

# DIRECTRICES DE CONSENSO DE ISFM Y AAFP

## Uso a largo plazo de AINEs en gatos



**AINEs y gatos** Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son un tipo importante de fármaco en medicina felina, que tienen una actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Mientras que la mayoría de datos publicados sobre su uso en estas especies se relaciona con un tratamiento a corto plazo (a menudo perioperatorio), existen pruebas crecientes del valor de estos medicamentos en el tratamiento del dolor crónico en gatos (por ejemplo, el asociado con la artropatía degenerativa), y algunos AINEs han recibido la autorización para su uso a largo plazo en gatos en algunas áreas geográficas. La mayoría de nuestros conocimientos de mecanismos terapéuticos o reacciones adversas a medicamentos asociadas a los AINEs son extrapolados del trabajo en otras especies, y existe escasez de datos publicados relativos a gatos.

**Directrices** Un equipo de expertos ha reunido estas directrices, revisando la información actual sobre el uso a largo plazo de AINEs en gatos u otras especies, y ha desarrollado estas directrices sobre su uso basándose en esta información. El objetivo es proporcionar información práctica dirigida a veterinarios para impulsar un tratamiento adecuado con AINEs siempre que los gatos se puedan beneficiar del uso de estos fármacos.

### Introducción

El dolor en los gatos tiene numerosos efectos negativos, tanto psicológica como emocionalmente.<sup>1,2</sup> Ahora se ha aceptado que no existe el “dolor bueno” después de una cirugía y durante el tratamiento de un traumatismo o enfermedad (p. ej., el dolor que potencialmente inhibe el movimiento perjudicial después de la cirugía). El dolor retrasa la recuperación, tiene un impacto negativo en el bienestar del paciente y perjudica el vínculo con el dueño y el equipo veterinario.<sup>1,3</sup>

Existen estudios sobre el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en dolor agudo, especialmente perioperatorio, en gatos.<sup>4-7</sup> Los estudios han demostrado que los médicos de clínicas estaban más dispuestos a tratar el dolor en perros que en gatos,<sup>8,9</sup> a causa de las dificultades para reconocer el dolor, la falta de conocimientos sobre el uso de analgésicos y el miedo a los efectos secundarios de los fármacos en los gatos. Se ha publicado poco sobre el tratamiento del dolor crónico en gatos, pero se reconoce que los signos pueden ser sutiles e incluyen falta de atención, movilidad reduci-

da, interacción reducida con humanos y otros animales, falta de apetito y agresiones.<sup>10-12</sup>

El dolor crónico se puede definir como un dolor que ha persistido durante más de 2–3 semanas, a menudo dura meses o años, y puede continuar más allá del tiempo anticipado de curación. Como dato importante, el dolor crónico se puede disociar de la causa que lo ha instigado y tener una mala adaptación, hasta tal punto que el nivel de dolor no se corresponde necesariamente con la patología observada o percibida por el individuo, y no está asociado con la curación.<sup>12</sup> La analgesia multimodal goza comúnmente de apoyo, pero está siendo evidente que los AINEs desempeñan un papel clave en el tratamiento del dolor crónico felino, especialmente en el dolor musculoesquelético, igual que lo hace en humanos y en perros.<sup>10,13-16</sup> Hasta hace poco, mientras que numerosos AINEs han estado disponibles para tratar a perros con artropatía degenerativa (AD),<sup>17</sup> sólo una variedad restringida ha sido autorizada para su uso a corto plazo (hasta unos días) en gatos. En el momento de la redacción, por lo menos un AINE (meloxicam) había sido autorizado para

**Andrew H Sparkes**  
BVetMed PhD DipECVIM MRCVS  
Jefe del equipo, Sociedad Internacional de Medicina Felina

**Reidun Heiene**  
DVM PhD MRCVS  
Profesora asociada, Departamento de Ciencias de Animales de Compañía, Escuela Noruega de Ciencias Veterinarias, Oslo, Noruega

**B Duncan X Lascelles**  
BSc BVSc PhD MRCVS CertVA DSAS(ST) DipECVS DipACVS  
Profesor asociado de Cirugía, Director, Laboratorio de Investigación Comparativa del Dolor, Director, Servicio Integrado de la Gestión del Dolor, Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad del Estado de Carolina del Norte, Raleigh, NC 27606, EE.UU.

**Richard Malik**  
DVSc DipVetAn MVetClinStud PhD FACVSc FASM  
Centro de Educación Veterinaria, Universidad de Sidney, Camperdown, NSW 2006, Australia

**Llibertat Real Sampietro**  
DVM  
Clínica Veterinaria Bendinat, Mallorca, España

**Sheilah Robertson**  
BVMS (Hons) PhD CVA DACVA DECVA MRCVS  
Sección de Anestesia y Gestión del Dolor, Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad de Florida, Gainesville, Florida 32610, EE.UU.

**Margie Scherk**  
DVM DABVP (Feline Practice)  
CatsINK, Vancouver, BC, Canada

**Polly Taylor**  
MA VetMB PhD DVA MRCVS  
Taylor Monroe, Ely, Reino Unido



SOCIOS ESTRATÉGICOS EN SALUD Y BIENESTAR FELINO JUNTOS  
MEJORANDO LAS VIDAS DE LOS GATOS EN TODO EL MUNDO



**Colaborar para construir un futuro de atención al gato no paralelo mediante:**

- ✦ Aumentar el perfil del gato en la clínica veterinaria
- ✦ Crear oportunidades de educación continua para profesionales de atención veterinaria
- ✦ Desarrollar directrices prácticas para facilitar estándares altos de asistencia sanitaria felina
- ✦ Proporcionar herramientas y recursos para mejorar las técnicas y conocimientos de veterinaria



## El dolor retrasa la recuperación, tiene un impacto negativo en el bienestar del paciente, y altera el vínculo con el propietario y también con el equipo veterinario.

el uso a largo plazo en gatos en numerosas regiones del mundo, transformando nuestra capacidad de tratar el dolor en esta especie, y un segundo (robenacoxib) había sido autorizado para tratamientos de hasta 6 días en gatos (véase Tabla 1, página 529). Es muy probable que en el futuro se autoricen otros para un uso a largo plazo, por el reconocimiento de la necesidad y el valor de dicho tratamiento con AINEs en esta especie.<sup>10,11,13-15,18</sup>

Los médicos son conscientes de su deber de potenciar el bienestar del animal y aliviar su sufrimiento, pero a menudo se les recuerda el consejo de Hipócrates “primero, no causar ningún daño”. Esto se usa con frecuencia correctamente para cuestionar si una intervención causará más mal que bien, y para rechazar dicha intervención si existen dudas. Sin embargo, debemos reconocer que rechazar tratamientos como los analgésicos a veces puede causar un daño mayor, porque no estamos abordando el dolor y el sufrimiento que está soportando el animal. Al redactar estas directrices, el objetivo del equipo internacional de expertos ha sido revisar la información actual sobre el uso a largo plazo de AINEs en gatos y proporcionar una guía práctica para su uso. El objetivo global es fomentar un tratamiento más extendido y apropiado con AINEs, cuando los gatos se puedan beneficiar de estos fármacos. Sin embargo, la mayoría de nuestros conocimientos de los mecanismos terapéuticos o de las reacciones adversas se extrapola del trabajo en otras especies, debido a la escasez de datos publicados relativos a gatos.

### Causas comunes de dolor crónico e inflamación en gatos

Una de las dificultades en el tratamiento del dolor en gatos es su reconocimiento inicial. Por tanto, es importante estar atento a las causas comunes de dolor y tener un índice alto de sospecha de signos y comportamientos potencialmente relacionados con el dolor. Si algo es doloroso para nosotros, es probable que sea doloroso para un gato.

#### Artropatía degenerativa (AD)

Se cree que la causa más común de dolor felino crónico es la AD, y esto ha sido el tema de varios estudios importantes en los últimos 10 años.<sup>11,15,16,18-24</sup> De estos estudios, está claro que la AD es muy común, con cambios radiográficos que afectan a hasta el 60-90% de gatos (Fig. 1 y 2),<sup>18,24</sup> que afecta tanto a la columna



FIG 1 (a,b) Artropatía degenerativa del codo de un paciente felino

FIG 2 Radiografías antero-posterior (a) y lateral (b) del corvejón de un gato Scottish fold con osteocondrod displasia grave, que muestra la destrucción de los espacios de las articulaciones y exostosis plantar extensiva. Cortesía de Kim Kendall

FIG 3 Watson, que sufre de artropatía degenerativa, disfrutando de los beneficios del tratamiento diario con AINEs

como a las articulaciones apendiculares, y que es especialmente común en pacientes mayores.<sup>18,24</sup> Las caderas, la babilla, el hombro, el codo, el tarso y la columna constituyen las partes más afectadas, aunque también pueden verse implicadas otras articulaciones. No obstante, los estudios basados en hallazgos radiográficos tienen limitaciones, pues los cambios observados no se corresponden necesariamente con la enfermedad clínica, o la gravedad de la enfermedad clínica y el dolor. Si embargo, cuando existe una enfermedad clínica, los dueños pueden pensar que el gato “se está haciendo viejo”, y es posible que incluso dueños formados y atentos no aprecien necesariamente el sufrimiento asociado con AD sin una observación y percepción veterinaria.

A falta de intervención médica, muchos gatos con AD sufren dolor y molestias durante años, lo que afecta en gran medida a su calidad de

vida y al vínculo humano/felino. Es muy importante que las exploraciones del paciente felino mayor estén orientadas específicamente a si existe AD, mediante examen del historial y exploración física y, donde sea necesario, radiología y ensayos terapéuticos. El control del peso corporal, el ejercicio y las modificaciones ambientales pueden ayudar a los gatos con AD, al igual que muchos otros tratamientos médicos. Sin embargo, las espectaculares respuestas de los AINEs<sup>13,21,23</sup> indican que existe un enorme ámbito de tratamientos con AINEs a largo plazo seguros y efectivos en la amplia cohorte de gatos de edad avanzada con AD (Fig. 3).

**Otras enfermedades**

Existen muchas otras enfermedades felinas donde el control de la inflamación y del dolor

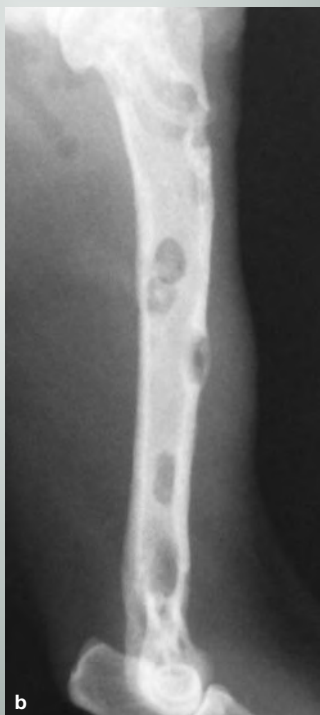
Si algo es doloroso para nosotros, es probable que sea doloroso para un gato.



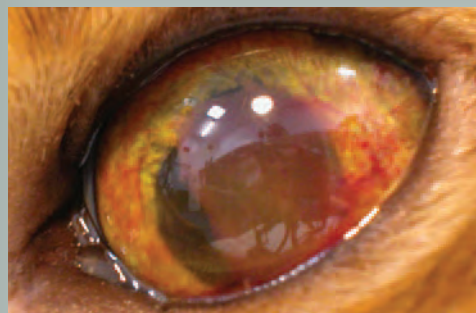
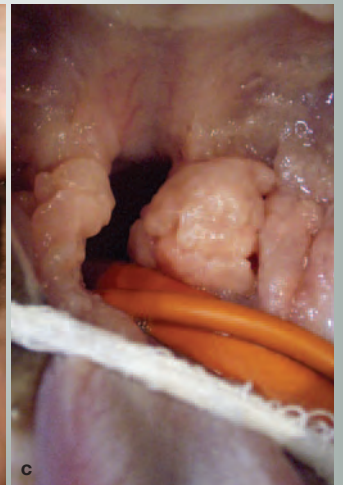
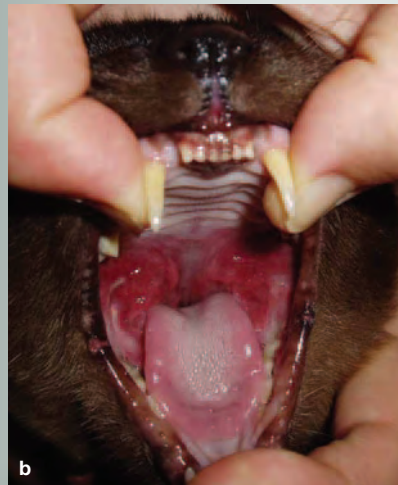
prolongado es importante. Aquí se incluyen varios cánceres (Fig. 4a), especialmente donde el tratamiento definitivo no es posible, o en algunos casos por el efecto antineoplásico que pueden ofrecer los AINEs.<sup>25-28</sup> Otras enfermedades comunes asociadas con el dolor crónico en las que los AINEs pueden formar parte del tratamiento incluyen traumatismos, gingivostomatitis linfoplasmocítica (Fig. 5),<sup>29</sup> cistitis idiopática,<sup>30,31</sup> enfermedad cutánea y uveítis (Fig. 6). En el último caso, tanto el tratamiento tópico y/o sistémico con AINEs son muy valiosos.<sup>32</sup> Mediante su efecto antiapréptico, el



**FIG 4** Carcinoma transicional de la vejiga (a) y lesiones multifocales del hueso osteomielítico (b) en dos pacientes felinos. El tumor del primer gato se redujo quirúrgicamente y luego el gato recibió piroxicam; al segundo gato se le administró meloxicam además de antibióticos. Cortesía de Randolph Baral (a) and Emma Hughes (b)



**FIG 5 (a-c)** Gingivostomatitis ulcerativa y proliferativa grave y dolorosa en tres gatos. (c) Cortesía de Alberto Barneto



**FIG 6** Uveítis en un gato con toxoplasmosis. Cortesía de Carolyn O'Brien



control de la fiebre con AINEs también puede ser valioso en algunas ocasiones. Un ensayo terapéutico breve de un AINE sin un diagnóstico definitivo puede ser apropiado a veces, empleando la respuesta al tratamiento como guía para el diagnóstico y el tratamiento siguiente. Es obligatorio el consentimiento informado del cliente y una monitorización cuidadosa del paciente, especialmente en estos casos.



### AINEs e inhibición de la ciclo-oxigenasa/lipoxigenasa

Los beneficios terapéuticos de los AINEs incluyen sus acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias. Ejercen estos efectos mayormente a través de la inhibición de la producción de prostaglandinas (PG) y leucotrienos (LT) por parte de las enzimas ciclo-oxigenasa (COX) y 5-lipoxigenasa (5-LOX), respectivamente.<sup>33-35</sup> La mayoría de AINEs inhiben primariamente la actividad de las enzimas COX. A pesar de que algunos también inhiben las enzimas LOX, en los medicamentos autorizados actualmente para felinos, esto suele ser efímero en comparación con la inhibición de las COX, y faltan pruebas de la eficacia clínica adicional de esto. Más adelante estarán disponibles inhibidores duales COX/LOX.<sup>36-38</sup>

Se han identificado dos isoformas COX distintas (COX-1 y COX-2) como responsables de la producción de prostaglandinas (Fig. 7).<sup>35</sup> También se ha identificado una tercera isoforma, inicialmente conocida como COX-3, y ahora descrita como una variante de empalme de COX-1, que parece desempeñar un papel en el control central del dolor.<sup>38</sup> La fosfolipasa

A<sub>2</sub> es la enzima que limita la rapidez que inicia la vía de COX liberando ácido araquidónico (AA) de los fosfolípidos ligados a la membrana. Las dos isoformas COX son entonces responsables de convertir el AA en PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> mediante reacciones enzimáticas idénticas. Siguiendo estos pasos iniciales, la PGH<sub>2</sub> funciona como sustrato intermedio para la biosíntesis, por sintasas específicas e isomerasas, de prostaglandinas, prostacilinas y tromboxanos. La COX-1 convierte el AA en una serie de moléculas, incluyendo tromboxano (TX), como el tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), y prostaglandinas, como PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> y PGF<sub>2</sub>, y prostacilina (PGI<sub>2</sub>). La actividad de COX-2 produce un espectro más estrecho de prostaglandinas, concretamente PGE<sub>2</sub> y prostacilina.

Las prostaglandinas desempeñan un papel principal en muchos aspectos de la fisiología normal, incluyendo homeostasis vascular, gastroprotección, desarrollo renal y riego sanguíneo, coagulación sanguínea, metabolismo de los huesos, curación de heridas, desarrollo y crecimiento de los nervios, y respuestas inmunes. También están implicadas en los procesos patofisiológicos, incluyendo el dolor y la inflamación, y la progresión del cáncer. Sin embargo, una gran parte de nuestro conocimiento se extrapola de otras especies, por la escasez de datos específicos de felinos.

### Expresión de enzimas COX

La COX-1 y la COX-2 son enzimas expresadas de forma constitucional (normalmente presentes en tejidos y en concentraciones bastante constantes), así como inducidas (aparecen y/o aumentan en concentración respondiendo a un

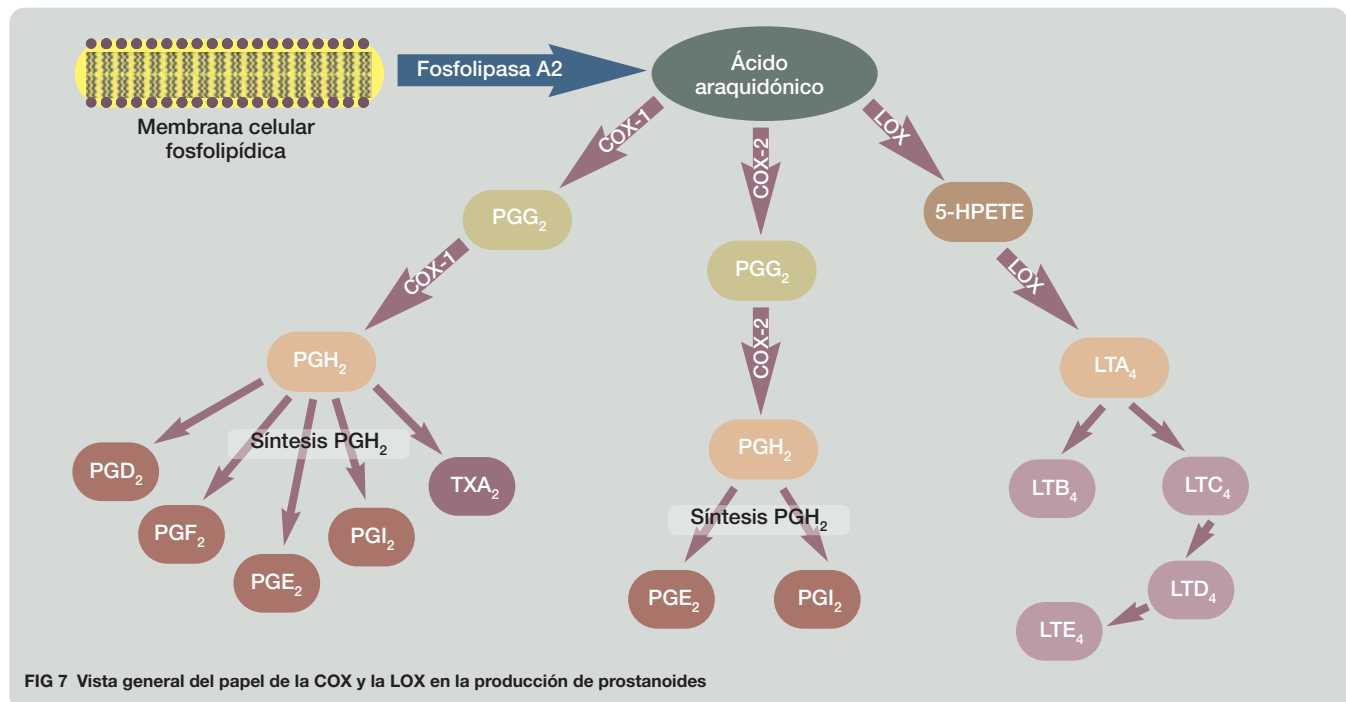


FIG 7 Vista general del papel de la COX y la LOX en la producción de prostanoideos

factor de incitación, a menudo asociado con inflamación). La COX-1 se considera predominantemente constitucional, expresándose en casi todos los tejidos, e implicada en la producción de prostaglandinas responsables de funciones “internas”, como los efectos citoprotectores en la mucosa gástrica, la función normal plaquetaria y el mantenimiento de la perfusión renal.<sup>39</sup> La expresión constitucional de la COX-2 parece ser más restringida,<sup>39,40</sup> aunque está presente, junto con la COX-1, en el sistema nervioso central, el riñón, el endotelio vascular, el aparato reproductivo y gastrointestinal (GI), lugares donde la actividad de la COX-2 contribuye a las funciones homeostáticas.<sup>35,41</sup> Parece que la COX-2 tienen un papel importante en la curación de la mucosa dañada en el aparato GI, y aunque se ha mostrado que la COX-2 se expresa de forma constitucional en el aparato GI canino,<sup>42,43</sup> falta información sobre gatos.

Mientras que la COX-1 es la enzima producida predominantemente de forma constitucional, la COX-2 es mayormente inducible y su producción se regula de forma ascendente de un modo espectacular durante la inflamación, en la que desempeña un papel central.<sup>44</sup> La expresión de la COX-2 también se puede regular de forma ascendente en determinados neoplasmas, y en gatos se ha encontrado una expresión variable en carcinoma de células transicionales, carcinoma de células escamosas, carcinoma mamario y carcinomas pancreáticos.<sup>25–28,45–47</sup> Sin embargo, así como la COX-2 tiene una expresión constitucional, la expresión de la COX-1 también tiene un papel a desempeñar en la respuesta inflamatoria.<sup>39,40</sup>

### Selectividad COX y LOX, y efectos adversos de los AINEs

La inhibición de la COX-1, la enzima asociada predominantemente con funciones homeostáticas, se presenta como la causa de los efectos secundarios más inducidos por AINEs, como úlceras gástricas y discrasias sanguíneas. Para intentar evitarlo, se han desarrollado AINEs con una mayor propensión a suprimir la COX-2 que la COX-1, los denominados AINE “preferentes de la COX-2” (o “preservadores de la COX-1”). Los medicamentos que tienen un efecto insignificante sobre la COX-1 se han denominado “selectivos de COX-2”, y no “preferentes”, aunque la precisión de la definición de estos términos no está reconocida.<sup>48</sup>

Sin embargo, en seguida fue evidente a partir de estudios en humanos, que la COX-2 preferente o los AINEs selectivos, si bien reducían algunos efectos secundarios asociados clásicamente con la inhibición de la COX-1, causaban efectos adversos como

insuficiencia renal grave, enfermedad tromboembólica y úlcera gástrica,<sup>49,50</sup> coherentes con un papel fisiológico para la COX-2 en varios tejidos. Por ejemplo, tanto la COX-1 como la COX-2 se expresan en los riñones de mamíferos. Se encuentran dentro de diferentes células del riñón (mácula densa, túbulo ascendente cortical, células intersticiales medulares), y desempeñan varios papeles, pero ambas son importantes para conservar la función renal durante la hipovolemia.<sup>50</sup> Además, se ha postulado que la inhibición de la COX está asociada con un incremento en la actividad de la LOX, que puede causar efectos adversos en la mucosa GI. Asimismo, se ha sugerido que los inhibidores duales pueden estar asociados con menos efectos adversos que los inhibidores de COX-1 o COX-2.

Aunque la selectividad COX/LOX de un AINE puede ser importante, esto no invalida todos los efectos adversos potenciales, y de hecho la evaluación de la selectividad COX/LOX no es el único factor a considerar cuando se trata de predecir la seguridad de un AINE.

Existen varios problemas más que se deben considerar. En primer lugar, los riesgos de acontecimientos adversos pueden verse afectados por las concentraciones del medicamento en los tejidos (donde el fluido extracelular tiene un pH más bajo que el fluido intracelular), la “captura de iones” de medicamentos de acidez débil, como la mayoría de AINEs, puede ocurrir con la acumulación del medicamento dentro de las células (p. ej., la mucosa gástrica).<sup>51</sup> La medida en la que esto ocurre variará entre medicamentos, pero su acumulación local puede afectar a la frecuencia de los efectos secundarios. En segundo lugar, se reconocen diferencias entre especies en la expresión y en la distribución de enzimas COX.<sup>52–55</sup> Existen muy pocos datos específicos de felinos, pero podría haber diferencias en la susceptibilidad a los acontecimientos adversos como resultado de dichas diferencias en gatos.

En tercer lugar, existen variaciones sustanciales en la selectividad COX comunicada de un AINE basándose en el tipo de ensayo in vitro utilizado para medir la actividad COX-1 y COX-2. Estos resultados varían dependiendo de las especies usadas para extraer el material para la valoración; e, incluso cuando la valoración se realiza en tejido de las especies objetivo, diferentes valoraciones dan diferentes resultados.<sup>36,38,56</sup> Además, las diferencias en el metabolismo de los medicamentos entre especies pueden tener como resultado una selectividad que difiera. En el perro, la tepoxalina es un inhibidor dual sólo durante un período corto de tiempo; pero, en el gato, la farmacocinética de la tepoxalina indica que potencialmente equilibra los inhibidores de



## Recomendaciones del equipo de expertos

### Selectividad COX-2

- ✦ Al igual que en otras especies, los estudios de AINEs en gatos sugieren que no existe ninguna diferencia en la eficacia de antiinflamatorios o analgésicos entre medicamentos no selectivos de la COX e inhibidores selectivos de la COX.
- ✦ Se supone, como en el caso de otras especies, que el uso de medicamentos con una mayor selectividad de la COX-2 en gatos ayudará a evitar algunos de los potenciales efectos adversos asociados con la supresión de la COX-1, como la irritación/ulceración e inhibición plaquetaria. Sin embargo, la inhibición selectiva de COX-2 no negará totalmente la posibilidad de que aparezcan efectos adversos y no conferirá ningún efecto protector a nivel renal en comparación con un inhibidor no selectivo.
- ✦ Se cree que la inhibición dual de la COX y la LOX puede estar asociada con efectos adversos GI reducidos frente a la inhibición de la COX sola. No obstante, es poco probable que la inhibición dual niegue completamente la posibilidad de efectos adversos.



COX y de LOX a través de su perfil cinético.<sup>38</sup>

Otros factores también afectan al riesgo de acontecimientos adversos, como, por ejemplo, la edad. Está reconocido que las personas mayores tienen un mayor riesgo de úlcera GI; y en medicina humana la insuficiencia renal, la cardiopatía y la enfermedad hepática preexistentes son contraindicaciones relativas para el uso de AINEs. Sin embargo, el tratamiento del dolor en el paciente geriátrico se vuelve crítico para su calidad de vida. Por tanto, se debe considerar una selección cuidadosa del AINE y de su dosis, y el uso de tratamientos concomitantes (como inhibidores de la bomba de protones para ayudar a la gastroprotección, otros analgésicos para modular otras partes de la vía del dolor y reducir la dosis del AINE requerida, y terapia de fluidos para minimizar efectos de hipovolemia), más que evitar simplemente abordar el dolor tanto en humanos<sup>57-60</sup> como en especies veterinarias.<sup>61</sup> La selección del paciente, el ajuste de la dosis y una monitorización continua de los primeros signos de toxicidad son esenciales.<sup>62,63</sup>

#### ¿Qué significa esto para los gatos?

A causa de las diferencias entre especies en la expresión de enzimas COX y las valoraciones de selectividad COX in vitro, es imprudente generalizar los resultados de un único estudio.<sup>64</sup> Con todas estas variables, no sorprende que no exista una respuesta simple a la pregunta de si es mejor una selectividad COX o un inhibidor COX/LOX dual, e incluso cuál es la selectividad COX/LOX "ideal" y el perfil "ideal" de un AINE en el gato. Ciertamente, puede depender del proceso de la enfermedad y del individuo al que se está tratando. A pesar de estas advertencias, y dada la escasez de datos específicos de los felinos en la actualidad, sólo podemos extrapolar cautelosamente conocimientos basados en datos de otras especies.

### Tratamiento práctico con AINEs en gatos

Más allá de la pregunta de la selectividad COX, también son importantes muchos otros factores al elegir y utilizar un tratamiento de AINEs a largo plazo en gatos.

#### Cumplimiento

La administración de medicación a gatos puede suponer un reto para los dueños, ya que un tratamiento adecuado depende del buen cumplimiento por parte del dueño. Junto con los AINEs, muchos gatos recibirán otras medicaciones y la "carga de la administración" puede resultar abrumadora para los dueños, lo que causa una dosificación incoherente. Para dar soporte a un uso a largo plazo, un medicamento, idealmente, debe ser muy apetitoso y que el gato lo tome voluntariamente (por ejemplo, en la comida o como premio) y las compañías farmacéuticas veterinarias realizan mucha investigación en este sentido.<sup>65</sup> Estudios publicados sugieren que el meloxicam líquido es muy sabroso para los gatos,<sup>13,16</sup> y un estudio sugirió que era significativamente más apetitoso que los comprimidos de ketoprofeno.<sup>16</sup> Otros medicamentos pueden estar compuestos con sabores específicos que resultan atractivos para los gatos. Sin embargo, es importante seguir todas las normativas y políticas de cumplimiento relativas a la composición de medicamentos,<sup>66</sup> que son diferentes en todo el mundo, y considerar el efecto potencial de la composición en la biodisponibilidad y el plazo de estabilidad.

Adicionalmente, los dueños deben ser consecuentes y acordarse de administrar el medicamento. Basándose en la larga duración de la acción de muchos AINEs en gatos, esto se debe realizar en una hora determinada los días de tratamiento. Los sistemas de recordatorio creativos pueden ayudar a asegurar que los gatos reciben la medicación los días correctos, a las

horas correctas y en la dosis correcta. Dar la medicación junto con la ración de comida diaria (que también se debe hacer por seguridad) puede ser un sistema de recordatorio incorporado para los dueños, y favorecer la implicación del dueño en el proceso de monitorización.

### Dosificación: intervalos, frecuencia, tiempo y “dosis mínima efectiva”

Existen datos farmacocinéticos a corto plazo para un número de AINEs en gatos, que forman una base para los intervalos de dosificación. Mientras que muchos AINEs se metabolizan por glucuronidación en el hígado, y la deficiencia relativa de enzimas de glucuronil transferasa en gatos puede prolongar la vida media de algunos de estos medicamentos,<sup>37,56</sup> otros, como el piroxicam y el meloxicam,<sup>56,67</sup> se metabolizan por oxidación. Dosis individuales de muchos AINEs aprobados para el dolor grave en gatos parecen tener una duración de acción de aprox. 18–20 horas.<sup>56</sup> Sin embargo, se desconoce si estas farmacocinéticas prolongadas son necesarias para una eficacia apropiada. Por ejemplo, el meloxicam y el robenacoxib tienen una vida media en suero de aproximadamente 24 y 2 horas, respectivamente,<sup>68,69</sup> y ambos han demostrado ser efectivos para el tratamiento diario de dolor musculoesquelético en gatos en virtud de sus licencias europeas.

En la mayoría de AINEs usados en gatos, no se sabe si una dosificación a largo plazo repetida altera la farmacocinética o farmacodinamia del medicamento. En un estudio, la administración diaria de flunixin durante 7 días tuvo como resultado un metabolismo más rápido del medicamento después de 7 días y disminuyeron los efectos farmacodinámicos,<sup>70</sup> aunque esto no fue evidente durante la administración diaria de meloxicam durante 7 días.<sup>68</sup> Además, la información sobre la eficacia aparente de la administración diaria frente a días alternos o menos dosis es anecdótica, sin estudios controlados publicados todavía. La dosificación diaria de meloxicam menor que la dosis recomendada durante un promedio de 5,8 meses se consideró clínicamente efectiva y asociada a efectos adversos mínimos en un estudio abierto,<sup>13</sup> aunque la eficacia no se midió objetivamente ni con un sistema de valoración validado. Sin embargo, a causa de la variabilidad entre gatos de la farmacocinética con administración de una variedad de AINEs, es probable que una dosifi-

## Recomendaciones del equipo de expertos

### Frecuencia de dosificación

- ❖ Para evitar efectos secundarios potenciales, se debe alentar a los dueños a trabajar en el ajuste de dosis hasta obtener la “dosis mínima efectiva” que funcione para su gato, entendiendo que esto puede cambiar con el tiempo. Con frecuencia, esta dosis puede ser inferior a la dosis registrada.<sup>13,14,21</sup>
- ❖ En gatos con sobrepeso u obesos, es prudente calcular las dosis iniciales de AINEs según su peso corporal ideal o delgado.
- ❖ Cuando se quiera reducir la dosis global de un AINE, sería prudente reducir la dosis registrada pero mantener la frecuencia recomendada por el fabricante, cuando sea posible.
- ❖ El equipo de expertos reconoce que un tratamiento intermitente/pulsatil, por ejemplo, de 2–3 veces a la semana en vez de a diario, es mejor que no realizar ningún tratamiento, y anecdóticamente resulta eficaz en algunos gatos. Sin embargo, existe el riesgo de que no se consiga un tratamiento efectivo, o que el tratamiento no sea óptimo, en períodos de tiempo significativos.
- ❖ La retirada intermitente del medicamento, una reducción de la frecuencia de dosificación, o una reducción de la dosis pueden ayudar a los dueños a evaluar la eficacia del medicamento.
- ❖ El equipo de expertos considera que existen pocas justificaciones para un tratamiento de choque con AINEs a menos que el proceso de la enfermedad subyacente varíe lo suficiente en gravedad o que no requiera un tratamiento coherente analgésico/antiinflamatorio.



cación diaria sea apropiada para algunos gatos, mientras que para otros gatos sean apropiados intervalos más largos.

Por desgracia, no existe una manera práctica de determinar qué gatos pueden ser metabolizadores “rápidos” y cuáles, más lentos. Además, probablemente como resultado de su alta fijación proteica, que puede permitir que los AINEs persistan en zonas inflamadas de tejido durante más tiempo que en plasma, la actividad antiinflamatoria y analgésica de estos medicamentos a menudo persiste más tiempo que lo predicho por su vida media en suero. Esto puede posibilitar una dosificación diaria incluso para medicamentos con una vida media relativamente corta.<sup>38,69</sup> Ciertamente la persistencia en la zona de la inflamación se ha demostrado en un estudio experimental de robenacoxib en gatos.<sup>67</sup> Por tanto, es improbable que una dosis establecida mg/kg y un esquema de dosificación funcionen igual de bien para todos los gatos; es más,

**El tratamiento se debe personalizar para conseguir el máximo efecto clínico cuando el gato es más activo. Como alternativa, un dueño puede optar por administrar el medicamento para potenciar el descanso y el sueño en el momento más adecuado para la casa.**





## Recomendaciones del equipo de expertos

### Exactitud de la dosificación

- ❖ Las formulaciones líquidas proporcionan la dosificación y ajuste de la dosis más exacta de AINEs en gatos; se anima a los fabricantes que exploren esta vía de administración.
- ❖ Se debe potenciar el uso de una jeringa específica y marcada claramente dedicada a la administración del líquido (Fig. 8) para prevenir una administración accidental de exceso de medicamento cuando se administra directamente de un recipiente de conservación.

las variaciones en el nivel de dolor pueden alterar las necesidades del gato en el tiempo.

Se ha prestado muy poca atención al mejor momento del día para administrar AINEs a gatos para conseguir los efectos más beneficiosos, un concepto denominado cronoterapia.<sup>71</sup> Teóricamente, la dosificación a largo plazo tiene como resultado el equilibrio farmacocinético y farmacodinámico. No obstante, pueden existir “picos y bajos”. Si el efecto beneficioso pico en la cojera ocurre por ejemplo a las 5 horas después de la dosificación, el tratamiento se puede adaptar para conseguir un efecto clínico máximo cuando el gato es más activo. El tiempo, por tanto, puede depender del estilo de vida del gato. Alternativamente, un dueño puede encontrar que en el “efecto pico” el gato está más a gusto, descansa más tiempo y puede escoger administrar el medicamento para promover el descanso y el sueño en el momento más conveniente para su casa.

#### Dosificación: exactitud

La exactitud de la dosificación dependerá de la formulación del medicamento. Los líquidos se miden más fácilmente, y se pueden suministrar en volúmenes pequeños. Así, los aumentos o disminuciones en la dosis se consiguen potencialmente de manera más fácil. Sin embargo, las diferencias en los métodos de dosificación pueden causar amplias variaciones en las dosis.



FIG 8 Se recomienda el uso de una jeringa de dosificación específica

Los comprimidos o cápsulas no siempre son fáciles de dividir, y por tanto una dosis pequeña puede resultar problemática e inexacta. Los comprimidos intactos proporcionan una dosis diferente en gatos de diferentes pesos, lo que puede no ser un problema si el medicamento está aprobado para un intervalo de dosis, como por ejemplo el robenacoxib, pero puede constituir un problema si se necesita una dosis objetivo muy precisa. Repetir inyecciones subcutáneas puede ser otra opción en algunos gatos y con algunos dueños, aunque actualmente no existe ningún AINE aprobado para uso a largo plazo por esta vía.

#### Dosificación: cambiando de medicamentos

Existen pocos datos objetivos disponibles sobre la mejor manera de realizar una transición de tratamiento de un AINE a otro, y falta información específica de felinos. Existe una preocupación sobre cambiar de la aspirina a otro AINE en otras especies por los mecanismos adaptativos dependientes de la COX-2 que pueden ocurrir durante el tratamiento.<sup>38,61</sup> Sin embargo, hay incerteza acerca de la necesidad o de la duración de un período de “lavado” con otros AINEs.<sup>38,61</sup>

#### Monitorizar la eficacia

No existen herramientas de valoración validadas para el dolor felino grave o crónico, aunque se están realizando estudios al respecto.<sup>72</sup> En estudios que evalúan la eficacia de AINEs en gatos con dolor musculoesquelético, la mejora en la movilidad, y especialmente la voluntad de saltar y la altura del salto han sido los signos más obvios de mejora,<sup>13,21</sup> y otro estudio encontró incrementos en la movilidad con la administración de AINEs.<sup>15</sup> Una característica clave de la evaluación del dolor crónico es la implicación y la observación del dueño, especialmente cuando el



**Un factor clave de la evaluación del dolor crónico es la implicación y la observación por parte del propietario.**

## Recomendaciones del equipo de expertos

### Cambio entre AINEs

- ❖ Como precaución, se debe utilizar un período de “lavado” de aproximadamente 7–10 días cuando se cambia de aspirina a otro AINE.
- ❖ Una precaución sensata puede ser dejar un período de lavado de 3–5 días cuando se cambie entre AINEs, y potencialmente más largo si el AINE anterior tenía una vida media prolongada. Se debe considerar un tratamiento adyuvante adicional con otros analgésicos si es necesario durante este tiempo.



**TABLA 1** AINEs aprobados para su uso sistémico en gatos

(Nota: no todos los medicamentos están aprobados en todas las regiones, y los veterinarios se deben referir a la información y regulaciones locales)

AINE	Selectividad COX*	Formulación	Dosis	Vía	Frecuencia	Indicaciones registradas	Duración
<b>Carprofeno</b>	Preferente COX-2	Inyección, 50 mg/ml	4 mg/kg (= 0,08 ml/kg)	SC, IV	Dosis única	Dolor postquirúrgico	Dosis única
<b>Ketoprofeno</b>	Ninguna	Inyección, 10 mg/ml	2 mg/kg (= 0,2 ml/kg)	SC	q24h	Alivio del dolor agudo y la inflamación asociados a trastorno musculoesquelético y otros trastornos dolorosos	Hasta 3 días
		Comprimidos, 5 mg	1 mg/kg (= 1 tablet/5 kg)	PO	q24h		Hasta 5 días, ± el día 1 se puede usar inyección
<b>Meloxicam</b>	Preferente COX-2	Inyección, 5 mg/ml	0,3 mg/kg (= 0,06 ml/kg)	SC	Dosis única	Analgesia postquirúrgica después de ovariohisterectomía y cirugía menor de los tejidos blandos	Dosis única
		Inyección, 2 mg/ml	0,2 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	SC	Dosis única	Dolor postquirúrgico leve a moderado	Puede ir seguida de 0,05 mg/kg q24h PO durante 4 días
		Suspensión oral, 0,5 mg/ml	0,1 mg/kg (= 0,2 ml/kg) día 1, luego 0,05 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	PO	q24h	Inflamación y dolor en enfermedades musculoesqueléticas crónicas	Indefinidamente
<b>Robenacoxib</b>	Selectiva COX-2	Comprimidos, 6 mg	1 mg/kg (= 1 comprimido/6 kg)	PO	q24h	Dolor e inflamación asociados a trastornos musculoesqueléticos	Hasta 6 días
		Inyección, 20 mg/ml	2 mg/kg (= 1 ml/10 kg)	SC	Dosis única	Dolor e inflamación asociados a cirugía de los tejidos blandos	Dosis única
<b>Ácido tolfenámico</b>	¿Ninguna?	Comprimidos, 6 mg	4 mg/kg (= 1 comprimido/1,5 kg)	PO	q24h	Tratamiento de síndromes febriles	3 días
		Inyección, 40 mg/ml	4 mg/kg (= 0,1 ml/kg)	SC	q24h	Tratamiento adyuvante de enfermedad de las vías respiratorias altas	2 días, o una vez, seguidos de comprimidos (véase arriba)
<b>Ácido acetil salicílico†</b>	Ninguna	Comprimidos/cápsulas	1–25 mg/kg	PO	q72h	n/a	Indefinidamente

†Nota: La aspirina NO está autorizada para su uso en gatos, pero se incluye aquí porque se ha ido recomendando comúnmente para usar en gatos como agente antitrombótico para ayudar a prevenir el tromboembolismo, especialmente asociado con cardiomiopatía. El intervalo de dosis recomendada es muy amplio (normalmente, entre 5-75 mg/gato cada 3 días) y su eficacia todavía está por probar.

\*Preferente COX-2 = mayor inhibición de COX-2 que de COX-1; Selectiva COX-2 = casi sin supresión de COX-1 en dosis terapéuticas.

Se han aconsejado muchos otros regímenes de dosis (no aprobados) para varios AINEs en gatos, además de regímenes de dosis para otros agentes analgésicos (para informes recientes, véanse los puntos 10, 11 y 57 de la bibliografía).

dolor se puede manifestar de varias maneras en cada gato.<sup>56,73</sup> Se ha postulado que cuatro dominios de comportamiento (movilidad, actividad, limpieza y temperamento) son particularmente útiles para los médicos y para los dueños en la valoración del dolor musculoesquelético crónico y en la monitorización de la respuesta al tratamiento.<sup>23</sup>

Cuando se tratan animales con enfermedades a largo plazo, una valoración general de "calidad de vida" puede resultar beneficiosa; ésta incluye, pero no se limita sólo al dolor. Se necesitará una herramienta de valoración que se diseñará individualmente, ya

que lo que puede ser importante en cada paciente puede ser diferente: ¿el gato puede subirse a árboles, cazar, jugar con otras mascotas en casa, etc.?<sup>15</sup> Ésta fue la idea detrás del uso de medidas de resultados específicas para cada cliente en un estudio reciente.<sup>15</sup> Los dueños deben mantener un diario regular o diariamente de las actividades del gato, ya que los cambios en la movilidad y el comportamiento pueden ser sutiles y ocurrir despacio. El dueño es la mejor persona para juzgar y seguir el comportamiento y la conducta del gato. Quizás sólo mirando el "diario" descubre que se necesita un cambio en el tratamiento.



## AINEs y enfermedades concomitantes

### Enfermedad renal

Las prostaglandinas desempeñan un papel importante en la fisiología renal de los mamíferos, ayudando a autorregular el tono vascular, la tasa de filtración glomerular (GFR), la producción de renina y el equilibrio sodio/agua. Cuando las hemodinámicas renales son normales, parece que las prostaglandinas desempeñan un papel mínimo. En relación con esto, un estudio reciente que evaluaba el efecto de un tratamiento de 5 días con meloxicam en gatos adultos sanos no mostró ninguna alteración en GFR basada en los estudios de eliminación del iohexol,<sup>74</sup> y, de forma similar, en gatos sanos que han recibido anestesia existen pruebas de su seguridad cuando se proporciona una asistencia estándar para evitar la hipovolemia y la hipotensión.<sup>5</sup> No obstante, en condiciones de flujo sanguíneo renal efectivo bajo, las prostaglandinas se convierten en cruciales en el mantenimiento de la función renal y GFR. La inhibición de la prostaglandina por AINEs puede reducir el flujo sanguíneo renal y GFR y puede causar una complicación potencial de insuficiencia renal grave en humanos.<sup>75</sup>

Tanto las enzimas COX-1 y las enzimas COX-2 son importantes para el mantenimiento de la función renal, pero su importancia relativa y su papel fisiológico puede diferir entre las especies;<sup>56,74</sup> por ejemplo, un estudio inmunohistoquímico reciente demostró una mayor expresión de COX-2 en los riñones de los perros con enfermedad renal crónica que en los gatos.<sup>55</sup> Estas observaciones sugieren que la propensión de los AINEs a causar insuficiencia renal grave puede variar entre las especies. En humanos, el riesgo de insuficiencia renal grave se considera bajo y puede ocurrir tanto con AINEs no selectivos como con AINEs selectivos de COX-2, aunque el riesgo puede variar entre los agentes individuales.<sup>50,75-79</sup> En general, los riesgos de insuficiencia renal grave inducida por AINEs en humanos son más altos con enfermedades que causen hipoperfusión renal (p. ej., deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardíaca congestiva), con una edad avanzada (enfermedad renal oculta) y enfermedad renal preexistente, con tratamiento farmacéutico concomitante (p. ej., diuréticos, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensinas [IECA]) y con dosis altas de AINEs. La insuficiencia renal grave resultante suele ser reversible, siempre que se detecte a tiempo.<sup>50,63,76,77,79-81</sup> El uso de AINEs también acarrea un riesgo pequeño de inducir hiperpotasemia en pacientes humanos, que es más alta en aquellos con enfermedad renal existente y los que tomen suplementos de potasio.<sup>50,57,75</sup>

En medicina humana, el papel de los AINEs en enfermedad renal crónica es mucho menos claro. Mientras algunos estudios han sugerido que los AINEs pueden ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedad renal crónica (la denominada “nefropatía analgésica”),<sup>82-84</sup> o en la progresión de una enfermedad renal crónica existente,<sup>85</sup> otros no han encontrado ninguna prueba de la asociación causal,<sup>86,87</sup> y se han señalado las dificultades de interpretar los datos del ensayo.<sup>88</sup> Donde los estudios sugieren un vínculo entre enfermedad renal crónica



### Recomendaciones del equipo de expertos

#### Enfermedad renal

- ❖ Basándonos en datos de gatos y otras especies, el riesgo de que se desarrolle una insuficiencia renal grave durante el uso terapéutico apropiado de AINEs en gatos es bajo y no se elimina por el uso de agentes selectivos de la COX.
- ❖ Se recomienda encarecidamente como precaución la monitorización de parámetros renales en suero y en orina antes y después de empezar el tratamiento con AINEs, para reconocer una posible insuficiencia renal grave en un estadio temprano (véase sección sobre monitorización).
- ❖ Se supone que se pueden aplicar los factores de toxicidad renal en humanos a los gatos. Si se anticipa un riesgo incrementado de toxicidad renal, siempre se debe administrar la dosis mínima efectiva (que se puede facilitar por el uso de un tratamiento analgésico adyuvante) y es prudente aumentar la monitorización.
- ❖ Los AINEs se deben administrar con la comida, y retirar el tratamiento si la comida no se come (véanse recomendaciones para enfermedad GI). En gatos con predisposición a la deshidratación, así como con enfermedad renal crónica, el uso de una dieta húmeda, más que una dieta seca, es una precaución sensata para optimizar la ingesta de agua.
- ❖ Los factores de riesgo específicos, como la deshidratación y la hipovolemia, siempre se deben abordar antes de que se administre el tratamiento, y si se necesita analgesia antes de administrar el tratamiento, se puede utilizar un opiáceo. Se debe tener cuidado para asegurar que se mantiene una buena perfusión renal si se necesita anestesia durante el tratamiento.
- ❖ Los datos actuales sugieren que por lo menos algunos AINEs se pueden utilizar de manera segura en gatos con enfermedad renal crónica estable a dosis prudentes, y que esto no puede representar una razón para retirar el tratamiento analgésico cuando se indique. Más datos, especialmente en gatos con enfermedad renal avanzada, serían valiosos, y estos estudios de farmacovigilancia son muy importantes.
- ❖ La combinación de enfermedad cardíaca y enfermedad renal es problemática (se necesitará atención urgente con el uso de AINEs en esta situación por los riesgos incrementados de la insuficiencia renal grave. La exploración de opciones analgésicas diferentes a los AINEs debe ser prudente, pero los riesgos potenciales de exacerbar esta enfermedad no deben restringir el uso de tratamiento analgésico cuando se necesite.
- ❖ Como existe el riesgo de desarrollar hiperpotasemia durante el tratamiento con AINEs en otras especies, especialmente a pesar de insuficiencia renal o suplementación de potasio, se recomienda la monitorización de potasio durante el tratamiento.

y el uso de AINEs, el riesgo es bajo, y puede empeorar con un uso abundante de uno o más AINEs.<sup>85,88,89</sup>

Dos estudios retrospectivos evaluaron la seguridad de los AINEs en un total de 76 gatos mayores, incluyendo algunos gatos con enfermedad renal crónica estable. En ambos estudios, los gatos recibieron meloxicam oral (aproximadamente 0,02 mg/kg/día) a largo plazo para la osteoartritis. Un estudio incluyó tres gatos con enfermedad renal crónica en estadio 3 de la Sociedad Internacional de Interés Renal (IRIS)<sup>90</sup>, 10 gatos más sin enfermedad renal crónica con concentraciones de creatinina en suero monitorizadas,<sup>13</sup> y los restantes 22 gatos con enfermedad renal crónica en estado 1 de la IRIS.<sup>14</sup> Ningún estudio mostró diferencias significativas en el desarrollo o progresión de disfunción renal en los gatos tratados, comparados con controles relacionados con la edad y la enfermedad, en un período medio de 6 meses<sup>13</sup> o más de 1 año.<sup>14</sup> Otro estudio evaluó a 73 gatos que recibieron piroxicam oral a una dosis media de 0,2–0,3 mg/kg/día durante un período entre 1 y 38 meses. En ese estudio, no se observaron cambios en el suero renal o los parámetros hepáticos dentro del primer mes de tratamiento en 43 gatos a los que se les recogieron muestras de seguimiento.<sup>91</sup> Durante el tratamiento prolongado, se detectaron 5 casos de insuficiencia renal en 58 gatos que recibieron piroxicam, pero como se recibían otros tratamientos, como los gatos tenían neoplasia subyacente, y como eran una población de edad avanzada sin controles, fue imposible saber si alguno de ellos estaba relacionado directamente con el tratamiento con piroxicam.<sup>91</sup> Se ha demostrado que los gatos con enfermedad renal crónica poseen niveles más altos de gastrina en circulación<sup>92</sup> y, como tales, estos gatos pueden tener un riesgo aumentado de efectos adversos GI cuando se utilizan AINEs.

## Recomendaciones del equipo de expertos

### Enfermedad gastrointestinal

- ❖ Se supone que, como en otras especies, los AINEs preservadores de la COX-1 pueden tener un perfil de seguridad mejor que los agentes no selectivos. Como el dolor y el malestar GI puede ser difícil de detectar clínicamente, el equipo de expertos recomienda el uso rutinario de AINEs preservadores de la COX-1 para el tratamiento a largo plazo en gatos.
- ❖ Los AINEs se deben administrar rutinariamente a los gatos con comida o después de ella. La inapetencia o la anorexia pueden constituir una primera señal de acontecimientos GI adversos; de ahí que sea prudente retirar el tratamiento en un paciente inapetente. Además, los gatos inapetentes o anoréxicos son mucho más propensos a la deshidratación, lo que incrementaría los riesgos de acontecimientos adversos renales si se continúa el tratamiento.



### Enfermedad gastrointestinal

Por el papel fisiológico de la COX al mantener la barrera mucosa gástrica normal, la hemorragia GI superior ha sido la complicación grave más común asociada con el uso de AINEs en humanos. En efecto, el tracto GI se ha considerado la mayor zona para toxicidad de AINEs tanto en humanos como en animales, incluyendo gatos.<sup>13,16,21,48,57,93</sup> En un estudio sobre el uso de piroxicam a largo plazo en 73 gatos con neoplasia,<sup>91</sup> los vómitos fueron el efecto adverso más común (ocurrió en un 16% en el primer mes), aunque hubo pruebas de que otros tratamientos (p. ej., agentes de quimioterapia) contribuyeron a la prevalencia comunicada. Durante el uso a largo plazo de meloxicam oral a una dosis de 0,1 mg/gato, se comunicaron vómitos en 2/46 gatos (4%).<sup>14</sup> También pueden ocurrir daños tópicos directos en la mucosa GI y contribuir a los efectos adversos GI.<sup>38,59</sup> Aunque faltan estudios sobre gatos, en humanos y en otras especies, la COX-1 desempeña un papel principal en el mantenimiento de la integridad de la mucosa. Sin embargo, se cree que la expresión de COX-2 es importante, sobre todo para reparar la mucosa dañada.<sup>48,49,94,95</sup>

Los factores que se ha reconocido que aumentan los riesgos de acontecimientos adversos GI en humanos incluyen dosis altas de AINEs, el AINE específico usado, la edad avanzada, las enfermedades GI previas asociadas con el AINE, la enfermedad hepática, las úlceras GI preexistentes, y el uso concurrente de anticoagulantes o glucocorticoides.<sup>57,59,63,77</sup> Algunos de estos factores de riesgo también se han observado en perros.<sup>38</sup> En humanos, las dos estrategias principales para prevenir acontecimientos adversos GI con AINEs son usar medicamentos economizadores de la COX-1, y/o una combinación de un AINE y un protector de la mucosa como un análogo de la prostaglandina (p. ej., misoprostol) o un

## Recomendaciones del equipo de expertos

### Cardiopatía

- ❖ Se desconocen los riesgos del tratamiento con AINEs en cardiopatía felina.
- ❖ El equipo de expertos recomienda que, basándose en estudios en humanos, se debe monitorizar regularmente la presión arterial en los gatos hipertensos que reciban tratamiento con AINEs. También se debe monitorizar cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, y se debe ajustar el uso del AINE a la dosis mínima efectiva.
- ❖ Dada la prevalencia relativamente alta de enfermedad tromboembólica en gatos, se debe seguir investigando si el uso a largo plazo de inhibidores de la COX-2 altamente selectivos puede incrementar ese riesgo, como se ha observado en humanos.





inhibidor de la bomba de protones (p. ej., omeprazol).<sup>49,57,59,62,63,77</sup> En gatos, se reconoce la úlcera y la perforación gástrica e intestinal asociada a AINEs y, dada la ausencia actual de estudios específicos de la especie, se consideran relevantes los datos de humanos.<sup>56</sup>

### Cardiopatía

La inhibición de la actividad de la COX por parte de los AINEs puede tener varios efectos adversos cardiovasculares potenciales en humanos. Son poco comunes o raros, pero incluyen exacerbación ocasional de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y/o hipertensión a causa de retención de agua y sal mediada por la COX-1 y supresión de la COX-2 en los riñones; agregación plaquetaria reducida y hemorragia a causa de la inhibición de producción de tromboxano plaquetario mediado por la COX-1; y enfermedad tromboembólica causada por inhibición de la producción de prostaciclina mediada por la COX-2.<sup>77,96-98</sup> Mientras que se ha demostrado la inhibición de tromboxano plaquetario ex vivo para varios AINEs en gatos, los estudios no han sido capaces de demostrar un efecto beneficioso clínicamente en la prevención de la enfermedad tromboembólica, o en la promoción de hemorragia indeseada.<sup>56,99</sup> Actualmente no existen datos sobre los efectos potenciales del tratamiento con AINEs en la presión arterial o ICC en gatos, o sobre si los agentes selectivos de la COX-2 pueden tener un efecto protrombótico en algunos individuos, como los que tienen propensión a desarrollar tromboembolismos.

### Enfermedad hepática

En humanos, la hepatotoxicidad inducida por AINEs es un acontecimiento poco común o raro. Se considera una reacción idiosincrática mediada por hipersensibilidad o una aberración metabólica, posiblemente a causa de un polimorfismo genético, aunque con salicilatos tiene una ocurrencia dependiente de la dosis

## Recomendaciones del equipo de expertos

### Enfermedad hepática

- ❖ A causa del raro potencial de los AINEs para causar hepatotoxicidad en otras especies, se recomienda monitorización bioquímica rutinaria, incluyendo enzimas hepáticas, en los gatos que reciban un tratamiento a largo plazo con AINEs.
- ❖ Se debe considerar la reducción/ajuste de dosis en gatos con enfermedad hepática preexistente. En caso de disfunción hepática grave (p. ej., como lo demuestran los ácidos biliares de moderados a gravemente elevados), y/o la hipoalbuminemia (por cualquier causa), los AINEs se deben utilizar con extrema cautela, si se utilizan.



predecible.<sup>77,100,101</sup> El riesgo de esto puede ser más alto en pacientes que reciban otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos y varía entre diferentes AINEs, con toxicidad que se desarrolla normalmente dentro de las primeras 6–12 semanas de tratamiento.<sup>100-102</sup> La hepatotoxicidad idiosincrática también se ha observado en perros que recibían AINEs.<sup>103</sup>

No se ha informado de hepatotoxicidad grave como consecuencia del uso clínico de AINEs en gatos, aunque esto simplemente puede reflejar la baja prevalencia de prescribir AINEs en esta especie.<sup>56</sup> Aunque los AINEs se metabolizan en el hígado, no parece que las enfermedades preexistentes del hígado predispongan a una hepatotoxicidad inducida por AINEs.<sup>38</sup> Como las vías de metabolización se suelen conservar bien en la enfermedad hepática, rechazar el tratamiento con AINEs en dichos pacientes no será necesario si no se tienen pruebas de disfunción hepática significativa,<sup>38</sup> aunque se recomienda reducir las dosis en caso de enfermedad hepática grave/avanzada en humanos.<sup>104</sup> En humanos, la enfermedad hepática avanzada preexistente puede representar un factor de riesgo para acontecimientos adversos renales asociados a los AINEs y gastrointestinales.<sup>63,81</sup>

## Recomendaciones del equipo de expertos

### Tratamiento farmacológico concurrente

- ❖ El equipo de expertos recomienda que se evite siempre que sea posible el uso concurrente de AINEs y glucocorticoides. Para glucocorticoides de acción breve, un período de “lavado” de unos 5 días puede ser apropiado antes de empezar un AINE,<sup>61</sup> pero los períodos deben ser más largos cuando se utilicen esteroides de acción larga.
- ❖ Como los AINEs se fijan altamente a las proteínas plasmáticas y tienen el potencial de reemplazar a otros medicamentos, el uso concurrente de medicamentos con un margen bajo de seguridad, como warfarina, digoxina, anticonvulsivos como fenobarbital, y agentes de quimioterapia, se debe aplicar con sumo cuidado, si se aplica.
- ❖ Basándonos en datos de otras especies, es probable que el uso concomitante de IECAs y/o diuréticos con AINEs aumente el riesgo de efectos adversos renales. Se necesita una atención apropiada si se utilizan dichas combinaciones, con una monitorización incrementada y el uso de la dosis mínima efectiva de AINEs. Se debería explorar el uso de opioides como alternativas a los AINEs, o para ayudar a minimizar la dosis de AINE requerida.



## AINEs y tratamiento farmacológico concomitante

### Glucocorticoides

El uso concomitante de glucocorticoides y AINEs comporta un riesgo incrementado bien caracterizado de acontecimientos adversos GI en humanos y perros,<sup>38,56</sup> con un riesgo estimado entre 2 y 15 veces mayor de enfermedad de úlcera péptica en humanos.<sup>59,63</sup>

### Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECAs) y diuréticos

El uso de IECAs (y/o antagonistas del receptor de la angiotensina) y/o diuréticos junto con AINEs comporta un riesgo bien reconocido de desarrollar acontecimientos renales graves asociados con AINEs en humanos,<sup>63,75,81,105</sup> y existen pruebas de un riesgo más alto cuando los tres medicamentos se utilizan a la vez.<sup>105</sup> Tanto los AINEs como los IECAs pueden causar individualmente hemodinámica renal alterada y tasa de filtración glomerular (GFR) reducida, por lo que juntos el riesgo se multiplica, y el uso de diuréticos puede llevar a depleción de volumen y a una mayor dependencia renal de prostaglandinas para mantener la GFR.<sup>105</sup>

### Anticoagulantes

Aunque los AINEs inhibidores de la COX-1 pueden suprimir la producción de tromboxano plaquetario y reducir la agregación plaquetaria, es rara la hemorragia significativa como resultado de ello en humanos y, hasta la fecha, no se ha observado en gatos.<sup>56,61,63</sup> Sin embargo, los AINEs pueden potenciar apreciablemente el efecto de la warfarina, y otros

**TABLA 2** Monitorización sugerida de gatos que reciben tratamiento con AINEs a largo plazo

Parámetro	Siempre requerido	Mínimo sugerido	Ideal si es posible
<b>Revisar historial con el dueño</b>	✓	✓	✓
<b>Examen clínico completo (incluyendo medición de la presión arterial siempre que sea posible)</b>	✓	✓	✓
<b>Hematología</b>			
Hematocrito		✓	
Conteo sanguíneo completo			✓
<b>Química sérica</b>			
Proteínas totales, albúmina			✓
Urea		✓	✓
Creatinina		✓	✓
ALT, ALP		✓	✓
AST, GGT, ácidos biliares			✓
Na, K			✓
<b>Análisis de orina</b>			
Gravedad específica		✓	✓
Bioquímica con "tira de análisis sumergible"		✓	✓
Ratio proteína:creatinina			✓
Análisis del sedimento			✓

medicamentos altamente proteicos, mediante fijación competitiva a las proteínas<sup>63</sup> y se debe evitar el uso de estos medicamentos juntos.

### Monitorización de gatos que reciban tratamiento con AINEs a largo plazo

Los acontecimientos adversos de medicamentos relacionados con el uso de AINEs afectan la mayoría de las veces al sistema GI, al hígado, a los riñones y a la función plaquetaria, pero el uso a largo plazo de estos agentes en perros sugiere que este tipo de medicamento se suele usar de manera inapropiada y sin cribado ni monitorización.<sup>106</sup>

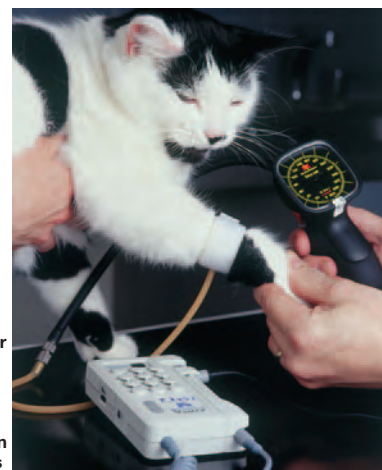
### Recomendaciones del equipo de expertos

#### Cribado antes del tratamiento

✚ Es obligatorio examinar el historial a fondo y realizar una exploración física completa a todos los gatos antes de empezar con el tratamiento con AINEs, prestando especial atención a las enfermedades y a los tratamientos que puedan tener un impacto en el tratamiento con algún AINE. Siempre que sea posible, esto debe incluir una medición de la presión arterial (Fig. 9).

✚ Idealmente, la exploración física debe ir acompañada de análisis en el laboratorio. La evaluación en el laboratorio se debe centrar en los sistemas renal y hepático, junto con proteínas plasmáticas y hematocrito (véase Tabla 2). Estos últimos parámetros pueden ser marcadores sustitutos de hemorragia GI y/o daño en la mucosa. Esto ayuda en la identificación de problemas potenciales y establece un punto de partida para una comparación posterior.

✚ Las anomalías identificadas en el examen clínico y en los estudios de laboratorio no impiden necesariamente el uso de AINEs, pero los riesgos y beneficios de realizar el tratamiento se deberán comentar con el propietario, y las enfermedades concurrentes pueden afectar a las recomendaciones de monitorización subsiguientes.



**FIG 9** La medición de la presión arterial se debe realizar idealmente como medida de cribado antes del tratamiento con AINEs en gatos

## Los efectos adversos de medicamentos suelen ser reversibles si se reconocen y se interviene a tiempo.



Mientras que la necesidad y los beneficios del tratamiento con AINEs son claros en muchas situaciones, el cribado y la monitorización es importante para el médico, el dueño y el paciente para ayudar a minimizar la aparición de acontecimientos adversos de medicamentos. Hasta que existan más datos, especialmente de estudios de farmacovigilancia, los protocolos sugeridos para el cribado y la monitorización de gatos que estén en tratamiento con AINEs a largo plazo se deben basar en los



### Recomendaciones del equipo de expertos

#### Monitorización durante el tratamiento

❖ La monitorización se debe llevar a cabo de manera rutinaria mientras los gatos reciban tratamiento con AINEs (Tabla 2), pero el equipo de expertos reconoce que el grado de monitorización puede estar afectado por muchos factores, incluyendo el riesgo supuesto para cada paciente, las restricciones financieras y el cumplimiento de los dueños. Además, las múltiples visitas a la clínica veterinaria pueden ser estresantes para algunos gatos. Cualquier recomendación se tendrá que ajustar a la situación individual.

❖ La implicación de los propietarios en la monitorización del tratamiento es crucial. Se debe avisar a los propietarios de los signos que pueden llevar a un cese prematuro del tratamiento y/o a la necesidad de consejo veterinario. Idealmente se debe usar un folleto para el cliente, como el que acompaña estas directrices (Fig. 10), o uno proporcionado por el fabricante del medicamento, para reforzar dicha información.

❖ Para reducir el potencial de acontecimientos adversos de medicamentos, el equipo de expertos sugiere que el tratamiento con AINEs se debe administrar siempre con comida o después de ella. Si el gato no se come la comida, se debe retirar el tratamiento.

❖ Se recomienda una reevaluación inicial a todos los gatos después de los primeros 5–7 días de tratamiento, o antes si existe algún motivo de preocupación. Aunque es raro, la insuficiencia renal grave puede suponer un peligro para la vida y se puede detectar durante los primeros días de tratamiento. En algunos casos, una conversación telefónica con el dueño puede ser suficiente.

❖ Se recomienda una reevaluación rutinaria de todos los gatos (Tabla 2) después de las primeras 2–4 semanas de tratamiento con AINEs. De ahí en adelante, la frecuencia de la reevaluación se debe basar en los riesgos percibidos y las características del paciente.

❖ Para pacientes con “riesgo bajo”, el equipo de expertos recomienda que se efectúe una reevaluación (Tabla 2) por lo menos cada 6 meses.

❖ Para pacientes con “riesgo alto”, el equipo de expertos recomienda que se realice la reevaluación (Tabla 2) cada 2–6 meses, dependiendo de los riesgos percibidos.

❖ El riesgo potencial de efectos adversos por medicamentos es un proceso dinámico, y en cada visita el veterinario debe reevaluar el estado del paciente basándose en el historial, la exploración física ± datos de laboratorio y determinar la monitorización en curso más apropiada.

### Recomendaciones del equipo de expertos

#### Clasificación de pacientes

El reconocimiento clínico de pacientes que puedan tener un riesgo incrementado de efectos adversos por medicamentos relativos al tratamiento con AINEs es importante, no necesariamente para evitar el tratamiento, sino para promover una dosificación más cautelosa y una monitorización relevante aumentada. Basándonos principalmente en medicina humana, el equipo de expertos sugiere cautelosamente una monitorización más atenta en las siguientes situaciones:

❖ Se puede anticipar un riesgo incrementado de efectos adversos por medicamentos a nivel renal en gatos con depleción de volumen funcional (hipoperfusión renal, incluyendo la asociada a hipotensión durante la anestesia); gatos geriátricos (p. ej., >8-10 años de edad); gatos con cardiopatía, enfermedad renal o hepática concurrentes; y gatos que reciben tratamiento concurrente con IECAs, diuréticos y beta-bloqueantes. Como en los humanos, puede existir un riesgo mayor de hiperpotasemia inducida por AINEs en pacientes que reciban suplementos de potasio.

❖ Se puede anticipar un riesgo aumentado de efectos adversos por medicamentos a nivel GI en gatos que sean mayores; que hayan tenido un historial previo de signos GI inducidos por AINEs; que tengan enfermedad renal; que reciban tratamiento con glucocorticoides o anticoagulantes; que tengan un historial de enfermedad GI; o que tengan enfermedad hepática concurrente u otras enfermedades graves.

❖ Se puede anticipar un riesgo incrementado de efectos adversos por medicamentos a nivel hepático en gatos que sean mayores; que tengan enfermedad renal; o que reciban tratamientos farmacológicos múltiples.

❖ Se puede anticipar un riesgo incrementado de efectos adversos por medicamentos a nivel cardiovascular en gatos que sean mayores; que tengan hipertensión; o que tengan enfermedad hepática o cardiopatía preexistentes. Se debe tener un cuidado especial con enfermedades inestables como insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad tromboembólica.

❖ El equipo de expertos recomienda que, donde se usen AINEs en pacientes con riesgos mayores percibidos de desarrollar efectos adversos por medicamentos, se deben tener más cuidados, se deben hacer esfuerzos para usar la dosis mínima efectiva, y llevar a cabo una monitorización incrementada (véase Tabla 2).





## La medicación contra el dolor (AINEs) y su gato

Se ha prescrito un analgésico llamado "antiinflamatorio no esteroideo" (o AINE) a su gato. Estos medicamentos se usan frecuentemente en humanos y en animales para ayudar a aliviar el dolor, la fiebre y la inflamación, mayormente asociados con la artropatía degenerativa. Controlar el dolor de su gato es muy importante para el bienestar de éste. Numerosos gatos se benefician mucho de estos medicamentos, consiguiendo una mejor movilidad, menos dolor, un aumento del apetito y una mejora en la calidad de vida.

### Artropatía degenerativa (AD) en gatos

La artropatía degenerativa (incluyendo osteoartritis) es común, especialmente en gatos mayores. Como ocurre con otras enfermedades, es posible que los gatos enmascaren los signos de esta enfermedad. Los problemas y cambios de comportamiento en gatos con AD incluyen:

- **Disminución en la actividad:** p. ej., dormir más, no moverse mucho, jugar o cazar menos.
- **Disminución en la movilidad:** menos ganas de saltar, no saltar tan alto, dificultad para usar la caja de arena higiénica, rigidez, y a veces cojera obvia.
- **Disminución del acicalamiento:** reducción del tiempo o dificultad para acicalarse, un pelaje pobre, uñas demasiado largas.
- **Personalidad alterada:** menos interés en interactuar con personas o animales, búsqueda de la soledad, más "gruñón".
- **Otros signos:** pueden incluir agresión o vocalización cuando se le toca y pérdida de apetito.

Entender estos cambios le ayuda a usted y a su veterinario a estar pendientes sobre la posible existencia de dolor y AD, y le ayudarán a monitorizar si el tratamiento está siendo útil o no.

### ¿Los AINEs son seguros en gatos?

Los AINEs desempeñan un papel vital en el tratamiento de muchos gatos, pero las diferencias entre gatos y otros animales significan que usted sólo debe utilizar un medicamento que el veterinario haya prescrito específicamente para su gato. Muchos medicamentos humanos como la aspirina, el ibuprofeno y el paracetamol/acetaminofen pueden ser altamente tóxicos para los gatos, y administrarlos puede poner en peligro su vida.

Se pueden observar efectos adversos con AINEs, así como con todos los medicamentos.

Algunos pacientes pueden tener un riesgo incrementado de experimentar efectos adversos (p. ej., gatos mayores y gatos con determinadas enfermedades). En ese caso, su veterinario le recomendará una monitorización más intensiva y un ajuste cuidadoso del tratamiento para encontrar la dosis mínima efectiva del medicamento para su gato.



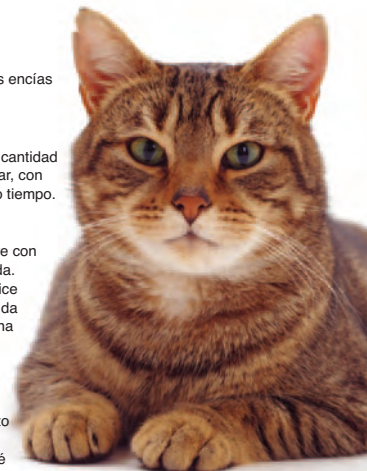
### ¿Qué efectos adversos debo buscar?

Los AINEs autorizados han demostrado ser seguros para su uso en gatos. Sin embargo, aún así pueden ocurrir efectos adversos. La mayoría son leves, pero algunos pueden ser graves (como en otras especies, pueden implicar el tracto gastrointestinal, los riñones, el sistema cardiovascular o el hígado). Los efectos adversos pueden tener varios signos, que incluyen:

- Pérdida de apetito
- Náuseas o vómitos
- Letargia y pesadez/depresión
- Sed y/o micción alterada
- Diarrea y/o heces negras
- Amarilleamiento de la piel, de las encías o del blanco de los ojos

### ¿Qué debo saber?

- ✓ Asegúrese de que entiende qué cantidad de medicamento debe administrar, con qué frecuencia, y durante cuánto tiempo. Si no está seguro, pregunte a su veterinario.
- ✓ Administre la medicación siempre con la comida o después de la comida. El veterinario le sugerirá que utilice comida enlatada mejor que comida seca, para ayudar a promover una buena ingesta de fluidos, ya que mantener una buena ingesta de fluidos es importante.
- ✓ Si su gato no come, NO le dé la medicación. Póngase en contacto con su veterinario.
- ✓ Hable con su veterinario sobre qué monitorización se debe llevar a cabo para salvaguardar a su gato: con qué frecuencia se debe volver a examinar al gato, qué análisis de sangre y orina se deben realizar y con qué frecuencia.
- ✓ Nunca administre al gato ninguna otra medicación al mismo tiempo sin hablar primero con su veterinario.
- ✓ Si en cualquier momento tiene preocupaciones, u observa algún efecto adverso inusual, DEJE de darle la medicación y póngase en contacto con su veterinario inmediatamente.



**La seguridad es lo primero: si tiene dudas, DETENGA la medicación y HABLE con su veterinario.**



ISFM Y AAFP  
SOCIOS ESTRATÉGICOS EN SALUD Y BIENESTAR FELINO JUNTOS  
MEJORANDO LAS VIDAS DE LOS GATOS EN TODO EL MUNDO



FIG 10 Folleto para el cliente con recomendaciones sobre el uso seguro de los AINEs. El folleto se puede descargar de [www.isfm.net/toolbox](http://www.isfm.net/toolbox)

conocimientos de uso de estos medicamentos tanto en animales como en humanos, y es importante que los protocolos se adapten a las necesidades individuales del paciente.

### Estudios y cribado antes del tratamiento

Una evaluación completa del paciente antes de empezar el tratamiento es crucial, con el objetivo de identificar las enfermedades o tratamientos concurrentes que pueden tener un impacto sobre la administración de AINEs, y obtener el consentimiento informado del cliente.

### Cribado durante el tratamiento

En perros, la mayoría de acontecimientos adversos de medicamentos relacionados con AINEs ocurren entre 14 y 30 días (intervalo 3–90) después del inicio del tratamiento.<sup>107</sup> Sin embargo, se sabe que el tiempo en el que un acontecimiento adverso de medicamento se desarrolla es extremadamente variable, probablemente depende de cada medicamento, de la dosis y de cada paciente. En humanos, la hepatotoxicidad normalmente se comunica durante los primeros 6 meses de tratamiento, habiéndose comunicado más del 60% de los casos en los primeros

3 meses,<sup>102</sup> mientras que la insuficiencia renal grave se suele comunicar antes, a menudo dentro de los primeros días o semanas desde que se empieza a administrar el medicamento.<sup>78</sup>

Basándonos en el uso adecuado de AINEs en otras especies, la prevalencia de acontecimientos adversos de medicamentos es baja en pacientes sanos. Sin embargo, la frecuencia de determinados acontecimientos adversos de medicamentos aumentan en algunos grupos de pacientes, y, por tanto, éstos se pueden clasificar como de riesgo "mayor" o "menor". Este enfoque permite que los planes de tratamiento y de monitorización se ajusten de acuerdo con los riesgos percibidos.<sup>57,59,60,62,63,81</sup> Desde un punto de vista crítico, los acontecimientos adversos de medicamentos suelen ser reversibles si se reconocen y se interviene en seguida. La clasificación de pacientes con un grado mayor o menor de tener acontecimientos adversos de medicamentos posee beneficios claros y se debería practicar también en gatos, aunque actualmente esto se haya basado extensamente en acontecimientos adversos de medicamentos de otras especies, por falta de datos específicos de felinos.

## PUNTOS BÁSICOS

- ❖ Ha sido recientemente cuando se han autorizado AINEs para uso a largo plazo en gatos en algunos países.
- ❖ El equipo de expertos cree que estos medicamentos desempeñan un papel importante en el tratamiento del dolor crónico en gatos, pero actualmente sólo se dispone de un número limitado de datos específicos de felinos.
- ❖ Hasta la fecha, los estudios publicados de uso a medio plazo y a largo plazo del medicamento preservador de la COX-1 meloxicam en gatos mayores y en gatos con enfermedad renal crónica proporcionan datos alentadores de que estos medicamentos se pueden utilizar de manera segura y se deben emplear para aliviar el dolor cuando se necesiten.
- ❖ Se necesitan más datos, y eso llevaría sin dudas a un perfeccionamiento de las presentes directrices. Por ello, el equipo de expertos espera que estas recomendaciones alienten el uso racional y seguro a largo plazo de AINEs en gatos, y que así mejore la calidad de vida de los pacientes respecto a enfermedades dolorosas.

### Acontecimientos adversos y comunicación de acontecimientos adversos (farmacovigilancia)

Si se encuentran acontecimientos adversos de medicamentos o se observan efectos indeseables, éstos se deben tratar de manera apropiada. Si se observan acontecimientos adversos GI, se debe detener el tratamiento con AINEs e introducir un tratamiento de apoyo, hasta que las lesiones en las mucosas se hayan curado. Si el tratamiento se retoma, se debe hacer a la mínima dosis efectiva y con consideración hacia el uso de omeprazol (0,7–1,0 mg/kg PO q24h) o misoprostol (5,0 µg/kg PO q8h),<sup>99,108</sup> y/o un AINE diferente si la autorización lo permite.

La hepatotoxicidad o la insuficiencia renal grave son normalmente reversibles en otras especies si se elimina el medicamento y se proporciona un tratamiento de apoyo adecuado, siempre que se detecten con antelación suficiente (esto enfatiza la importancia de la monitorización de los pacientes y de asegurar a los clientes que están implicados en el proceso). En humanos, se recomienda que un incremento de tres veces más de ALT debería llevar al cese del tratamiento con AINEs. Los incrementos más suaves deben dar lugar a una monitorización más atenta, con una garantía de más investigaciones si la ALT no vuelve a las concentraciones de base.<sup>57</sup> La reincorporación de un tratamiento alternativo con AINEs después de hepatotoxicidad o insuficiencia renal grave se debe realizar con mucha cautela. Se han documentado aumentos en la presión arterial en otras especies tratadas con AINEs, y eso se debe monitorizar en gatos: el tratamiento antihipertensor o el tratamiento antihipertensor más intenso se deben utilizar de manera adecuada.

Se deben comunicar todos los acontecimientos adversos de medicamentos a la empresa farmacéutica y al consejo regulador correspondientes para ayudar al paciente y para permitir una obtención de información de manera que podamos saber más sobre cuándo y por qué ocurren.

### Agradecimientos

Boehringer Ingelheim Animal Health GmbH ha proporcionado generosamente una beca educativa para ayudar a facilitar el desarrollo de estas directrices.

### Bibliografía

- 1 Hellyer P, Rodan I, Brunt J, et al. AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 466–80.
- 2 ACVA. American College of Veterinary Anesthesiologists' position paper on the treatment of pain in animals. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **213**: 628–30.
- 3 Mathews K. Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 729–55, v.
- 4 Slingsby L, Waterman-Pearson AE. Postoperative analgesia in the cat after ovariohysterectomy by use of carprofen, ketoprofen, meloxicam or tolfenamic acid. *J Small Anim Pract* 2000; **41**: 447–50.
- 5 Carroll G, Howe L, Peterson K. Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *J Am Vet Med Assoc* 2005; **226**: 913–19.
- 6 Taylor P, Robertson S, Dixon M. Evaluation of the use of thermal thresholds to investigate NSAID analgesia in a model of inflammatory pain in cats. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 313–18.
- 7 Benito-De-La-Vibora J, Lascelles B, Garcia-Fernandez P, et al. Efficacy of tolfenamic acid and meloxicam in the control of postoperative pain following ovariohysterectomy in the cat. *Vet Anaesth Analg* 2008; **35**: 501–10.
- 8 Lascelles B, Capner C, Waterman-Pearson AE. Current British veterinary attitudes to perioperative analgesia for cats and small mammals. *Vet Rec* 1999; **145**: 601–4.
- 9 Hugonnard M, Leblond A, Keroack S, et al. Attitudes and concerns of French veterinarians towards pain and analgesia in dogs and cats. *Vet Anaesth Analg* 2004; **31**: 154–63.
- 10 Robertson S. Managing pain in feline patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; **38**: 1267–90.
- 11 Lascelles B, Robertson S. DJD-associated pain in cats: what can we do to promote patient comfort? *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 200–12.
- 12 Robertson S, Lascelles B. Long-term pain in cats: how much do we know about this important welfare issue? *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 188–99.
- 13 Gunew M, Menrath V, Marshall R. Long-term safety, efficacy and palatability of oral meloxicam at 0.01–0.03 mg/kg for treatment of osteoarthritic pain in cats. *J Feline Med Surg* 2008; **10**: 235–41.
- 14 Gowan R. Retrospective analysis of the long-term use of meloxicam in aged cats with musculoskeletal disorders and the effect on renal function [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; **23**: 1347.
- 15 Lascelles B, Hansen B, Roe S, et al. Evaluation of client-specific outcome measures and activity monitoring to measure pain relief in cats with osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2007; **21**: 410–16.
- 16 Lascelles B, Henderson A, Hackett I. Evaluation of the clinical efficacy of meloxicam in cats with painful locomotor disorders. *J Small Anim Pract* 2001; **42**: 587–93.

- 17 Beale B. Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; **34**: 271–89.
- 18 Lascelles B. Feline degenerative joint disease. *Vet Surg* 2010; **39**: 2–13.
- 19 Allan G. Radiographic features of feline joint diseases. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 281–302.
- 20 Hardie E, Roe S, Martin F. Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994–1997). *J Am Vet Med Assoc* 2002; **220**: 628–32.
- 21 Clarke S, Bennett D. Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006; **47**: 439–45.
- 22 Clarke S, Mellor D, Clements D, et al. Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *Vet Rec* 2005; **157**: 793–99.
- 23 Bennett D, Morton C. A study of owner observed behavioural and lifestyle changes in cats with musculoskeletal disease before and after analgesic therapy. *J Feline Med Surg* 2009; **11**: 997–1004.
- 24 Slingerland L, Hazewinkel H, Meij B, et al. Cross-sectional study of the prevalence and clinical features of osteoarthritis in 100 cats. *Vet J*. In press, 2010. doi:10.1016/j.tvjl.2009.12.014.
- 25 Beam S, Rassnick K, Moore A, et al. An immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 expression in various feline neoplasms. *Vet Pathol* 2003; **40**: 496–500.
- 26 Dibernardi L, Dore M, Davis J, et al. Study of feline oral squamous cell carcinoma: potential target for cyclooxygenase inhibitor treatment. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; **76**: 245–50.
- 27 Hayes A, Scase T, Miller J, et al. COX-1 and COX-2 expression in feline oral squamous cell carcinoma. *J Comp Pathol* 2006; **135**: 93–99.
- 28 Hayes A, Adams V, Scase T, et al. Survival of 54 cats with oral squamous cell carcinoma in United Kingdom general practice. *J Small Anim Pract* 2007; **48**: 394–99.
- 29 Healey K, Dawson S, Burrow R, et al. Prevalence of feline chronic gingivo-stomatitis in first opinion veterinary practice. *J Feline Med Surg* 2007; **9**: 373–81.
- 30 Buffington C, Westropp J, Chew D, et al. Clinical evaluation of multimodal environmental modification (MEMO) in the management of cats with idiopathic cystitis. *J Feline Med Surg* 2006; **8**: 261–68.
- 31 Gerber B, Boretti F, Kley S, et al. Evaluation of clinical signs and causes of lower urinary tract disease in European cats. *J Small Anim Pract* 2005; **46**: 571–77.
- 32 Giuliano E. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in veterinary ophthalmology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2004; **34**: 707–23.
- 33 Lees P, Giraudel J, Landoni M, et al. PK-PD integration and PK-PD modelling of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: principles and applications in veterinary pharmacology. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; **27**: 491–502.
- 34 Lees P, Landoni M, Giraudel J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther* 2004; **27**: 479–90.
- 35 Warner T, Mitchell J. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J* 2004; **18**: 790–804.
- 36 Clark T. The clinical pharmacology of cyclooxygenase-2-selective and dual inhibitors. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2006; **36**: 1061–85.
- 37 Maddison J. Cats and NSAIDs – what are the issues? *Ir Vet J* 2007; **60**: 174–78.
- 38 Papich MG. An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; **38**: 1243–66.
- 39 Crofford L. COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 1997; **49** (suppl): 15–19.
- 40 Wallace J. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med* 1999; **107**: 11S–16S; discussion 16S–17S.
- 41 Ito S, Okuda-Ashitaka E, Minami T. Central and peripheral roles of prostaglandins in pain and their interactions with novel neuropeptides nociceptin and nocistatin. *Neurosci Res* 2001; **41**: 299–332.
- 42 Wooten J, Blikslager A, Marks S, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *Am J Vet Res* 2009; **70**: 1243–49.
- 43 Wooten J, Blikslager A, Ryan K, et al. Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Vet Res* 2008; **69**: 457–64.
- 44 Claria J, Romano M. Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2005; **11**: 3431–47.
- 45 Landolfi J, Terio K. Transitional cell carcinoma in fishing cats (*Prionailurus viverrinus*): pathology and expression of cyclooxygenase-1, -2, and p53. *Vet Pathol* 2006; **43**: 674–81.
- 46 Millanta F, Citi S, Della Santa D, et al. COX-2 expression in canine and feline invasive mammary carcinomas: correlation with clinicopathological features and prognostic molecular markers. *Breast Cancer Res Treat* 2006; **98**: 115–20.
- 47 Newman S, Mrkonjich L. Cyclooxygenase-2 expression in feline pancreatic adenocarcinomas. *J Vet Diagn Invest* 2006; **18**: 590–93.
- 48 Bergh M, Budsberg S. The coxib NSAIDs: potential clinical and pharmacologic importance in veterinary medicine. *J Vet Intern Med* 2005; **19**: 633–43.
- 49 Coruzzi G, Venturi N, Spaggiari S. Gastrointestinal safety of novel nonsteroidal antiinflammatory drugs: selective COX-2 inhibitors and beyond. *Acta Biomed* 2007; **78**: 96–110.
- 50 Harris RJ. Cyclooxygenase-2 inhibition and renal physiology. *Am J Cardiol* 2002; **89**: 10D–17D.
- 51 Ellis G, Blake D. Why are non-steroidal anti-inflammatory drugs so variable in their efficacy? A description of ion trapping. *Ann Rheum Dis* 1993; **52**: 241–43.
- 52 Radi Z. Pathophysiology of cyclooxygenase inhibition in animal models. *Toxicol Pathol* 2009; **37**: 34–46.
- 53 Khan K, Venturini C, Bunch R, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol* 1998; **26**: 612–20.
- 54 Sellers R, Senese P, Khan K. Interspecies differences in the nephrotoxic response to cyclooxygenase inhibition. *Drug Chem Toxicol* 2004; **27**: 111–22.
- 55 Yabuki A, Endo Y, Fujiki M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and nitric oxide synthase-1 in kidneys of dogs and cats with renal failure. *Bulletin of the Faculty of Agriculture-Kagoshima University (Japan)*. 2007.
- 56 Lascelles B, Court M, Hardie E, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Vet Anaesth Analg* 2007; **34**: 228–50.
- 57 Bush T, Shlotzhauer T, Imai K. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Proposed guidelines for monitoring toxicity. *West J Med* 1991; **155**: 39–42.
- 58 Savage R. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors: when should they be used in the elderly? *Drugs Aging* 2005; **22**: 185–200.
- 59 Schoenfeld P, Kimmey M, Scheiman J, et al. Review article: nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal complications – guidelines for prevention and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; **13**: 1273–85.
- 60 Dubois R, Melmed G, Henning J, et al. Guidelines for the appropriate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclo-oxygenase-2-specific inhibitors and proton pump inhibitors in patients requiring chronic anti-inflammatory therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**: 197–208.
- 61 Lascelles B, McFarland J, Swann H. Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Vet Ther* 2005; **6**: 237–51.



- 62 Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **29**: 481–96.
- 63 Tannenbaum H, Davis P, Russell A, et al. An evidence-based approach to prescribing NSAIDs in musculoskeletal disease: a Canadian consensus. Canadian NSAID Consensus Participants. *CMAJ* 1996; **155**: 77–88.
- 64 Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 773–81.
- 65 Thombre A. Oral delivery of medications to companion animals: palatability considerations. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; **56**: 1399–1413.
- 66 Papich M. Drug compounding for veterinary patients. *AAPS J* 2005; **7**: E281–87.
- 67 Thoulon F, Narbe R, Johnston L, et al. Metabolism and excretion of oral meloxicam in the cat [abstract]. *J Vet Intern Med* 2009; **23**: 695.
- 68 Lher T, Narbe R, Jons O, et al. Population pharmacokinetic modelling and simulation of single and multiple dose administration of meloxicam in cats. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; **33**: doi: 10.1111/j.1365-2885.2009.01134.x.
- 69 Giraudel J, King J, Jeunesse E, et al. Use of a pharmacokinetic/ pharmacodynamic approach in the cat to determine a dosage regimen for the COX-2 selective drug robenacoxib. *J Vet Pharmacol Ther* 2009; **32**: 18–30.
- 70 Taylor P, Lees P, Reynoldson J, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of flunixin in the cat: a preliminary study. *Vet Rec* 1991; **128**: 258.
- 71 Smolensky M, Peppas N. Chronobiology, drug delivery, and chronotherapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2007; **59**: 828–51.
- 72 Zamprogno H, Hansen B, Bondell H, et al. Development of a questionnaire to assess degenerative joint disease associated-pain in cats: item generation and questionnaire format. *Am J Vet Res*. In Press, 2010.
- 73 Lascelles B, Hansen BD, Thomson A, et al. Evaluation of a digitally integrated accelerometer-based activity monitor for the measurement of activity in cats. *Vet Anaesth Analg* 2008; **35**: 173–83.
- 74 Goodman L, Brown S, Torres B, et al. Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *Am J Vet Res* 2009; **70**: 826–30.
- 75 Weir M. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002; **69** (suppl 1): SI53–58.
- 76 Griffin M, Yared A, Ray W. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; **151**: 488–96.
- 77 Laine L, White W, Rostom A, et al. COX-2 selective inhibitors in the treatment of osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; **38**: 165–87.
- 78 Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; **23**: 2159–73.
- 79 Winkelmayer W, Waikar S, Mogun H, et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med* 2008; **121**: 1092–98.
- 80 Juhlin T, Jonsson B, Högglund P. Renal effects of aspirin are clearly dose-dependent and are of clinical importance from a dose of 160 mg. *Eur J Heart Fail* 2008; **10**: 892–98.
- 81 Leloir J, Bombardier C, Burgess E, et al. Practical considerations for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclo-oxygenase-2 inhibitors in hypertension and kidney disease. *Can J Cardiol* 2002; **18**: 1301–8.
- 82 Morlans M, Laporte JR, Vidal X, et al. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; **30**: 717–23.
- 83 Perneger T, Whelton P, Klag M. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; **331**: 1675–79.
- 84 Rexrode K, Buring J, Glynn R, et al. Analgesic use and renal function in men. *JAMA* 2001; **286**: 315–21.
- 85 Gooch K, Culleton B, Manns B, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; **120**: 280.e1–280.e7.
- 86 Baigent C, Landray M, Leaper C, et al. First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; **45**: 473–84.
- 87 Van Der Woude FJ, Heinemann L, Graf H, et al. Analgesics use and ESRD in younger age: a case-control study. *BMC Nephrol* 2007; **8**: 15.
- 88 McLaughlin R. Management of chronic osteoarthritic pain. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2000; **30**: 933–49.
- 89 Fore D, Ejerblad E, Lindblad P, et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1801–8.
- 90 IRIS. International Renal Interest Society – Staging of CKD. [http://www.wiris-kidney.com/pdf/IRIS2009\\_Staging\\_CKDpdf](http://www.wiris-kidney.com/pdf/IRIS2009_Staging_CKDpdf). Accessed May 2010.
- 91 Bulman-Fleming JC, Turner T, Rosenberg M. Evaluation of adverse events in cats receiving long-term piroxicam therapy for various neoplasms. *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 262–68.
- 92 Goldstein R, Marks S, Kass P, et al. Gastrin concentrations in plasma of cats with chronic renal failure. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **213**: 826–28.
- 93 Cariou M, Halfacree Z, Lee K, et al. Successful surgical management of spontaneous gastric perforations in three cats. *J Feline Med Surg* 2010; **12**: 36–41.
- 94 Jones C, Budsberg S. Physiologic characteristics and clinical importance of the cyclooxygenase isoforms in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 2000; **217**: 721–29.
- 95 Tomlinson J, Blikslager A. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in gastrointestinal tract injury and repair. *J Am Vet Med Assoc* 2003; **222**: 946–51.
- 96 Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; **115**: 1634–42.
- 97 Gluszek P, Bielinska A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of cardiovascular diseases: are we going to see the revival of cyclooxygenase-2 selective inhibitors? *Pol Arch Med Wewn* 2009; **119**: 231–35.
- 98 Moodley I. Review of the cardiovascular safety of COXIBs compared to NSAIDs. *Cardiovasc J Afr* 2008; **19**: 102–7.
- 99 Carroll G, Simonson S. Recent developments in nonsteroidal antiinflammatory drugs in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2005; **41**: 347–54.
- 100 Aithal GP, Day C. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007; **11**: 563–75.
- 101 Rubenstein J, Laine L. Systematic review: the hepatotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **20**: 373–80.
- 102 O'Connor N, Dargan P, Jones A. Hepatocellular damage from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *QJM* 2003; **96**: 787–91.
- 103 Macphail C, Lappin M, Meyer D, et al. Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1998; **212**: 1895–1901.
- 104 Verbeeck R. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; **64**: 1147–61.
- 105 Loboz K, Shenfield G. Drug combinations and impaired renal function – the ‘triple whammy’. *Br J Clin Pharmacol* 2005; **59**: 239–43.
- 106 Lascelles B, Blikslager A, Fox S, et al. Gastrointestinal tract perforation in dogs treated with a selective cyclooxygenase-2 inhibitor: 29 cases (2002–2003). *J Am Vet Med Assoc* 2005; **227**: 1112–17.
- 107 Hampshire V, Doddy F, Post L, et al. Adverse drug event reports at the United States Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine. *J Am Vet Med Assoc* 2004; **225**: 533–36.
- 108 Kuehn NF. North American Companion Animal Formulary. North American Compendiums, Inc; 2008.