

## USO DE MELOXICAM EN AVES

***Elena Frax Echeverría y Casilda Rodríguez Fernández***

El dolor constituye una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a una lesión presente o potencial, que provoca una reacción defensiva tanto motora como vegetativa, originando un aprendizaje de evitación. Todo ello podría originar en los animales una modificación del comportamiento especie-específico, incluyendo el comportamiento social (J.P. Murphy, 2006).

La detección y la valoración del dolor en animales, y concretamente en aves, presenta una gran dificultad, siendo necesario recurrir a evaluar respuestas fisiológicas y comportamentales. La sensibilidad y manifestación del dolor están sujetas a un gran número de influencias, además de la variabilidad individual, se debe tener en consideración las diferencias existentes entre aves domésticas y salvajes o bien entre especies presa y depredadora. Para la mayoría de las especies aviares, no les proporciona ningún tipo de ventaja mostrar dolor, ya que o bien pueden ser atacadas por un depredador o bien bajar en el escalafón social del grupo. Además nunca debemos olvidar que entre unas especies aviares y otras, puede haber grandes diferencias, ya que no se trata de una especie, sino de una Clase Animal.

Para evaluar el dolor en aves, tiene que haber un observador familiarizado con el comportamiento normal y el comportamiento asociado al dolor de la especie que es objeto de estudio, ya que aunque externamente el animal muestre aparentemente tranquilidad, puede ser que los niveles de hormonas del estrés hayan aumentado.

En aves, a lo largo de los años ha habido diversos estudios que han demostrado la presencia de distintos tipos de nociceptores y la manifestación de dolor, en base a repuestas fisiológicas como cambios cardiovasculares y en el comportamiento, como decaimiento, anorexia, respuestas de evitación. Sin embargo, son más limitados los estudios en los que se han evaluado los umbrales de nocicepción y como estos se modifican tras la administración de un analgésico. Generalmente, las familias más estudiadas son las gallináceas, las colúmbidas y las psitácidas.

Los cambios en los parámetros fisiológicos, anatómicos y comportamentales, cuando un ave experimenta dolor, son muy similares a los descritos en mamíferos; ya que son muy similares tanto las vías neuronales como los neurotransmisores implicados.

Los trastornos, que cursan con dolor en aves, son de presentación muy frecuente y acompañan a un número de patologías; por lo que el tratamiento con analgésicos es una práctica habitual. Concretamente, el meloxicam es uno de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) de más amplio uso dentro de la clínica de animales exóticos y salvajes. Este compuesto es un inhibidor preferencial de la COX-2 en mamíferos, lo que podría justificar la menor toxicidad observada en aves si lo comparamos con otros AINEs, y posee una larga semivida terminal en muchas especies, lo que facilita el uso de intervalos de dosificación más amplios que otros fármacos del grupo. Esta permanencia no llega a ser tan prolongada como las de otros oxicams (piroxicam, tenoxicam, ...), donde se han descrito la posibilidad de fenómenos de acumulación. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión sobre la información existente sobre las características farmacológicas de este analgésico en aves.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Los AINEs se caracterizan por inhibir la ciclooxigenasa (COX), enzima responsable de la oxidación del ácido araquidónico (ARA) en las prostaglandinas PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub>, de la cual existen dos isoformas la COX-1 y la COX2. Ambas isoformas catalizan una reacción ciclooxigenasa en la cual el sustrato ARA y dos moléculas de O<sub>2</sub> se convierten en PGG<sub>2</sub> y una reacción peroxidasa subsecuente, en la cual la PGG<sub>2</sub> se reduce a PGH<sub>2</sub>. Estas dos reacciones ocurren en zonas distintas pero que están conectadas estructural y funcionalmente. Diferentes isomerasas tisulares específicas convierten la PGH<sub>2</sub> en varios prostanoides, los cuales conducen a la activación de

ciertos receptores y originan una serie de efectos fisiológicos. Los prostanoides que se originan son el tromboxano  $A_2$  en las plaquetas (activación plaquetaria, vasoconstricción)  $PGE_2$  y  $PGI_2$  en la mucosa gástrica (gastroprotección),  $PGE_2$  y  $PGI_2$  a nivel renal (regulación de la excreción de agua y sales),  $PGE_2$  en articulación (inflamación y dolor)  $PGI_2$  en células endoteliales (inhibición plaquetaria y vasodilatación) y  $PGE_2$  en SNC (dolor y fiebre).

La isoforma COX-1 se expresa de forma constitutiva, alcanzando elevadas concentraciones en células y tejidos tales como endotelio, monocitos, plaquetas, túbulos renales y vesículas seminales. La COX-2 es inducible en inflamación y carcinogénesis, siendo inducida por mediadores como lipopolisacáridos, interleucinas, FNT- $\alpha$ , ... en una amplia variedad de células y tejidos tales como el endotelio vascular, osteoclastos, células endoteliales sinoviales en reumatismos, monocitos y macrófagos; además. La COX-2 también puede ser constitutiva en algunos tejidos como el renal y en el endotelio vascular.

A partir de la diferente afinidad de cada AINE por estas dos isoformas y de las funciones en las que están implicadas cada una de ellas se ha desarrollado el concepto de índice de selectividad, usado para clasificar los compuestos del grupo. El índice de selectividad se calcula a partir de dividir la  $CI_{50\text{ COX-2}}$  por la  $CI_{50\text{ COX-1}}$ . De forma que cuando la relación posee un valor mucho mayor de uno se habla de fármacos selectivos COX-1 y cuando es menor de uno nos encontramos con fármacos selectivos COX-2, como es el caso del meloxicam. Esta relación se obtiene a partir de estudios *in vitro* en los cuales el efecto inhibitorio se mide en células estimuladas que son capaces de expresar productos derivados de la acción de estas enzimas; en los ensayos con sangre entera, la fuente de los prostanoides COX-1 ( $TXA_2$ ) son las plaquetas y la fuente de los prostanoides COX-2 ( $PGE_2$ ) son los leucocitos. Pero uno debe tener precaución a la hora de extrapolar datos, ya que si se evalúa la información que existe sobre selectividad nos encontramos con una importante variación en los resultados; que pueden estar influenciados por diferencias metodológicas y/o inter-específicas. Hoy en día está recomendado el uso de estudios *ex vivo* especialmente. Desgraciadamente, bajo nuestro conocimiento no existe información específica sobre la actividad inhibitoria del meloxicam sobre COX específicas aviares.

## **ACCIONES FARMACOLÓGICAS**

El meloxicam al inhibir de forma preferente la enzima COX 2, limita la producción de PG inducibles, involucradas en situaciones patológicas, como la inflamación o procesos tumorales, y también de PG constitutivas a nivel renal y endotelial. Su afinidad por la COX-1 es baja, por lo que presenta una mayor seguridad que otros AINEs frente a determinadas reacciones adversas. El meloxicam posee actividad analgésica y antiinflamatoria. Presenta un potente efecto antiinflamatorio, en el que influye, además de la inhibición de la isoenzima COX-1, el efecto antiexudativo (superior al descrito para otros AINEs como piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, ...) y la inhibición de la migración de células polimorfonucleares y monocitos. Se usa principalmente en el tratamiento de la inflamación asociada al sistema músculo-esquelético. En cuanto a su efecto analgésico aparentemente no se debe a una acción central, ni es eficaz frente a dolor visceral por distensión cuando se utilizan dosis más elevadas que las que poseen efecto antiinflamatorio. Se utiliza en el control del dolor de leve a moderado. A continuación vamos a mencionar otras acciones farmacológicas que pueden estar desarrolladas en diferente medida con este fármaco, aunque la mayor parte de esta información parte de estudios llevados a cabo en mamíferos. El meloxicam no tiene efecto sobre la temperatura corporal en animales normotermicos a dosis terapéuticas, pudiendo reducir la fiebre levemente de forma dosis-dependiente. Los efectos gastrointestinales originados por el meloxicam son menores que los que se presentan con otros AINEs, presentando una elevada tolerancia digestiva. Se ha demostrado que puede provocar lesiones de la mucosa gástrica dosis-dependientes, pero no a nivel intestinal, poseyendo un índice ulcerogénico bajo. Pero no se debe ignorar la posibilidad de que retrase la cicatrización de úlceras cuando estas ya están establecidas, como se ha descrito para los fármacos preferenciales COX-2. En procesos de osteoartritis con pronóstico moderado a severo, este

AINE puede incrementar la síntesis de proteoglicanos y ácido hialurónico, reduciendo la pérdida neta de proteoglicanos, y su presencia en el líquido sinovial ejerce un efecto favorable en el metabolismo de la matriz del cartilago.

Actualmente, se está cuestionando la seguridad cardiovascular de los AINEs selectivos COX-2, ya que al reducir la producción de prostaciclina PGI<sub>2</sub> (antiagregantes) sin inhibir los tromboxanos (agregantes), se ha observado en humanos que puede conducir a un incremento del riesgo de trombosis. En algunas revisiones de medicina aviar se indica que el meloxicam posee actividad antiagregante, pero bajo nuestro conocimiento no existen trabajos de investigación realizados en aves que lo confirmen. En mamíferos, no se aprecia que el meloxicam inhiba la agregación plaquetaria.

Los estudios realizados en especies aviares son muy escasos. Concretamente en gallinas se ha encontrado una amplia distribución de ciclooxigenasas y prostaglandinas, observando que estas participan en la nocicepción aviar, actuando periférica y centralmente, de forma similar a la descrita en los mamíferos. Gretchen y cols. (2009) han realizado un trabajo de la eficacia analgésica del meloxicam en psitácidas, observando que la administración de 1 mg/kg de meloxicam a loros que padecen artritis contribuye a que los animales tratados logren un mayor incremento del apoyo en la extremidad pélvica artrítica que las dosis de 0,05 mg/kg y 0,1 mg/kg; siendo la forma más efectiva para reducir la cojera, mejorar el rendimiento en la percha de rotación y aliviar los síntomas de dolor asociados con artritis en un menor tiempo (1mg/kg: 12 h; 0,05- 0,1 mg/kg: > 38 h).

## **EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES**

Al ser un inhibidor preferencial de la COX-2 se considera que sus efectos adversos son menos graves que los de algunos AINEs. Hawkins y Paul-Murphy realizan una interesante revisión publicada en 2011 sobre la analgesia en aves. Los efectos adversos generales asociados con los AINEs normalmente incluyen alteraciones a nivel gastrointestinal, renal (sobre todo si hay hipotensión, deshidratación o si están presentes otros fármacos nefrotóxicos) y alteraciones en la coagulación. Aunque alguno de estos efectos adversos aparecen con menos probabilidad si se usa meloxicam, Tennant (2008) indica que no sería prudente utilizarlo si se sospecha de la presencia de ulceración gástrica o duodenal, síndromes hemorrágicos, en casos de insuficiencia cardíaca o renal, deshidratación, hipovolemia, hipotensión (aumenta el riesgo de nefrotoxicidad) y que no se debe administrar en animales en gestación. Recientemente se han identificado otros efectos adversos relacionados con los AINEs selectivos COX-2 en mamíferos, como el incremento del riesgo de infarto de miocardio y retardo en la cicatrización ósea; pero estos efectos todavía no se han descrito en aves. Sin embargo, es prudente tenerlos en cuenta, ya que son dosis-dependientes y están asociados a la administración crónica. En aves el efecto adverso más común originado por los AINEs es la alteración del tejido y la función renal.

En mamíferos, el uso de AINEs ocasiona frecuentemente lesión tubular renal, pudiendo originar fallo renal agudo o crónico, debido a la necrosis tubular. La nefrotoxicidad es uno de los efectos adversos más destacado originado por los AINEs en aves. La COX-2 se expresa constitutivamente en el tejido renal de todas especies estudiadas; por lo tanto, los AINEs que son inhibidores selectivos de la COX-2 pueden contribuir a la lesión renal, como ya se ha demostrado para otros compuestos de este grupo. Existen diversos estudios que informan de la toxicidad renal del flunixin meglumine (codornices en estado de deshidratación tras 7 d de tratamiento: lesión glomerular; grullas: glomerulitis necrotizante, gota renal y visceral y muerte), aunque estos resultados no se reproducen en otro estudio donde se tratan codornices con flunixin durante un periodo más corto (3d). Una pista importante sobre los efectos adversos de los AINEs en riñón la constituye el problema medio-ambiental que se ha manifestado estos últimos años en el continente asiático (especialmente en India, Nepal y Pakistán), donde se ha relacionado el drástico declive de las especies aviares carroñeras de continente asiático con residuos medicamentosos de diclofenaco. Los cadáveres de las aves carroñeras presentaban gota visceral

derivada de un fallo renal agudo, que se ha logrado conexionar con la presencia de este AINE en los cadáveres de los animales de producción que habían sido tratados con ese AINE y que servían de alimento a estas aves, como se describe de forma más pormenorizada en un apartado posterior.

Aunque en un estudio previo se observó que el tratamiento con 1,0 mg/kg de meloxicam durante 5 días no originaba alteraciones renales observables, recientemente Pereira y Werther (2011) han observado lo contrario en un estudio comparativo sobre los efectos a nivel renal del meloxicam (0,1mg/kg, IM, 3-7d) y otros AINEs en periquitos (*Melopsittacus undulatus*). Tras el tratamiento no se observaron cambios en la ingesta de agua o de comida, en el color y aspecto de las heces y la orina, no se afectaron los niveles de ácido úrico y proteínas plasmáticas ni causaba los típicos síntomas clínicos asociados con enfermedad renal; sin embargo, si se encontraron alteraciones histológicas a nivel renal como congestión glomerular, incremento de la matriz mesangial y degeneración y necrosis tubular. Se debe tener en consideración que se pueden dar niveles normales de ácido úrico en un riñón enfermo, como se ha descrito previamente en codornices que presentaban un alto grado de lesión renal tras tratamiento con flunixin meglumine. Se ha descrito que es necesaria una afectación renal mayor del 30% en su capacidad funcional para que comiencen a manifestarse alteraciones bioquímicas. Esto es consecuencia del gran volumen de ácido úrico que es excretado por los túbulos independientemente del ratio de filtración glomerular, la concentración de ácido úrico en la sangre no cambia fácilmente. Un incremento en sangre de la concentración de ácido úrico es indicativo de enfermedad renal y si el incremento es moderado o alto, puede significar un fallo renal, como indica Fudge (1997).

Recientemente, Cetinkal y cols (2010) observaron que el meloxicam reduce la vascularización en embriones de pollo y que la administración de dosis elevadas puede causar un retraso en el desarrollo del sistema neural, produciéndose un tubo neural abierto.

Los estudios realizados en mamíferos demuestran que posee un índice terapéutico más elevado que otros AINEs, como indometacina, diclofenaco, piroxicam y naproxeno, cuando se establece relacionando el efecto ulcerogénico y el antiinflamatorio; sin embargo, como la toxicidad de los fármacos selectivos de COX-2 afecta principalmente a nivel renal y cardiovascular sería más significativo desde un punto de vista clínico establecerlo a partir de estos efectos adversos.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Las interacciones farmacológicas que puede sufrir el meloxicam pueden ser tanto de tipo farmacocinético como farmacodinámico. Debido a la falta de información específica para aves, hemos recopilado las posibles interacciones descritas en su mayor parte para especies mamíferas, por la posibilidad de que éstas también podrían acontecer en la Clase del Reino Animal de interés en este artículo.

El meloxicam no se debe administrar conjuntamente con corticosteroides u otros AINEs, ya que aumenta el riesgo de ulceración gastrointestinal.

Los AINEs pueden antagonizar la eficacia de los fármacos antihipertensivos, como los  $\beta$ -bloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los diuréticos. Aparentemente, los resultados obtenidos hasta el momento sobre el uso conjunto del meloxicam y la furosemida indican que esta interacción no tiene una base cinética, sino que se debe a una razón farmacodinámica relacionada con la regulación hidroelectrolítica.

En el hombre se ha descrito que incrementa el riesgo convulsivante originado por las fluoroquinolonas.

El uso combinado con otros fármacos nefrotóxicos, como algunos diuréticos o aminoglucósidos, puede aumentar el riesgo de alteración renal.

El meloxicam puede causar falsos descensos en los valores de T3 y T4.

El uso concomitante con antiácidos o cimetidina, no cambia significativamente el perfil farmacocinético de meloxicam; al contrario de lo observado con el ácido acetilsalicílico, donde se incrementa su biodisponibilidad (C<sub>max</sub>: aumenta 25%; AUC: aumenta un 10%), aunque estas

modificaciones no poseen repercusión clínica. Estas diferencias podrían estar relacionadas con las diferencias físico-químicas de estos dos AINEs.

El uso de meloxicam unido a digoxina en individuos sanos, reduce de forma insignificante la permanencia de la digoxina un 12%, sin afectar su estado estacionario ni la cantidad de inotrópico que alcanza la circulación sistémica. Sería importante conocer si este efecto sigue sin tener importancia clínica en enfermos cardíacos.

Los AINEs, pueden incrementar el efecto de los anticoagulantes orales, como la warfarina, mediante su desplazamiento de los lugares de unión a proteínas o alterando su metabolismo. En un estudio a corto plazo (7 días) en voluntarios sanos no se observó interacción entre el meloxicam y la warfarina, ya que no se incrementó significativamente el tiempo de protrombina ni se modificó la unión a proteínas de la warfarina. Sin embargo, aunque el meloxicam no cambia los parámetros farmacocinéticos del isómero R-warfarina, sí aumenta ligeramente (11%) la concentración plasmática y la AUC del isómero S-warfarina, debido a que tanto meloxicam como S-warfarina son metabolizados por el CYP450. Por lo que se recomienda que para la administración conjunta de ambos fármacos se monitoricen los tiempos de protrombina.

El meloxicam puede también interactuar con la colestiramina, de forma similar a la que lo hacen otros AINEs. La colestiramina aumenta el aclaramiento del meloxicam un 50%, y reduce su semivida de eliminación de 19 a 13 h, disminuyendo su tiempo medio de permanencia un 40%, aproximadamente, pero no cambia su volumen de distribución.

Los niveles de litio se incrementan levemente con el uso concomitante con meloxicam. (Gates B.J. y col., 2005).

Se sabe que en los seres humanos, las enzimas CYP2C9 y 3A4 convierten el meloxicam en metabolitos inactivos; por lo que se pueden originar interacciones del meloxicam con otros fármacos que sean sustratos de estas hemoproteínas del sistema de las monooxigenasas, especialmente con aquellos que actúen como inhibidores o inductores enzimáticos. Un estudio in vitro indica que meloxicam inhibe el metabolismo de la tolbutamida (CYP2C9) y la nifepidina (CYP3A4) y que el metabolismo del meloxicam es inhibido por la sulfafenazola (CYP2C9) y por el ketoconazol (CYP3A4). Aunque se debe tener en cuenta la posibilidad de que en aves, el meloxicam siga otras rutas metabólicas, como se describe en el apartado de farmacocinética.

## **PROBLEMAS MEDIO-AMBIENTALES RELACIONADOS CON LOS RESIDUOS FARMACOLÓGICOS DE AINE**

Con el cambio de siglo se originó una drástica reducción de la población de varias especies de buitres y otras aves carroñeras (alimoche común (*Neophron percnopterus*), garcilla bueyera (*Bubulcus ibis*), cuervo casero (*Corvus splendens*), cuervo de la selva (*Corvus machrorhynchos*), myna común (*Acridotheres tristis*), buitre común indio (*Gyps indicus*), buitre de dorso blanco (*Gyps bengalensis*)) del subcontinente asiático (India, Nepal y Pakistán). Los cadáveres de las aves presentaban una llamativa gota visceral. Fueron Oaks y cols. (2004) quienes establecieron la relación de este desastre ecológico con la presencia de residuos de diclofenaco, derivados del su uso masivo en ganado.

Se han realizado numerosos estudios que han demostrado una relación directa entre la administración de diclofenaco y fallo renal, tratando de imitar la exposición que han sufrido las aves carroñeras salvajes. Planteando tanto el peor escenario como el estudio de la afectación por dosis mucho menores que las que se usan terapéuticamente en mamíferos. Al reproducir experimentalmente este proceso, se ha observado que las aves que consumieron tejidos que mantenían residuos de diclofenaco, murieron por fallo renal a los pocos días de exposición con signos clínicos de gota visceral extensa, y los parámetros sanguíneos que variaron, fueron los niveles de ácido úrico y la actividad de la alaninotransferasa.

Por esta problemática, se comenzaron a realizar diversos estudios para encontrar un fármaco alternativo al uso veterinario del diclofenaco en especies de producción, que no produjese ese impacto medio-ambiental. Destacan los trabajos realizados por Swarup y col. (2006), que se

llevaron a cabo en especies carroñeras a las que se administró meloxicam bien a dosis de 0,5 a 2,0 mg/kg por vía oral o bien mezclado con la comida, alimentando a dichas aves con músculo o tejido hepático de búfalos (*Bubalus bubalis*) tratados con meloxicam a una dosis de 0,3 a 2,1 mg/kg (la dosis máxima estimada de exposición en la naturaleza es de 2,0 mg/kg). En este estudio, sobrevivieron todos los animales, el comportamiento alimenticio no cambió, y no se produjeron diferencias significativas en la masa corporal, parámetros hematológicos y bioquímicos monitorizados entre los animales tratados y el grupo control. La única variación de los parámetros se produjo en el buitre egipcio (*Gyps fulvus*) en los valores de ALT y ácido úrico, pero se produjo tanto en el grupo tratado como en el grupo control, y los investigadores relacionaron este hecho con el estrés por manejo.

Esta problemática ha sido el origen de un cambio de legislación sobre el uso de diclofenaco en animales de producción en esa zona de Asia y al uso de meloxicam como alternativa terapéutica.

## FARMACOCINÉTICA

### Absorción

El meloxicam puede estar disponible en forma de suspensión y comprimidos para administración oral y en solución inyectable. La absorción tanto oral como IM es rápida y completa. La biodisponibilidad oral es muy elevada describiéndose valores cercanos al 100% en periquitos, al igual que sucede en otros mamíferos, como seres humanos y perros. Esta absorción también es muy elevada por vía intramuscular. En buitres, se alcanza la concentración máxima aproximadamente a la media hora tanto tras administración oral como IM.

En los buitres, la absorción oral del meloxicam fue ligeramente mayor que la intramuscular ( $F_{\text{oral/iM}} = 107\%$ ). Pueden existir muchos factores que originen una mayor biodisponibilidad, pero cuando estas diferencias no son significativas podría ser un reflejo de los intervalos de muestreo elegidos, como indica Toutain y Melou, 2004. Sin embargo, se ha observado que en loros la administración de la suspensión oral de 1 mg/kg tiene una biodisponibilidad más baja que cuando se administra por vía parenteral y el tiempo que las concentraciones plasmáticas estaban por encima de la CME fue de 6h.

### Distribucion

Está demostrado que el meloxicam se une de forma elevada a proteínas plasmáticas en mamíferos (?99%), especialmente a la albúmina; siendo los volúmenes de distribución tanto central como en estado estacionario inferiores a 0,2 L/kg, hecho que también se observa en la mayoría de las especies aviares excepto en las avestruces (Tabla 1). A pesar de estos bajos valores de volumen de distribución, debemos tener en consideración la elevada unión que sufre a proteínas tisulares en el foco de la inflamación donde logra alcanzar concentraciones superiores a las plasmáticas.

**Tabla 1.** Parámetros farmacocinéticos del meloxicam en distintas especies de aves.

ESPECIE	VIA	DOSIS mg/kg	V <sub>da</sub> (l/kg)	Cl (L/h·kg)	t <sub>1/2β</sub> (h)	AUC (mg·h/L)	MRT (h)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> (h)	referencia
Paloma	IV	0,5	0.14	0.039	2.4	18.35	3.89			Baert y Backer, 2003
Pato	IV	0,5	0.065	0.061	0.72	8.38	0.77			Baert y Backer, 2003
Pavo	IV	0,5	0.079	0.055	0.99	9.40	1.47			Baert y Backer, 2003
Avestruz	IV	0,5	0.58	0.72	0.5	0.73	0.41			Baert y Backer, 2003
Gallina	IV	0,5	0.058	0.013	3.21	40.79	4.41			Baert y Backer, 2003
Loros	IV	0,5			4			3.86		Wilson et al., 2007
	oral	0,5			16			1.38		
Buitre	IM	2			0.42	5.86		3.58	0.60	Naidoo et al., 2008
	oral	2			0.32	6.29		5.25	0.47	
Perro	IV	0.2	0.22	0.01	23.39	26.97	33.69			Mahmood

$V_{da}$ : Volumen de distribución de área  
 Cl: Aclaramiento corporal  
 $t_{1/2\beta}$ : Vida media de eliminación  
 AUC: Área bajo la curva  
 MRT: Tiempo medio de residencia  
 $C_{max}$ : Concentración plasmática máxima  
 $t_{max}$ : Tiempo en el que se alcanza la concentración máxima

## Eliminación

En las especies mamíferas, el meloxicam es ampliamente metabolizado en el hígado vía citocromo p450 a metabolitos sin actividad farmacológica. Este fármaco se excreta por orina y heces en forma de metabolitos inactivos aproximadamente en un 43% y un 47%, respectivamente. La principal ruta metabólica en Fase I que sufre el meloxicam es la oxidación y en Fase II, la conjugación con glucurónico. Los metabolitos principales se forman por hidroxilación y posterior oxidación del grupo 5-metilo del anillo tiazol. Los metabolitos que se presentan con mayor frecuencia son los 5-hidroximetilo y los 5-carboxi. El único trabajo cinético que ha abordado este aspecto en aves es el realizado por Naidoo y cols. (2007) en buitres, especie en la que se han descrito tres metabolitos potenciales, que en principio se han identificado como dos hidroximetilos y un conjugado con glucurónico. Por lo que este fármaco sigue algunas rutas metabólicas en aves semejantes a las descritas en mamíferos; sin embargo, está ausente el metabolito carboxi. A medida que el metabolito hidroxilo se convierte en metabolito carboxi por una vía citocromo-independiente, la ausencia de pico sugiere la posible ausencia de estas vías en el buitre.

Se asume que la excreción del meloxicam se produce presumiblemente por orina y por heces al igual que en humanos y ratas, y se debe tener en consideración la posibilidad de que siga el circuito enterohepático.

Al igual que en mamíferos, se ha observado una importante variabilidad en el comportamiento cinético del meloxicam en las especies de aves evaluadas durante la eliminación. La permanencia del meloxicam en mamíferos es muy prolongada; así se han descrito valores de semivida terminal que oscilan entre 10-24 h para seres humanos y de 23 h para cánidos. En aves, sin embargo, la permanencia es mucho más corta en la mayoría de las especies evaluadas y sólo en loros, tras la administración oral, se han observado semividas de eliminación de 16 h, el resto de las especies presentan semividas menores de 5h (Tabla 1).

El aclaramiento del meloxicam en aves es más rápido que el observado en especies mamíferas, y especialmente destaca el alto valor alcanzado en avestruces, donde además se observa una permanencia extremadamente corta y bajos volúmenes de distribución. La gallina es la especie que presenta un aclaramiento más lento.

Existen pocos trabajos farmacocinéticos realizados en buitres y los resultados obtenidos en esos estudios indican que esta ave carroñera tiende a eliminar más lentamente los fármacos que otras especies aviares por lo que su semivida terminal es más prolongada, como ocurre con la marbofloxacina, hecho que se ha relacionado con una menor tasa metabólica. Por el contrario, estos hechos no se ven reflejados para este analgésico según los resultados obtenidos por Naidoo y cols. (2008); ya que el meloxicam sufre una permanencia extremadamente corta para una administración IM y oral, con semividas menores de 1h. Sin embargo, debemos mencionar que el análisis visual de la evolución de las concentraciones plasmáticas en el tiempo, presentada en esa publicación, sugieren otro comportamiento. En cambio, Wilson y cols. (2004) encuentra en loros una permanencia mayor que en ningún estudio de aves no psitácidas tanto por vía oral como intravenosa.

Hay que tener en cuenta que los AINEs se unen de forma elevada a proteínas tanto plasmáticas como tisulares, por lo que el efecto terapéutico en tejidos inflamados puede perdurar más tiempo que el que podría extrapolarse a partir de la semivida de eliminación.

Dentro de los mamíferos, los estudios realizados en especies de alta tasa metabólica como los roedores demuestran la necesidad de utilizar dosis más elevadas en ratas para lograr un efecto analgésico adecuado. Las aves poseen una tasa metabólica y una temperatura corporal más elevadas que los mamíferos, alcanzando temperaturas superiores a 40°C en estado fisiológico, estos hechos podrían justificar, en parte, el uso de dosis más elevadas en algunas especies, aunque la posología en muchos casos es muy semejante.

Los estudios llevados a cabo en seres humanos indican que cuando existe una insuficiencia hepática o renal leve o moderada no hay evidencias que demuestren la necesidad de realizar un ajuste de dosis.

El rápido aclaramiento del meloxicam en las especies estudiadas sugiere que la toxicidad por acumulación de este compuesto sería mínima, y que es posible que justifique las pautas terapéuticas establecidas con dos administraciones diarias; aunque una pauta establecida en base a la duración del efecto analgésico aparente podría ser razonable. Si se cumple que en diez semividas se elimina el 99% del fármaco, los buitres estarán libres del fármaco después de unas 5 horas; sin embargo, el periodo sería mucho más prolongado para otras especies como loros, gallinas o palomas.

Las variaciones encontradas en las distintas especies en el comportamiento farmacocinético y la falta de ajuste alométrico observado en los estudios llevados a cabo por Baert y Backer (2002) (especialmente las avestruces no siguen un comportamiento clásico ya que a pesar de ser el ave de mayor tamaño presenta el aclaramiento más elevado) hacen necesario la realización de estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos en cada especie aviar para poder establecer una pauta analgésica racional en las diversas especies aviares de interés veterinario.

## DOSIFICACIÓN

De forma habitual, las dosis de fármacos en aves se han extrapolado de mamíferos lo que ha originado en muchas circunstancias falta de eficacia o incremento de reacciones adversas. También se han calculado de forma empírica en base a la presencia o ausencia de efecto, pero se debe tener presente la dificultad de evaluar en animales y, en especial, en aves la respuesta dolorosa.

El meloxicam se usa en el tratamiento del dolor y la inflamación en el proceso quirúrgico (tanto pre como postquirúrgico) y en procesos musculoesqueléticos agudos y crónicos. Las pautas terapéuticas de uso más frecuente en aves las presentamos en la tabla 2.

La formulación a elegir está relacionada con la situación a la que nos enfrentemos y trata de facilitar el manejo; así se puede elegir la formulación inyectable para el proceso quirúrgico, seguida por la administración oral para el periodo postquirúrgico.

Hawkin y Paul-Murphy (2011) recomiendan el uso de un solo AINE, sin embargo, cuando un tratamiento no es eficaz y debemos reconsiderar el cambio de terapia, es muy difícil predecir el periodo de retirada necesario para empezar a administrar otro antiinflamatorio sin que el ave sufra.

Tenemos que tener en cuenta que los niveles plasmáticos no son suficientes para poder predecir el efecto de estos fármacos, ya que sus efectos analgésicos o antiinflamatorios son más prolongados que su semivida de eliminación. Una razón para justificar este hecho es su elevada unión a las proteínas del foco inflamatorio que actúa como reservorio del fármaco, o bien una posible biotransformación a metabolitos activos. Sin embargo, aunque se desconoce en aves, en mamíferos se producen mayoritariamente metabolitos inactivos.

Tabla 2. Dosificación de meloxicam en diferentes especies de aves.

Especies	Dosis (mg/Kg)	Vía	Intervalo Dosificación (h)	Observaciones	Referencia
Aves	0,2-1,0	PO	12/24		Roth y col. (2004)
Rapaces	0,1-0,2	PO, IM	24	Artritis y dolor	Marx (2006)

Rapaces y Psitácidas	0,1-0,2	PO, IM	24	-	Pollock y col. (2005)
Psitácidas	0,5	PO	12	Dilatación Proventricular	Pollock y col.(2005)
Cotorra de Kramer	0,5-1,0	PO	12	-	Pollock y col.(2005)
Pequeñas psitácidas	0,2	PO, IM	24	Inflamación y Dolor	Davies (2005)
Aves acuáticas	0,2	PO	24		Roth y col.(2004)
Grulla	0,5	PO	12		Marx (2006)

Las recomendaciones clínicas para usar dosis más elevadas en loros (1mg/kg) necesitan una investigación más profunda en las que se evalúe el efecto que origina sobre el parénquima renal.

## CONCLUSIÓN

Todos los estudios realizados hasta la fecha, han demostrado una seguridad más elevada para el meloxicam en multitud de especies aviares, ya que no se han documentado episodios de mortalidad en especies pertenecientes a los órdenes Falconiforme, Ciconiforme, Paseriforme y Psitaciforme que pertenecen a grupos taxonómicamente muy diferentes, como ha sucedido con el diclofenaco. Sin embargo, todavía existen muchas lagunas tanto farmacocinéticas como dinámicas sobre el comportamiento del meloxicam en aves y siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de que origine reacciones adversas, especialmente el riesgo de nefrotoxicidad (al que las aves son especialmente sensibles), por lo que se debe vigilar estrechamente el grado de hidratación del animal, y su potencial toxicidad gastrointestinal y cardiovascular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Baert K., De Backer P., (2002).** Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. *J Vet Pharmacol. Therap.* 25: 449-453.
- Baert K., De Backer P., (2003).** Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five birds species. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology and Pharmacology.* 134: 25-33.
- Bannwarth A., Lopicque F., Netter P., Monot C., Tamisier J.N., Thomas P., Royer R.J., (2004).** The effect of food on systematic availability of ketoprofen. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 33: 643-645.
- Bardo M.T., Hughes R.A., (1978).** Shock-elicited flight response in chickens as an index of morphine analgesia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 9: 147-149.
- Breward J., (1985).** An Electrophysiological Investigation of the Effects of Beak Trimming in the Domestic Fowl (*Gallus gallus domesticus*) PhD Thesis, University of Edinburgh: Edinburgh.
- Brown S.A., (2001).** Pharmacokinetics: disposition and fate of drugs in the body. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th edn. Eds Adams, H.R., Iowa State University Press, Ames, IA. pp 15-16.
- Busch U., Heinzl G. y Narjes H., (1990).** Effect of food on pharmacokinetics of meloxicam a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Inflammation Research*, 32: 52-53.
- Busch U., Schmid J., Schmaus H., Baierl J., Huber C., Roth W., (1998).** Pharmacokinetics of meloxicam in animals and relevance to humans. *Drug metabolism and Disposition*, 23: 1206-1213.
- Boothe D.M., (2001).** The analgesic, antipyretic and anti-inflammatory drugs. In *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 8th edn. Eds Adams, H.R., Iowa State University Press, Ames, IA. pp 433-451.
- Cairns, J.A., (2007)** The coxibs and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A current perspective on cardiovascular risks *Canadian Journal of Cardiology* 23: 125-131
- Cetinkal A., Colak A., Topuz K., Demircan M.N., Simsek H., Berber U., Umur A.S., Seicuki M., Vatan Sever H.S., (2010).** The Effects of Meloxicam on Neural Tube Development in the Early Stage of Chick Embryos. *Turkish Neurosurgery*, Vol: 20, No: 2, 111-116.
- Chesne C., Guyomard C., Guillouzo A., Schmid J., Ludwig E., Sauter T., (1998).** Metabolism of meloxicam in human liver involves cytochrome P4502C9 and 3A4. *Xenobiotica*, 28: 1-13.
- Cole G.A., Murphy J.P., Krugner-Higby L., Klauer J.M., Medlin S.E., Keuler N.S., Kurt K. Sladky K.K., (2009).** Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *AJVR*, Vol 70, No. 12: 1471-1476.
- Cuthbert R., Taggart M.A., Prakash V., Saini M Swarup D., Upreti S., Mateo R., Chakraborty S.S., Deori P., Green R.E., (2011)** Effectiveness of Action in India to Reduce Exposure of Gyps Vultures to the Toxic Veterinary Drug Diclofenac. *PLoS ONE* 6(5): e19069. doi:10.1371/journal.pone.0019069.
- Davies R.R., (2005).** The sick small psittacid. En: Harcourt – Brown N., Chitty J. (Ed), *Manual of Psittacine Birds*, Second Edition, BSAVA, UK: p 279.
- Gates B.J., Nguyen T.T., Setter S.M., Davies N.M., (2005).** Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opin. Pharmacother.* 6(12):2117-2140.
- Gentle M.J., (1989).** Cutaneous sensory afferents recorded from the nervus intramandibularis of *Gallus gallus var domesticus*. *Journal of Comparative Physiology A* 164: 763-774.
- Gentle M.J., (1992).** Pain in birds. *Animal Welfare*, 1: 235-247.

- Gottschaldt K.M., Fruhstorfer H., Schmidt W., Kraft I., (1982).** Thermosensitivity and its possible fine-structural basis in mechanoreceptors in the beak skin of geese. *Journal of Comparative Neurology* 205: 219-245.
- Gregory J.E., (1973)** An Electrophysiological Investigation of the receptor apparatus in the duck's bill. *Journal of Physiology* 229: 151-164.
- Hawkins M.G., (2006).** The Use of Analgesics in Birds, Reptiles, and Small Exotic Mammals. *Journal of Exotic Pet Medicine*, Vol 15, No 3: 177-192.
- Hawkins M.G. y Paul-Murphy, J. (2011)** Avian analgesia. *Veterinary Clinics of North America Exotic Animal Practice*, 14: 61-80
- Holloway J.A., Trouth C.O., Weight L.E., Keyser G.F., (1980).** Cutaneous receptive field characteristics of primary afferents and dorsal horn cells in the avian (*Gallus domesticus*) *Experimental Neurology* 68: 477-488.
- Innes J.F., Clayton J., Lascelles B.D.X., (2010).** Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Veterinary Record* 166: 226-230.
- Kumar S., Samuel K., Subramanian R., Braun M.P., Stearns R.A., Lee Cu S., Evans D., Baillie T.A., (2002),** Extrapolation of diclofenac clearance from in vitro microsomal metabolism: role of acylglucuronidation and sequential oxidative metabolism of acylglucuronide. *The journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 303: 969-978.
- Lees P., Landoni M.F., Giraudel J., Toutain P.L., (2004).** Pharmacodynamics and pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27: 479-490.
- Mahmood K.T., Ashraf M., (2010).** Pharmacokinetics of Meloxicam in Healthy Dogs. *Pak Vet J*, 30.
- Marx K.L., (2006).** Therapeutic Agents. En: Harrison- Lightfoot, *Clinical Avian Medicine*, Volume I, Spix Publishing, Palm Beach, Florida: p 293.
- Mundy P, Butchart D, Ledger J, Piper S (2002).** The vultures of Africa. London: Academic Press.
- Murphy J.P., (2006).** Managing pain in birds.
- Naidoo V., Wolter K., Cromarty A.D., Bartels P., Bekker L., McGaw L., Taggart M.A., Cuthbert R., Swan G.E., (2007).** The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31: 128-134.
- Naidoo V., Wolter K., Cromarty A.D., Bartels P., Bekker L., McGaw L., Taggart M.A., Cuthbert R., Swan G.E., (2008).** The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 31: 128-134, doi: 10.1111/j.1365-2885.2007.00923.x.
- Naidoo V., Swan G.E.,(2009).** Diclofenac toxicity in Gyps vulture is associated with decreased uric acid excretion and not renal portal vasoconstriction. *Comparative Biochemistry and Physiology*, Part C 149: 269-274.
- Naidoo V., Wolter K., Cromarty D., Diekmann M., Duncan N., Meharg A.A., Taggart M.A., Venter L., Cuthbert R., (2010).** Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to Gyps vultures: a new threat from ketoprofen. *Biol. Lett.* 6: 339-341.
- Necker R., Reiner B., (1980).** Temperature-sensitive mechanoreceptors, thermoreceptors and heat nociceptors in the feathered skin of pigeons. *Journal of Comparative Physiology A* 135: 201-207.
- Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, Watson RT, Meteyer CU, Rideout BA, Shivaprasad HL, Ahmed S, Chaudhry MJ, Arshad M, Mahmood S, Ali A, Khan AA. (2004)** Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature* 427:630-633.
- Pereira M.E., Werther K., (2007)** Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *The Veterinary Record* 160: 844-846.
- Pollock C., Carpenter J.W., Antinoff N., (2005).** Birds. En: Carpenter J.W. (ed). *Exotic Animal Formulary*, 3<sup>rd</sup> ed., Elsevier, St. Louis, p 222.
- Pountos I., Giannoudis P.V., Jones E., English A., Churchman S., Field S., Ponchel F., Bird H., Emery P., McGonagle D., (2011).** NSAIDs inhibit in vitro MSC chondrogenesis but not osteogenesis: implications for mechanism of bone formation inhibition in man. *J Cell Mol Med.* Mar;15(3):525-34. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01006.x.
- Roth A., and Sanderson S., (2009).** Waterfowl. En: Tully T.N., Gerry J., Dorrestein M., Jones A.K., cooper J.E. (Ed.), *Handbook of Avian Medicine*, Second Edition, Saunders Elsevier, Edinburgh: p 285.
- Roumy M., Leitner L.M., (1973).** Activites afferents provenant de bec superieur de la poule domestique. *Compte Rendu de l'Academie de Sciences Paris* 227: 1791-1794.
- Schneider C., (1961).** Effects of morphine-like drugs in chicks. *Nature* 191: 607-608.
- Swarup D., Patra R.C., Prakash V., Cuthbert R., Das D., Avari P., Pain D. J., Green R. E., Sharma A. K., Saini M. y Taggart M., (2006).** Safety of meloxicam to critically endangered gyps vultures and other scavenging birds in India. *Animal Conservation*, 10: 192-198.
- Tennant, B. (2008).** Vademecum farmacológico de pequeños animales y exóticos. Manual de formulación. 5<sup>a</sup> ed.
- Wilson, G. H., Hernández-Divers, S., S. C. Budsberg, K. S. Latimer, K. Grant y M. Pethel, (2004).** Pharmacokinetics and use of meloxicam in psittacine birds. *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians*, New Orleans, pp 7-9.