma	Aumenta la permeabilidad vascular Aumenta las cininas Quimiotaxis
Radicales O ₂	Tejidos dañados y leucocitos	Degradación de constituyentes celulares, especialmente los lípidos de la membrana celular
Factor activador plaquetario	Fosfolípidos de la membrana celular	Agregación de plaquetas y neutrófilos Producción de radicales O ₂ Broncoconstricción Vasodilatación Aumenta la permeabilidad capilar Quimiotaxis
Bradicinina	Plasma	Vasodilatación Aumenta la permeabilidad vascular Dolor
Interleucinas y otras citocinas	Macrófagos, condrocitos y sinoviocitos	Quimiotaxis Propiedades mitogénicas y piréticas Estimulan la síntesis de PGE ₂ y collagenasa
Eicosanoides	Fosfolípidos de la membrana celular	
PGE ₂		Dilatación prolongada de pequeñas arteriolas Potencializa el aumento de la permeabilidad vascular y del dolor
PGI ₂		Posee acciones similares a la PGE ₂ pero son de menor duración
LTB ₄		Quimiotaxis Aumenta la permeabilidad vascular
Lipoxina A		Estimula a los leucocitos a producir radicales superóxido y ocasiona la liberación de enzimas lisosomales

Adaptado de Lees y May.

Cuadro 2
CLASIFICACIÓN DE LOS AINE

<i>Grupo</i>	<i>Familia</i>	<i>Fármaco</i>
Ácidos carboxílicos	Ácidos salicílicos	Ácido acetilsalicílico
		Salicilato sódico
		Metilsalicilato
		Diflunisal
		Benorilato
	Ácidos fenilacéticos	Acetaminofeno
	Ácidos propiónicos	Ibuprofeno
	Ácidos fenilacéticos	Fenoprofeno
		Flurbiprofeno
		Naproxeno
		Ketoprofeno
	Ácidos antranílicos	Ácido meclofenámico
		Ácido mefenámico
		Ácido flufenámico
		Ácido tolfenámico
Ácidos enólicos	Quinolinas	Cinchofeno
	Indoles	Indometacina
	Derivados del ácido acético	Sulindaco
		Tolmetina
		Eltanaco
	Ácidos aminonicotínicos	Flunixinina meglumina
		Clonixina
	Pirazononas	Fenilbutazona
		Oxifenbutazona
		Dipirona
		Isopirina
		Azapropasona
	Oxicanos	Piroxicam
		Miloxicam
		Tenoxicam
		Sudoxicam

Adaptado de Barragry.¹⁰

químicos-estructurales y se les clasifica en derivados de los ácidos carboxílicos y enólicos y en varias familias (Cuadro 2).

Todos los AINE son ácidos y tienen valores de pKa de 4.5 o menos por lo que pueden lograr una acumulación limitada en tejidos inflamados.⁷ Generalmente los AINE en forma pura tienen muy baja solubilidad en agua. Para aumentarla se administran en forma de sales (de sodio, meglumina, aminometano-sulfonato, etc.), especialmente en formulaciones para uso parenteral. También las formulaciones en forma de sales

aumentan la velocidad de absorción después de la administración oral.⁴

Se ha correlacionado a la gran mayoría de los efectos terapéuticos y tóxicos de los AINE con su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas. Su potencia como agentes antiinflamatorios se relaciona con su potencia relativa para inhibir la síntesis de prostaglandinas. En virtud de que puede resultar muy subjetiva la evaluación del grado o capacidad antiinflamatoria de un fármaco por signos clínicos, la potencia de los AINE se determina midiendo la capacidad (en cantidad

y en tiempo) inhibitoria de la síntesis de PGE_2 y TXB_2 y de la agregación plaquetaria.^{2,8}

Mecanismo de acción

Las prostaglandinas tienen muchos efectos fisiológicos; por ejemplo, la disminución de la producción de ácido gástrico, incremento en la producción de moco gástrico, incremento en la perfusión de la mucosa gástrica, citoprotección de la mucosa gástrica y aumento del flujo sanguíneo renal cuando hay hipoperfusión.⁹ Es necesario considerar que estos procesos se alterarán al aplicar los AINE, ya que bloquean el primer paso de la síntesis de prostaglandinas en forma dependiente de la dosis.

Algunos AINE (ácido acetilsalicílico, ácido meclofenámico y fenilbutazona) se unen de manera irreversible a las ciclooxigenasas, lo cual puede explicar la discrepancia entre la vida media tan corta y la larga duración de los efectos de la mayoría de aquéllos.^{7,10} Es el caso del eltanaco (derivado del sulindaco) que ha demostrado un efecto antiinflamatorio notable y baja toxicidad a dosis de 1 mg/kg cada 24 horas a pesar de tener una $T_{1/2}$ de 1.7 horas.¹¹

Las lipooxigenasas son enzimas que están dentro de las células y metabolizan la reacción de ácido araquidónico a leucotrienos y lipoxinas, que son potentes mediadores de la inflamación. De estas enzimas la 5-lipooxigenasa parece ser la más importante. Los leucotrienos y otros productos de las lipooxigenasas regulan la función de los linfocitos. Las lipooxigenasas se encuentran principalmente en pulmones, células sanguíneas de la línea blanca, plaquetas e hígado. Originalmente se pensaba que los AINE no eran capaces de inhibir la síntesis de leucotrienos, con lo cual al inhibir la función de las ciclooxigenasas incrementaban la producción de leucotrienos a partir del ácido araquidónico en lugar de formar prostaglandinas y sus derivados. Recientemente se ha demostrado que estos fármacos inhiben en diversos grados a las lipooxigenasas, evitando así la formación de leucotrienos.¹ Algunos ensayos hacen pensar que el ketoprofeno actúa inhibiendo la inflamación a través de ambas vías; esto es, bloquea la ciclooxigenasa y las lipooxigenasas.⁷ con lo cual se estaría inhibiendo la respuesta vascular y celular de la inflamación. Quizá su efecto se deba a una marcada inhibición de la migración de leucocitos al sitio de la inflamación.¹² Esto último debe considerarse como una desventaja en casos en los que la inflamación esté asociada a una infección bacteriana.

A dosis altas los AINE inhiben la adhesión y la activación de neutrófilos y la subsecuente liberación de enzimas inflamatorias como la colagenasa, elastasa y hialuronidasa.¹ Indirectamente, y a veces de manera directa, alteran la respuesta inmune celular y humoral. Algunos la mejoran al inhibir a la PGE_2 , mediador que disminuye la respuesta inmune. Este efecto parece ser más importante en animales inmunosuprimidos, de manera tal que también por ello se aconseja aplicar un

AINE cuando existe endotoxemia asociada a bacteremia.¹³ No interfieren con la cicatrización, esto es muy importante, sobre todo después de una cirugía de cólico.¹³

No todos los AINE tienen un efecto antiinflamatorio comparable. Por ejemplo, la dipirona se caracteriza por tener un efecto analgésico y espasmolítico que otros AINE no tienen, por esa razón se le ha utilizado más como analgésico que como antiinflamatorio. Por ejemplo, en un ensayo se lograron efectos antiespasmódicos y analgésicos completos en un modelo de cólico utilizando 25 mg/kg de dipirona más N-butilbromuro de hioscina (0.2 mg/kg).⁶

Farmacocinética

Los AINE se absorben bien por vía oral del estómago debido a que son ácidos débiles. Su biodisponibilidad varía y no se ha establecido este dato para muchos de ellos en equinos; en gran parte debido a que las presentaciones i.v. son más utilizadas. Muchos AINE no deben aplicarse por vía i.m., pues son irritantes y causan dolor y necrosis. Por ejemplo, se estimó que la fenilbutazona a razón de 8.8 mg/kg por vía i.m. en la región del cuello, destruye un equivalente a 0.044 ± 0.029 g/kg de músculo, y en la región glútea 0.118 ± 0.048 g/kg de músculo.¹⁴ Evidentemente se contraindica la vía i.m. para la fenilbutazona. Tienen un volumen de distribución bajo debido a su pH ácido (ionización plasmática) y a su elevada unión a proteínas plasmáticas (generalmente es mayor al 90%, con excepción del ácido acetilsalicílico que es del 50%). El fármaco libre se distribuye al líquido extracelular y sólo una pequeña parte del fármaco activo alcanza los tejidos periféricos. Aun cuando los niveles plasmáticos del fármaco han descendido o ya no son detectables, la actividad antiinflamatoria persiste debido a la compleja unión de los AINE con las ciclooxigenasas. Por ejemplo, la vida media de la flunixin meglumina es 1.6 horas y del ácido meclofenámico 0.9 horas, y se pueden lograr eficacias clínicas con administraciones cada 24 horas.¹⁰ La mayoría de los AINE pueden llegar al exudado inflamatorio, debido a que algunas proteínas con fármacos ligados, se filtran del plasma al sitio afectado gracias a la permeabilidad capilar aumentada que existe en esa zona. Una vez en el exudado son depurados más lentamente en comparación con los AINE que están en plasma.

La gran mayoría de los AINE son biotransformados por el hígado en metabolitos inactivos, con excepción de la fenilbutazona que es oxidada en oxifenbutazona, pues éste es un metabolito activo. La vida media de eliminación de los AINE es variable. Muchos se eliminan por biotransformación y excreción hepáticas, para otros la eliminación sucede en forma ionizada vía renal mediante secreción tubular activa. Los metabolitos conjugados se eliminan por orina vía filtración glomerular.¹

Cuadro 3

FARMACOCINÉTICA DE LOS AINE UTILIZADOS EN EQUINOS

AINE	C, P, P ₀	Dosis (mg/kg)	vía adm ^{on}	T _{1/2} (h) ⁸	Vd (ml/kg) ⁹	Cl (l/h/kg) ⁹	Unión a PP (%) ¹⁰	Biodisp. oral (%) ¹¹	Ref. ¹²	Observaciones
Acetaminofeno										Conjugación con glucurónicos y sulfatos, bajo Vd, depuración rápida. ¹
Ácido acetilsalicílico	C			1					9	Metabolismo a ácido salicílico (menos potente). Distribución rápida, llega a líquido sinovial y peritoneal, saliva y leche, pero su Vd es bajo. Eliminación por conjugación hepática con glucurónicos y glicina y a nivel renal por filtración glomerular y secreción tubular. ¹⁷
Ácido meclofenámico	C			1.4	140	0.12			1	Dosis de 2.2 mg/kg mostró cinética de dos compartimientos. Factor limitante: absorción (más lenta que la excreción). Conjugación por glucoronación. Eliminación por bilis y del 10%-14% por orina. Por vía oral puede unirse al forraje, aunque en menor proporción que la FBZ. ⁷
Ácido tolfenámico	P ₀	2	i.v.	6.1	320	0.072			18	En Pony (2 mg/kg i.v.) se comportó con un modelo de tres compartimientos.
	C	30	p.o.	4.2					18	En caballos (30 mg/kg p.o.) la absorción fue rápida (32 ± 28 min.). Pico de concentración plasmática (11.1 ± 0.69 µg/ml) con rango muy amplio (1.9-6.5 horas). Detectable en plasma por 48 horas. ¹⁸ Metabolito (producto hidroxilado) detectable en plasma y orina. En plasma hasta por 24 horas y el fármaco por más de 48. Menor tiempo de detección en orina en ambos casos. ¹⁹
Carprofeno	C			18.1	230	2.7			12	AINE de larga duración. Dosis de 0.7 mg/kg i.v. mostró cinética de dos compartimientos. Detectable en plasma y exudado hasta por 48 horas. Difiende al exudado 1 hora después de administrado y la concentración máxima es a las 2 horas; comienza a declinar, pero a partir de ese momento, siempre es mayor la concentración en exudado que en plasma. ²⁰
Eltanaco	C			1.7				11		Se metaboliza en hígado y se excreta, sin cambio, el 3.7% en orina. ²⁴
Fenilbutazona (FBZ)	C			3.8 - 7.9					9	Principales metabolitos: oxifenilbutazona (menos activa y tóxica que la FBZ), γ-hidroxiFBZ y γ-hidroxióxifenbutazona (inactivas). Dosis total de 4 g i.v. se comporta con un modelo de dos compartimientos. La misma dosis por vía i.m. (no se recomienda esta vía) se comportó con un modelo de 1 compartimiento. La biodisponibilidad fue del 91.7 ± 10.1 % (25). Alimento y presentación influyen en la biodisponibilidad oral. ²¹ T _{1/2} depende de dosis y edad. ⁹
	C			10.9			96 - 100	94	10,16	
	P ₀	4.4	p.o.					69 - 78	21	
	P	2.2	i.v.	7.4	247	0.018			22	
Flumixina meglumina (FM)	C			1.6 - 2.5,	200 - 300	0.046 -			23	Absorción oral o i.m. rápida. Pony sin acceso al alimento pre y posadministración oral tuvieron un pico de concentración plasmática mayor y más rápido que Pony con libre acceso al heno, en los cuales se observaron 2 - 3 picos. ²⁶ Puede ser a que puede unirse al forraje, aunque menos que la FBZ. ⁷ Se desconoce el grado de metabolismo hepático que sufre. Se elimina principalmente por riñón, en orina hay concentraciones detectables por más de 6 días. La edad, mas no el grado de entrenamiento, modifica la farmacocinética. ²⁹ Aunque la edad altera la disposición y eliminación en potros neonatos, este efecto puede ser de poca importancia ya que su actividad fisiológica parece ser similar en potros y en caballos
	C			15.99 (en exudados)					8	
	P (24-28 horas)	1.1	i.v.	6.6	220	0.029		85.5	26	
	P (27-28 días)	1.1	i.v.	2.3	220	0.097			27	

adultos.²⁷ Sin embargo, el grado de entrenamiento influye en la disminución del TXB₂, siendo mayor en caballos en entrenamiento que en sedentarios.³⁰

En yeguas (0.25-1 g p.o.) se detectaron concentraciones plasmáticas a los 40 minutos y ya no se detectaron a las 8 horas; las urinarias se detectaron a las 2 y hasta las 12 horas. Por vía rectal (200 mg) se absorbió rápidamente y se detectó en orina a la hora y hasta las 12 horas, sólo se recuperó 8%-16% del fármaco, el pico máximo de excreción fue a las 2-3 horas. Parcialmente, se excretó en forma conjugada con glucuronidos.³¹

Tiene dos configuraciones: S(+) y R(-).^{8,32,34,35} En forma de pasta en base oleosa en caballos con libre acceso al alimento, no se detectaron concentraciones plasmáticas o fueron muy bajas en comparación con caballos con acceso restringido al alimento. Se metaboliza en hígado, se elimina por orina como conjugado glucurónico y como fármaco sin conjugar.^{32,33} Tiene un metabolito dimetilado formado por reducción del grupo cetona y a dosis de 2.2 mg/kg, el ketoprofeno y el metabolito son detectados en orina hasta por 72 y 24 horas, respectivamente.³⁶ La concentración en líquido sinovial es 6.5 veces mayor a la del plasma a la hora de la aplicación, por lo que se cree que el líquido sinovial inflamado funciona como cámara de secuestro del fármaco y explica su eficacia clínica.^{32*} En forma de pasta en base oleosa. * Encapsulado en forma pura.

Dosis de 10 mg/kg p.o. dan un pico de concentración plasmática en 2-3 horas. Se metaboliza por glucuronación y desmetilación a 6-O-desmetilnaproxeno y se excreta por orina. A dosis de 5 mg/kg i.v. se comporta con un modelo de dos compartimientos. En fluido sinovial, el pico de concentración se detecta a las 6 horas. A las 36 horas se recupera en orina 65% del fármaco y sus metabolitos (39.6% naproxeno unido a ácido glucurónico, 25.1% desmetilnaproxeno y 0.3% naproxeno sin cambio).³⁸

T_{1/2} más baja que en humanos, tal vez por ausencia de reabsorción enterohepática en caballos.⁴⁰

Precursor de la FBZ. No se detectó en plasma u orina. Se detectaron sus metabolitos (FBZ y oxifenbutazona). El caballo tiene gran capacidad hepática para hidrolizar este AINE y el metabolismo de primer paso puede ser el responsable de su rápida desaparición.⁴¹

^a Cl = Depuración, expresada en litros por hora por kilogramo (l/h/kg).
^{**} Unión a PP = Unión a proteínas plasmáticas, expresada en porcentaje (%).
ⁱ Biodisp. oral = Biodisponibilidad oral, expresada en porcentaje (%).
[†] Ref. = Referencia.

Indometacina

Ketoprofeno	C		91.6 - 99	32,33
Configuración	C	0.88-1.51;	0.202	8, 32,
S (+)		22.64 (en exudados)		34
Configuración	C	1.09;	0.272	8, 32,
R (-)		19.73 (en exudados)		34
Configuración	C			35
S (+)				5.75*;
Configuración	C			54.17*
R (-)				2.67*;
				50.55*
Miloxicam	C	1.9		37
	C	2.1		37
	Po	2.7	158	37
Naproxeno	C	p.o.		1
	C	i.v.	163	38
			0.015	97
Oxifenbutazona	C	1.1	903	39
	C	i.v.	0.013	10
Piroxicam				
Suxibuzona	C	6		41
		i.m. o		
		p.o.		

† C = Caballos; P = Potros, Po = Poney.

‡ Vía de admon. = Vía de administración. (i.v. = intravenosa; i.m. = intramuscular; p.o. = oral).

§ T_{1/2} = Vida media, expresada en horas (h).

© Vd = Volumen de distribución, expresado en mililitros por kilogramo (ml/kg).

Los pacientes pediátricos, geriátricos y con enfermedades sistémicas requieren dosis menores y mayores intervalos de dosificación debido a las deficiencias en la depuración de los AINE. En este sentido, no existe regla para todos los AINE y es necesario ajustar a efecto cada fármaco y cada caso, así como considerar un esquema discontinuo o de reducción de dosis en casos de dosificación crónica, en particular si se usa fenilbutazona, un medicamento con cinética de orden cero acumulativa y con potencial tóxico importante.^{15, 16} En el Cuadro 3 se resume la farmacocinética de los AINE más utilizados en caballos.^{1, 7-12, 17-41}

Interacciones medicamentosas

Algunos clínicos acostumbran administrar dos o más AINE, o éstos conjuntamente con otros fármacos; típicamente los antibacterianos. Se ha encontrado que esta última combinación (en jeringas separadas y distintos sitios de aplicación) puede ser de utilidad, sobre todo en casos de infecciones de vías respiratorias.^{2, 42, 43, 44} Por el contrario, cualquier acción obtenida de la utilización de dos AINE será, en el mejor de los casos, aditiva, debido a que actúan inhibiendo las enzimas ciclooxigenasas.^{7, 20} La administración conjunta de flunixin meglumina (1.1 mg/kg i.v.) y fenilbutazona (2.2 mg/kg i.v.) no alteran significativamente las variables farmacocinéticas de cada uno de los fármacos. La producción de TXB₂ se suprimió de manera dependiente de la dosis, esto último sugiere un efecto aditivo.⁴⁵ Es oportuno señalar que se utilizaron los dos AINE a la dosis terapéutica recomendada, por lo que también sus efectos tóxicos resultaron aditivos.⁴⁵ La isopirina prolonga la vida media de la fenilbutazona hasta en 65%, al competir por las enzimas que metabolizan a esta última. Si bien es cierto que el efecto se prolonga, se requiere el doble de la dosis y un intervalo de dosificación cada 12 horas, o menor, para obtener una diferencia antiinflamatoria palpable, lo cual carece de valor clínico.^{10, 20}

Los AINE compiten con otros fármacos que también se unen en un alto porcentaje a las proteínas plasmáticas, esto puede ocasionar el desplazamiento de ambos; por ejemplo, si se desplaza a la warfarina (que se une en 98% a proteínas plasmáticas) tan sólo 2% de la albúmina, se duplica la cantidad de fármaco activo con la posibilidad de ocasionar toxicidad.^{7, 10, 17, 20} Algo similar, pero en menor escala, sucede con la fenilbutazona y las sulfonamidas, dicha circunstancia pudiera mejorar la eficacia de estas últimas.¹⁰ En otro estudio se demostró que al administrar de manera conjunta fenilbutazona por vía i.v. y penicilina procainica por vía i.m. o penicilina sódica por vía i.v., se lograron concentraciones plasmáticas ligeramente mayores del

antibacteriano que cuando éste se administró solo. Los resultados farmacocinéticos indicaron que este efecto probablemente se debió a una menor distribución periférica de la penicilina.⁴⁶

En casos de inflamación séptica por infección bacteriana se acepta que se deben usar AINE conjuntamente con antibacterianos; sin embargo, en caso de haber fiebre, no se debe utilizar la temperatura como indicador de una respuesta positiva a la terapia antibacteriana debido al efecto antipirético de los AINE.⁷ Además, es menester recordar que la fiebre es un mecanismo de defensa del organismo, por lo que no debe ser suprimida innecesariamente. En un estudio se determinó que la vida media de eliminación de la fenilbutazona (4.4 mg/kg) fue de 4 horas. Cuando se preadministró cloramfenicol (25 mg/kg) hubo una disminución en la velocidad de eliminación del AINE (5.6 y 9.5 horas).⁴⁷ De manera contraria, cuando se preadministró rifampicina (10 mg/kg durante 4 días) hubo un incremento en la velocidad de eliminación (2.7 horas).⁴⁷ La administración de manera conjunta de aminoglicósidos y AINE aumenta el riesgo de ocasionar nefrotoxicidad.⁷ Lo mismo sucede al utilizar diuréticos con AINE.¹ Al administrar furosemida y flunixin meglumina o fenilbutazona al mismo tiempo, se disminuyen las concentraciones del AINE en orina en comparación con la sola administración del AINE; empero, no se afectan las concentraciones plasmáticas de la flunixin meglumina o la fenilbutazona por la furosemida.^{48, 49} Al administrar 4.4 mg/kg i.v. de fenilbutazona conjuntamente con probenecida (50 mg/kg) por vía intragástrica, hubo un incremento significativo en la concentración del AINE ($14.56 \pm 1.20 \mu\text{g/ml}$) a las 12 horas posadministración, en comparación con la fenilbutazona sola ($11.45 \pm 1.66 \mu\text{g/ml}$), además de una disminución en el V_d , * cuando se administró junto con la probenecida ($169.4 \pm 9.25 \text{ ml/kg/h}$) en comparación con la fenilbutazona sola ($218.6 \pm 11.52 \text{ ml/kg/h}$).⁵⁰ Esta interacción pudiera significar un efecto más duradero y un aumento del intervalo de dosificación de la fenilbutazona.

En un estudio en el que se administró fenilbutazona (4.4 mg/kg i.v. durante 4 días) y se procedió a la anestesia con acepromacina y tiamilal (6.6 mg/kg i.v.), hubo una ligera disminución en el tiempo de recumbencia en comparación con la sola administración de la acepromacina y el tiamilal solos. El tiempo de recumbencia se incrementó de 21.8 ± 4.8 a 36.0 ± 8.3 minutos, cuando se administró cloramfenicol (25 mg/kg i.v.) una hora antes de la anestesia.⁴⁷ Lo anterior parecería indicar que la fenilbutazona altera la redistribución del tiamilal o incluso que puede alterar el sistema microsomal enzimático. Se sabe que varios AINE pueden inducir o inhibir el metabolismo enzimático de los fármacos y así alterar la vida media y la supresión de otros fármacos eliminados por vía hepática. La fenilbutazona puede inhibir o incrementar el metabolismo de enzimas hepáticas mientras que los salicilatos incrementan dicho metabolismo.¹

* Volumen de distribución en el estado estable.

Acción a nivel articular

A nivel de cartilago articular, los efectos de los AINE son controversiales. Inhiben la síntesis de proteoglicanos al inhibir la enzima uridina difosfato-glicosadehidrogenasa. Sin embargo, la síntesis de ácido hialurónico, que también depende de esta enzima, no se ve afectada. Aparentemente se modifican favorablemente el metabolismo de proteoglicanos, la colágena y la matriz cartilaginosa y se disminuye la liberación de proteasas y metabolitos oxigenados tóxicos.¹

Se ha mencionado⁷ que los AINE son útiles en el tratamiento de sinovitis al disminuir la producción de enzimas destructivas asociadas con la formación de eicosanoides, pero su uso crónico puede acelerar la degeneración articular. Los AINE inhiben la producción normal de proteoglicanos por parte de los condrocitos,⁷ agravando así una enfermedad articular degenerativa. El uso conjunto de ácido hialurónico o glicosaminoglicanos polisulfatados no mejora esta condición en el equino debido a que se disminuye su eficacia.¹³ Se ha determinado la capacidad inhibitoria de la estromelisin (enzima clave en la patogénesis de la osteoartritis) por la fenilbutazona, la flunixin meglumina, la betametasona, el ácido hialurónico y los glicosaminoglicanos polisulfatados. Estos últimos son los únicos que poseen actividad inhibitoria en concentraciones que se pueden alcanzar de manera terapéutica a nivel del menudillo. Esto indica un valor cuestionable de los AINE para patologías degenerativas articulares.⁵¹ Auer *et al.*⁵² obtuvieron resultados similares al tratar de inhibir *in vitro* dos sistemas generadores de radicales libres utilizando fenilbutazona, sulfoxido de dimetilo, ácido acetilsalicílico y salicilato de sodio. Los cuatro medicamentos inhibieron, por lo menos, en 60% la degradación del líquido sinovial cuando se encontraron en concentraciones de 50 mM o mayores. Sin embargo, estas concentraciones son relativamente altas y no se logran con los esquemas de dosificación recomendados.

Sin embargo, no es posible contraindicar a los AINE para el control del dolor en afecciones articulares. Al utilizar fenilbutazona (0, 2, 20, 200 o 2000 µg/ml) o metilprednisolona (0, 20, 200 o 2000 µg/ml) en cultivos de articulaciones del carpo, se observó que ambos antiinflamatorios disminuyeron la pérdida de proteoglicanos y, en el caso de la fenilbutazona, fue significativa a concentraciones que se pueden lograr clínicamente (2-20 µg/ml); pero no fue así con la metilprednisolona (20-200 µg/ml). Esta última produjo una supresión dependiente de la dosis en la síntesis de proteoglicanos, aunque la viabilidad de los condrocitos se afectó sólo con 2000 µg/ml. Mientras que la fenilbutazona afectó la síntesis de proteoglicanos y la viabilidad celular a

una concentración de 2000 µg/ml. Los autores sugieren que el potencial terapéutico de ambos fármacos no se debe únicamente a los efectos antiinflamatorios en el tejido blando de las articulaciones sino en la ausencia de efectos tóxicos sobre condrocitos a concentraciones habituales en la clínica.⁵³ En otro estudio se concluyó que los polimorfonucleares son una fuente de superóxido dismutasa para las articulaciones lesionadas y que la producción de dicha enzima se previene eficientemente con AINE, protegiendo así la integridad del tejido.⁵⁴

Reacciones adversas y toxicidad

La incidencia de toxicidad por medio de los AINE no es muy elevada. Por ejemplo, en Francia se detectaron 90 casos de toxicidad ocasionados por AINE en perros en un periodo de 6 años, mientras que en caballos sólo se notificaron 11 casos.⁵⁵ Aun así, es conveniente que el veterinario especialista en equinos conozca los riesgos asociados al uso de estos fármacos, a fin de tomar las medidas profilácticas o terapéuticas apropiadas.

Hay una gran variedad de reacciones adversas debido a la distribución de enzimas capaces de formar eicosanoides y a sus muchas funciones fisiológicas.²⁰

Se ha establecido que la fenilbutazona a dosis de 10 mg/kg p.o. s.i.d.* en caballos Poney, de 10 mg/kg p.o. b.i.d.** en potros y de 8-30 mg/kg i.v. s.i.d. en caballos, puede causar efectos adversos como malestar gástrico con sangrado y colitis. Lo mismo sucede con la flunixin meglumina a dosis de 1.1 mg/kg p.o. b.i.d. o i.m. s.i.d. en potros y a razón de 1.1 mg/kg t.i.d.*** en los Poney. El ketoprofeno a dosis de 2.2 mg/kg i.v. t.i.d. en caballos mostró los mismos efectos.⁵⁶ El potencial tóxico de estos AINE es mayor para la fenilbutazona, menor para la flunixin meglumina y mucho menor para el ketoprofeno.⁵⁷

Se ha demostrado que algunos AINE tienen la capacidad de inhibir la síntesis de adhesinas y la actividad fagocítica de los macrófagos. Al parecer, la flunixin meglumina tiene menos efectos indeseables al respecto. Se sabe que los polimorfonucleares obtenidos de exudados inflamatorios en reposo o estimulados con zimosan o acetato de forbol-miristato e incubados con diversos AINE, reducen la actividad fagocitaria. La inhibición máxima fue de 64% y 36% para la aspirina; de 32% y 17% para la fenilbutazona; de 15% y 31% para el sulfoxido de dimetilo; de 32% y 19% para el ácido salicílico y de 0% y 17% para el salicilato de sodio.⁵⁴

En el Cuadro 4 se presentan los signos clínicos de toxicidad que ocasionan los AINE en caballos. Los efectos colaterales más comunes de los AINE se asocian con el tubo gastrointestinal (TGI), el sistema hematopoyético y el renal. En raras ocasiones se observa meningitis aséptica, depresión del SNC o hepatotoxicidad.^{1, 2, 58}

* Una vez al día.

** Dos veces al día.

*** Tres veces al día.

Cuadro 4
SIGNOS CLÍNICOS DE TOXICIDAD POR AINE EN CABALLOS Y SU CORRELACIÓN CON DATOS DE LABORATORIO Y HALLAZGOS EN LA NECROPSIA

<i>Síndromes clínicos</i>	<i>Datos de laboratorio</i>	<i>Hallazgos en la necropsia</i>
Anorexia	Hipoproteinemia	Úlceras gástricas
Depresión	Hipoalbuminemia	Úlceras orales*
Fiebre	Hipocalcemia	Necrosis de la cresta renal
Heces suaves	Neutropenia	Peritonitis
Diarrea	Cambios electrolíticos y en el equilibrio ácido-básico asociados con la diarrea	Inflamación, edema y ulceración intestinal
Cólico	Azotemia (en la etapa tardía de la enfermedad)	Perforación intestinal
Edema ventral	Peritonitis (al analizar el líquido abdominal)	-
Pérdida de peso	-	-
Choque endotóxico	-	-
Úlceras orales	-	-

Adaptado de MacAllister y Taylor-MacAllister.⁵⁶

*No necesariamente a la necropsia.

TGI

Puede haber erosión y ulceración gastroduodenal por inhibición de la PGI_2 y la PGE_2 (que a su vez inhibe la secreción del ácido gástrico) y de otras prostaglandinas responsables de la estimulación de la secreción de moco y bicarbonato que mantienen una barrera entre el ácido y las células gástricas. La PGE_2 es un vasodilatador que regula el flujo sanguíneo a la mucosa del TGI, la isquemia y la hipoxia generadas por su bloqueo son las condiciones que predisponen a la ulceración y erosión con hemorragias y, en algunos casos, pérdida de proteínas, por lo que se desarrolla anemia e hipoproteinemia.¹⁰ En caballos y potros se ha encontrado ulceración de la mucosa oral como consecuencia de la administración oral de fenilbutazona disuelta en una pasta de melasa, esto último indica que un mayor tiempo de contacto con el fármaco incrementa la formación de úlceras en la boca.⁵⁹

En un estudio realizado para comparar los efectos adversos de la fenilbutazona (4.4 mg/kg), la flunixin meglumina (1.1 mg/kg) y el ketoprofeno (2.2 mg/kg), administrados por vía i.v. cada 8 horas durante 12 días, se demostró que la porción glandular del estómago fue el área del TGI más afectada por los 3 fármacos. Además, la fenilbutazona ocasionó edema y erosiones del intestino delgado, así como úlceras en colon mayor, conjuntamente con hipoproteinemia e hipoalbuminemia.⁵⁷ En contraste, la aplicación de dipirona en

forma crónica por un mes no indujo cambios hematopoyéticos en el equino y sólo se detectaron malestares del TGI poco específicos.⁶⁰ Hunt *et al.*⁶¹ informaron que la administración conjunta de dosis elevadas de isopirina, fenilbutazona y dipirona, a una yegua con historia de dolor abdominal persistente pero no severo, ocasionó hemorragia dentro de la cavidad peritoneal; sin embargo, es el único informe que menciona este hecho.

Sangre y sistema hematopoyético

Inhiben la agregación plaquetaria al impedir la síntesis de tromboxano. También se ha asociado a algunos AINE, como la fenilbutazona, con alteraciones de la médula ósea. Puede haber anemia asociada a hemorragias en el TGI.

Las anomalías más comunes en la química sanguínea debidas a toxicidad ocasionadas por AINE son hipoproteinemia e hipoalbuminemia. La fenilbutazona administrada a 4.4 mg/kg cada 8 horas modificó la concentración sérica de proteínas de 7.2 g/dl en el día 0 a 5.5 y 5.2 g/dl en los días 8 y 13, respectivamente. Generalmente no se incrementan las concentraciones séricas del NUS* y creatinina hasta que el curso de la enfermedad se vuelve irreversible.⁶² En humanos, en un porcentaje mínimo de individuos, se ha asociado a la dipirona y a la fenilbutazona con agranulocitosis, a menudo mortal. En equinos no se ha informado de este efecto, en un ensayo de administración crónica no se obtuvo efecto alguno sobre las cuentas hemáticas.^{15, 60}

* Nitrógeno uréico sanguíneo.

Ácido meclofenámico

Se utiliza en el tratamiento de la laminitis crónica y aguda y otras condiciones musculoesqueléticas,^{1, 10, 20} aunque se requieren de 2-4 días de tratamiento para observar una mejoría clínica.¹ Disminuye la utilización anaeróbica de la glucosa durante el ejercicio, reduciéndose la acumulación de ácido láctico.⁷¹

TOXICIDAD

La sobredosis produce anorexia, depresión, debilidad, pérdida de peso corporal, sangre oculta en heces y reducción en el hematocrito.¹ En Poney ocasionó hipoproteinememia después de 10 días de administración a la dosis recomendada de 2.2 mg/kg/día.^{1, 10, 20} Aun por varios meses, la administración crónica (2.2 mg/kg/día) no induce cambios en la reproducción de yeguas y garañones.^{1, 10, 20} En yeguas Poney, durante el segundo tercio de gestación (2.2 mg/kg/día por dos periodos de 10 días consecutivos cada uno), el tiempo de gestación fue ligeramente mayor que en el grupo testigo.²⁰

Carprofeno

No se conoce con precisión su mecanismo de acción.^{12, 72, 73} Tiene efectos analgésicos comparables a la flunixin meglumina (FM) al administrarlo a una dosis de 0.7 mg/kg i.v. s.i.d.⁷⁴ Al comparar el carprofeno (0.7 mg/kg i.v.) con la fenilbutazona (FBZ) (4 mg/kg i.v.) y la FM (1 mg/kg i.v.) en el posoperatorio temprano de cirugías ortopédicas, se observó analgesia adecuada en todos los casos, la diferencia fue el tiempo de readministración. Así, para el carprofeno fue de 11.7 ± 6.9 horas, para la FBZ 8.4 ± 4.6 horas y para la FM 12.8 ± 4.3 horas.^{72, 73}

TOXICIDAD

Es bien tolerado aun utilizando dosis de 3.5 mg/kg i.v., i.m. u oral.⁷⁵ Se puede administrar por vía oral y no se acumula, aun en esquemas de 14 días.²⁰

Eltanaco

A razón de 1 mg/kg i.v. tiene buen efecto analgésico en claudicaciones, logra mejoría después de una hora de administrado y el efecto analgésico máximo se alcanza a las 8 horas. La analgesia se mantiene por 24 horas.¹¹ El efecto antiinflamatorio fue bueno en un modelo de castración en potros a una dosis de 1 mg/kg i.v. después de 15 minutos de concluida la cirugía y posteriormente cada 24 horas durante 2 días más.¹¹ Sin embargo, hacen falta más estudios para determinar sus efectos celulares y bioquímicos en la inflamación.¹¹

Fenilbutazona (FBZ)

Existe un patrón de uso y abuso de este medicamento por quienes trabajan con animales.⁷⁶ Es el AINE más utilizado en la práctica equina. Se utiliza en el tratamiento de problemas musculoesqueléticos,^{9, 10, 77} como artritis, artrosis crónica, parálisis posterior, osteítis pedal, bursitis del tendón cuneano, luxaciones menores, enfermedad navicular, laminitis, sobrehuesos y enfermedades osteoartriticas, entre otras.^{7, 10, 16} La FBZ cúprica por vía tópica inhibe el proceso inflamatorio de manera efectiva en caballos.⁷⁰ Persiste por más tiempo en exudados que en plasma, por lo que hay eficacia clínica, aunque se tengan concentraciones plasmáticas subterapéuticas.¹ La dosis recomendada es de 4.4-8.8 mg/kg/día p.o. y 2.2-4.4 mg/kg/día i.v. No debe excederse la dosis de 8.8 mg/kg/día ni administrarse por más de 3 días a la dosis máxima. Si el tratamiento se prolonga por más de 3 días, la dosis no excederá de 4.4 mg/kg/día y se recomienda reducirla progresivamente o aplicar terapia discontinua. En terapias prolongadas se recomienda la administración de 4.4 mg/kg cada 48 horas.⁵⁶ En Poney se recomiendan dosis de 4.4 mg/kg s.i.d. por 3 días y posteriormente 4.4 mg/kg cada 48 horas.⁷ La FBZ no produce ningún efecto a una dosis de 1 mg/kg, con 2.2 mg/kg se alcanza el efecto máximo y tiene duración de 8 horas, con dosis mayores la duración incrementó hasta 24 horas con 8 mg/kg.⁷⁸ Se requieren grandes dosis por vía i.v. (15 mg/kg seguidos de 10 mg/kg a las 6 y 12 horas) para el tratamiento de cólico.^{1, 20} por lo que quizá sea mejor utilizar otro tipo de medicamentos. En los hipódromos de los Estados Unidos de América, su principal uso es como adyuvante para el entrenamiento de caballos lesionados. Durante 1993, en un hipódromo en Iowa, 95.5% de los caballos corrieron con la aplicación de FBZ.⁷⁹ Es un fármaco de uso restringido en caballos de competencia.¹⁶

TOXICIDAD

Tiene un índice terapéutico estrecho. En comparación con los caballos, los Poney son más sensibles a la toxicidad por este fármaco.⁷ La formulación, la vía de administración, el horario de alimentación, la raza y la edad son factores que influyen para que se presenten reacciones adversas por FBZ. Algunas de estas reacciones son hemorragias, hepato y nefropatías, fiebre, edema abdominal y edema facial.²⁰ Los signos iniciales de toxicidad gastrointestinal incluyen inapetencia, depresión, diarrea, pérdida de peso⁸⁰ y, a veces, cólico,⁸¹ posteriormente se pueden observar signos clásicos de choque hipovolémico por hemorragia gastrointestinal. La toxicidad puede ocurrir incluso semanas después de haber suspendido su administración. A dosis de 13.46 mg/kg/día i.v. ocasionó daño microvascular del TGI (pequeñas erosiones pilóricas multifocales) a partir de las 24 horas posadministración.^{82, 83, 84} Además, se

detectaron erosiones anulares en el duodeno y necrosis de la mucosa del colón a las 48 horas.^{84,85} Puede ocasionar colitis ulcerativa del colón dorsal derecho por adsorción del fármaco en el forraje.²² Puede haber flebitis necrosante en venas portales después de la administración oral y en venas yugulares después de la administración por vía i.v.¹ En caballos, una dosis de 13.63 mg/kg/día durante 3 días, indujo degeneración y dilatación de la pared de venas de calibre menor, además de alteraciones hematológicas y en la química sanguínea.²⁰ En Poney se ha visto aumento en el número de neutrófilos y disminución en el de linfocitos. En caballos tratados (3-10 g/día) al menos por 7 días se observó disminución en los valores de hemoglobina y en el conteo de eritrocitos y de leucocitos.⁸¹ A dosis de 10 mg/kg/día en forma crónica hay edema en la pared ventral del tórax y abdomen, hipoproteinemia e hipoalbuminemia de larga duración (2-3 meses).⁸⁰ La administración crónica a yeguas ocasionó muy pocos efectos sobre su capacidad reproductiva¹⁶ y en garañones no hubo cambios.⁸⁶ Empero, grandes cantidades de FBZ atraviesan la barrera placentaria y penetran a circulación fetal.⁹ En yeguas con lactancia, la concentración de FBZ en leche no excede del 2% de la concentración plasmática y en los potros no se detectan concentraciones del fármaco o metabolitos en plasma.^{87,88} A razón de 4.4 mg/kg i.v. s.i.d. durante 5 días hubo disminución en la concentración de glucosa plasmática pero no en la de insulina sérica. No hubo efecto sobre tolerancia a la glucosa, sobre la secreción de insulina o sobre el área bajo la curva de la proporción insulina/glucosa *vs.* tiempo.⁸⁹ Incrementa la reabsorción tubular de Na y Cl, por lo que está contraindicada en pacientes con disfunción cardíaca, hepática o renal. En pacientes deshidratados puede causar necrosis de la cresta medular renal.^{10,77} Al administrar 4 veces la dosis diaria recomendada de FBZ cúprica (vía tópica) durante 5 días, se observó irritación leve en la piel, se absorbió muy poco (trazas).⁷⁰ En Poney los efectos tóxicos se pueden prevenir tratándolos conjuntamente con PGE₂ sintética por vía oral.⁵⁹ La administración de ranitidina (2 mg/kg i.v. b.i.d.) o sucralfato (4 g p.o. b.i.d.) en potros de 3 a 4 meses de edad brinda sólo una protección parcial.^{56,90}

Flunixin meglumina (FM)

Está específicamente recomendada para el tratamiento del cólico, aunque puede suprimir los signos clínicos y dificultar o enmascarar el diagnóstico.^{1,17} Una dosis de 0.5 mg/kg no produce un efecto significativo (como antiinflamatorio), 1 mg/kg produce un efecto cercano al máximo con buenos efectos durante 16 horas; con 2 mg/kg el efecto se mantiene hasta por 24 horas.⁷⁸ A dosis bajas (0.25 mg/kg cada 8 horas) reduce la producción de TX y PGI₂, disminuyendo los signos clínicos de endotoxemia.^{9,10,20,21} En Poney anestesiados, a los que se les indujo cambios similares a los notificados en equinos por endotoxinas, la FM corrigió la hipertensión pulmonar y la taquicardia, atenuó la hipotensión

sistémica, pero no tuvo efecto sobre los cambios en las células periféricas.⁹¹ La eficacia clínica de la FM (1.1 mg/kg por 5 días) en pasta al 5% en afecciones musculoesqueléticas fue excelente en el 47.4% de los casos, buena en el 47.4% y mala en el 5.2%.⁹² La FM (1.1 mg/kg i.m. durante 5 días) restauró los niveles bajos de hemoglobina y del hematocrito que había en los caballos con inflamaciones agudas, pero en los casos crónicos se mantuvieron bajos. El conteo de leucocitos y la proporción de linfocitos:neutrófilos volvió al rango normal en todos los casos.⁹³ Posee propiedades antiagregantes *in vitro*, siendo más potente que el naproxeno y la FBZ.²⁰

TOXICIDAD

Es rara, no se han observado reacciones adversas después de 10 días de administración a la dosis terapéutica.⁵⁶ Produjo ulceración gástrica en 80% de los casos a una dosis de 1.1 mg/kg i.v. cada 8 horas (lo recomendable es cada 24) por 12 días.⁵⁶ En una yegua Poney, a razón de 3 mg/kg i.v. b.i.d. durante 5 días (5 veces la dosis recomendada), produjo anorexia, depresión, ulceración oral, gástrica y colónica, neutropenia, hipoproteinemia e hipoalbuminemia.²⁰ Más aún, en otros estudios en los que se administró 3 y 5 veces la dosis recomendada por vía i.v. durante 10 y 5 días consecutivos, respectivamente, no se observaron signos clínicos ni bioquímicos de toxicidad. Lo mismo sucedió al administrar 3 veces la dosis recomendada por vía oral durante 15 días consecutivos y por vía i.m. durante 10 días consecutivos.²⁰ El flujo plasmático renal efectivo y el flujo sanguíneo renal efectivo no se modifican significativamente con la administración de FM (1.1 mg/kg i.v.).⁹⁴ En potros, dosis de 2.2-6.6 mg/kg durante 5 días indujeron diarrea (no dependiente de la dosis), no hubo cambios significativos en la química sanguínea, aunque a los neonatos que se les administró la dosis más alta tuvieron una ligera hipoproteinemia. En el día 6, los neonatos que recibieron la dosis más alta mostraron ulceraciones gastroduodenales y hemorragias petequiales en el ciego; sin embargo, los autores concluyeron que no hubo diferencias clínico-patológicas significativas entre los neonatos tratados con el AINE en comparación con los tratados con solución salina fisiológica.^{95,96} En potros, la dosis terapéutica recomendada (1.1 mg/kg) durante 30 días, produjo erosiones en la porción glandular del estómago, sin importar la vía de administración (oral o i.m.). Al administrarla por vía oral produjo úlceras en la boca.⁹⁷ La FM (1.1 mg/kg i.m. durante 5 días) en casos de inflamaciones agudas y crónicas, disminuyó la proteína sérica y la proporción albúmina:globulina, aumentó las enzimas alanino aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina, siendo más evidente en la aspartato aminotransferasa y en los caballos con procesos inflamatorios severamente agudos.⁹⁸

Indometacina

Actúa sobre los autocoides indólicos, serotonina y triptofano e interviene indirectamente en la regulación de la liberación de neurotransmisores colinérgicos o por vía directa, disminuyendo los niveles de productos derivados de las ciclooxigenasas y aumentando el metabolismo de las lipooxigenasas.⁹⁸ No se tienen datos sobre la eficacia clínica de este AINE.

TOXICIDAD

Su toxicidad es poco predecible, pero mayor que la de otros AINE. A dosis de 2.5 mg/kg puede ser tolerada por caballos adultos,²⁰ pero dosis de 0.5-1 mg/kg inducen alteraciones del SNC, incluyendo ataxia y convulsiones en Pony. Estos últimos efectos son transitorios y duran 5-10 minutos.⁹⁹ La administración de 1.47 g causó disfunción del SNC manifestada por somnolencia, ataxia de los miembros posteriores y paresia, estos signos desaparecieron después de 24 horas. Además, los caballos desarrollaron leucopenia y neutropenia y presentaron rastros de sangre en heces.⁹ Una sola dosis de 3 a 9 mg/kg/día p.o. produjo somnolencia, desorientación paresia, neutropenia y sangre oculta en heces.¹

Ketoprofeno

La Food and Drug Administration de los Estados Unidos de América lo autorizó para usarse por vía i.v. en caballos, pero también puede utilizarse por vía i.m.¹⁰⁰ Se le ha equiparado con la FM, aunque el ketoprofeno inhibe a las ciclooxigenasas y a las lipooxigenasas y la FM sólo a las primeras, pero no se han detectado diferencias sustanciales en sus efectos.¹⁰¹ Es eficaz en el tratamiento de enfermedades musculoesqueléticas.¹ En 91 caballos con alteraciones musculoesqueléticas, las dosis de 2.2 mg/kg i.v. (dosis recomendada)^{7, 9, 10} durante 1-5 días dieron muy buenos resultados en 81% de los casos; sólo 3 casos no respondieron al tratamiento.¹⁰² Cantidades equimolares de ketoprofeno (3.63 mg/kg = 2.2 mg/kg de FBZ) brindaron mejor analgesia que la FBZ y sus efectos continuaron casi 24 horas.¹⁰⁰ Es eficaz en el tratamiento del cólico en los que se logró casi 90% de eficacia para eliminar el dolor,^{62, 103, 104} también es eficaz en casos de aumento de volumen de tejidos blandos e inflamación posquirúrgica.^{7, 10}

TOXICIDAD

A razón de 2.2 mg/kg i.v. durante 1-5 días no se observaron efectos adversos.¹⁰² Cuando se administró 5 veces la dosis recomendada no hubo evidencia alguna de toxicidad gastrointestinal; es mucho menos irritante que el ácido acetilsalicílico.¹⁰ Sin embargo, se han detectado erosiones y úlceras en lengua y en las porciones

glandular y no glandular del estómago, pero no se menciona el régimen de administración utilizado.¹ Por vía i.m. en la región del cuello y de los glúteos por 4-7 días, no produce calor ni erupciones en el sitio de inyección y tampoco inapetencia.¹⁰⁵

Miloxicam

La dosis de 0.6 mg/kg bloquea la síntesis de TXB₂ en plasma durante las primeras 8 horas posadministración y suprime la síntesis de eicosanoides en exudados inflamatorios de curso agudo durante las 4 a 24 horas posadministración, lo que permite la administración cada 24 horas. Con este esquema de dosificación se obtiene una limitada actividad antiinflamatoria en casos de inflamación aguda de tejidos blandos.³⁷

Naproxeno

Es eficaz en inflamaciones de tejidos blandos y más eficaz que la FBZ para el tratamiento de miositis.¹ Tiene buenos efectos en casos clínicos de rabdomiolisis a razón de 2 o 4 g s.i.d. por caballo durante 7 días.^{7, 20} En casos de rabdomiolisis, su eficacia clínica es del 90% con un tiempo de remisión medio de 5 días.²⁰ A razón de 5 mg/kg i.v. durante tres días no produjo ningún efecto sobre el tiempo de protrombina.¹⁰⁶

TOXICIDAD

Tiene un margen de seguridad relativamente amplio, no induce signos de toxicidad al administrar 3 veces la dosis recomendada (10 mg/kg/día) por vía oral o i.v. durante 42 días.^{1, 20} No altera la concentración plasmática de proteínas cuando se administra durante 21 días, aplicándolo a la dosis recomendada los primeros 14 días y el doble de la dosis en los siguientes 7 días.²⁰

Piroxicam

Potente antiinflamatorio para condiciones musculoesqueléticas; está aprobado para uso en humanos y se ha utilizado para el tratamiento de osteoartritis en perros.¹⁰⁷ Su potencia es similar a la del ácido acetilsalicílico, la indometacina y el naproxeno para el tratamiento de osteoartritis y artritis reumatoide.¹⁰

Conclusiones

Si se toma en cuenta que existen aproximadamente 150 compuestos no esteroideos con propiedades antiinflamatorias,¹⁰ son muy pocos los AINE que se han estudiado en equinos y un número mucho menor los que se utilizan cotidianamente dentro de la clínica de equinos. Algunas de las nuevas opciones que se están empezando a investigar son la aplicación de AINE en forma tópica⁷⁰ y la utilización de extractos y principios activos derivados de plantas medicinales.

En virtud de la importancia del mercado de los AINE, no sería sorprendente la inclusión de nuevos fármacos de este tipo dentro de la terapéutica equina, los cuales tendrían un lugar en el mercado al tener una indicación específica, como sucede actualmente en el caso del naproxeno para el tratamiento de la rabdomiolisis^{1,7,20} y de la flunixin meglumina para el tratamiento del cólico.¹ El piroxicam está tratando de ocupar un lugar dentro del tratamiento de la osteoartritis;¹⁰ sin embargo, hacen falta más estudios en equinos para definir su farmacocinética y utilidad clínica, lo cual ya se ha hecho en otras especies.¹⁰⁷

Es obligación ética del médico mitigar o suprimir el dolor. De ahí que en la práctica se usen tan rutinariamente los AINE; no obstante esta obligación conduce a menudo al abuso e inducción de toxicidad. El dolor permite inmovilidad y en ocasiones es mejor limitar el movimiento. En tales casos se habrán de limitar el uso de los AINE. En contraste, un dolor severo e innecesario puede dificultar la rehabilitación del equino. El uso individualizado de un AINE puede ser la solución, siempre y cuando no se pierda la etiología real del padecimiento.

Referencias

- Boothe DM. The analgesic-antipyretic-antiinflammatory drugs. In: Adams HR, editor. *Veterinary pharmacology and therapeutics*. 7th ed. Ames (IO): Iowa State University Press, 1995:432-449.
- Lees P, May SA. Inflammation and anti-inflammatory drugs. In: Andrews AH, Blowey RW, Boyd H, Eddy RG, editors. *Bovine medicine. Diseases and husbandry of cattle*. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications, 1992:843-863.
- Pérez R. Bases biológicas de la inflamación. En: Katona G, editor. *Inflamación y antiinflamatorios. Actualizaciones*. México (DF): Instituto Syntex, 1981:9-14.
- Snow DH. Agentes antiinflamatorios. En: Bogan JA, Lees P, Yoxall AT, editores. *Bases farmacológicas de la medicina en grandes especies*. México (DF): Científica, 1986:371-404.
- Willoughby DA, Koh MS, Parente L. Inflamación inmunológica y no inmunológica. La inflamación pleural como modelo. En: Katona G, editor. *Inflamación y antiinflamatorios. Actualizaciones*. México (DF): Instituto Syntex, 1981:15-23.
- Roelvink MEJ, Goossens L, Kalsbeek HC, Wensing T. Analgesic and spasmolytic effects of dipyrrone, hyoscine-N-butylbromide and a combination of the two in ponies. *Vet Rec* 1991;129:378-380.
- Kallings P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1993;9:523-541.
- Landoni MF, Lees P. Comparison of the anti-inflammatory actions of flunixin and ketoprofen in horses applying PK/PD modelling. *Equine Vet J* 1995;27:247-256.
- MacAllister CG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Their mechanism of action and clinical uses in horses. *Vet Med* 1994;89:237-240.
- Barragry TB. *Veterinary drugs therapy*. Philadelphia (PA): Lea & Febiger, 1994.
- Prügner W, Huber R, Lühman R. Eltenac, a new anti-inflammatory and analgesic drug for horses: clinical aspects. *J Vet Pharmacol Ther* 1991;14:193-199.
- Lees P, McKellar Q, May SA, Ludwing B. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the horse. *Equine Vet J* 1994;26:203-208.
- May SA. Anti-inflammatory agents. In: Robinson, NE, editor. *Current therapy in equine medicine*. 3rd ed. Philadelphia (PA): Saunders Co., 1992:14-18.
- Toutain P, Lassourd V, Costes G, Alvinerie M, Bret L, Lefebvre HP, *et al.* A non-invasive and quantitative method for the study of tissue injury caused by intramuscular injection of drugs in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:226-235.
- Galván JC. Usos terapéuticos y propiedades farmacológicas de la fenilbutazona en equinos. Estudio recapitulativo (tesis de licenciatura). México (DF) México: Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1983.
- Tobin T, Chay S, Kamerling S, Woods WE, Weckman TJ, Blake JW, *et al.* Phenylbutazone in the horse: a review. *J Vet Pharmacol Ther* 1986;9:1-25.
- Plumb DC. *Veterinary drug handbook*. 2nd ed. Ames (IO): Iowa State University Press, 1995.
- Jaussaud P, Guieu D, Bellon C, Barbier B, L'Hopital MC, Sechet R, *et al.* Pharmacokinetics of tolfenamic acid in the horse. *Equine Vet J* 1992;24:(Suppl. 11):69-72.
- Jaussaud P, Guieu D, Courtot D, Barbier B. Identification of a tolfenamic acid metabolite in the horse by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromat Biomed Appl* 1992;573:136-140.
- Lees P, Higgins AJ. Clinical pharmacology and therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the horse. *Equine Vet J* 1985;17:83-96.
- Holbrook TC, Moore JN. Anti-inflammatory and immune support in endotoxemia and septicemia. *Vet Clin North Am Equine Pract* 1994;10:535-547.
- Maitho TE, Lees P, Taylor JB. Absorption and pharmacokinetics of phenylbutazone in Welsh Mountain ponies. *J Vet Pharmacol Ther* 1986;9:26-39.
- Wilcke JR, Crisman MK, Sams RA, Gerken DF. Pharmacokinetics of phenylbutazone in neonatal foals. *Am J Vet Res* 1993;54:2064-2067.
- Piperno E, Ellis DJ, Getty SM, Brody TM. Plasma and urine levels of phenylbutazone in the horse. *J Am Vet Med Assoc* 1968;153:195-198.
- Landuyt J, Delbeke FT, Debackere M. The intramuscular bioavailability of a phenylbutazone preparation in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1993;16:494-500.
- Soma LR, Behrend E, Rudy J, Sweeney RW. Disposition and excretion of flunixin meglumine in horses. *Am J Vet Res* 1988;49:1894-1898.
- Semrad SD, Sams RA, Ashcraft SM. Pharmacokinetics of and serum thromboxane suppression by flunixin meglumine in healthy foals during the first month of life. *Am J Vet Res* 1993;54:2083-2087.
- Welsh JCM, Lees P, Stodulski G, Cambridge H, Foster AP. Influence of feeding schedule on the absorption of orally administered flunixin in the horse. *Equine Vet J* 1992;24:(Suppl. 11):62-65.
- Jensen RC, Fischer JH, Cwik MJ. Effect of age and training status on pharmacokinetics of flunixin meglumine in Thoroughbreds. *Am J Vet Res* 1990;51:591-594.
- Soma LR, Uboh CE, Rudy JA, Fegely J. Plasma concentrations of flunixin in the horse: its relationship to thromboxane B2 production. *J Vet Pharmacol Ther* 1992;15:292-300.
- Delbeke FT, Debackere M, Vynckier L. Disposition of human drug preparations in the horse. I. Rectally administered indomethacin. *J Vet Pharmacol Ther* 1991;14:145-149.
- Owens JG, Kamerling SG, Barker SA. Pharmacokinetics of ketoprofen in healthy horses and horses with acute synovitis. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:187-195.

33. Sams R, Gerken DF, Ashcraft SM. Pharmacokinetics of ketoprofen after multiple intravenous doses to mares. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:108-116.
34. Jaussaud P, Bellon C, Besse S, Courtot D, Delatour P. Enantioselective pharmacokinetics of ketoprofen in horses. *J Vet Pharmacol Therap* 1993;16:373-376.
35. Landoni MF, Lees P. Influence of formulation on the pharmacokinetics and bioavailability of racemic ketoprofen in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:446-450.
36. Benoit E, Jaussaud P, Besse S, Videmann B, Courtot D, Delatour P, *et al.* Identification of a benzhydrylic metabolite of ketoprofen in horses by gas chromatography mass spectrometry and high performance liquid chromatography. *J Chromat Biomed Appl* 1992;583:167-173.
37. Lees P, Sedgwick AD, Higgins AJ, Pugh KE, Bush U. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of miloxicam in the horse. *Br Vet J* 1991;147:97-108.
38. Soma LR, Uboh CE, Rudy JA, Perkowski SZ. Plasma and synovial fluid kinetics, disposition, and urinary excretion of naproxen in horses. *Am J Vet Res* 1995;56:1075-1080.
39. Gerken DF, Sams RA. Pharmacokinetics of oxyfenbutazone in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1988;11:283-287.
40. Jaussaud P, Courtot D. Caractères analytiques, pharmacocinétiques et métaboliques du piroxicam application au contrôle antidopage chez le cheval. *Revue Méd vét* 1988;139:35-40.
41. Delbeke FT, Vynckier L, Debackere M. The disposition of suxibuzone in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1993;16:283-290.
42. Paradis MR. Equine respiratory viruses. In: Smith BP, editor. *Large animal internal medicine*. St. Louis (MO): The CV Mosby Co., 1990:524-529.
43. Smith JA. Diseases of the pharynx, larynx, and trachea. In: Smith BP, editor. *Large animal internal medicine*. St. Louis (MO): The CV Mosby Co., 1990:565-578.
44. Wiske SE. The bronchopneumonias. In: Smith BP, editor. *Large animal internal medicine*. St. Louis (MO): The CV Mosby Co., 1990:582-594.
45. Semrad SD, Sams RA, Harris ON, Ashcraft SM. Effects of concurrent administration of phenylbutazone and flunixin meglumine on pharmacokinetic variables and *in vitro* generation of thromboxane B2 in mares. *Am J Vet Res* 1993;54:1901-1905.
46. Firth EC, Nouws JFM, Klein WR, Driessens F. The effect of phenylbutazone on the plasma disposition of penicillin G in the horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1990;13:179-185.
47. Burrows GE, MacAllister CG, Tripp P, Black J. Interactions between chloramphenicol, acepromazine, phenylbutazone, rifampin and thiamylal in the horse. *Equine Vet J* 1989;21:34-38.
48. Araujo ACP, Salvadori MC, Velletri ME, Camargo MMA. Influence of furosemide on the detection of flunixin meglumine in horse urine samples. *J Anal Toxic* 1990;14:146-148.
49. Stevenson AJ, Weber MP, Todi F, Mendonca M, Fenwick JD, Kwong E, *et al.* The influence of furosemide on plasma elimination and urinary excretion of drugs in standardbred horses. *J Vet Pharmacol Ther* 1990;13:93-104.
50. Zertuche JML, Brown MP, Gronwall R, Merritt K. Effect of probenecid on the pharmacokinetics of flunixin meglumine and phenylbutazone in healthy mares. *Am J Vet Res* 1992;53:372-374.
51. May SA, Hooke RE, Lees P. The effect of drugs used in the treatment of osteoarthritis on stromelysin (proteoglycanase) of equine synovial cell origin. *Equine Vet J* 1988;6(Suppl.):28-32.
52. Auer DE, Ng JC, Reilly JS, Seawright AA. Anti-inflammatory drugs inhibit degradation of equine synovial fluid induced by free radicals. *Austr Vet J* 1991;68:403-405.
53. Jolly WT, Whittem T, Jolly AC, Firth EC. The dose-related effects of phenylbutazone and a methylprednisolone acetate formulation (Depo-Medrol) on cultured explants of equine carpal articular cartilage. *J Vet Pharmacol Ther* 1995;18:429-437.
54. Auer DE, Ng JC, Seawright AA. Superoxide production by stimulated equine polymorphonuclear leukocytes inhibition by anti inflammatory drugs. *J Vet Pharmacol Ther* 1990;13:59-66.
55. Keck G. Toxicité et effets indésirables des anti inflammatoires non stéroïdiens. Etude des cas rapportés au CNITV (Centre National d'Informations Toxicologiques Vétérinaires). *Rec Méd Vét* 1992;168:615-620.
56. MacAllister CG, Taylor-MacAllister C. Treating and preventing the adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. *Vet Med* 1994;89: 241-246.
57. MacAllister CG, Morgan SJ, Borne AT, Pollet AR. Comparison of adverse effects of phenylbutazone, flunixin meglumine, and ketoprofen in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1993;202:71-77.
58. Murray MJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs toxicity. In: Smith BP, editor. *Large animal internal medicine*. St. Louis (MO): The CV Mosby Co., 1990:665-668.
59. Traub-Dargatz JL. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers. Proceedings of the 33rd Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners; 1987 December 2; New Orleans (Louisiana) U.S.A. Lexington (Kentucky): American Association of Equine Practitioners, 1988:129-132.
60. Samperio JC. Efectos de la administración crónica de dipirone sobre algunas constantes hematológicas en equinos (tesis de licenciatura). México (DF) México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. UNAM, 1985.
61. Hunt JM, Lees P, Edwards GB. Suspected non-steroidal anti-inflammatory drug toxicity in a horse. *Vet Rec* 1985;117:581-582.
62. Longo F, Autefage A, Bayle R, Keister M, Van Gool F. Efficacy of a non steroidal anti inflammatory, ketogen 10% (ketoprofen) in the treatment of colic in horses. *J Equine Vet Sci* 1992;12:311-315.
63. Allen D, Clark, ES, Murray MJ. Disorders of the small intestine. In: Smith BP, editor. *Large animal internal medicine*. St. Louis (MO): The CV Mosby Co., 1990:654-659.
64. Allen DG, Pringle JK, Smith D, Conlon P, Burgmann PM. *Handbook of veterinary drugs*. Philadelphia (PA): JB Lippincott Co., 1993.
65. Duran S, Ravis W. Comparative pharmacokinetics of H₂ antagonists in horses. Proceedings of the Eleventh Annual Veterinary Medical Forum; 1993 May 22-25; Washington (DC) U.S.A. Lakewood (Colorado): American College of Veterinary Internal Medicine, 1993:687-690.
66. Heath MF, Evans RJ, Poole AW, Hayes LJ, McEvoy RJ, Littler RM. The effects of aspirin and paracetamol on the aggregation of equine blood platelets. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17:374-378.
67. Cambridge H, Lees P, Hooke RE, Russell CS. Antithrombotic actions of aspirin in the horse. *Equine Vet J* 1991;23:123-127.
68. Jarvis GE, Evans RJ. Endotoxin induced platelet aggregation in heparinised equine whole blood *in vitro*. *Res Vet Sci* 1994;57:317-324.
69. Hagedorn HW, Bock M, Schulz R. Acetylsalicylic acid and blood coagulation in horses. *Dt tierärztl Wschr* 1992;99:410-412.
70. Auer DE, Ng JC, Seawright AA. Copper salicylate and copper phenylbutazone as topically applied anti-inflammatory agents in the rat and horse. *J Vet Pharmacol Ther* 1990;13:67-75.
71. Johansson IM, Kallings P, Hammarlund-Udenaes M. Studies of meclofenamic acid and two metabolites in horses

- pharmacokinetics and effects on exercise tolerance. *J Vet Pharmacol Ther* 1991;14:235-242.
72. Johnson CB, Taylor PM, Brearley JC, Young SS. Comparison of phenylbutazone, flunixin and carprofen for the provision of post-operative analgesia in equine surgery. *J Vet Anaesth* 1993;20:38-39.
73. Johnson CB, Taylor PM, Young SS, Brearley JC. Postoperative analgesia using phenylbutazone, flunixin or carprofen in horses. *Vet Rec* 1993;133:336-338.
74. Schatzmann U, Gugelmann M, Von Cranach J, Ludwig BM, Rehm WF. Pharmacodynamic evaluation of the peripheral pain inhibition by carprofen and flunixin in the horse. *Schweizer Arch Tierheilk* 1990;132:497-504.
75. McKellar QA, Bogan JA, Von Fellenberg RL, Ludwig B, Cawley GD. Pharmacokinetic, biochemical and tolerance studies on carprofen in the horse. *Equine Vet J* 1991;23:280-284.
76. Carpenter SL, McDonnell WM. Misuse of veterinary phenylbutazone. *Arch Inter Med* 1995;155:1229-1231.
77. Read WK. Renal medullary crest necrosis associated with phenylbutazone therapy in horses. *Vet Pathol* 1983;20:662-669.
78. Toutain PL, Autefage A, Legrand C, Alvinerie M. Plasma concentrations and therapeutic efficacy of phenylbutazone and flunixin meglumine in the horse: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling. *J Vet Pharmacol Ther* 1994;17:459-469.
79. Sime DM, Engen RL, Miller-Graber P. Frequency and use of medications in horses racing at Prairie Meadows. *Iowa St Univ Vet* 1994;56:15-18.
80. Skarra TK. Forgifting med fynybutazon hos hest. *Norsk VetTidsskr* 1994;106:443-449.
81. Trailovic D, Litricin V, Trailovic R, Petrujkic T, Krstic V. Osvrt na neke stetne efekte fenilbutazona u sportskih konja. *Vet Glasn* 1989;43:635-639.
82. Meschter CL, Cummings JF, Krook L, Maylin GA. Phenylbutazone-induced microvascular lesions in the gastric mucosa of horses. *Toxicol Pathol* 1987;15:371-372.
83. Meschter CL, Gilbert M, Krook L, Maylin G, Corradino R. The effects of phenylbutazone on the morphology and prostaglandin concentrations of the pyloric mucosa of the equine stomach. *Vet Pathol* 1990;27:244-253.
84. Meschter CL, Krook L, Maylin GA. Phenylbutazone induced microvascular lesions in the gastrointestinal mucosa of horses. *Equine Vet J* 1989;7(Suppl.):141.
85. Meschter CL, Gilbert M, Krook L, Maylin G, Corradino R. The effects of phenylbutazone on the intestinal mucosa of the horse: a morphological, ultrastructural and biochemical study. *Equine Vet J* 1990;22:255-263.
86. McDonnell SM, Love CC, Pozor MA, Diehl NK. Phenylbutazone treatment in breeding stallions: preliminary evidence for no effect on semen or testicular size. *Theriogenology* 1992;37:1225-1232.
87. Crisman MV, Sams RA, Irby MH. The disposition of phenylbutazone in lactating mares and its effect on nursing foals. *Proceedings of the 36th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*; 1990 December 2-5; Lexington (Kentucky) U.S.A. Lexington (Kentucky): American Association of Equine Practitioners, 1990:127-131.
88. Crisman MV, Wilcke JR, Sams RA, Gerken DF. Concentrations of phenylbutazone and oxyfenbutazone in post-parturient mares and their neonatal foals. *J Vet Pharmacol Ther* 1991;14:330-334.
89. Zicker SC, Brumbaugh GW. Effects of phenylbutazone on glucose tolerance and on secretion of insulin in healthy geldings. *Am J Vet Res* 1989;50:743-746.
90. Geor RJ, Petrie L, Papich MG, Rousseaux C. The protective effects of sucralfate and ranitidine in foals experimentally intoxicated with phenylbutazone. *Can J Vet Res* 1989;53:231-238.
91. Wilson DV, Eberhart SW, Robinson NE, Rice R, Gray PR. Cardiovascular responses to exogenous platelet-activating factor (PAF) in anesthetized ponies, and the effects of a PAF antagonist, WEB 2086. *Am J Vet Res* 1993;54:274-279.
92. Quintavalla F, Bianchini L, De Haas V, Katz T. Clinical experience with the treatment of horses with flunixin meglumine oral paste. *Ippologia* 1993;4:41-47.
93. Helmy MM, Soliman FA, Ragab AM, Aggag BI. Effects of flunixin meglumine (Finadyne) on blood of horses in the treatment of some common inflammatory conditions. *Egypt J comp Pathol Clin Pathol* 1991;4:113-133.
94. Held JP, Daniel GB. Use of nonimaging nuclear medicine techniques to assess the effect of flunixin meglumine on effective renal plasma flow and effective renal blood flow in healthy horses. *Am J Vet Res* 1991;52:1619-1621.
95. Carrick JB, Papich MG, Middleton DM. Effets cliniques et anatomopathologiques de la flunixin meglumine dans le traitement de poulains nouveau-nés. *Action Vét* 1991; 7:(Suppl. 1186):10-12.
96. Carrick JB, Papich MG, Middleton DM, Naylor JM, Townsend HGG. Clinical and pathological effects of flunixin meglumine administration to neonatal foals. *Can J Vet Res* 1989;53:195-201.
97. Traub-Dargatz JL, Bertone JJ, Gould DH, Wrigley RH, Weiser MG, Forney SD. Chronic flunixin meglumine therapy in foals. *Am J Vet Res* 1988;49:7-12.
98. Gill KK, Kroeger EA. Effects of indomethacin on neural and myogenic components of equine airway smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;252:358-364.
99. Vandenbossche GMR, Bouckaert S, De Muyneck C, Remon JP, Mommens G. Side effects of indomethacin in ponies. *Vet Rec* 1990;127:316.
100. Owens JG, Kamerling SG, Stanton SR, Keowen ML. Effects of ketoprofen and phenylbutazone on chronic hoof pain and lameness in the horse. *Equine Vet J* 1995;27:296-300.
101. Jackman BR, Moore JN, Barton MH, Morris DD. Comparison of the effects of ketoprofen and flunixin meglumine on the *in vitro* response of equine peripheral blood monocytes to bacterial endotoxin. *Can J Vet Res* 1994;58:138-143.
102. Longo F, Autefage A, Bayle R, Van Gool F. Efficacité du kétoprofène dans les affections musculo squelettiques du cheval. *Bull Mens Soc Vét Prat Fr* 1990;74:349-364,366-367.
103. Betley M, Sutherland SF, Gregoricka M, Pollet RA. The analgesic effect of ketoprofen for use in treating equine colic as compared to flunixin meglumine. *Equine Pract* 1991;13:11-16.
104. Longo F, Autefage A, Bayle R, Keister M, Van Gool F. Efficacité du kétoprofène dans le traitement des coliques chez le cheval. *Bull mens Soc vét prat Fr* 1990;74:377-394.
105. Gregoricka MJ, Sutherland SF, Dedrickson BJ, Busch KR. Assessment of the intramuscular administration of ketoprofen. *Equine Pract* 1990;12:15-22.
106. McDowell M, Wickler SJ. Effect of naproxen on bleeding time in the horse. *J Equine Vet Sci* 1990;10:162-163.
107. Sumano HL, De Vizcaya A, Brumbaugh GW. Tolerance and clinical evaluation of piroxicam in dogs. *Canine Pract* 1996;21:16-19.