

PROGRAMA DE DOCTORADO
EN CLÍNICA E INVESTIGACIÓN TERAPÉUTICA

FARMACOLOGÍA DEL MELOXICAM EN LOROS GRISES Y SUS EFECTOS
FARMACODINÁMICOS EN LA ESTRUCTURA RENAL Y LOS PARÁMETROS RENALES

ANDRÉS MONTESINOS BARCELÓ
TESIS DOCTORAL

**FARMACOLOGÍA DEL MELOXICAM
EN LOROS GRISES Y SUS EFECTOS
FARMACODINÁMICOS EN LA ESTRUCTURA
RENAL Y LOS PARÁMETROS RENALES**

ANDRÉS MONTESINOS BARCELÓ

LAS PALMAS DE GRAN CANARIA, 2017

Anexo I


D. ALBERTO ARENCIBIA ESPINOSA, SECRETARIO DE LA FACULTAD DE VETERINARIA DE LA UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA,

CERTIFICA,

Que la Comisión de Asesoramiento Docente del programa de Doctorado en Clínica Veterinaria e Investigación Terapéutica de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria en su sesión de fecha 26 de abril de 2017, tomó el acuerdo de dar el consentimiento para su tramitación, a la tesis doctoral titulada "Farmacología del meloxicam en loros grises y sus efectos farmacodinámicos en la estructura renal y los parámetros renales", presentada por el doctorando D. Andrés Montesinos Barceló" y dirigida por el Doctor D. Jorge Ignacio Orós Montón.

Y para que así conste, y a efectos de lo previsto en el Artº 6 del Reglamento para la elaboración, defensa, tribunal y evaluación de tesis doctorales de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria, firma la presente en Las Palmas de Gran Canaria, a 26 de abril de dos mil diecisiete.

PÁGINA 1 / 1	ID. DOCUMENTO Q1pTpyYtgplscrtYzU671g\$\$		
	FIRMADO POR	FECHA FIRMA	ID. FIRMA
	42812417X ALBERTO ARENCIBIA ESPINOSA	27/04/2017 13:10:14	MTE5MDM2



Documento firmado digitalmente. Para verificar la validez de la firma copie el ID del documento y acceda a /
Digitally signed document. To verify the validity of the signature copy the document ID and access to
<https://sede.ulpgc.es/VerificadorFirmas/ulpgc/VerificacionAction.action>

D. Jorge Orós Montón, Catedrático de Universidad del área de Anatomía y Anatomía Patológica Comparadas del Departamento de Morfología de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

INFORMA:

Que D. **Andrés Montesinos Barceló**, Licenciado en Veterinaria, ha realizado bajo mi dirección y asesoramiento la presente Tesis Doctoral titulada “**Farmacología del Meloxicam en loros grises africanos (*Psittacus erithacus*) y sus efectos farmacodinámicos en la estructura renal y los parámetros renales**”, que considero reúne las condiciones y calidad científicas necesarias para su presentación y defensa, con el fin de optar al grado de Doctor por la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria.

Y para que conste, a los efectos oportunos, firmo la presente en Arucas (Las Palmas) a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.

OROS
MONTON
JORGE -
29093667R

Firmado digitalmente
por OROS MONTON
JORGE - 29093667R
Fecha: 2017.05.12
11:48:40 +01'00'

Dr. Jorge Orós Montón

A María, que me ha inspirado y ayudado en todo momento. Gracias.

AGRADECIMIENTOS

Decía la canción, gracias a la vida, que me ha dado tanto...tengo que estar agradecido por tener un trabajo que me encanta y me motiva y me permite realizarme como persona. Mucha gente me ha dicho que para qué iba a meterme en hacer una tesis doctoral si estaba trabajando en el sector privado pero desde que terminé la carrera, siempre he tenido el gusanillo de hacerla.

Sobre esta tesis doctoral, que casi me ha llevado 20 años en decidirme a realizarla y cómo, ha sido posible gracias al apoyo de unas personas a las que me gustaría mostrar mi gratitud.

Muchas gracias a Alberto (J. Alberto Montoya Alonso, catedrático de Patología Animal en el departamento de Patología Animal, Producción Animal, Bromatología, Ciencia y Tecnología de los Alimentos de la Facultad de Veterinaria de Las palmas de Gran Canaria) por su apoyo, amistad y enseñanzas de los últimos 27 años. Fue una verdadera suerte encontrarte como profesor en la carrera y sin tu aliento no hubiera podido acabar este proyecto.

A Jorge, (Jorge Orós Montón, catedrático del área de conocimiento de Anatomía y Anatomía Patológica en el departamento de Morfología de la Facultad de Veterinaria de Las palmas de Gran Canaria) por ser mi director de tesis y que, sin apenas conocerme, me ha ofrecido toda la ayuda posible para acabar este trabajo.

A Teresa, Teresita de mi alma, (Teresa Encinas Cerezo, profesora titular del Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Veterinaria de Madrid) pilar de referencia en los trabajos publicados en esta tesis y ejemplo a seguir para alumnos y profesores por su dedicación y su capacidad para combinar una rigurosidad y genialidad científica con una gran sencillez y cercanía como persona. Sé que he sido el azote de tu descanso, por eso mi gran agradecimiento.

A Juan Antonio Gilabert (Juan Antonio Gilabert Santos) por todo su trabajo en las investigaciones de esta tesis y por su magnífico dominio del idioma inglés que nos han sacado del apuro en más de una ocasión.

A Fernando (Fernando González González, director de los servicios veterinarios del hospital de fauna salvaje de GREFA) por darme a conocer el maravilloso programa informático Mendeley que tanto me ha facilitado las cosas para escribir esta tesis.

Al personal administrativo de la Facultad de Veterinaria y del rectorado de Universidad de Las Palmas de Gran Canaria por su amabilidad y disposición para ayudarme a tramitar las cosas desde más de 3000 kilómetros de distancia, siempre eficaces y simpáticos.

A la doctora Elena Carretón por su ayuda desinteresada y por dejarme su tesis de modelo e inspirarme a terminar la mía.

A Carles (Carles Juan-Sallés, veterinario patólogo diplomado por el American College of Veterinary Pathologist) por su ayuda en parte de los trabajos de investigación y por su rigurosidad en la ciencia y la ética.

A mi hija María, a la que tanto tiempo le he robado y que ha soportado las horas sin su padre, siempre darle las gracias por estar ahí.

A mi madre, hermanos y demás familia, que siempre me han dado el apoyo moral y los ánimos para continuar este trabajo.

Y por último, pero con la mayor importancia, mi agradecimiento y amor a mi mujer, María Ardiaca García, compañera de vida y compañera de trabajo, por su inteligencia y la mejor veterinaria que he encontrado. Gracias por el apoyo y por tu visión científica que ha hecho posible el desarrollo de esta tesis y de todos los trabajos que hemos hecho juntos. Con todo mi amor, muchas gracias.

Muchas gracias a todos.

ÍNDICE



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	5
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN LA CLÍNICA VETERINARIA DE ANIMALES MASCOTA	11
1.1. INTRODUCCIÓN	11
1.2. GENERALIDADES ACERCA DE LA FARMACOCINÉTICA DE LOS AINES	13
1.3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AINES: LA INHIBICIÓN DE LAS CICLOXIGENASAS	14
1.4. OTROS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AINES	16
1.5. UTILIDAD Y LIMITACIONES DE LA INHIBICIÓN SELECTIVA DE LA COX	17
2. EL MELOXICAM EN LA CLÍNICA VETERINARIA	20
2.1. INTRODUCCIÓN AL MELOXICAM EN LA CLÍNICA VETERINARIA	20
2.2. FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN HUMANOS.	21
2.3. FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN ANIMALES.	25
2.3.1 FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN EL RATÓN	25
2.3.2 FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN LA RATA	26
2.3.3 FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN EL PERRO	30
2.3.4 FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN CERDOS DE EXPERIMENTACIÓN (MINI-PIGS)	32
2.3.5 FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN GATOS	35
2.3.6 FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN BABUINOS	35

2.3.7 RESUMEN ACERCA DE LA FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN LAS PRINCIPALES ESPECIES DE ANIMALES MAMÍFEROS ESTUDIADAS	36
3. EFECTOS SECUNDARIOS DEL MELOXICAM	38
3.1. EFECTOS SECUNDARIOS A NIVEL DEL TRACTO DIGESTIVO.	38
3.2 EFECTOS A NIVEL DEL RIÑÓN	40
3.3 EFECTOS ADVERSOS DEL MELOXICAM EN EL HÍGADO.	44
3.4 EFECTOS DEL MELOXICAM EN EL CARTÍLAGO ARTICULAR Y EN LA CICATRIZACIÓN DEL HUESO	46
3.5 EFECTOS DEL MELOXICAM SOBRE LA COAGULACIÓN DE LA SANGRE	47
3.6 INTERACCIÓN DEL MELOXICAM CON OTROS FÁRMACOS	48
4. EL MELOXICAM EN LAS AVES	51
4.1 FARMACOCINÉTICA DEL MELOXICAM EN LAS AVES	51
4.2 ESTUDIOS FARMACODINÁMICOS DEL MELOXICAM EN AVES	60
5. EL RIÑÓN DE LAS AVES: CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS Y FISIOLÓGICAS IMPORTANTES EN LOS ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA	64
5.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL RIÑÓN EN LAS AVES	64
5.2. DIAGNÓSTICO DE LOS PROCESOS PATOLÓGICOS RENALES EN LAS AVES	69
6. ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS EN ANIMALES EXÓTICOS Y ANIMALES DE ZOO	77
6.1 DISEÑO DE ESTUDIOS PARA LA ELABORACIÓN DE UN PLAN TERAPÉUTICO	77
6.2 PARÁMETROS DE FARMACOCINÉTICA.	79
6.3 TÉCNICA ANALÍTICAS EN FARMACOCINÉTICA.	82
6.4 TIPOS DE ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS	83
6.5 ANÁLISIS ALOMÉTRICO	85

ARTÍCULOS	87
PHARMACOKINETICS OF MELOXICAM AFTER INTRAVENOUS, INTRAMUSCULAR AND ORAL ADMINISTRATION OF A SINGLE DOSE TO AFRICAN GREY PARROTS (<i>PSITTACUS ERITHACUS</i>)	91
MULTIPLE DOSE ADMINISTRATION OF MELOXICAM BY INTRAMUSCULAR AND ORAL ROUTE TO AFRICAN GREY PARROTS (<i>PSITTACUS ERITHACUS</i>)	97
EFFECTS OF MELOXICAM ON HEMATOLOGY AND PLASMA BIOCHEMICAL ANALYTE VALUES AND RESULTS OF HISTOLOGIC EXAMINATION OF KIDNEY BIOPSY SPECIMENS OF AFRICAN GREY PARROTS (<i>PSITTACUS ERITHACUS</i>)	121
CONCLUSIONES/CONCLUSIONS	129
RESUMEN/SUMMARY	135
BIBLIOGRAFÍA	141

INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

La clínica veterinaria de especies no convencionales (también denominadas “exóticas” en el argot veterinario) ha ido creciendo en importancia en los últimos 20 años. Este crecimiento ha sido notado en todos los ámbitos desde los que se mire, incluyendo un crecimiento en la demanda de los propietarios de este tipo de animales a los veterinarios clínicos y a su vez un crecimiento en la demanda de conocimientos basados en evidencia científica de la fisiología, patología y farmacología de estas especies. Fruto de esta demanda, son cada vez más numerosos los estudios publicados sobre este tipo de animales en las principales revistas científicas del sector veterinario.

A su vez, en los últimos 20 años ha crecido en importancia la conciencia clínica de los veterinarios acerca de la importancia de tratar el dolor en los animales. El dolor se define como la sensación y experiencia emocional asociada con un daño presente o potencial de los tejidos. El dolor ayuda a la fisiología y comportamiento del animal para reducir o impedir el daño a los tejidos así como evitar su posible repetición, además de promover la recuperación del daño producido. La sensación dolorosa es muy subjetiva y con un componente emocional por lo que es difícil de valorar en veterinaria, en especial en las aves al carecer casi de expresión facial, al no tener lenguaje las especies animales. Es conocido también que el dolor produce ansiedad, cambios de comportamiento, aislamiento de los animales que viven en grupo e incluso inmunosupresión si el dolor se mantiene de forma crónica, por lo que es aceptado y consensuado desde hace décadas que los animales sienten dolor y que esta sensación debe tratarse con los que conocemos como analgésicos.

El tratamiento del dolor en veterinaria ha integrado los conocimientos que se tienen en analgesia humana y también ha desarrollado el concepto de analgesia multimodal, que incluye el uso de diversos fármacos y tratamientos abocados a eliminar la sensación de dolor o de nocicepción desde su origen (inflamación), transmisión (impulso nervioso), modulación (aumento o disminución del impulso en médula espinal y tallo encefálico) hasta su percepción en el sistema nervioso central (corteza cerebral). Así, a nivel farmacológico se emplean antiinflamatorios no esteroideos para combatir el dolor originado por inflamación, anestésicos locales para el control de la transmisión nerviosa del dolor, anestésicos disociativos para modular a la baja la sensación dolorosa y se usan opiáceos en el control de la percepción dolorosa a nivel cerebral.

En el caso de los fármacos usados como analgésicos se deben evidenciar la eficacia de los mismos realizando estudios de farmacocinética (ver si son

absorbidos por vía oral, clase de metabolismo, cómo se excretan, farmacodinamia (eficacia analgésica, efectos secundarios, incompatibilidades, efectos en la analítica) y también si producen un efecto ahorro cuando son aplicados en de forma concomitante y preventiva con otros fármacos durante un episodio anestésico.

Los estudios farmacocinéticos son en teoría los más fáciles de realizar porque en la actualidad siguen unos modelos muy bien descritos en la literatura científica. Básicamente, los estudios más sencillos consisten en la administración de un fármaco en dosis única por diferentes vías terapéuticas y su cuantificación en plasma sanguíneo tras un tiempo, cosa que se calcula con la extracción de diferentes muestras de sangre durante un periodo determinado. A partir de los datos obtenidos se pueden calcular parámetros que ayudan a establecer una dosis adecuada para la especie y el fármaco estudiados. Otros estudios más complejos incluyen la medida de esos mismos parámetros en condiciones experimentales que simulen un escenario clínico real, como son los estudios de dosis múltiples. Además existen estudios farmacocinéticos sobre la distribución de fármacos en diferentes tejidos.

Los estudios acerca de la eficacia de los analgésicos son mucho más complicados por la dificultad para obtener certezas acerca de la capacidad inhibitoria del dolor en los animales. En general estos estudios se centran en investigaciones acerca de los cambios de comportamiento, postura e incremento en la latencia a la hora de retirar una extremidad tras exponerla a un estímulo nociceptivo (calor, electricidad). Otra faceta de los estudios farmacodinámicos es la investigación de los posibles efectos secundarios atribuidos a la administración de una droga. En esta clase de estudios se pueden valora de forma indirecta (analíticas) o de forma directa (biopsias) los efectos del medicamento en el organismo.

Las anteriores reflexiones, si son llevadas al ámbito de los animales exóticos, y en concreto las aves, hacen ver la necesidad extrema de estudios que avalen con evidencia el uso de fármacos en estas especies. Lo más común es que se comiencen a usar drogas extrapolando las dosis empleadas en medicina de pequeños animales y cambiar el modo de administración o la dosis según los estudios que se vayan realizando. Cuando se publican estudios acerca de la farmacocinética y farmacodinamia de algún medicamento en aves de compañía, entonces el veterinario clínico se ve avalado por un respaldo de evidencia a la hora de aplicar los tratamientos.

Así nace el objetivo de esta tesis doctoral que es el estudio de la farmacocinética del meloxicam en el loro gris africano (*Psittacus erithacus*) (que es la especie de loro más frecuente mantenida como ave de compañía) y estudiar sus posibles efectos secundarios sobre la función renal.

OBJETIVOS



OBJETIVOS

Atendiendo a las consideraciones del apartado anterior, se han establecido los siguientes objetivos:

1. Establecer los parámetros farmacocinéticos del meloxicam administrado como dosis única a través de la vía intravenosa, intramuscular y oral en loros grises africanos (*Psittacus erithacus*).
2. Establecer los parámetros farmacocinéticos de la administración a dosis múltiple por vía intramuscular de meloxicam a loros grises africanos durante una semana.
3. Establecer los parámetros farmacocinéticos de la administración de meloxicam por vía oral a dosis múltiples durante 12 días usando dos esquemas de dosificación distintos, uno adecuado según los resultados de los experimentos anteriores y otra elevada.
- 4.-Estudiar las alteraciones producidas por la administración a dosis elevada de forma múltiple por vía oral y durante doce días en los parámetros hematológicos, bioquímicos y en la actividad plasmática y urinaria de la enzima n-acetil-glucosaminidasa usada como marcador de daño tubular renal.
5. Valorar histológicamente el riñón de loros grises africanos tratados con meloxicam a dosis medias por vía intramuscular cada 12 horas con el objeto de describir los posibles daños patológicos debidos a la acción de esta droga en la estructura de los riñones de los loros, usando biopsias renales antes y después del curso del tratamiento.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN LA CLINICA VETERINARIA DE ANIMALES MASCOTA

1.1. Introducción

Los antiinflamatorios no esteroides (AINES) son efectivos para el control del dolor agudo y del dolor crónico de origen ortopédico así como para el control del dolor post quirúrgico (Autefage & Gossellin, 2007; Doig, Purbrick, Hare, & McKeown, 2000; Mansa, Palmér, Grøndahl, Lønaas, & Nyman, 2007; Pollmeier, Toulemonde, Fleishman, & Hanson, 2006; Ryan, Moldave, & Carithers, 2006). Sin embargo, es importante conocer los mecanismos por los cuales los AINES ejercen su acción analgésica y sus potenciales efectos secundarios debidos a su administración, en orden a minimizar estos posibles efectos secundarios y también evitar cualquier posible interacción con otras drogas. Los estudios publicados de forma independiente por las agencias europeas (European Medicines Agency, EMA; European Public Assesment Reports, EPARs) y americana de control de medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) así como otras publicaciones científicas independientes apuntan que los efectos secundarios más comunes de los AINES en el uso de estos fármacos en medicina de mascotas se asocian con problemas gastrointestinales (Autefage & Gossellin, 2007; Doig et al., 2000; Luna et al., 2007; Mansa et al., 2007; Pollmeier et al., 2006; Raekallio, Hielm-Björkman, Kejonen, Salonen, & Sankari, 2006; Ryan et al., 2006).

Los problemas hepáticos y renales han sido descritos también pero con menor frecuencia. La inhibición de la agregación plaquetaria, polidipsia y letargia son efectos secundarios descritos como infrecuentes en la literatura de pequeños animales (Autefage & Gossellin, 2007; Doig et al., 2000; Hong, Huang, Barrett, & Lucchesi, 2007; Luna et al., 2007; Mansa et al., 2007; Pollmeier et al., 2006; Raekallio et al., 2006; Ryan et al., 2006).

Revisión bibliográfica

Si el fallo del objetivo del tratamiento puede considerarse un efecto secundario, éste sería el efecto secundario descrito con mayor frecuencia tras los efectos adversos gastrointestinales, descrito este fallo en el 1-12 % de, por ejemplo, los perros tratados con osteoartritis crónica (Autefage & Gossellin, 2007; Hanson et al., 2006; Mansa et al., 2007; Pollmeier et al., 2006).

Los nuevos AINES (**tabla 1**) aprobados para su uso en veterinaria aparentemente han disminuido la frecuencia de aparición de efectos gastrointestinales en medicina canina comparados con la aspirina, ketoprofeno, fenilbutazona, ácido tolfenámico y flunixin meglumine (Bhatia, Zaidi, & Singh, 1965; Luna et al., 2007; Nishihara et al., 2001; Reimer et al., n.d.; Varro, Csernay, & Javor, 1959). Sin embargo, no se han hecho estudios exhaustivos en perros y otras especies de animales de compañía sobre los efectos de los nuevos AINES. Los efectos gastrointestinales como vómitos, anorexia y diarrea pueden ocurrir independientemente de las ulceraciones gastroduodenales y por tanto los efectos digestivos no son patognomónicos ni se correlacionan directamente con la presencia de úlceras o de daño a las mucosas gastrointestinales (Dow, Rosychuk, McChesney, & Curtis, 1990). No obstante, algunos animales con vómitos, diarrea o anorexia pueden progresar a la formación de úlceras gastroduodenales y también es importante señalar que pueden aparecer estas úlceras sin la presencia de los signos digestivos mencionados (Stanton & Bright, 1989; Wooten, Lascelles, Cook, Law, & Blikslager, 2010b).

AINES CLASICOS	NUEVOS AINES
Ácido tolfenámico	Carprofeno
Ácido melfenámico	Celecoxib
Aspirina	Deracoxib
Diclofenaco	Etodolaco
Fenilbutazona	Firocoxib
Flunixin meglumine	Flurbiprofeno
Ibuprofeno	Mavacoxib
Ketoprofeno	Meloxicam
Ketorolaco	Robenacoxib
Paracetamol	Tepoxalino
Piroxicam	

Tabla 1. AINES más frecuentes usados en clínica veterinaria. En negrita se señalan los que están específicamente aprobados para su uso veterinario.

En contraste con los efectos gastrointestinales adversos, no hay en la literatura descripciones que demuestren que el uso de los nuevos AINES esté asociado de forma inequívoca con efectos renales (azotemia, hipostenuria o fallo renal) o efectos hepáticos adversos (toxicidad hepatocelular, fallo hepático) en medicina canina o felina.

1.2. Generalidades acerca de la farmacocinética de los AINES

La información acerca de los diferentes AINES aprobados para su uso en veterinaria generalmente se encuentra en todos los prospectos y por lo común, desarrollado para la especie en la que se ha aprobado. Además la FDA, EMA y EPARs suele ofrecer información al respecto. Existen también estudios científicos independientes en la literatura acerca de estos datos en medicina canina (Homer, Clarke, & Weingarten, 2005; Jung, Lees, Seewald, & King, 2009; Lees et al., 2015; McKellar, Delatour, & Lees, 1994; Zech, Scherkl, Hashem, & Frey, 1993) y también en otras especies de mamíferos que son tratadas de forma común en veterinaria (Bae, Kim, Jang, & Lee, 2007; Busch et al., 1998; Gates, Nguyen, Setter, & Davies, 2005; Noble et al., 1993; Türck, Roth, & Busch, 1996).

En general, se puede afirmar que todos los AINES son bien absorbidos tras la administración por vía oral a excepción del tepoxalino que se absorbe mejor con la presencia de alimento y el firocoxib, el cual tiene baja biodisponibilidad en los perros y caballos (Homer et al., 2005; Kvaternick, Malinski, Wortmann, & Fischer, 2007). Deracoxib también es mejor absorbido con alimento pero es eficaz cuando se administra a perros que están en ayunas (Millis, Weigel, Moyers, & Buonomo, 2002). La mayoría de los AINES se unen de forma intensa a las proteínas plasmáticas, pero la implicación clínica de esta afinidad es bastante limitada. La eliminación de los AINES es principalmente hepática, a través de secreción biliar, reacciones de conjugación y metabólicas a partir del citocromo P450 (Lees, Landoni, Giraudel, & Toutain, 2004). La enfermedad hepática puede disminuir la tasa de eliminación, subsecuentemente aumentando la semi-vida de eliminación y la exposición total al fármaco (área bajo la curva en términos farmacocinéticos) lo cual puede aumentar los efectos adversos gastrointestinales y renales. Existe algún grado de eliminación renal de los AINES, el cual puede verse aumentado en casos de alcalinización de la orina (debido al atrapamiento iónico de los ácidos débiles), pero la renal es siempre una vía secundaria de eliminación.

1.3. Mecanismos de acción de los AINES: la inhibición de las ciclooxigenasas

A pesar de la diversidad en la estructura molecular de la familia de los AINES, todos ellos tienen un mecanismo de acción similar, que básicamente consiste en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) (Simmons, Botting, & Hla, 2004). La ciclooxigenasa se encuentra distribuida en la mayoría de los tejidos del organismo y puede ser inducida por una gran variedad de estímulos (Lascelles, King, Roe, Marcellin-Little, & Jones, 2009). Existen dos formas primarias de COX que se han identificado, la COX-1 y la COX-2 (Simmons et al., 2004). Inicialmente la COX-1 fue identificada como una forma constitutiva (entendiendo por ello las enzimas que se generan de forma independiente a las necesidades celulares) mientras que la COX-2 se identificó como una isoenzima inducida, pero estudios posteriores han demostrado que ambas isoenzimas existen de manera constitutiva e inducible (Lascelles et al., 2009; Wooten et al., 2008; Wooten, Lascelles, Cook, Law, & Blikslager, 2010a). Adicionalmente se ha encontrado otra isoforma en el córtex cerebral de perros, roedores y personas, la COX-3, con mínima distribución en tejidos periféricos (Chandrasekharan et al., 2002). Los efectos fisiológicos de la COX-3 en la especie canina han sido cuestionados debido sobre todo a controversias en la metodología, a sus bajas concentraciones y su baja actividad (Kis, Snipes, & Busija, 2005; Lucas, Warner, Vojnovic, & Mitchell, 2005).

La COX-1 produce muchos tipos diferentes de eicosanoides, pero son la prostaglandina E_2 (PGE_2) y el tromboxano A_2 los que producen los efectos clínicos más relevantes (Simmons et al., 2004). La PGE_2 produce numerosas respuestas fisiológicas incluyendo vasodilatación, sensibilización de los nociceptores incrementando la sensibilidad central y periférica y a nivel gastrointestinal está implicada en el aumento de la secreción mucosa gástrica, el descenso en la secreción de ácido, el aumento de secreción de bicarbonato en el duodeno y en la renovación de la mucosa del tracto digestivo. El tromboxano A_2 está principalmente asociado a las plaquetas y su acción incrementa la agregación plaquetaria y la vasoconstricción, promoviendo la coagulación y la formación del tapón plaquetario, así que la inhibición de la COX-1 tiene un efecto anticoagulante. La COX-1 se expresa de forma constitutiva en el córtex cerebral y su inhibición puede contribuir a los efectos analgésicos y antipiréticos de los AINES a nivel central (Braga, 1990).

La COX-2 también produce una gran cantidad de eicosanoides, con la PGE_2 , prostaciclina (PGI_2) y la 15-epi-lipoxina A_4 (también conocida como lipoxina inducida por la aspirina, ATL) como los principalmente relevantes a nivel clínico (Simmons et al., 2004). La PGE_2 producida por la COX-2 resulta en los

mismos efectos fisiológicos que la producida por la COX-1. La PGI₂ es producida en las células endoteliales y su acción produce vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria, resultando una antagonista del tromboxano A₂ (Simmons et al., 2004). Así pues, la inhibición exclusiva de la COX-2 tendría un efecto pro coagulante. La PGI₂ también se ha identificado en tejidos inflamados y en el tracto gastrointestinal, donde produce efectos protectores similares a los que produce la PGE₂. Ambos eicosanoides alteran la fisiología renal produciendo un incremento en la reabsorción de sodio, inhibiendo la secreción de sodio y alterando el mecanismo de transporte del cloro (Simmons et al., 2004). La PGI₂ y la PGE₂ también promueven la liberación de renina e incrementan el flujo total renal y el flujo regional dentro de los riñones (Osborn, Kopp, Thames, & DiBona, 1984; Simmons et al., 2004).

La COX-2 se expresa de forma constitutiva en el cuerno dorsal de la médula nerviosa espinal y contribuye a la propagación del estímulo nociceptivo (dolor) y si esta isoenzima es inhibida también se produce efecto analgésico central (Malmberg & Yaksh, 1992; Nishiyama, 2006). La expresión de COX-2 esta incrementada en los tejidos lesionados, produciéndose PGI₂ y la PGE₂, resultando una sensibilización de los nociceptores periféricos acoplada a un aumento en la transmisión del dolor tal y como sucedía con la COX-1 (Simmons et al., 2004). Estudios recientes han demostrado que tanto COX-1 como COX-2 están aumentadas en la sinovia de perros con osteoartritis de cadera espontánea (Lascelles et al., 2009). La COX-2 también está aumentada en las células endoteliales dentro del hipocampo durante la fiebre, lo que podría explicar el efecto antipirético de algunos AINES.

Las lipoxinas son eicosanoides con efectos antiinflamatorios y se piensa que son producidas con objeto de modular la respuesta inflamatoria (Parkinson, 2006). AL menos tres vías metabólicas han sido identificadas asociadas a la formación de lipoxinas, que incluyen la lipoxigenasa-15 y la lipoxigenasa-5 que producen la lipoxina A₄ y la lipoxina B₄; y la ruta de la COX-2 que produce las 15-epi-lipoxina A₄ y B₄ (ATLs). Esta última es un potente antiinflamatorio y gastroprotector. La ATLs tiene efecto antagonista sobre la broncoconstricción y vasoconstricción inducida por el leucotrieno C₄ y también antagoniza el efecto del leucotrieno D₄ mediante la disminución de la tasa de filtración glomerular (Parkinson, 2006). La ATL es producida en animales tratados con aspirina por la vía de la COX-2 y se piensa que desencadena un efecto gastroprotector adaptativo (Fiorucci et al., 2002). Así pues, la inhibición de la COX-2 en animales que han sido tratados con aspirina podría bloquear esta respuesta protectora e incrementar la posibilidad de que aparezcan efectos adversos (Papich, 2008a).

La ruta de la lipoxigenasa-5 (LOX) en la cascada del ácido araquidónico también produce una gran variedad de leucotrienos (Bertolini, Ottani, & Sandrini,

2001). Los leucotrienos se asocian con vasoconstricción, incremento de la permeabilidad vascular, broncoconstricción y atracción de células inflamatorias tales como neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. La producción de leucotrienos en el tracto digestivo puede verse incrementada con la administración de inhibidores no selectivos de la COX debido a salto en la vía metabólica del ácido araquidónico hacia la vía de producción de LOX (Rainsford, 1993). La inhibición de la LOX y de la consecuente formación de leucotrienos en el tracto digestivo durante la inhibición selectiva de la COX resulta en una notable disminución de los efectos gastrointestinales no deseados comparado con la inhibición no selectiva (Rainsford, 1993). Sin embargo, en un estudio se comprobó que la producción de leucotrienos en el aparato digestivo de animales tratados con un inhibidor preferente de la COX-2 permaneció igual que en el grupo de animales control (Agnello, Reynolds, & Budsberg, 2005).

El tepoxalino es el único de los AINES empleados en veterinaria que inhibe la LOX además de la COX-1 y la COX-2, considerándolo un inhibidor dual (Argentieri et al., 1994; Kirchner, Aparicio, Argentieri, Lau, & Ritchie, 1997).

1.4. Otros mecanismos de acción de los AINES

Cuanto más AINES se estudian, más aparente llega a ser que pueden afectar a procesos fisiológicos que no son solamente la inhibición de las enzimas COX. No obstante, la implicación clínica de estos efectos no parece clara. Algunos AINES como por ejemplo el flunixin meglumine, carprofeno, flurbiprofeno y tepoxalino son inhibidores documentados del factor nuclear kappa-B (NFκ-B), el cual regula las enzimas pro inflamatorias y la expresión de citoquinas, factores quimiotácticos y moléculas de adhesión celular (Bryant, Farnfield, & Janicke, 2003; Kazmi et al., 1995; Tegeder et al., 2001).

Adicionalmente, el flurbiprofeno y otros AINES han demostrado ser capaces de inhibir el factor de activación de proteínas 1 (AP-1), el cual está implicado en variedad de procesos de inflamación, función inmune y formación y progresión de tumores (Tegeder et al., 2001). Además, otros estudios han encontrado que diversos AINES pueden alterar la función o la expresión de varios canales iónicos; como el sodio (Park et al., 2007), canales de entrada del potasio (Brueggemann, Mackie, Mani, Cribbs, & Byron, 2009; Freeman et al., 2007) y los canales tipo-L del calcio (Brueggemann et al., 2009). Sin embargo la importancia de estos no COX efectos de los AINES aún no se comprende bien.

1.5. Utilidad y limitaciones de la inhibición selectiva de la COX

El ratio de inhibición COX-1/COX-2, también conocido como el ratio IC50 (ratio de inhibición del 50% de COX-1 y COX-2), es citado frecuentemente como una medida de seguridad de un AINE. Esta aseveración debe interpretarse con mucho cuidado debido a las numerosas limitaciones de esta interpretación. La selectividad inhibición de COX o el efecto ahorro de COX son concepto únicamente aplicables a la potencial disminución de la frecuencia de efectos adversos a nivel gastrointestinal en mucosas gastrointestinales sanas, no teniendo aplicación en lo referente a efectividad o a los efectos adversos renales o hepáticos así como en el caso de mucosas digestivas alteradas o no sanas (Mattia & Coluzzi, 2005). Los efectos renales de los AINES pueden estar más relacionados con la inhibición de la COX-2 y todos los AINES comerciales inhiben esta enzima. Los efectos hepáticos se relacionan con la producción de metabolitos reactivos y pueden ser independientes de la inhibición de la COX y se ha demostrado toxicidad idiosincrática en todos los AINES en todas las especies en las que se han probado a nivel experimental o clínico.

En la literatura acerca de la selectividad sobre la COX existen numerosas inconsistencias, así por ejemplo el ratio para la fenilbutazona oscila entre 9,7 (COX -2 preferente) (Streppa, Jones, & Budsberg, 2002) a 0,6, preferente COX-1 (Brideau, Van Staden, & Chan, 2001) debido a las variaciones en el reactivo empleado, las diferencias entre especies y la variabilidad de los diferentes laboratorios. La variabilidad entre el uso de un mismo reactivo también llega a ser muy grande. Como ejemplo, la IC50 COX-1/COX-2 para el meloxicam usando reactivos de sangre canina varía de 2,72 (Streppa et al., 2002) a 10 (Brideau et al., 2001) y en el caso del carprofeno de 6,5 (Brideau et al., 2001) a 16,8 (Streppa et al., 2002). Estos ratios son determinados frecuentemente *in vitro*, usando enzimas purificadas o sangre entera, los cuales pueden o no predecir los efectos que se producen *in vivo* cuando un AINES es administrado a un animal (ver tabla 2). Adicionalmente, los modelos *in vitro* no tiene en cuenta las fluctuaciones de los niveles plasmáticos que acontecen de forma natural cuando el fármaco se administra a los animales. La evaluación clínica relevante, que es la más difícil de investigar, requiere del uso de modelos farmacocinéticos-farmacodinámicos *in vivo* (Lees et al., 2004). Como ejemplo, en un estudio comparativos de los efectos de etodolaco, deracoxib y carprofeno administrados a perros durante 10 días a las dosis indicadas en el prospecto, no causaron supresión del tromboxano (uno de los productos de la COX-1) en los días 3 o 10 del experimento ninguno de los 3 compuestos pese a su gran variabilidad de ratio de inhibición de las COX (Sessions, Reynolds, & Budsberg, 2005). Los tres compuestos produjeron un descenso de las concentraciones gástricas de la PGE₂ al tercer día de administración y los autores creen que fue debido a la

inhibición de la actividad de la COX-2 constitutiva de la mucosa gástrica, pero las concentraciones de PGE₂ volvieron a la normalidad el día 10.

FARMACO	(Streppa et al., 2002). a	(Ricketts et al., 1998). a	(Kay-Mugford et al., 2000). a	(Cryer & Feldman, 1998). b	(Brideau et al., 2001). b	(Wilson et al., 2004). b	(Gierse et al., 2002). c
Ketoprofeno	0.17	0.23	0.36	0.125	0.6	0.5	-
Aspirina	0.39	<0.3	-	0.32	-	0.37	-
Etodolaco	0.53	0.52	-	7.92	-	6.3	3.4
Ibuprofeno	0.74	-	-	0.6	-	-	-
Piroxicam	2	-	-	1.27	-	1.75	-
Meloxicam	2.72	2.9	12.3	-	10	-	-
A. Melfenámico	5	15.4	-	12.1	-	5	-
Fenilbutazona	9.7	>2.6	-	-	0.6	-	-
Carprofeno	16.8	129	1.75	-	6.5	5.3	65
Deracoxib	-	-	-	-	-	-	1275

Tabla 2: Ratios de inhibición de COX-1/COX-2 basados en la IC₅₀ en perros. La letra a significa que se emplearon líneas celulares caninas en el experimento; b fueron líneas celulares humanas y c, enzimas purificadas.

Como se ha mencionado anteriormente, mientras que el ratio IC₅₀ es referido como una medida de la seguridad de un AINE, la aplicación clínica de este ratio es muy cuestionable. En estudios *in vivo*, un 80 % de inhibición la actividad de la COX-2 es considerada necesaria para inducir un efecto analgésico mientras que una inhibición del 20% o menos es el objetivo para minimizar los efectos adversos gastrointestinales (Lees et al., 2004). Por ejemplo, el COX-1/COX-2 IC₅₀ ratio del carprofeno racémico en perros es 16,8 pero la IC₈₀ es 101,2 (Streppa et al., 2002) basándose en un modelo *in vitro*. Se deduce que la aparente dosis con selectividad contra una COX determinada *in vitro* por el ratio IC₅₀ puede no corresponderse con la dosis eficaz clínicamente o con la que minimiza los efectos secundarios.

El ratio de inhibición de COX si puede ser útil para el screening inicial de compuestos que van a desarrollarse en un futuro, pero las magnitudes de los ratios de inhibición *in vitro* (COX-2 selectivos vs ahorro en COX-1) no son predictivos de la magnitud de las diferencias en los efectos adversos digestivos (Mattia & Coluzzi, 2005; Wooten et al., 2008). Los datos más veraces para la evaluación de la eficacia y seguridad de cualquier droga son los obtenidos por con datos de farmacovigilancia y con ensayos clínicos controlados en los que se administra un fármaco a pacientes clínicos y en los que los efectos clínicos y adversos son monitorizados y descritos.

La comparación de los ratios I50 e IC80 es dependiente del paralelismo que ocurre entre las curvas de inhibición de COX-1 y Cox-2 respectivamente, el cual no siempre ocurre. La ausencia de este paralelismo puede llevar a conclusiones inapropiadas porque los ratios de inhibición pueden ir cambiando a dosis o concentraciones plasmáticas altas (Lees et al., 2004). La ausencia de este paralelismo en las curvas de inhibición de las Cox se ha demostrado en el robenacoxib (Giraudel, Toutain, King, & Lees, 2009).

Existen también diferencias entre especies en las concentraciones anti COX, al menos se han documentado en algunos AINES (Lees et al., 2004). Por ejemplo, el IC50 del carprofeno se ha descrito como 0,02 (COX-1 preferencial) en humanos y de 16,2 (COX-2 preferencial) en perros (Streppa et al., 2002; Warner et al., 1999). Así pues los ratios de inhibición entre diferentes especies deben ser tomados con mucha cautela, ya que pueden ser muy dispares.

La farmacocinética del medicamento en cuestión es muy importante a la hora de considerar la eficacia y seguridad de los AINES (Lees et al., 2004). Se ha visto que la administración de tepoxalino a animales en ayunas desciende hasta un 50% los niveles plasmáticos en sangre y entre un 50-62% el área bajo la curva de los metabolitos activos. Si se vuelve a administrar a animales pero en este caso con alimento, los niveles vuelven al 100% (Homer et al., 2005). Así pues se conoce que la farmacocinética del tepoxalino es muy dependiente de su absorción con alimento y necesita de éste para alcanzar los niveles plasmáticos de eficacia antiinflamatoria y analgésica.

La selectividad sobre la inhibición de la COX no está asociada con la eficacia. Hasta la fecha no existen estudios que apunten que un AINES sea específicamente y consistentemente más eficaz que otro. Hay que resaltar que además, un paciente específico puede responder mejor al tratamiento de un AINES comparado con otro medicamento de la familia. Además, un paciente específico puede sufrir efectos adversos al ser tratado con un AINE y no con otro, existiendo el caso de animales que no toleran ninguno de los AINES. Otro punto a destacar es que la selectividad por la inhibición de un tipo de COX depende de la dosis y a dosis altas todos los AINES son no selectivos (Lees et al., 2004). A pesar de todo lo comentado, existen algunos estudios que han demostrado que los AINEs que mantienen alguna actividad de la COX-1 (los COX-2 selectivos o inhibidores preferentes de la COX-2) tiene menos efectos adversos digestivos y mejor perfil de eficacia que los AINES que inhiben las dos isoformas de COX, al menos cuando son evaluados *in vivo* (Luna et al., 2007; Nishihara et al., 2001; Reimer et al., 1999).

2. EL MELOXICAM EN LA CLINICA VETERINARIA

2.1. Introducción al meloxicam en la clínica veterinaria.

El meloxicam es químicamente el 4-hidroxi-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido (**Figura 1**). Pertenece a la clase de los AINES enolcarboxamínicos (derivados del ácido enólico) y su buena tolerabilidad intestinal se cree que es debida a su acción preferencial sobre la COX-2 inducible, apenas actuando sobre la COX-1 (Distel, Mueller, Bluhmki, & Fries, 1996). Los estudios de animales tratados con meloxicam como adjunto al tratamiento de osteoartritis han mostrado una marcada disminución de los signos clínicos de destrucción de cartílago y hueso y de los signos de inflamación sistémica inducida inmunológicamente (Engelhardt, Homma, & Schnitzler, 1995). El meloxicam tiene una alta actividad intrínseca combinada con un bajo potencial ulcero génico (índice terapéutico) (Engelhardt, Bögel, Schnitzler, & Utzmann, 1996). El índice terapéutico del meloxicam es superior al de otros AINES semejantes, incluyendo el diclofenaco, piroxicam y la Indometacina (Engelhardt et al., 1996).

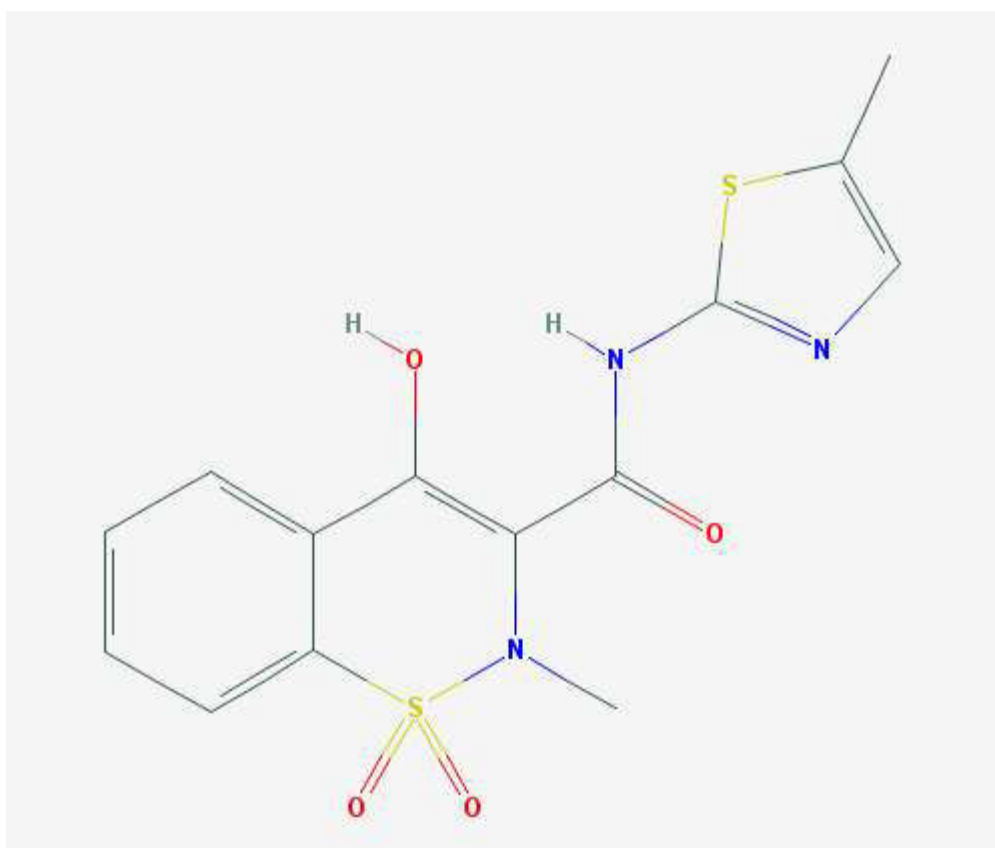


Figura 1. Fórmula química del meloxicam.

A pesar de la relación estructural con otros AINES (Oikkola, Brunetto, & Mattila, 1994; Woolf & Radulovic, 1989), la introducción de un grupo metilo en el anillo tiazólico del meloxicam, facilita la formación de metabolitos (Schmid, Busch, Trummlitz, et al., 1995) que pueden eliminarse de una forma más rápida, haciendo que la semi vida de eliminación sea más corta que la del piroxicam y tenoxicam.

2.2. Farmacocinética del meloxicam en humanos.

La farmacocinética del meloxicam ha sido ampliamente estudiada en humanos y las concentraciones en el tiempo de más de 400 voluntarios (hombre y mujeres) han sido obtenidas en varios ensayos clínicos, incluyendo subgrupos de personas con insuficiencia hepática, insuficiencia renal y ancianos (Türck et al., 1996). El meloxicam fue administrado por vía intravenosa, intramuscular, además de por vía oral en forma de capsulas o solución oral y por vía rectal en forma de supositorio. Las concentraciones plasmáticas del medicamento fueron halladas usando un equipo de HPLC (High performance liquid chromatography) estándar y los parámetros farmacocinéticos se calcularon usando un modelo no compartamental estándar.

a) Absorción

La absorción del meloxicam por vía oral en humanos tiene una biodisponibilidad (F) absoluta cercana al 89%. Las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) se alcanzan a las 5-6 horas (tiempo de máxima concentración, t_{max}) cuando se administran después del desayuno (Busch, Heinzl, & Narjes, 1991). El punto de máximo efecto del meloxicam ocurre mucho antes que la t_{max} . La absorción por vía IM es mucho más rápida y la C_{max} aparece antes, entre 1-1,5 horas (Narjes, Türck, Busch, Heinzl, & Nehmiz, 1996). En las gráficas de concentraciones contra tiempo, se observan múltiples picos que indican que aún se produce absorción cuando se ha obtenido ya la C_{max} . Hallazgos similares con otros AINES de esta clase sugieren que existe una recirculación gastrointestinal del meloxicam (Benveniste, Striberni, & Dayer, 1990; Guentert, Defoin, & Mosberg, 1988). Así esta recirculación digestiva puede explicar por qué la droga no se elimina más rápidamente. En los casos de intoxicación por sobredosis, la administración de colestiramina o carbón activado podría promover una eliminación más rápida del medicamento (Guentert et al., 1988).

La absorción del meloxicam es independiente de la dosis en humanos en un rango de 7,5 a 30 mg, resultando en un incremento lineal de las concentraciones directamente relacionado con la dosis (Türck, Busch, Heinzl,

& Narjes, 1997). Esta particularidad facilita que la administración sea más fácil en aquellos pacientes que necesitan dosis más altas o bajas de lo normal. La **tabla 3** resume los parámetros farmacocinéticos del meloxicam en humanos después de dosis simples o múltiples por diferentes vías y con diferentes formas farmacológicas (Türck et al., 1997).

Dosis diaria (mg)	Formulación	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	AUC (mg h/l)	Cl (ml/min)	T _½ (h)	Estado
Dosis simple							
15	Capsulas	0.933	6.0	28.8	9.36		Alimento
15	Capsulas	0.928	8.8	34.1	7.84	20.6	Ayunas
30	Intravenosa	-	-	76.9	7.15	20.0	Ayunas
30	Capsulas	1.72	8.7	67.5	8.15	22.0	Ayunas
30	Capsulas	1.51	10.7	66.5	8.54	24.3	Ayunas
15	Supositorios	0.952	5.0	24.0	11.7	-	Ayunas
Dosis múltiples							
7.5	Capsulas	0.88	5.1	13.9	9.81	20.4	Alimento
7.5	Capsulas	1.03	5.6	17.6	7.73	22.5	Alimento
7.5	Comprimidos	1.05	4.9	15.4	8.81	20.1	Alimento
15	Capsulas	1.92	5.6	30	8.95	22.2	Alimento
15	Capsulas	1.88	6.5	33.3	8.27	-	Alimento
15	Capsulas	2.32	5.1	36.2	7.57	-	Alimento
15	Comprimidos	2.45	5.0	38.	7.19	-	Alimento
7.5	Supositorios	0.96	4.4	15.5	8.8	21.6	Alimento
15	Supositorios	1.72	5.4	29.3	9.86	-	Alimento

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos del meloxicam en humanos. Abreviaturas: C_{max}: concentración plasmática máxima; t_{max}: tiempo hasta la máxima concentración plasmática; AUC: área bajo la curva; Cl: clearance o tasa de eliminación; t_{1/2}: semivida de eliminación.

b) Distribución

Como la mayoría de los AINES (J. H. Lin, Cocchetto, & Duggan, 1987), el meloxicam se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, estando unido hasta un 99%, resultando en un volumen de distribución (V_d) pequeño (Türck et al., 1996), pero similar a otros AINES (Papich, 2008b). El V_d es casi equivalente al del líquido extracelular pero el meloxicam realmente penetra en otros tejidos y, por ejemplo, en la fase estable, el 40-45% de la droga es encontrada en el líquido sinovial y algo menos concentrado en los alrededores de las capsulas articulares. EL tejido inflamado se caracteriza por una posible extravasación con pH bajo,

ambiente ideal para “atrapar” a los AINES desde la circulación (Busch & Engelhardt, 1990).

c) Metabolismo

El meloxicam es casi exclusivamente eliminado por degradación metabólica. Luego se excreta de forma igual por heces y por riñón con sólo un <0,25 % y un 1,6 % del compuesto original en orina y heces respectivamente (Engelhardt & Trummlitz, 1990). Metabólicamente, el meloxicam sigue rutas extensivas de reacciones de fase-1, no habiéndose detectados compuestos conjugados. Los principales metabolitos son formados por la oxidación del grupo metilo del anillo tiazólico, posteriormente se forman otros compuestos a partir de la escisión del grupo tiazólico. El metabolismo del meloxicam es mediado a través del citocromo P450, probablemente sobre la isoenzima 2C9. Los cuatro principales metabolitos (**Figura 2**) del meloxicam (AF-UH 1 Se, UH-AC 110 SE, BIBO 8032 y DS-AC 2SE) no tienen actividad biológica (Engelhardt & Trummlitz, 1990).

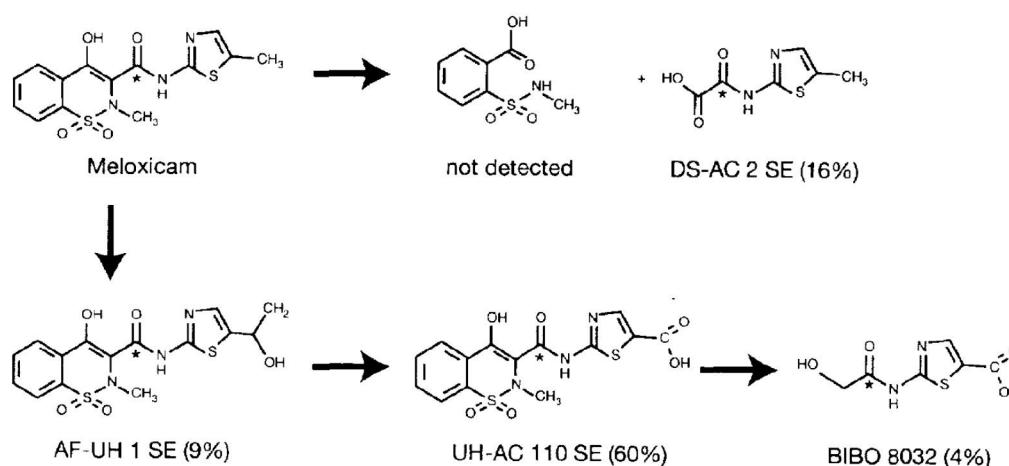


Figura 2: Ruta metabólica del meloxicam. El asterisco (*) muestra el lugar donde se ha quedado reflejado el isótopo ^{14}C usado como rastreador de la ruta bioquímica.

d) Eliminación

El meloxicam administrado por vía oral a humanos tiene un clearance (Cl) total de 0,42-0,48 l/h y una semi vida de eliminación ($t_{1/2}$) de aproximadamente 20 horas. La fase de estabilidad o estable (steady phase) se alcanza en 3-5 días y al igual que otros AINES, tiene una tasa de variación considerable en los parámetros farmacocinéticos entre diferentes sujetos, del orden del 30% (Türck

et al., 1996). La mayoría de los AINES de esta generación y clase alcanzan la fase de estabilidad en 1 o 2 semanas.

En comparación con otros AINES de la misma clase (piroxicam 53 h; tenoxicam 65-70 h), tiene una relativamente corta semi vida de eliminación (20 h aproximadamente) y este valor permite la dosificación una vez al día sin tener que recurrir a formas farmacéuticas de liberación prolongada (Hobbs, 1986; Nilsen, 1994).

e) Interacciones

La administración de alimento es conocida como una circunstancia que puede alterar la absorción y la eliminación de los AINES. Varios estudios han demostrado la ausencia de relevancia clínica cuando el meloxicam se administra con alimento muy graso (Moore, Derry, Wiffen, & Straube, 2015), digoxina, metotrexato, antiácidos (cimetidina), aspirina, furosemida y warfarinas (Busch, Heinzl, Narjes, & Nehmiz, 1996; Degner, Heinzl, Narjes, & Türck, 1995; F. O. Müller et al., 1997).

f) Efectos de enfermedad o edad en la farmacocinética del meloxicam

Las funciones orgánicas de eliminación pueden afectarse con la edad y esto puede resultar en acumulación de sustancias medicamentosas en el organismo. Los pacientes que tienen osteoartritis son generalmente ancianos y en consecuencia, se ha examinado la farmacocinética del meloxicam en este grupo de edad. Interesantemente, no hubo diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre personas jóvenes (<55 años) y ancianos (>65 años) en hombre pero sin embargo sí se detectaron incrementos de meloxicam en mujeres ancianas (Türck et al., 1996). Sin embargo, la incidencia de efectos deletéreos no fue significativa entre mujeres jóvenes o mayores.

La farmacocinética de un AINE puede verse afectada por insuficiencia renal o hepática. Para el meloxicam no se han encontrado diferencias notables en los parámetros farmacocinéticos en casos de insuficiencia hepática o moderada insuficiencia renal (Boulton-Jones et al., 1997). Como precaución se recomienda la dosis baja de meloxicam (7,5 mg totales) en personas con insuficiencia renal.

2.3. Farmacocinética del meloxicam en animales.

Previamente a la autorización del uso clínico en humanos, la farmacocinética del meloxicam ha sido estudiada previamente en algunas especies animales que se parecen en su perfil farmacológico al de los humanos, pudiendo así sacar algunas conclusiones útiles para el tratamiento con meloxicam en personas y para sus aplicaciones en veterinaria. La farmacocinética del meloxicam ha sido investigada en ratones, ratas, cerdos de experimentación, babuinos (Busch et al., 1998), perros (Busch et al., 1998; Poulsen Nautrup & Hörstermann, 1999), gatos (Lehr, Narbe, Jöns, Kloft, & Staab, 2010), conejos (Carpenter, Pollock, Koch, & Hunter, 2009; Delk, Carpenter, KuKanich, Nietfeld, & Kohles, 2014a; Fredholm, Carpenter, KuKanich, & Kohles, 2013; Turner, Chen, & Taylor, 2006), caballos (P.-L. Toutain & Cester, 2004), asnos (M. D. Sinclair et al., 2006), cerdos (Fosse et al., 2008; Pairis-Garcia et al., 2015), ovejas y cabras (Ingvast-Larsson et al., 2011; Shukla et al., 2007), hurones (Chinnadurai, Messenger, Papich, & Harms, 2014), llamas (Kreuder et al., 2012), terneros (Coetzee, KuKanich, Mosher, & Allen, 2009), macacos (Bauer, Frost, & Kirschner, 2014), perritos de las praderas (D Cary Nicole L Lukovsky-Akhsanov Nadia F Gallardo-Romero Cassandra M Tansey Sharon D Ostergaard Willie D Taylor Jr Clint N Morgan Nathaniel Powell George W Lathrop And Christina L Hutson, 2017), delfines (Simeone et al., 2014) iguanas (Divers et al., 2010), tortugas acuáticas el género *Trachemys* (Di Salvo, Giorgi, Catanzaro, Deli, & della Rocca, 2016; Uney, Altan, Aboubakr, Cetin, & Dik, 2016), tortugas marinas (Lai et al., 2015) y koalas (Kimble et al., 2013).

2.3.1 Farmacocinética del meloxicam en el ratón

La farmacocinética del meloxicam en el ratón se ha estudiado a fondo empleando un marcador radiactivo, el ^{14}C . No hubo diferencias significativas entre hembras y machos. Las concentraciones en plasma incrementaron muy rápidamente tras una administración de 10 mg/kg orales, con t_{max} de 0,7 y 0,6 en machos y hembras respectivamente. Tras la administración intravenosa de 10 mg/kg de meloxicam, se obtuvieron concentraciones de 36,6 mg-eq/litro en 5 minutos (medida de radioactividad), equivalentes a las concentraciones por vía oral al cabo de una hora. Así, son comparables las curvas cinéticas de ambas vías de administración, mostrando ambas una eliminación bifásica entre las 1 y 8 horas tras la dosificación. La biodisponibilidad fue del 94% una mayor (calculada según $\text{AUC}_{\text{oral}} / \text{AUC}_{\text{IV}}$) (Busch et al., 1998). Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la [tabla 4](#).

La eliminación ($t_{1/2}$) en machos fue relativamente corta (4,8 y 6,4 h después de la dosis oral e IV respectivamente), comparada con la observada en ratas, perros y cerdos de experimentación. Así, la radioactividad resultante de una sola dosis desapareció en 24 horas. El compuesto radioactivo se eliminó por vía renal y biliar, con un 60-65% en orina y 30-40% en heces.

Aproximadamente el 85% de la radioactividad circulante en plasma durante las horas 1 y 5 fue en forma del compuesto parental. En el mismo intervalo, solo el 6% estuvo en forma del metabolito 5-hidroxi-meloxicam y el 0,5 % como 5-carboxi-meloxicam. En la orina, sólo hubo trazas del 5-carboxi-meloxicam. El 5-OH-meloxicam fue el principal metabolito, resultando en el 51% de la radiación en la fracción de 0 a 8 horas y el 5-carboxi-metabolito sólo el 4,5 %. In vitro, la unión a proteínas fue del 96,8% (Busch et al., 1998).

INTRAVENOSA		ORAL		
Parámetro	Unidad	Machos	Macho	Hembra
C_{max}	mg-eq/l	-	18.1	20.7
T_{max}	h	-	0.7	0.6
$AUC_{0-\infty}$	mg-eq.h/l	64.7	60.7	80.5
MRT_{tot}	h	3.02	3.89	4.48
$T_{1/2}$	h	6.41	4.76	4.45
V_z	l/kg	1.43	1.13	0.718
V_{ss}	l/kg	0.467		
Cl	l/h/Kg	0.155	0.164	0.112
F	%	-	94	94

Tabla 4: Resumen de los parámetros farmacocinéticos en el ratón (n=59 por cada punto de muestra sanguínea) usando ^{14}C como marcador radiactivo.

2.3.2 Farmacocinética del meloxicam en la rata

Absorción y eliminación: Basándose en los datos de la eliminación urinaria del ^{14}C , la absorción oral del meloxicam en esta especie es del 95%. Debido a que la presencia del grupo enólico en el meloxicam, este fármaco adquiere propiedades ácidas y por tanto su absorción a lo largo del digestivo puede variar según los cambios de pH. Sin embargo, la administración de ^{14}C -meloxicam (1 mg/kg) directamente en estómago, duodeno, íleon y colon de ratas machos resultó en una excreción biliar del 4, 6, 7 y 12% de la radioactividad respectivamente. Esto sugiere que el meloxicam se absorbe a través de un tramo largo del aparato digestivo (Busch et al., 1998).

Después de la administración IV de ^{14}C -meloxicam, la radiactividad fue eliminada de sangre en machos y hembras de una manera bifásica. Aunque al principio las concentraciones sanguíneas fueron virtualmente idénticas en ambos sexos, se marcó claramente una diferencia por sexo en la fase de eliminación, teniendo las hembras una eliminación más lenta. La $t_{1/2}$ media en machos fue de 13 horas con respecto a las 36 horas de las hembras (ver [tabla 5](#)).

Parámetro	Unidad	MACHOS		HEMBRAS	
		Media	CV (%)	Media	CV (%)
Intravenoso					
$\text{AUC}_{0-\infty}$	mg-eq.h/l	70.9	27.2	21.7	22.2
MRT_{tot}	h	18.0	24.0	52.6	22.6
$T_{1/2}$	h	13.4	21.5	36.8	22.2
V_z	l/kg	0.277	9.13	0.247	8.03
V_{ss}	l/kg	0.257	6.38	0.244	8.04
Cl	l/h/Kg	0.015	30.7	0.005	31.0
Oral					
C_{max}	mg-eq/l	2.35	33.0	3.23	37.1
T_{max}	h	4.4	74.7	3.23	37.1
$\text{AUC}_{0-\infty}$	mg-eq.h/l	83.3	57.1	201	47.7
MRT_{tot}	h	31.8	25.4	53.4	20.5
$T_{1/2}$	h	49.9	54.7	52.4	24.5
V_z/F	l/kg	2.36	164	0.886	153
CL/F	l/h/Kg	0.023	119	0.010	126

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos (medias y coeficientes de variación) para la radioactividad total tras la administración de ^{14}C -meloxicam por vía oral e intravenosa a 1mg/kg a ratas macho (n=5) y hembra albinas (n=5) (Busch et al., 1998).

Estas diferencias de género en la concentración de la radioactividad a lo largo del tiempo también se observaron en ratas tras la administración oral del meloxicam radioactivo. El MRT (Tiempo medio de residencia, mean residency time en inglés) fue de 32 h en machos frente a 53 h en hembras. La administración de dosis múltiples orales (entre 0,3 mg/kg y 1 mg/kg durante 11 días) también indicaron diferencias por sexo, con obtención de la fase constante en 5 días en la cual las hembras tenían 4 veces mayor concentración que los machos (Busch et al., 1998). La [tabla 6](#) recoge los datos de interés de la administración a dosis múltiple.

Param.	Unidad	1.0 mg/kg/día				0.3 mg/kg/día			
		Macho		Hembra		Macho		Hembra	
		Media	CV	Media	CV	Media	CV	Media	CV
C _{max}	mg-eq/l	6.4	12.0	7.50	18.8	1.48	49.9	2.44	14.0
T _{max}	h	4.19	35.7	13.1	23.3	5.20	47.0	8.31	28.2
AUC _{0-∞}	mg-eq.h/l	172	33.3	437	20.8	38.8	61.1	153	33.6
MRT _{tot}	h	24.0	35.0	48.6	9.77	20.7	24.9	55.8	28.6
T1/2	h	15.5	39.9	29.6	14.9	12.6	30.0	36.7	30.8
V _z /F	l/kg	0,129	16.6	0.101	22.5	0.286	111	0.106	11.1
CL/F	l/h/Kg	0.007	36.2	0.002	26.5	0.018	122	0.002	34.2

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos (medias y coeficientes de variación) para el compuesto parental después de la administración múltiple 0,3 mg/kg y 1 mg/kg por vía oral durante 11 días a ratas machos y hembras (n=8) (Busch et al., 1998).

Más del 90% de la radioactividad en sangre se localizó en plasma con menos del 10% asociado a eritrocitos (intervalo entra 2 y 24 horas tras la dosis oral). La unión a proteínas, tanto en machos como hembras de una dosis de 0,5 mg/kg Po fue del 99,5-99,7%, y el 5-carboxi-metabolito no desplazó esta unión a las proteínas.

Distribución: Las concentraciones más altas de radioactividad tras la administración oral (5 mg/kg) o IV (1 mg/kg) fueron encontradas en el hígado y fueron muy similares a las encontradas en plasma. Las auto radiografías de ratas pigmentadas mostraron también niveles bajos de actividad en riñones, piel, pulmones y tracto intestinal, con concentraciones muy bajas en musculo esquelético y SNC. No hubo afinidad del meloxicam por las zonas pigmentadas de piel o del iris (Busch et al., 1998).

La distribución tras la administración de dosis múltiples (1mg/kg PO durante 5 días) también se investigó en ratas de ambos sexos pigmentadas. La fase constante se alcanzó a los 3 días en ambos géneros. Las concentraciones sanguíneas y en tejidos de estas ratas fueron considerablemente menores que en ratas albinas, debido a una más rápida eliminación y metabolismo. En cambio, los perfiles metabólicos fueron exactamente iguales. De nuevo, las concentraciones de radioactividad más altas se encontraron en sangre, hígado, riñones y en menor cantidad en cerebro (solo un 2% de las concentraciones del plasma). De nuevo no hubo afinidad por la piel pigmentada (Busch et al., 1998).

La administración de ^{14}C -meloxicam en ratas preñadas demostró el cruce de la placenta del fármaco, con concentraciones en el hígado de las madres 4-5 veces superiores a las de los fetos.

En ratas machos con artritis de una de las almohadillas de los pies, la administración de meloxicam oral a dosis múltiples (0,5 mg/kg PO SID durante 19 días) y luego ^{14}C -meloxicam (5mg/kg PO SID durante 2 días), resultó en una notable concentración del meloxicam en las almohadillas afectadas frente a una casi imperceptible acumulación en las almohadillas plantares no afectadas por la inflamación. Así, pese a la gran perfusión de estas zonas anatómicas, el meloxicam se distribuye intensamente y preferiblemente en las zonas inflamadas (Busch & Engelhardt, 1990).

Eliminación: Tras la administración intraduodenal (ID) o intravenosa (IV) a machos de rata anestesiados de ^{14}C -meloxicam a 1mg/kg, la eliminación en bilis fue de un 105 de la dosis a las 6 horas, con algo menos de eliminación en la vía ID que en la IV. De forma similar se observó una eliminación biliar de 12 % en ratas que recibían contenido duodenal de otra rata donante en vía ID (demostrando la circulación entero hepática). Por esta vía, también se observaron notables diferencias en los ratios de excreción biliar en machos y hembras.

La ruta de excreción principal del meloxicam en la rata fue la renal, con un 70 % del ^{14}C -meloxicam administrado a 1mg/kg. El resto de la dosis se excretó por vía heces. En machos sólo el 8% permanecía en el organismo a las 72 h y a las 96 h estaba completamente eliminado. En concordancia con los valores plasmáticos superiores en las hembras, a las 72 h aún existía el 30% del meloxicam en el organismo de las hembras (Busch et al., 1998).

La eliminación en leche se ha estudiado en ratas que alimentaban cachorros de entre 9 y 11 días. La dosis oral de 5 mg/kg de ^{14}C -meloxicam resultó en más altas concentraciones en leche que en plasma entre 5 y 24 horas tras la administración. Un hora tras la dosis, los niveles en plasma eran ligeramente mayores a los de leche. El 70% de la radioactividad en leche se debió al componente parental (Busch & Engelhardt, 1990).

Perfil metabólico en ratas y farmacología de los principales metabolitos: La investigación del perfil metabólico en ratas usando isotopos radioactivos demuestra que el 85% de la radiación corresponde al compuesto parental después de una dosis oral o IV de 1 mg/kg. En contraste en orina solo se detectaron trazas del meloxicam puro, correspondiendo la radioactividad a los 3 principales metabolitos; el 5-carboxi-meloxicam (metabolito ácido), 5-

hidroximetil-meloxicam (metabólico alcohol), ambos formados por la oxidación del grupo metilo en el anillo tiazólico y el tercer metabolito está formado por la escisión de la cadena lateral (Schmid, Busch, Trummlitz, et al., 1995).

La farmacología de los metabolitos del meloxicam se ha estudiado de la misma manera, marcando los dos compuestos principales (5-OH y 5-carboxi) con ^{14}C y administrándolos PO o IV a ratas macho. Aunque ninguno de los metabolitos tiene acción biológica evidente a las dosis señaladas (Engelhardt et al., 1996), sus perfiles farmacológicos fueron bastante diferentes de los del meloxicam puro. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzaron entre 0,4 y 0,7 h después de la dosificación oral y fueron absorbidos en un 57% para el 5-OH –meloxicam y 14% para el metabolito carboxilado. Ambos metabolitos fueron rápidamente eliminados hasta el punto que sólo se detectó un 0,2-0,55 de radioactividad a las 8 horas en el caso de dosis IV y 4-16% en el caso de las dosis orales (Busch et al., 1998).

2.3.3 Farmacocinética del meloxicam en el perro

Los parámetros cinéticos obtenidos tras la administración oral e IV de meloxicam en el perro se resumen en la [tabla 7 y 8](#). También se ha estudiado la dosis subcutánea (SC) por las posibles aplicaciones veterinarias clínicas. Los valores de $t_{1/2}$, $\text{AUC}_{0-\infty}$, AUC al final de la última muestra medible, CL/F y V_z/F fueron similares entre las tres rutas de administración. En cambio, la cinética de absorción entre la vía oral y SC fue bastante distinta, aunque era esperable debido a la diferente formulación farmacéutica empleada y por la diferente absorción de las capas subcutáneas de la piel comparada a la absorción digestiva. Los valores de t_{max} fueron más altos después de la vía oral comparados con la vía subcutánea (7.5 vs 2.5 h) mientras que la C_{max} fue más alta tras la vía SC (0.734 vs. 0.464 mg/l) (Busch et al., 1998; Poulsen Nautrup & Hörstermann, 1999).

Intravenoso			
Parámetro	Unidades	Media	CV (%)
AUC_{0-∞}	mg-eq.h/l	21.5	13.5
AUC_{Tf-∞}^α	%	10.1	30.5
MRT_{tot}	h	34.8	23.6
T1/2	h	24.0	26.2
V_z	l/kg	0.32	20.9
CL	l/h/Kg	0.010	13.1

Tabla 7: Parámetros farmacocinéticos para el meloxicam en perros Beagle tras la administración de 0,2 mg/kg IV a hembras y machos (n=6).

Parámetro	Unidades	Oral		Subcutáneo	
		Media	CV (%)	Media	CV (%)
C_{max}	mg-eq/l	0.464	12.7	0.734	15.9
T_{max}	h	7.5	110	2.5	74.8
AUC_{0-∞}	mg-eq.h/l	22.9	16.0	24.1	16.3
AUC_{Tf-∞}^α	%	10.7	36.4	10.1	29.3
MRT_{tot}	h	40.0	21.9	35.0	13.1
T1/2	h	23.7	30.0	23.7	18.0
V_z/F	l/kg	0.30	18.3	0.28	10.0
CL/F	l/h/Kg	0.009	14.7	0.008	17.1

Tabla 8: Parámetros farmacocinéticos para el meloxicam en perros Beagle tras la administración de 0,2 mg/kg oral y subcutáneo a hembras y machos (n=6).

A pesar del amplio rango de valores de $t_{1/2}$, el cómputo general a las 24 h estuvo dentro del rango referido para las ratas macho y hembra. En contraste con las ratas, las perras mostraron una tendencia hacia valores más bajos de AUC y de $t_{1/2}$ (Busch et al., 1998).

Un análisis compartamental simulado con un software se ha usado para predecir la curva de concentración plasmática después de dosificaciones orales diarias múltiples (Tanswell, Heinzl, Weisenberger, & Roth, 1995). Los perfiles de acumulación revelan un factor de 2.1-3.3 y la fase constante se alcanzaría en 3-5 días usando dosis diarias. Debido a que la C_{max} se obtiene antes con la administración SC, esta ruta tiene ventajas sobre la oral para la primera dosis en perros (Poulsen Nautrup & Hörstermann, 1999).

Revisión bibliográfica

La absorción completa se ha demostrado en las dos rutas, con una biodisponibilidad absoluta del 106% y del 112% para la vía oral y subcutánea respectivamente. De esta manera ambas rutas se relacionan con efectos terapéuticos similares.

La unión a proteínas *in vitro* mostró un 97% del ¹⁴C-meloxicam unido a proteínas, siendo por tanto el nivel de medicamento no unido a proteínas 10 veces más alto que en ratas habiendo usado la misma dosis de 0,2 mg/kg en ambas especies (Busch et al., 1998).

2.3.4 farmacocinética del meloxicam en cerdos de experimentación (mini-pigs)

De nuevo, los parámetros farmacocinéticos resultantes del estudio no compartimental de los niveles de radioactividad en las concentraciones plasmáticas del meloxicam en cerdos mini-pigs administrado por vía oral e IV son resumidos en la [tabla 9](#).

Parámetro	Unidades	Intravenoso		Oral	
		Media	CV (%)	Media	CV (%)
C _{max}	mg-eq/l	-	-	15.35	21.8
T _{max}	h	-	-	3	57.7
AUC _{0-∞}	mg-eq.h/l	243	24.9	214	14.5
MRT _{tot}	h	67.4	34.1	67.5	27.5
T _{1/2}	h	121	12.0	145	23.0
V _z	l/kg	7.38	17.8	-	-
V _z /F	l/kg	-	-	9.85	23.9
V _{ss}	l/kg	2.97	47.3	-	-
Cl	l/h/Kg	0.043	22	-	-
Cl/F	l/h/Kg	-	-	0.047	15.5

Tabla 9: Parámetros farmacocinéticos (media y coeficiente de variación) para la radioactividad total después de la administración de ¹⁴C-meloxicam por vía oral e IV (10mg/kg) a mini-pigs macho (n=3).

En estos cerdos la t_{max} después de la administración oral fue de 3 horas y la t_{1/2} de 145 horas, valor que responde a la presencia radioactiva de metabolitos, siendo solo de 0 horas si se atiende solo al compuesto parental (Fosse et al., 2008).

Revisión bibliográfica

Los estudios de excreción durante 5 días mostraron una tasa de recuperación del 87% de la radioactividad, tanto por vía oral como IV. Tras la dosis oral un 34% de la radioactividad fue recuperada en orina y un 46% en heces y además un 7% restante en los restos de suciedad y agua de lavado de las jaulas de experimentación. Los valores obtenidos tras la administración intravenosa fueron de 39% en orina, 44% en heces y 4% en agua de lavado de jaulas. Así, en esta especie, las vías de eliminación renal y biliar son casi igual de importantes (Busch et al., 1998).

La investigación del perfil de metabolitos indica que la mayoría de la radiación circulante en plasma después de 12 horas tras la dosis oral o IV corresponde al compuesto parental (70-80% hasta las 6 horas y 60-70% entre las 6 y 12 h). Sin embargo el meloxicam inalterado solo era el 1% de la radioactividad en orina tras 24 horas (oral o IV) y el 17% en heces a las 48 horas (vía oral). En ese tiempo, el nivel de radioactividad en heces tras la vía IV era indetectable. El porcentaje de meloxicam no metabolizado en heces posiblemente se deba al fármaco no absorbido. Los tratamientos enzimáticos (β -glucuronidasas y aryl-sulfatasa) no tuvieron efecto en la ruta del compuesto parental ni de los metabolitos hallados en orina, demostrando la ausencia de metabolismo de fase II del meloxicam en cerdos (Parris-Garcia et al., 2015).

En un estudio de investigación del metabolismo del meloxicam en dos cerdos Göttingen mini-pigs, el 5-OH y 5-carboxil metabolitos fueron los dos principales compuestos resultantes de la degradación del meloxicam en esta especie tras dosis oral (similar a lo encontrado en ratas) (Busch et al., 1998). La distribución de la radioactividad en orina fue del 50% para el 5-OH-metabolito y 10% para el carboxil-metabolito. En contraste, en bilis la cantidad del 5-carboxil-metabolito fue mayor con un 56% en machos y 97% en hembras, siendo la del 5-OH-metabolito de 34% en macho y sólo 2% en la hembra. Como se suponía, la mayoría de la radioactividad (82-93%) en plasma circulante en ambos géneros fue de compuesto parental (Busch et al., 1998).

Este estudio con dos cerdos Göttingen mini-pigs se desarrolló para determinar la distribución de radioactividad en los tejidos, ya que esta especie se considera el modelo no-roedor en el que es necesario testar cualquier fármaco antes de su aprobación en humanos. La radioactividad completa recogida tras 4 horas totales fue del 82% en el macho y 72% en la hembra. En esta última, a las 4 horas la absorción fue incompleta y aún se encontraron altos niveles de radiación en estómago y paredes del estómago. Las mayores concentraciones radioactivas en tejidos se hallaron en el hígado (3-4%) y en riñones (1%) y relativamente altas concentraciones en piel, cartílago y hueso. Al igual a lo observado en ratas, se encontró poca actividad en cerebro y ojos. El mayor porcentaje de radioactividad se encontró en la vejiga de la orina (32% en macho

y 17% en hembras) mientras que en heces en intestino grueso los niveles fueron de 9% y 2% respectivamente. La unión a proteínas fue calculada *in vitro* de un 97%, resultando un valor más bajo que el de las ratas, posiblemente debido a la tasa de eliminación más rápida en los minipigs (Busch et al., 1998).

También se han realizado estudios en cerdos muy jóvenes con objeto de determinar la dosis efectiva de meloxicam con aplicación veterinaria. En un estudio con lechones, se estudió la farmacocinética del meloxicam por vía IV a 0,4 mg/kg. A su vez se estudió el efecto del meloxicam con un modelo inflamatorio usando esponjas de carragenan. En este caso, hubo una limitada concentración de la droga en el punto de inflamación, siendo los valores plasmáticos mayores que los acumulados en la esponja (Fosse et al., 2008). Otros estudio investigo sobre la farmacocinética del meloxicam en cerdas adultas y se encontraron algunas diferencias entre adultos y lechones, siendo los adultos más parecidos a los ratones y minipigs en cuanto a valores obtenidos. La **tabla 10** resumen los hallazgos comparativos entre los dos estudios. Los autores atribuyen las diferencias a las dosis empleadas, el diseño experimental, la ausencia de comida o no en el estómago de animales y límites de cuantificación en la HPLC (Fosse et al., 2008; Pairis-Garcia et al., 2015). Algunos autores atribuyen que la eliminación de fármacos en neonatos es siempre menor que en adultos, pero no siempre está demostrado (Coetzee et al., 2009).

Parámetro	Unidades	Intravenoso		Oral
		Lechones	Adultos	Adultos
C_{max}	ng/ml	3277	6265	1070
T_{max}	h	-	-	2.40
$AUC_{0-\infty}$	h.ng/ml	8034	13272	11605
MRT_{tot}	h	67.4	4.26	9.01
$T_{1/2}$	h	2.7	6.15	6.83
V_z	l/kg	7.38	0.334	-
V_z/F	l/kg	-	-	0.425
V_{ss}	l/kg	0.19	0.16	-
CI	l/h/Kg	0.061	0.628	0.718
F	%	-	-	0.87

Tabla 10: Parámetros farmacocinéticos después de la administración intravenosa a lechones (0,4 mg/kg) y cerdas adultas (0,5 mg/kg IV y PO) (Fosse et al., 2008; Pairis-Garcia et al., 2015)

2.3.5 farmacocinética del meloxicam en gatos

El meloxicam es absorbido casi al 100% cuando se administra por vía Sc con un vida media de 2.2 h y una semivida de eliminación de 15 horas a 0,3 mg/kg por esta ruta (Lascelles, Court, Hardie, & Robertson, 2007). Los estudios in vitro usando reactivos de sangre entera convencionales, muestran una inhibición de la COX-2 del 90% acompañada de una inhibición de la COX-1 del 40 % a 3.95 μ m de concentración plasmática. Se ha demostrado en el gato que cualquier tipo de inhibición de COX-2 se acompaña de un 20 % de inhibición de la COX-1. Los cálculos basados en estas inhibiciones sugieren una dosis de 0,17 mg/kg SID para evitar efectos adversos gastrointestinales (Giraudel, Toutain, & Lees, 2005).

Los estudios de farmacocinética del meloxicam en gatos por vía oral en dosis única y múltiples han arrojado datos de obtención de la fase constante a los 6 días con niveles de 228 ng/ml a los 6 días con dosis de 0,05, 0,1 y 0,2 mg/kg de dosis inicial seguidos de 0,05 mg/kg/día (Lehr et al., 2010). La [tabla 11](#) resume estos datos.

FARMACOCINETICA EN GATOS		VIA ORAL
Parámetro	Unidades	Media
K_A	l/h	1.26
T_{1/2}	h	25.7
V/F	l/kg	0.245
CL/F	l/h/Kg	0.00656

Tabla 11: Parámetros farmacocinéticos en gatos tras la administración de meloxicam por vía oral a 0,1 mg/kg.

El perfil de los metabolitos del meloxicam en el gato también se ha estudiado usando ¹⁴C-meloxicam (Grudé et al., 2010). Como en las otras especies, la principal ruta de eliminación del meloxicam en gatos es a través de la oxidación, que supone una ventaja en esta especie por su limitada capacidad de glucuronidación (Hietanen & Vainio, 1973) y los metabolitos encontrados son los mismos que los estudiados en ratas. En resumen, en ratas y ratones la excreción es predominantemente renal, en cerdos y humanos dividida entre heces y orina y en perros y gatos predominantemente fecal (Grudé et al., 2010).

2.3.6 Farmacocinética del meloxicam en babuinos

Después de la administración oral del isótopo ¹⁴C-meloxicam a babuinos, los mayores picos de radiactividad se encontraron a las 6 horas y la mayoría de radiación se eliminó en 24 horas (ver [tabla 12](#)). A las 72 horas la eliminación fue

completa. La $T_{1/2}$ fue de 6 horas y como en las otras especies la radioactividad se asoció al plasma y no a los eritrocitos.

Aproximadamente un tercio se eliminó en orina (35%) y el 42% en heces. La excreción urinaria fue completa en 24 horas y por ruta fecal en 72 horas. Solo el compuesto principal se encontró en plasma y en orina el meloxicam puro fue solo del 4% de la radioactividad total. Se encontraron 5 metabolitos en orina y la vida de eliminación media fue 3 veces más corta que en humanos, por lo que se ha desechado esta especie como modelo de investigación (Busch et al., 1998).

Parámetro	Unidades	Media	CV (%)
C_{max}	mg-eq/l	34.15	29.6
T_{max}	h	6.0	33.3
$AUC_{0-\infty}$	mg-eq.h/l	476	26.7
MRT_{tot}	h	11.2	18.7
$T_{1/2}$	h	6.12	13.7
V_z/F	l/kg	0.202	46.1
CL/F	l/h/Kg	0.022	31.4

Tabla 12: Parámetros farmacocinéticos (media y coeficiente de variación) para la radioactividad total después de la administración de ^{14}C -meloxicam por vía oral (10mg/kg) a babuinos macho (n=3).

2.3.7 Resumen acerca de la farmacocinética del meloxicam en las principales especies de animales mamíferos estudiadas ([tabla 13](#))

- El meloxicam es bien absorbido en todas las especies y es eliminado casi exclusivamente por vía metabólica.
- En cuanto a los perfiles farmacocinéticos, las ratas son muy semejantes a los humanos, permitiendo ser un modelo para el estudio de este fármaco en medicina humana.
- Los babuinos, pese a su cercanía filogenética, presentan una gran diferencia en los tiempos medios de permanencia ($t_{1/2}$)
- Los perros tienen $t_{1/2}$ comparables a personas pero su unión a proteínas es bastante diferente.
- Los minipigs y ratones tienen $t_{1/2}$ más cortas que los humanos y mostraron cerca de 10 veces más fracciones libres que unidas a proteínas.

Revisión bibliográfica

- En ratas y ratones la excreción es predominantemente renal, en cerdos y humanos dividida entre heces y orina y en perros y gatos predominantemente fecal.

Parámetro	Unidad	Ratón macho 10mg/kg	Rata macho 1 mg/kg	Minipig 10mg/kg	Perro mg/kg	0,2 Humanos 0,43 mg/kg
T1/2	h	6.41	13.4	121	24.0	13.7
MRT	h	3.02	18.0	67.4	34.8	18.2
Cl	l/h/kg	0.155	0.015	0.043	0.010	0.010
V _{ss}	l/kg	0.467	0.257	2.97	0.32	0.18

Tabla 13: resumen de parámetros farmacocinéticos en especies de interés veterinario.

3. EFECTOS SECUNDARIOS DEL MELOXICAM

3.1. Efectos secundarios a nivel del tracto digestivo

Como todos los AINES, el meloxicam puede causar efectos secundarios digestivos indirectamente a través de la inhibición de la prostaglandina E₂ como directamente a partir de la irritación de la mucosa gástrica (KuKanich, Bidgood, & Knesl, 2012). Otros mecanismos que potencialmente pueden causar daños digestivos serían el incremento en la producción de leucotrienos, la alteración en la conductancia de los canales iónicos, la inhibición de la prostaglandina I₂ y de la lipoxina inducida por aspirina. Las altas concentraciones de AINES en el tracto digestivo tras la administración oral debido a la secreción duodenal de la bilis se han relacionado de manera hipotética con la contribución a la irritabilidad de estas drogas en el digestivo (Carter, Young, Swett, & Paris, 1980). Además el meloxicam es un ácido débil y como tal, puede irritar de forma directa la mucosa gastrointestinal cuando se administra por forma oral o después de la secreción biliar del mismo independientemente de la vía de administración. Las prostaglandinas E₂ e I₂ tienen un importante efecto gastroprotector, incrementando el flujo sanguíneo en la mucosa, incrementando la producción de moco, la de bicarbonato, el reemplazo de las células de mucosa y disminuyendo la producción de ácido (Simmons et al., 2004).

El meloxicam pare tener menor frecuencia de aparición de efectos digestivos en perros, gatos (Slingsby & Waterman-Pearson, 2002) y caballo (Little et al., 2007) comparado con drogas como la aspirina, ketoprofeno, fenilbutazona, ácido tolfenámico y flunixin (Bhatia et al., 1965; Luna et al., 2007; Nishihara et al., 2001; Reimer et al., 1999; Varro et al., 1959). La disminución de los efectos adversos puede deberse a la no completa inhibición de la COX-1, pudiendo continuarse la producción de PGE₂ en el tracto digestivo (Wallace, McKnight, Reuter, & Vergnolle, 2000). Sin embargo, no existen estudios exhaustivos comparando los efectos de los nuevos AINES en el tracto digestivo de muchas de las especies comunes en veterinaria. En una revisión sistemática acerca de los estudios publicados sobre los efectos adversos del meloxicam en perros, se encontraron 4 estudios con evidencia tipo I (estudios basados en ensayos clínicos aleatorios y ciegos), 15 estudios tipo II (estudios basados en ensayos clínicos aleatorios con intervención o estudios prospectivos de observación de cohortes), un estudio tipo III (series de casos control o datos experimentales o ensayos no aleatorios con intervención del observador) y 1 estudio tipo IV (estudios de puntos finales de intervención en ensayos o series de casos clínicos) (Monteiro-Steagall, Steagall, & Lascelles, 2013).

En uno de los estudios tipo I se observó que frente al ketoprofeno, etodolaco

y flunixin, los efectos digestivos del placebo (lactosa), carprofeno y meloxicam eran menores en perros tratados con estos AINES de forma experimental durante 90 días (Luna et al., 2007).

Debido a los efectos de los aines (incluido el meloxicam) sobre la cicatrización de las lesiones gástricas, el meloxicam no debe usarse o utilizarse con mucha precaución en animales con lesiones digestivas pre existentes como ulceración, intervenciones digestivas o tratamiento concomitante con glucocorticoides tales como prednisolona o dexametasona en los que se ha demostrado un efecto sinérgico en la producción de efectos adversos gastrointestinales (Narita et al., 2007). En un estudio endoscópico en perros sanos que no recibían ninguna droga se encontraron lesiones en el 15 % de los animales a pesar de que no mostraban ningún signo clínico de lesión gastrointestinal (Wooten et al., 2010a). En gatos existen evidencias muy parecidas (Parton, Balmer, Boyle, Whitem, & MacHon, 2000) Así la ausencia de lesión previa digestiva al tratamiento no siempre implica un tracto digestivo sano y siempre deben monitorizarse por los clínicos y los propietarios la aparición de signos clínicos relacionados con estos efectos adversos.

Los efectos adversos gastrointestinales más descritos varían desde vómitos, anorexia y diarrea a gastritis moderada y ulceración gastrointestinal severa, sangrado y muerte (Monteiro-Steagall et al., 2013). Una de las causas más frecuente del abandono de los tratamientos con AINEs en pequeños animales y cerdos es la presencia de vómitos y/o diarrea, siendo esto último más frecuente en caballos, conejos y rumiantes por sus dificultades a la hora de vomitar. La acción clínica derivada más sencilla es retirara el tratamiento y esperara que se resuelvan los signos clínicos. La opción tras desaparición de los signos clínicos es volver al tratamiento acompañado el AINES de un protector gástrico como omeprazol, famotidina o misoprostol; cambiar de analgésico o cambiar de AINEs. No existen evidencias en veterinaria sobre cual opción es la más segura (Papich, 2008a).

Los animales con vómitos, diarrea y anorexia pueden no tener erosiones o ulceraciones gástricas ya que estos signos clínicos se correlacionan de manera muy pobre con las heridas digestivas (Dow et al., 1990). Al revés sucede lo mismo, la presencia de erosiones o úlceras no siempre cursa con signos clínicos de vómito, diarrea o anorexia (Stanton & Bright, 1989; Wooten et al., 2010b). Considerando el meloxicam, no existen evidencias en la literatura que indiquen que produce menos efectos digestivos que otros fármacos de la familia de los AINES. En un estudio (Wooten et al., 2009) que estudió *in vivo* el efecto durante 3 días de meloxicam, deracoxib y firocoxib (3 AINES con diferente COX-2 predilección) sobre la mucosa pilórica de perros, no se encontraron diferencias en la inhibición de la COX-2 ni en la presencia de efectos adversos.

La creencia común de que los AINES son más seguros según sean más selectivos sobre la COX-2 y por tanto con efecto ahorro sobre la COX-1 pierde su evidencia cuando algunas de estas drogas se administran a dosis altas (Peterson & Cryer, 1999). Así el meloxicam se ha asociado a con toxicidad gastrointestinal (incluida ulceración) a altas dosis (Enberg, Braun, & Kuzma, 2006; Forsyth, Guilford, Haslett, & Godfrey, 1998; Reed, 2002) habiendo concluido que es mejor disminuir la dosis recomendada por el fabricante en perros (0,2 mg/kg SID) por una más baja (0,1 mg/kg SID) debido a los efectos digestivos.

3.2 Efectos a nivel del riñón

La ciclooxigenasa es expresada de manera constitutiva en los riñones y es activada en estados de isquemia e hipotensión. La PGE₂ y la PGI₂ (prostaciclina) alteran la fisiología renal incrementando la excreción de sodio, inhibiendo la reabsorción de sodio y alterando el transporte de cloro (Simmons et al., 2004). Estas prostaglandinas además estimulan la liberación de renina y alteran el flujo sanguíneo total renal y el regional intrarrenal en los riñones de muchos animales (Osborn et al., 1984).

Existen en los animales diferencias especie-específicas en la distribución anatómica de las isoformas de COX y también se han descrito diferencias en la expresión de las isoformas de COX durante los estados de hipovolemia, siendo por tanto difícil la extrapolación entre especies (Khan et al., 1998).

En respuesta a la depleción de volumen plasmático, hipotensión o hiponatremia la producción de PGE₂ es incrementada por la COX-2 en el caso de los perros, humanos y ratas; resultando en una alteración del flujo renal debido a una disminución de la resistencia periférica (Khan et al., 1998; Rodríguez, Llinás, González, Rivera, & Salazar, 2000). La PGE₂ juega un importante papel en el mantenimiento de la perfusión renal en situaciones de hipovolemia que es cuando el riñón es más susceptible a lesiones por uso de AINES debido a la inhibición en la síntesis de las prostaglandinas (Goodman, Brown, Torres, Reynolds, & Budsberg, 2009). Los efectos del meloxicam en el flujo renal y en la distribución del flujo renal en la corteza de los riñones en animales no han sido estudiado extensamente (Monteiro-Steagall et al., 2013).

La COX-1 y COX-2 están ambas implicadas en la regulación del flujo y función renal, así que no puede asegurarse que los AINES con efecto ahorro de la COX-1 sean más seguros para los riñones (Frendin et al., 2006; Rodríguez et al., 2000; Sellers, Senese, & Khan, 2004). Estudios en ratas han demostrado que la selectividad COX de los AINES no se asocia con efectos adversos renales

pudiendo producir lesión renal los inhibidores de ambas isoformas (Harirforoosh & Jamali, 2005). Estudios más avanzados en ratas sugieren que es la acumulación del fármaco en los riñones y no la selectividad por la COX la responsable de los efectos adversos sobre el riñón (Harirforoosh, Aghazadeh-Habashi, & Jamali, 2006). Como se ha descrito en el apartado de farmacocinética del meloxicam en diferentes especies animales, la acumulación del meloxicam en los riñones es especie-dependiente y por tanto la posibilidad de daño renal será especie específica.

En un estudio en el que se administró de forma experimental meloxicam y otros AINES durante 90 días a perros (Luna et al., 2007) no se indujo daño renal o no se encontraron datos relativos a daño renal cuando se midieron parámetros bioquímicos en sangre o en el urianálisis. Otro estudio comprobó los parámetros de funcionalidad renal, incluido la tasa de filtración glomerular con isotopos radiactivos en perros tratados con meloxicam y pimobendan de forma concomitante, no encontrando ninguna alteración en la funcionalidad de los riñones tras 7 días de tratamiento (Fusellier et al., 2008). Además de estos datos, los estudios de seguridad y eficacia incluidos en las agencias independientes FOIs, EPARs y FDA y los de administración a las dosis establecidas en animales (perros) normovolémicos, normotensivos y con valores de sodio normal resultan en efectos renales inapreciables (Doig et al., 2000).

En gatos sólo dos estudios contemplan la posible toxicidad renal del meloxicam y en ambos no se encontraron valores elevados de creatinina tras la administración del fármaco a corto plazo, entre 24 horas y una semana (Carroll, Howe, & Peterson, 2005; Slingsby & Waterman-Pearson, 2002).

En caballos, la administración de meloxicam a 0,6 mg/kg PO SID durante 6 semanas no tuvo ningún efecto a nivel de los riñones pero cuando se aumentó 3 veces la dosis (1,8 mg/kg PO SID) la administración de meloxicam se asoció con un descenso en la albumina sérica, en las proteínas séricas, neutropenia y elevación de creatinina y urea, además de signos clínicos de cólico y poliuria.

Otros estudios en pequeños animales han estudiado el efecto del meloxicam bajo condiciones de anestesia en un contexto perioperativo, pero dado el diseño de los estudios, los datos obtenidos son un poco limitados. Estos estudios han evaluado la administración de meloxicam a perros anestesiados sanos (Boström, Nyman, Hoppe, & Lord, 2006; Crandell, Mathews, & Dyson, 2004; Mathews, Pettifer, Foster, & McDonnell, 2001). Varios parámetros renales (tasa de filtración glomerular, densidad urinaria, creatinina y urea en plasma) se midieron y se comprobó que apenas eran afectados por el tratamiento concomitante con meloxicam. Sin embargo, estos parámetros no son los más adecuados para observar las alteraciones de un AINE en el riñón como se ha comentado anteriormente, siendo más adecuados la medición del flujo renal, la presencia de

isquemia en túbulos por falta de ese flujo, la distribución del flujo en el córtex renal y la disminución en la excreción de sodio (Rodríguez et al., 2000).

Así pues las dosis altas de meloxicam, la acumulación de sodio, la hipotensión la hipovolemia y la anestesia serían los riesgos asociados a efectos adversos a nivel renal de la administración de meloxicam y otros AINES (Lobetti & Joubert, 2000; Rodríguez et al., 2000).

La anestesia y la hipotensión inducida por gases anestésicos como isoflurano y sevoflurano está documentado que influyen en el flujo renal en animales anestesiados (Hartman et al., 1992; Takeda, Sato, & Tomaru, 2002). Entonces cualquier animal sometido a anestesia inhalatoria es susceptible de sufrir una potencial reducción en el flujo renal y por tanto ser más sensible a los efectos adversos renales del meloxicam. La recomendación en estos casos es la monitorización intensiva de las presiones sanguíneas y la aplicación de fluidoterapia durante la anestesia para mantener la perfusión de los riñones y del resto de órganos. Como se ha visto en los estudios de animales sanos sometidos a anestesia (Boström et al., 2006; Crandell et al., 2004; Lobetti & Joubert, 2000), este procedimiento no es una contraindicación para la administración de meloxicam siempre y cuando se realice una anestesia con el control adecuado.

Los efectos del uso del meloxicam en animales con enfermedad renal concurrente no son numerosos. En medicina humana la administración de este AINE a pacientes con enfermedad renal no tuvo efectos sobre la misma farmacocinética del medicamento (Boulton-Jones et al., 1997). En gatos, en los cuales el 21% del meloxicam es recuperado en la orina (Grudé et al., 2010) el uso a largo plazo de dosis bajas, entre 0,01 y 0,02 mg/kg PO SID a 38 gatos con diferentes estadios de enfermedad renal y severa osteoartritis durante un periodo de entre un año y un año y medio, no solo no tuvo efectos adversos sobre la enfermedad renal sino que aparentemente mejoró el estadio de insuficiencia renal en los gatos con esta afección. Se hipotiza que este efecto positivo pueda ser por un efecto indirecto, los gatos se encontraron mejor, comían más, bebían más y eso mejoró su funcionalidad renal. También se hipotiza un efecto directo del meloxicam en el riñón, con una reducción de la inflamación intersticial y de la fibrosis persistente, que en otro caso causarían un deterioro mayor en la función renal. Estudios en seres humanos y ratas con uso de meloxicam y otros AINES COX-2 selectivos han demostrado que se reduce la proteinuria en ambas especies en casos de glomerulonefropatía estable (Gluhovschi et al., 2009; Gonçalves et al., 2004). Dado que se ha demostrado que la proteinuria desempeña un papel importante en la progresión de la enfermedad renal en el gato, y puesto que la lesión crónica puede producirse a través de la acción de las prostaglandinas, los AINES pueden tener un efecto nefroprotector (King et al., 2007; Syme, 2009; Syme, Markwell, Pfeiffer, & Elliott, 2009). La hipótesis de

que la inflamación crónica en el intersticio renal de los gatos pueda reducirse por el efecto del meloxicam necesita un análisis más detallado para confirmar y ampliar los resultados del estudio citado (Gowan et al., 2011).

Ampliando el anterior estudio, los mismos autores realizaron una estadística sobre la supervivencia de los gatos tratados con meloxicam a bajas dosis y la enfermedad concurrente. La conclusión final fue que el uso del meloxicam en gatos con enfermedad renal no limitaba la esperanza de vida y que era adecuado para mejorar la calidad de vida de los animales enfermos (Gowan et al., 2012). De una forma parecida, otro grupo de investigadores estudiaron si la administración de meloxicam o aspirina influía en la tasa de filtración glomerular de gatos con azotemia. Se estudiaron los efectos en 6 gatos durante un tratamiento de 7 días a dosis estándar y se comprobó que ni el meloxicam ni la aspirina tenían un efecto apreciable sobre la eliminación de creatinina o sobre el GFR usando creatinina exógena. Los resultados concluyeron con la hipótesis consistente acerca de la poca importancia de la función de la cicloxigenasas en la función renal de los gatos (Surdyk, Brown, & Brown, 2013). La **tabla 14** recoge los efectos de las prostaglandinas, los potenciales efectos adversos del meloxicam en el riñón y los parámetros de monitorización recomendados.

Efectos renales de las PG	Potenciales efectos adversos del meloxicam	Parámetros de monitorización
Vasodilatación renal <ul style="list-style-type: none"> • Incremento flujo renal. • Incremento de GFR 	Vasoconstricción renal <ul style="list-style-type: none"> • Azotemia • Necrosis papilar • Lesión tubular aguda 	Perfusión renal <ul style="list-style-type: none"> • Creatinina • GFR
		Lesión tubular aguda <ul style="list-style-type: none"> • Sedimento urinario Cilindros Células epiteliales • Enzimuria Ratio GGT/creatinina Ratio NAG/creatinina
Incremento de excreción de Na⁺ y agua	Descenso de excreción de Na⁺ y agua <ul style="list-style-type: none"> • Retención hídrica • Edema • Hipertensión 	Electrolitos
		Peso corporal
		Presión sanguínea

Tabla 14: efectos de las prostaglandinas, los potenciales efectos adversos del meloxicam en el riñón y los parámetros de monitorización recomendados.

3.3 Efectos adversos del meloxicam en el hígado

Los efectos adversos del meloxicam en el hígado, como sucede en otros AINES, pueden dividirse en intrínsecos (toxicidad dosis dependiente, predecible) e idiosincráticos (toxicidad impredecible o dosis independiente) (Kukanich et al., 2012). La intrínseca, dosis dependiente, se debe típicamente a la ingesta masiva de una sobredosis, como sería el ejemplo de un animal que ingiere toda la dosis de un mes de una sola vez. La idiosincrática se produce cuando el animal desarrolla toxicidad hepática cuando toma las dosis indicadas y admitidas para cada especie. Se admite en medicina humana que las reacciones de los AINES son todas idiosincráticas a las dosis recomendadas excepto para la aspirina y el ibuprofeno que producen reacción intrínseca per se (Papich, 2008a). Desde la aprobación para el meloxicam en uso humano, se han descrito casos de hepatotoxicidad hepática en personas tratadas a las dosis indicadas (Staerker & Horsmans, 1999). Por otro lado, las revisiones sistemáticas en medicina humana sobre la posibilidad de producirse lesión hepática en personas tratadas contra la osteoartritis durante periodos prolongados con diferentes AINES determinó que el riesgo era muy bajo para el meloxicam comparado con, naproxeno, ibuprofeno, celecoxib y valdecoxib, siendo el y rofecoxib los que produjeron mayor aumento de lesiones en hígado (Rostom, Goldkind, & Laine, 2005). Existe también un caso de implicación del meloxicam en una hepatitis autoinmune causada por medicamentos (Martínez-Odriozola, Gutiérrez-Macías, Ibarria-Lahuerta, & Muñoz-Sánchez, 2010)

En el caso de los animales, también se han descrito lesiones hepáticas inducidas por el meloxicam, especialmente de tipo idiosincrático. A nivel experimental, ratas tratadas con meloxicam a dosis recomendadas por el fabricante durante 10 días y que posteriormente eran eutanasiadas, tuvieron lesiones (necrosis de células del parénquima hepático) en mayor número que los animales control (Inal et al., 2014). También a nivel experimental, en un grupo de ratas tratadas a dosis estándar contra el dolor e inflamación de la osteoartritis, se descubrió tras la necropsia de los animales que existía infiltración mononuclear en el hígado de las ratas tratadas frente a las del grupo control (Burukoglu, Baycu, Taplamacioglu, Sahin, & Bektur, 2016). Paradójicamente, en casos también experimentales de ratas tratadas durante 8 semanas con aceite de maíz como control y el agente CCI-4 para la inducción de fibrosis hepática y todos los grupos siendo tratados con meloxicam, se hallaron evidencias del efecto protector del meloxicam sobre la fibrosis química en el hígado. Se cree que este efecto se debe a que el meloxicam inhibe la vía oxidativa con la supresión de las lipo-peroxidasas y disminuyendo los niveles de glutatión (Hassan & Ghobara, 2016).

A nivel de medicina de animales mascota, en el caso de los perros, La

FDA no describe al meloxicam (ni a ningún otro AINE) como especialmente propenso a producir este tipo de efectos idiosincrático de toxicidad en el hígado. Tampoco hay datos sobre la prevalencia de estos efectos en relación al número de animales tratados con meloxicam. Adicionalmente, tampoco se ha detectado ninguna raza con más prevalencia aunque los labradores-retriever están más representados pero porque son la raza más popular en USA y en otros muchos países (KuKanich et al., 2012). Existe una descripción de un caso de hepatotoxicidad en un husky siberiano tratado de forma alternativa con carprofeno vía oral y meloxicam por vía subcutánea (Nakagawa, Yamagami, & Takemura, 2005). En un estudio analizando los efectos a largo plazo de la administración de meloxicam y otros AINES a perros durante 90 días, sólo se encontraron discretas elevaciones de GGT, que curiosamente también se observaron en el grupo control que era tratado sólo con lactosa, excipiente mayoritario en las formas farmacéuticas de los AINES empleados en el estudio (Luna et al., 2007). En un estudio sobre la toxicidad hepática del carprofeno en perros (MacPhail et al., 1998), en la discusión se sugiere que los efectos intrínsecos de toxicidad de los AINES se observan dentro de las 3 semanas de iniciarse el tratamiento y es corroborado en otras revisiones sobre el uso de AINES a largo plazo en perros, en los que se sugiere un control analítico a las dos semanas de iniciarse el tratamiento (Lascelles, McFarland, & Swann, 2005). Se puede suponer que los mismos principios son aplicables para el meloxicam.

En el caso de los gatos, los estudios son escasos y en un trabajo sobre los efectos de meloxicam a corto plazo se observó que tras una cirugía, la administración de meloxicam producía un aumento de la AST a las 24 horas de la administración pero no de la ALT (Slingsby & Waterman-Pearson, 2002).

En caballos tratados con meloxicam a 0,6 mg/kg durante 6 semanas no mostraron ningún signo analítico o anatomopatológico relacionado con daño hepático, pero cuando se incrementó 3 veces la dosis (1,8 mg/kg PO SID) algunos animales mostraron hipoalbuminemia (Noble et al., 2012). Tampoco se encontraron signos analíticos de daño en el hígado en conejos tratados 29 días con meloxicam oral a 1 mg/kg (Delk, Carpenter, KuKanich, Nietfeld, & Kohles, 2014b).

Existen muy pocos datos sobre el uso del meloxicam en caso de animales con insuficiencia hepática y menos datos sobre si los animales con enfermedad hepática conocida tiene más riesgo de sufrir toxicidad hepática que los que no los tienen. Es lógico pensar que dado que el metabolismo del meloxicam es preminentemente hepático, habrá una eliminación del fármaco más prolongada y en teoría habrá un riesgo mayor de cualquiera de los efectos secundarios. De hecho no se ha determinado en medicina humana cuales son las medidas a tomar en caso de enfermos con insuficiencia hepática en los que esté justificado

el uso de meloxicam, no se conoce en qué cantidad o frecuencia debe disminuirse la dosis o la frecuencia de uso (Monteiro-Steagall et al., 2013).

3.4 Efectos del meloxicam en el cartílago articular y en la cicatrización del hueso

El meloxicam es una de los tratamientos farmacológicos más frecuentemente recomendados en caso de osteoartritis en personas y animales, sobre todo por su efectividad como analgésicos, antiinflamatorio y por la facilidad de su administración en el caso de los animales (Doig et al., 2000). Dada la popularidad del meloxicam en el tratamiento de la osteoartritis en animales de compañía y de abasto y dado que las lesiones degenerativas primarias y secundarias de las articulaciones en esta enfermedad se caracterizan por la remodelación ósea y la ruptura del cartílago sinovial (Argoff, 2011), es importante conocer los efectos del meloxicam en el cartílago articular.

El uso del meloxicam intraarticular en ratas con lesión experimental del ligamento cruzado en una rodilla y sirviendo la otra rodilla como control a 1 y 0,25 mg/kg demostró la eficacia del meloxicam en la inhibición del dolor y también en la atenuación del desarrollo y evolución de la artritis. Se cree que el meloxicam modula el metabolismo de los condrocitos a nivel de la inhibición de la expresión de varias moléculas como la jun-n-terminal kinasa (JNK) y de la mayor expresión de la ERK (extracelular receptor kinasa) (Wen et al., 2013).

En otro estudio *in vitro*, se examinó el efecto del meloxicam en cartílagos obtenidos de perros a los que se les había extirpado la cabeza del fémur para la colocación de una prótesis de cadera. Los cartílagos se cultivaron en medios celulares y fueron sometidos a concentraciones diversas de meloxicam. Al final del estudio, a los 30 días, se comprobó que el meloxicam no produjo efectos deletéreos en las células del cartílago, no induciendo la degeneración del mismo ni estimulando las metal proteasas (Budsberg et al., 2013). Además, *in vivo*, se ha comprobado la eficacia del meloxicam en el manejo a largo plazo de la osteoartritis canina y felina, comparando su eficacia con otros fármacos más modernos (Gruet, Seewald, & King, 2013) y en conclusión tiene las mismas ventajas que fármacos con mayor selectividad COX-2 (Walton, Cowderoy, Wustefeld-Janssens, Lascelles, & Innes, 2014).

Actualmente no hay datos concluyentes en medicina humana o veterinaria que demuestren que los AINES o en concreto el meloxicam induzcan un retardo en la cicatrización ósea. Se realizaron estudios con modelos experimentales en roedores en los que se encontraron algunas evidencias de la existencia de una disminución en la cicatrización ósea, bien en AINES en general (Barry, 2010) o

en el caso del meloxicam (Inal et al., 2014). Fuera del ambiente experimental, no existen datos que aporten evidencias sobre este hecho en el ámbito clínico y en un meta-análisis en medicina humana, no se encontraron deficiencias en la cicatrización ósea asociadas a los AINES (Dodwell et al., 2010). Estas incongruencias puede explicarse porque los modelos experimentales no consideran la presencia de hematomas, inflamación, bordes de fractura (ruptura traumática vs corte mecánico) y tiempos de administración del meloxicam.

3.5 Efectos del meloxicam sobre la coagulación de la sangre

Actualmente y con la excepción de la aspirina, no existen estudios que asocien a ningún AINE con alteraciones de la coagulación clínicamente importantes. Estos efectos han sido evaluados usando varias técnicas entre las que se incluyen el tiempo de sangrado de la mucosa bucal, analizadores de la función y agregación plaquetaria, tromboelastografía, tiempo de sangrado en cutículas, tiempos de coagulación y concentraciones de fibrinógeno.

En un estudio experimental con perros tratados durante 90 días con AINES incluido el meloxicam, a los 45 y 90 días se observó un tiempo de sangrado más largo en todos los grupos tratamiento, pero aún estaba dentro de los valores de referencia para la especie en cuestión (Luna et al., 2007). En otro trabajo de investigación que comparaba los efectos de la aspirina, carprofeno, deracoxib y meloxicam en la función plaquetaria y los niveles de PG en perros, los investigadores concluyen que el uso de los AINES a las dosis terapéuticas no producen un aumento de los niveles de tromboxano A₂ ni de PGF₂ α ni alteración en la función plaquetaria, con excepción del deracoxib (Blois, Allen, Wood, & Conlon, 2010).

Un estudio posterior para investigar la función plaquetaria en perros previamente a la anestesia usando un analizador de función calibrado para la especie humana, encontró algunas alteraciones en la funcionalidad de los trombocitos pero hubo dificultades técnicas en la obtención y valoración de los tiempos de cerrado del tapón plaquetario. El estudio concluye que debe usarse el meloxicam con precaución en casos de alteraciones plaquetarias previas a la anestesia (Mullins et al., 2012).

De forma semejante, se estudió el efecto del meloxicam en la función plaquetaria en 8 perros con osteoartritis midiendo la agregación plaquetaria, tromboelastografía y las concentraciones de diversas PG. A los 10 días de tratamiento con meloxicam se comprobó que afectaba a la función plaquetaria mucho menos que el carprofeno, aspirina o deracoxib (Brainard et al., 2007).

También en perros, Mathews y colaboradores estudiaron los efectos analgésicos del meloxicam tras ovariectomías en perros, comparándolos con el ketoprofeno y el butorfanol. Se midieron los tiempos de sangrado bucal en este estudio y se comprobó que no eran alterados por la administración de meloxicam durante 20 días, además de determinar que la analgesia del meloxicam era tanta como la proporcionada por el ketoprofeno y superior al butorfanol (Mathews et al., 2001). Los mismos resultados fueron obtenidos por otros investigadores en diseños experimentales prospectivos con las mismas condiciones en perros (Fresno et al., 2005; Zanuzzo et al., 2015).

En otras especies como humanos, macacos y gatos, estudios similares no han encontrado alteraciones en la función plaquetaria usando el meloxicam a dosis terapéuticas (Anderson, Austin, Escobar, & Carbone, 2013; Cathcart, Brainard, Reynolds, Al-Nadaf, & Budsberg, 2011; Rinder et al., 2002).

3.6 Interacción del meloxicam con otros fármacos

Los AINES son uno de los grupos de fármacos más empleados en medicina veterinaria y se usan frecuentemente en combinación con otros analgésicos y con otras drogas usadas para el tratamiento de enfermedades concomitantes (Papich, 2008a). Los regímenes que impliquen tales combinaciones deben ser investigados acerca de las interacciones droga a droga para inhibir los potencialmente efectos tóxicos sinérgicos de las combinaciones. Antes de establecer una combinación con meloxicam, debe hacerse un examen físico completo y una analítica de orina y sangre completa. Además, se debe evaluar toda la información acerca de las medicaciones anteriores tomadas por el animal y las reacciones adversas si las hubo (KuKanich et al., 2012).

Sabiendo que las COX1 y COX-2 producen una serie de prostaglandinas que juegan un papel muy importante en el mantenimiento de la función renal (Khan et al., 1998), el meloxicam puede potencialmente causar lesión renal a través de la inhibición de las COX. Los factores de riesgo incluirían las enfermedades concurrentes (enfermedad renal o hepática, fallo cardíaco), hipotensión, hipovolemia, depleción de sodio, elevadas dosis y administración de otras drogas que pueden causar fallo renal (aminoglucósidos, por ejemplo) (Perazella & Tray, 2001).

Los AINES pueden influir en el mantenimiento de la hipertensión a través de sus efectos en la síntesis de PG y se ha demostrado que disminuyen el efecto hipotensor de los inhibidores de la angiotensin-convertasa (IECAS) y los beta

bloqueantes en medicina humana (Loboz & Shenfield, 2005). No hay estudios que relacionen alteraciones renales en animales tratados con meloxicam e IECAS, solamente un estudio con tepoxalino (Fusellier et al., 2005). El mismo grupo de investigadores no encontró evidencias de fallo renal en perros tratados con meloxicam y pimobendan de forma concomitante, que aunque no se trata de un IECA, sí que puede influir en la tasa de filtración glomerular (Fusellier et al., 2008).

Las combinaciones de meloxicam con furosemida pueden potencialmente causar daño renal ya que al efecto natriurético de este diurético se le puede añadir el efecto depleccionante sobre el sodio del AINEs (Rodríguez et al., 2000). Los estudios o descripción de casos clínicos de esta combinación son escasos. En un estudio experimental en ratas a las que les provocaban estados de hipovolemia con dosis repetidas de furosemida, al medir el flujo renal medular, se observó una reducción de entre el 6 % para ratas euvolémicas y el 12% para ratas hipovolémicas. En el caso de la Indometacina, la disminución del riego medular renal fue mayor (Birck et al., n.d.). A nivel clínico, en medicina humana existen algunos estudios retrospectivos que investigaron la asociación de meloxicam con furosemida en pacientes con insuficiencia cardiaca grado II o grado III compensada, observando que si bien había algunas diferencias en la eliminación de la furosemida en orina y en sus niveles plasmáticos (aumentaban ambos) cuando se asociaba a meloxicam, la farmacodinámica del diurético no era afectada ni existieron complicaciones renales en los 19 pacientes estudiados (F. O. Müller et al., 1997). En caballos se realizó un estudio doble ciego con grupo control en los que se observaron los efectos de meloxicam, fenilbutazona y dopamina en la función renal de caballos en estación y en ejercicio, ambos grupos tratados con furosemida. La conclusión final hallada fue que ambos AINES produjeron una disminución en el flujo renal y en la excreción de sodio, independientemente de su selectividad COX (Raidal et al., 2014).

La administración de corticosteroides concomitantes con el meloxicam puede aumentar en teoría el riesgo de toxicidad gastrointestinal. La combinación de prednisolona con ketoprofeno o meloxicam ha sido asociada con un incremento notable en los efectos adversos renales, en la mucosa digestiva y en la función plaquetaria en perros (Narita et al., 2007). De igual forma, en una investigación a corto plazo de los efectos de la administración de meloxicam con dexametasona a parros sanos resultó en un incremento significativo de las lesiones erosivas en la mucosa gástrica comparado con la administración de meloxicam como único tratamiento (Boston, Moens, Kruth, & Southorn, 2003).

La suma de dos AINES juntos, en este caso el meloxicam y otro fármaco de este grupo se asocia de forma lógica con la aparición de efectos secundarios. Está descrita la aparición de úlcera gastroduodenal con perforación en un perro

tratado con aspirina y meloxicam de forma conjunta (Reed, 2002). El perro recibió un tratamiento de 10 días con meloxicam seguido de una dosis única de aspirina. En la histopatología de la úlcera provocada había indicios de que la herida inicial de la mucosa ocurrió antes que la perforación. El meloxicam pudo ser el responsable de esa lesión inicial y la aspirina causar el daño final de perforación de la úlcera. Se ha estimado que la asociación de varios AINES puede causar perforación gastroduodenal de forma creciente, encontrándose en 7 de 29 perros tratados de forma experimental (Lascelles et al., 2005). La aspirina inhibe la COX-1 de manera más extensa que la COX-2 y causa una inhibición irreversible de la agregación plaquetaria (Chandrasekharan et al., 2002). La lipoxigenasa desencadenada por la aspirina (ATL) tiene un efecto protector en la mucosa. Al administrar conjuntamente un inhibidor de la COX, la ATL no es producida, así que se desencadena la lesión gastroduodenal, por eso nunca se recomienda la asociación de aspirina con cualquier inhibidor, aunque sea parcial, de la COX-2.

El meloxicam como todos los AINES es una molécula con una fuerte unión a proteínas y puede ocurrir que esta unión se deshaga y se desplace la droga a la forma libre en plasma. Se cree que este desplazamiento no es clínicamente importante (Benet & Hoener, 2002). Como la fracción libre de la droga es la responsable del efecto farmacológico, cabe suponer que este desplazamiento hará que exista más droga libre. Sin embargo, la redistribución y eliminación del medicamento desplazado no cambia la concentración de la droga en la mayoría de los casos, tal y como puede predecirse de los modelos matemáticos de farmacología (P. L. Toutain & Bousquet-Melou, 2002). Los casos documentados de alteración de los efectos clínicos por desplazamiento de la fracción unida a proteínas son muy escasos y no existe ninguno acerca del meloxicam. Las drogas susceptibles de crear un efecto por este motivo deben ser medicamentos con bajo índice terapéutico, alta unión a proteínas (>85%), elevada tasa de eliminación por tiempo (clearance) y administración parenteral (Benet & Hoener, 2002). Muy pocas drogas reúnen estos requisitos y el meloxicam no es una de ellas, siendo en su uso de forma prolongada casi insignificantes los efectos del desplazamiento desde su unión a proteínas.

4. EL MELOXICAM EN LAS AVES

El conocimiento del meloxicam en las aves es aún más escaso que en los mamíferos. Pese a los avances en la sensibilidad y necesidad de aumentar el bienestar animal, así como en reconocer las condiciones médicas, quirúrgicas y traumáticas que causan dolor en las aves, los datos farmacológicos de los AINES en las aves son muy pocos. Sobre el meloxicam en concreto, los estudios hechos pueden dividirse en dos grandes grupos, los estudios de farmacocinética y los de farmacodinamia, divididos a su vez en estudios de eficacia y de seguridad.

4.1 Farmacocinética del meloxicam en las aves

Casi simultáneamente, Baert & De Backer publicaron la farmacocinética del meloxicam en 5 especies de aves, usando la vía IV y a 0,5 mg/kg. Las especies usadas fueron pollos domésticos (*Gallus gallus*), patos domésticos (*Anas platyrhynchos*), avestruces (*Struthio camelus*), pavos domésticos (*Meleagris gallopavo*) y palomas (*Columba livia*). Los parámetros farmacocinéticos fueron hallados según un modelo de uno o dos compartimentos (K Baert & De Backer, 2002, 2003a). La **tabla 15** resume los resultados obtenidos en las 5 especies de aves. El volumen de distribución y el clearance referidos al peso corporal son los parámetros más adecuados para la comparación entre especies. El volumen de distribución fue mucho más bajos en pollos, pavos y patos, de la misma magnitud en palomas y mucho más alto en avestruces si se compara con los valores de humanos y caballos (Lees, Sedgwick, Higgins, Pugh, & Busch, 1991; Schmid, Busch, Heinzl, et al., 1995). Todas las especies de aves eliminaron el meloxicam tan lento como los humanos o caballos con la excepción de los avestruces. El volumen de distribución entre las diferentes especies también fue muy variable y puede deberse a la diferente unión a proteínas en las distintas aves. Los autores intentaron correlacionar los datos con el peso corporal usando el logaritmo de la vida media de eliminación, del clearance y del volumen de distribución frente al logaritmo de la masa corporal usando la ecuación $Y=aW^b$ (siendo Y el parámetro estudiado, a el coeficiente de cada droga, W el peso medio corporal y b el exponente de la escala según Riviere, Martin-Jimenez, Sundlof, & Craigmill, 1997). No se encontró correlación entre ninguno de los parámetros y se debe a que según los resultados obtenidos, cuanto mayor sea el ave, más rápido se elimina el meloxicam, haciendo que los datos de cálculo alométrico no sirvan con este medicamento y halla que obtener los valores para cada especie.

Paradójicamente, los mismos autores publicaron una investigación realizando la farmacocinética del meloxicam a misma dosis y vía pero sólo en pollos, con algunos resultados algo dispares (K Baert & De Backer, 2002). La

diferencias en el clearance, el AUC y por tanto en el volumen de distribución pueden deberse al pequeño número de animales empleado (n=6) en ambos estudios ya que como sucede en otros AINES, es esperable hasta un 30% de variación individual en la eliminación de este grupo de fármacos y así las medias pueden haber resultado distintas. Los materiales y métodos, especialmente las técnicas analíticas son las mismas en ambos estudios. Lo mismo sucede para el caso del meloxicam, en el que los autores repiten los resultados en otro artículo (Kris Baert, Nackaerts, & De Backer, 2002)

Parámetros	Palomas	Pato	Pavo	Avestruz	Pollos	Pollos
AUC (mg.h/l)	18.35 ± 9.84	8.38 ± 1.32	9.40 ± 1.60	0.73 ± 0.18	40.79 ± 5.87	20.2 ± 1.9
CL (l/h Kg)	0.039 ± 0.03	0.061±0.01	0.055±0.01	0.72 ± 0.2	0.013 ± 0.002	0.025 ± 0.04
V_d(área) (l/kg)	0.14 ± 0.1	0.065 ± 0.017	0.079 ± 0.015	0.58 ± 0.19	0.058 ± 0.005	0.117 ± 0.01
T_{1/2}	2.40	0.72	0.99	0.5	3.21	3.2
K_{Cl}	0.29 ± 0.1	1.62 ± 0.61	1.45 ± 0.79	6.09 ± 4.58	0.22 ± 0.04	0.22 ± 0.04
MRT (h)	3.89 ± 1.49	0.77 ± 0.2	1.47 ± 0.27	0.41 ± 0.25	4.41 ± 0.84	4.41 ± 0.84

Tabla 15: Parámetros farmacocinéticos obtenidos en 5 especies de aves para el meloxicam a una dosis de 0,5 mg/kg por vía intravenosa. En “pollos” con letras en amarillo aparecen los valores obtenidos en otro estudio paralelo.

En 2004 Wilson y colaboradores (Wilson, G.H. Hernandez-Divers, S. Budsberg, SC. Latimer, KS. Grant, K. Pethel, 2004) presentaron una investigación sobre la farmacocinética del meloxicam en cotorras de collar (*Psittacula krameri*). Usaron 20 animales y la dosis empleada fue de 0,5 mg/kg por vía IV. El estudio se presentó en una conferencia de la Asociación de Veterinarios de Aves pero nunca vio la luz como un artículo *peer review*. Sólo se publicaron algunos datos en los proceedings, siendo el valor de $t_{1/2}$ el más alto obtenido hasta entonces con unas 4 horas.

En 2008 (Naidoo et al., 2008) aparece el que es posiblemente el estudio de farmacocinética en aves más exhaustivo, estudiándose la farmacocinética del meloxicam en 3 especies de buitres, el buitre del Cabo (*Gyps coprotheres*), el alimoche (*Neophron pernopterus*) y buitre orejudo (*Torgos tracheliotos*). Los animales recibieron una dosis de 2 mg/kg por vía oral y después intramuscular. La dosis tan elevada se diseñó para intentar recrear un escenario similar al que sufrirían estos animales carroñeros cuando acumulan drogas en su organismo debido a su escalafón en lo alto de la pirámide ecológica. Además de los parámetros farmacocinéticos (tabla 16), se estudiaron los diferentes metabolitos.

Además se realizó un estudio de monitorización de la terapia con meloxicam en varios individuos. Se encontraron valores de absorción y de vida media muy similares por las dos vías estudiadas, sugiriendo que la absorción es el factor limitante para la eliminación del fármaco. Los resultados de volumen de distribución fueron parecidos a los de las palomas (K Baert & De Backer, 2003b) sugiriendo también una amplia unión a proteínas plasmáticas. La rápida semi vida de eliminación es muy importante para prevenir la acumulación por tanto la toxicidad. Si se asume que el 99% de la droga es eliminado en 10 semividas de eliminación, estas aves eliminarían totalmente el meloxicam en 5-7 horas tras la exposición al fármaco.

Parámetro	Unidad	Intramuscular		Oral	
		Media (n=6)	% CV	Media (n=6)	% CV
K_a	h ⁻¹	1.77	27.28	2.56	45.10
T_{1/2α}	h	0.41	24.14	0.33	53.19
C_{max}	µg/ml	3.58	44.33	5.25	33.51
T_{max}	h	0.60	25.31	0.47	52.78
K_e	h ⁻¹	1.75	29.55	2.57	0.01
T_{1/2β}	h	0.42	26.56	0.32	52.37
AUC	µg/ml.h	5.86	58.5	6.29	41.78
Cl/F	ml/kg/h	130.20	130.79	56.82	62.52
V_d/F	l/kg	0.26	0.00	0.15	0.00

Tabla 16: Parámetros farmacocinéticos obtenidos tras dosis de 2 mg/kg por vía oral e IM en buitres del Cabo (*Gyps coprotheres*) (Naidoo et al., 2008).

Se encontraron dos metabolitos hidroximetilo y un conjugado glucuronizado, pudiendo deducirse que los buitres usan el citocromo P 450 como vía de eliminación y quizás también el CYP2C9 como los humanos para el metabolismo inicial de transformación y para la glucuronidación de la reacción sintética (Chesné et al., 1998). La presencia del metabolito conjugado al ácido glucurónico hace pensar que además esta especie usa la ruta metabólica estándar para los AINES descrita en los mamíferos (Busch et al., 1998). A diferencia de los mamíferos, no existe un metabolito carboxilado. Como por lo general el metabolito hidroxilado se convierte a carboxilado por una ruta no dependiente de los citocromos (Chesné et al., 1998), la ausencia de los carboxi-metabolitos hace pensar que esa ruta no existe en los buitres estudiados.

La farmacocinética del meloxicam en los loros amazonas de La Española también ha sido estudiada, pero en este caso usando la dosis de 1 mg/kg por vía oral, intramuscular e intravenosa (Molter et al., 2013). Se usaron 11 animales en el mismo experimento dejando un periodo de descanso de al menos dos semanas entre experimentos. La dosis se usó en base a un estudio previo en el

Revisión bibliográfica

que se determinó que 1 mg/kg era la dosificación que provocaba un efecto analgésico de hasta 12 horas en animales de esta especie a los que se les sometía a una artritis experimental (Cole et al., 2009). Los resultados del estudio farmacocinético mostraron unas concentraciones a 12 horas muy similares entre la vía IM e IV, con $3,5 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ y $3,7 \pm 2,2 \mu\text{g/ml}$ respectivamente, siendo concentraciones mínimas compatibles con analgesia según el estudio citado. La biodisponibilidad por vía oral fue baja, entre 49 y 75% y las semividas de eliminación similares entre las 3 rutas ($15,9 \pm 4,4$ horas para IV, $15,1 \pm 7,7$ horas para IM y $15,8 \pm 8,6$ horas para la oral) y elevadas con respecto a otras especies de aves. Como conclusión, los autores deducen que para conseguir analgesia el meloxicam debe administrarse cada 12 horas por vía parenteral o 3 veces al día en caso de forma oral. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en la [tabla 17](#).

	IV			IM			PO		
Valor	Media	SD	Rango	Media	SD	Rango	Media	SD	Rango
C_0 ($\mu\text{g/ml}$)	13.3	9.0	6.5-34	-	-	-	-	-	-
$C_{\text{máx.}}$	-	-	-	10.5	1.0	9.1-13	3.7	1.1	1.9-5.5
$T_{\text{máx.}}$	-	-	-	1.4	2.3	0.1-6.0	5.0	3.2	2.0-12
$T_{1/2\text{el}}$	15.9	4.4	7.6-23	15.1	7.7	1.8-26	15.8	8.6	2.9-25
V_d (ml/kg)	232	220	95-702	-	-	-	-	-	-
AUC $^{0-\text{last}}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)	104	54	19-154	146	86	19-271	102	62	14-188
AUC $^{0-\infty}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)	169	105	25-321	175	116	21-375	113	71	15-209
Cl (ml/kg/h)	12.2	13.7	3.1-39	-	-	-	-	-	-
F (%)									
Individual	-	-	-	1.00	0.25	0.59-1.43	0.62	0.11	0.49-0.75
Conjunta	-	-	-	1.04	-	-	0.67	-	-

Tabla 17: valores farmacocinéticos determinado para loros de La Española (*Amazona ventralis*) tras la administración PO, IM, IV de meloxicam (1mg/kg).

En 2013 se publicó un trabajo sobre la farmacocinética del meloxicam en dos especies de aves rapaces americanas, los halcones de cola roja (*Buteo jamaicensis*) y en el búho americano (*Bubo virginianus*) (Lacasse, Gamble, & Boothe, 2013). En este caso se usó la vía IV (7 animales de cada especie) y también la vía oral (5 animales de cada especie), pero dosificando a 0,5 mg/kg. Los halcones de cola roja tuvieron las semi vidas de eliminación más rápidas que cualquier otra especie ($0,49 \pm 0,5$ horas) y también los búhos eliminaron muy rápidamente la droga ($0,78 \pm 0,52$ horas). Los búhos alcanzaron concentraciones plasmáticas más altas por vía oral de los halcones ($368 \pm 87 \text{ ng/ml}$ vs $182 \pm 167 \text{ ng/ml}$) aunque los halcones tuvieron un volumen de distribución mucho más alto

que los búhos (832 ± 711 ml/kg frente a $137 \pm 62,7$ ml/kg). Estas diferencias entre especies y las obtenidas comparando con las especies ya estudiadas recalcan la necesidad del estudio farmacológico en cada especie. Los resultados también apuntan a que el esquema de tratamiento oral de una o dos veces al día en estas especies es muy cuestionable a la hora de que se alcancen las concentraciones terapéuticas. Los parámetros farmacocinéticos se resumen en las [tablas 18 vía IV y tabla 19 vía oral](#).

Parámetro	Búho virginiano	Halcón de cola roja
C ₀ (ng/ml)	3773 ± 1389	531 ± 284
T _{max} (h)	0.25 ± 0.02	0.27 ± 0.01
V _d (ml/kg)	137.6 ± 62.7	832 ± 711
T _{½β} (h)	0.78 ± 0.52	0.49 ± 0.5
Cl (ml/h/kg)	154 ± 82	1675 ± 1590
AUC _(0-∞) (h.ng/ml)	4165 ± 2196	544 ± 333
MRT _(0-∞) (h)	0.74 ± 0.28	0.38 ± 0.37

Tabla 18: parámetros farmacocinéticos después de la administración intravenosa a 0,5 mg/kg en halcones de cola roja (n=7) y búhos virginianos (n=7).

Parámetro	Búho virginiano	Halcón de cola roja
C _{max} (ng/ml)	368 ± 87	182 ± 167
T _{max} (h)	7.8 ± 4.2	0.73 ± 0.23
V _d (ml/kg)	1150 ± 1011	3810 ± 5240
T _{½β} (h)	5.07 ± 4.5	3.97 ± 3.32
Cl (ml/h/kg)	175 ± 151	543 ± 851
AUC _(0-∞) (h.ng/ml)	3227 ± 1511	462 ± 202
MRT _(0-∞) (h)	10.2 ± 4.1	6.25 ± 5.42
F (%)	62 ± 0.15	74 ± 0.48

Tabla 19: parámetros farmacocinéticos después de la administración oral a 0,5 mg/kg en halcones de cola roja (n=5) y búhos virginianos (n=5).

Se ha estudiado la farmacocinética del meloxicam en flamencos caribeños (*Phoenicopterus ruber ruber*) por vía oral y subcutánea (Lindemann, Carpenter, & KuKanich, 2016). Debido al desconocimiento absoluto sobre el comportamiento del fármaco en esta especie, se comenzó con un estudio piloto empleando 2 animales en la vía oral y dos en la SC usando una dosis de 1 mg/kg por ambas rutas. Basándose en los resultados obtenidos del ensayo piloto, los investigadores llevaron a cabo un estudio completo usando 6 animales en la ruta oral a 3 mg/kg y 6 animales en la ruta SC pero a una dosis de 1,5 mg/kg. Curiosamente, el perfil obtenido por vía oral a las dosis de 3 y 1 mg/kg fue muy distinto, sugiriendo que a la dosis más alta había un retraso en la absorción y

Revisión bibliográfica

ausencia de proporcionalidad de los parámetros según aumento la dosis. En la vía subcutánea sí que se observó esa proporcionalidad. Los autores concluyen en la necesidad de estudiar mejor el efecto del ayuno y en investigar cuales son las concentraciones terapéuticas en esta especie. Los resultados obtenidos se representan en las [tablas 20 y 21](#).

Parámetro	Estudio piloto		Estudio principal
	Animal A	Animal B	Grupo (n=5)
AUC extrapolada (%)	2.0	6.4	7.1
AUC normalizada a dosis (h.µg/ml)	1.229	1.534	2.008
AUC (h.µg/ml)	1.229	1.534	6.023
Cl/F (ml/min/kg)	10.87	13.57	8.3
C _{max} (µg/ml)	1.130	1.280	1.449
T _½ (h)	0.695	0.934	1.832
MRT (h)	1.06	1.5	3.86
T _{max} (h)	0.5	0.5	2.35
Vz/F (l(kg)	0.816	0.879	2.03
Dosis mg/kg	1	1	3

Tabla 20: parámetros farmacocinéticos obtenidos en flamencos caribeños tras la administración oral de 1 mg/kg (estudio piloto en dos animales) y de 3 mg/kg en 5 animales

Parámetro	Estudio piloto		Estudio principal
	Animal C	Animal D	Grupo (n=6)
AUC extrapolada (%)	0.8	1.7	0.7
AUC normalizada a dosis (h.µg/ml)	4.277	6.000	4.494
AUC (h.µg/ml)	4.277	6.000	6.740
Cl/F (ml/min/kg)	2.78	3.90	3.71
C _{max} (µg/ml)	2.080	2.400	4.059
T _½ (h)	1.068	1.410	1.104
MRT (h)	1.75	1.86	1.58
T _{max} (h)	0.50	1.00	0.91
Vz/F (l(kg)	0.257	0.476	0.354
Dosis mg/kg	1	1	1.5

Tabla 21: parámetros farmacocinéticos obtenidos en flamencos caribeños tras la administración SC de 1 mg/kg (estudio piloto en dos animales) y de 1,5 mg/kg en 6 animales

Continuando con los flamencos y porque debido a la longevidad de estas aves (esperanza de vida hasta 60 años) y a la frecuencia de lesiones ortopédicas en las patas, las hace muy susceptibles de emplear tratamientos con AINES en zoológicos, se estudió recientemente la farmacocinética del meloxicam en el flamenco menor (*Phoeniconaias minor*). En este estudio se realizó un estudio de la vía IM y oral, empleando una población de 16 animales sanos entre 1 y 4 años (Zordan, Papich, Pich, Unger, & Sánchez, 2016). En esta especie, la administración oral resultó tener una mejor biodisponibilidad y una mayor semi vida de eliminación que la ruta Im, pero las concentraciones alcanzadas en plasma por la vía oral fueron muy limitadas y posiblemente sin llegar a producir efecto analgésico en estos flamencos. La [tabla 22](#) recoge los hallazgos de este estudio.

Variable	IM			PO		
	Media	SD	CV (%)	Media	SD	CV (%)
T_{max} (h)	0.17	0.88	511.45	3.07	0.81	26.36
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	17.78	2.79	15.66	22.16	7.17	32.36
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	6.01	3.38	54.14	1.79	0.33	18.32
Cl (l/kg/h)	0.03	0.00	15.66	0.02	0.01	32.36
$Ka_{t\ 1/2}$ (h)	0.03	0.18	653.24	0.98	0.53	54.29
$Ke_{t\ 1/2}$ (h)	1.93	0.32	16.68	6.05	3.53	58.35

Tabla 22: Parámetros farmacocinéticos obtenidos en flamencos menores (*Phoeniconaias minor*) tras la administración de meloxicam 0,5 mg/kg por vía oral e IM.) Ka y Ke son las semi vidas de absorción y eliminación respectivamente).

Por último, en lo que respecta a la farmacocinética de aves, existe otro estudio en flamencos que estudia el meloxicam administrado a 1 mg/kg por vía oral e intramuscular de nuevo a flamencos caribeños (*Phoenicopterus ruber*) mantenidos en zoológicos (Boonstra, Cox, & Martin-Jimenez, 2017). Los autores encuentran un absorción oral lenta y concentraciones de un 15% solamente comparadas con las alcanzadas por vía IM. Los resultados farmacocinéticos se resumen en la [tabla 23](#).

Parámetro	IM	PO
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	5.50 ± 2.86	1.00 ± 0.88
T_{max} (h)	0.28 ± 0.17	1.33 ± 1.32
$T_{1/2}$ (h)	1.83 ± 1.22	3.83 ± 2.64
V/F (ml/kg)	530 ± 487	2420 ± 1167
$AUC_{0-\infty}$ ($\text{h}\cdot\mu\text{g/ml}$)	5.78 ± 1.88	2.54 ± 1.48
Cl/F (ml/h/kg)	190 ± 67	590 ± 518
$MRT_{0-\infty}$ (h)	1.77 ± 1.41	4.80 ± 2.82

Tabla 23: parámetros farmacocinéticos obtenidos en flamencos caribeños tras la administración oral e IM de meloxicam a 1 mg/kg en 14 animales.

Aunque no son todos los estudios comparables, sí que puede hacerse cuando se usa la misma ruta. La [tabla 24](#) resume los hallazgos farmacocinéticos en los que se ha estudiado el meloxicam por vía IV en distintas aves. A simple vista puede verse como existe en general una predisposición de las aves de mayor peso a eliminar antes el meloxicam y entre todas las aves, las rapaces (halcones, búhos y buitres) parecen ser muy eficaces en la eliminación del meloxicam.

Parámetro	Amazonas	Cotorra Kramer	Broiler	Broiler	Paloma	Pavo	Pato	Avestruz	Buitre	Halcón	Búho
Vd (ml/kg)	232	-	117	58	140	79	65	560	150	832	137.6
T _{½β} (h)	15.9	4.0	3.20	3.21	2.40	0.99	0.72	0.5	0.32	0.49	0.78
Cl (ml/h/kg)	12.2	-	25	13	39	55	61	720	130	-	-
MRT (h)	-	-	-	4.41	3.89	3.47	0.77	0.41	-	-	-
Referencia	Moller <i>et al</i> 2013	Wilson <i>et al</i> 2005	Baert <i>et al</i> 2002	Baert <i>et al</i> 2003	Baert <i>et al</i> 2002	Baert <i>et al</i> 2002	Baert <i>et al</i> 2002	Baert <i>et al</i> 2002	Naidoo <i>et al</i> 2008	Lacasse <i>et al</i> 2013	Lacasse <i>et al</i> 2013

Tabla 24: Comparativa de los parámetros farmacocinéticos obtenidos tras la administración de meloxicam a diferentes especies de aves.

4.2 Estudios farmacodinámicos del meloxicam en aves

En esta sección se compila los estudios conocidos que existen sobre los efectos del meloxicam en las aves, independientemente de su farmacocinética. Tal y como pasaba en la sección anterior, los estudios publicados no son abundantes.

A nivel experimental, se han estudiado los efectos del meloxicam en el desarrollo del tubo neural en embriones de pollo, con objeto de tener un modelo experimental para conocer el efecto teratógeno en el caso de la administración de este fármaco en mujeres embarazadas. Para ello, se repartieron 100 huevos embrionados en diferentes grupos a los que se administraba suero salino como control y dosis crecientes de meloxicam para crear un escenario similar al que sufriría un embrión de una mujer consumiendo el medicamento. Los grupos con dosis superiores a la terapéutica tuvieron anomalías en el cierre del tubo neural (Cetinkal et al., 2010).

En otro ámbito, se ha estudiado el efecto analgésico del meloxicam en ganado aviar, especialmente en gallinas ponedoras y pollos broilers. Las cojeras en los pollos broiler criados de forma intensiva es un problema grave para este tipo de ganadería y se conoce muy poco del dolor asociado a estas cojeras y cuanto influye en la ganancia cárnica de los animales. Para conocer más del efecto del meloxicam, se han hecho estudios sobre cómo es afectada la marcha de los animales cuando se les administran AINES, en concreto meloxicam y carprofeno. Para la determinación del efecto se realizó un estudio con grabaciones de video y modelos en tres dimensiones y su análisis informático (Caplen et al., 2013), definiendo un grupo control y otros dos grupos tratamiento, administrándose 5 mg/kg IM en el caso de los pollos tratados con meloxicam. El estudio demostró que hubo un efecto beneficioso en el uso de los dos AINES, con un incremento de la movilidad y de la extensión de los movimientos de las patas en horizontal y vertical al menos durante las 3 horas después de la administración de los fármacos, pero no se determinó una dosis efectiva.

Dentro de la misma problemática de las cojeras en broilers, se ha desarrollado un modelo de medición del umbral de nocicepción térmico (TNT, *thermal nociceptive threshold* en inglés) para intentar comprender el dolor de las cojeras de estos pollos, ya que muchas veces se confunde con el incremento de peso y déficits nutricionales (Hothersall et al., 2014). El estudio demostró que el TNT incrementaba con el uso de AINES, en concreto con meloxicam administrado SC a 5 mg/kg y en cambio, el mismo experimento con butorfanol a 4 mg/kg por vía subcutánea no mejoro el umbral del dolor ni tampoco el andar de los animales tratados. Además, la temperatura de la piel de los animales tratados con meloxicam fue menor de manera estadísticamente significativa que la del grupo de animales control o de los tratados con butorfanol.

Revisión bibliográfica

En gallinas ponedoras mantenidas en jaulas con aseladeros y no en pequeñas jaulas, se ha descrito una prevalencia de fractura de quilla de hasta un 50 % de los animales mantenidos en condiciones de explotación de esta forma, que por otro lado se supone que es más adecuada para el bienestar animal (Wilkins, Brown, Zimmerman, Leeb, & Nicol, 2004). Se ha estudiado si la administración de meloxicam o carprofeno mejora la movilidad de estas gallinas, para ello se diseñó un experimento con gallinas con fracturas y sin ellas y tratadas con carprofeno o meloxicam a 5 mg/7kg de forma subcutánea. Finalmente no hubo ninguna diferencia en la movilidad, excepto que aquellas gallinas con fracturas se movían notablemente menos que las sanas, independientemente del tratamiento con AINEs o no (Nasr, Nicol, Wilkins, & Murrell, 2015).

A partir del año 2002, las poblaciones de buitres en el sur de Asia empezaron a declinar masivo que llevo a la desaparición del 97 % de las poblaciones de buitre de espalada blanca (*Gyps bengalensis*), buitre de pico largo (*Gyps indicus*) y el buitre de pico fino (*Gyps tenuirostris*) y a una bajada del 22 al 48% de los efectivos de la población por año (Naidoo et al., 2008). La causa de esta extinción masiva se relacionó con el uso de diclofenaco en ganado vacuno que era posteriormente ingerido por las aves carroñeras. Los estudios de Oaks y colaboradores (Oaks et al., 2004) demostraron que los residuos de diclofenaco en las carcasas de bovinos tratados con este AINE eran muy tóxicas para los carroñeros. Se demostró que residuos de aproximadamente sólo 200 carcasas eran suficientes para haber matado a todos los buitres (Shultz et al., 2004). Además se encontró que el diclofenaco tenía una LD50 de 0,098 a 0,225 mg en buitres (G. E. Swan et al., 2006) siendo más tóxico para estos animales que el aldicarb, el pesticida más letal conocido para animales en general. Para proteger a la restante población de buitres los gobiernos de India, Pakistán y Nepal tomaron varias determinaciones como la prohibición de la venta y fabricación de diclofenaco, así como de su uso veterinario y se recomendó el uso de alternativas más seguras como el meloxicam. La recomendación del uso del meloxicam se ha basado en un extenso estudio de seguridad, en el cual buitres del género *Gyps* fueron expuestos a meloxicam oral, tanto la droga pura como residuos en tejidos de ganado tratado con meloxicam (G. Swan et al., 2006). Estos estudios han demostrado la seguridad del meloxicam (en comparación al diclofenaco) después de una única exposición y la seguridad tras exposiciones repetidas no había sido documentada. De nuevo Naidoo y colaboradores, además de estudiar la farmacocinética publicaron un estudio de seguridad del uso repetido de meloxicam en buitres heridos (Naidoo et al., 2008). Se trataron 11 individuos de 3 especies de buitres africanos con dosis de meloxicam 2 mg/kg IM y se midieron las concentraciones de fármaco a los 5 y 14 días, siendo el meloxicam sólo detectable tras 4 horas de tratamiento. Al final, por razones

debidas a las lesiones en las patas de uno de los buitres, este animal fue eutanasiado y no se encontraron lesiones atribuibles al meloxicam.

El mismo equipo de investigadores estudió cual era el mecanismo de toxicidad de estos AINES y en dos modelos experimentales usando pollo y buitres africanos. Comprobaron que los cultivos celulares mostraban toxicidad de las células del epitelio si eran bañados en meloxicam o diclofenaco (debido a la producción de especies reactivas de oxígeno, ROS) y esa toxicidad disminuía si se incubaban con ácido úrico. Con incubación a dos horas, los dos fármacos creaban ROS y no eran tóxicos, pero el diclofenaco inhibía los canales de transporte de ácido úrico y eliminaba el efecto protector a las células tubulares de éste último (Naidoo & Swan, 2009). En otro modelo experimental que empleaba plasma de peces y comparaba los distintos metabolismos de fase I y II de diferentes AINES en humanos y buitres, se concluyó que posiblemente se trate de una deficiencia en el citocromo P-450 o en la fase II en el proceso de glucuronidación (Hothersall et al., 2014).

Siguiendo la línea de investigación de seguridad de los AINEs en buitres, se investigó la presencia de estos fármacos en las carcasas de ganado 3 años tras la prohibición del diclofenaco y se halló que el 11% de las carcasas seguían mostrando restos de diclofenaco y el 4% tenían restos de meloxicam y había menores porcentajes de otros AINES, haciendo ver que la prohibición seguía no siendo muy efectiva en algunos estados de la India (Taggart et al., 2009). Estudios en la misma línea, detectando diclofenaco y meloxicam en carcasas de vacuno en el sur de Asia han sido algo más optimistas pero siguen ofreciendo datos alarmantes (Cuthbert et al., 2014). De nuevo el equipo de Naidoo y colaboradores testaron posibles reemplazos para el diclofenaco y el ketoprofeno resultó ser también muy tóxico para los buitres africanos testados y el meloxicam demostró de nuevo ser muy seguro en esta especie aviar (Naidoo et al., 2010).

Acerca de la eficacia analgésica del meloxicam existen dos estudios de eficacia en palomas tras la realización de una osteotomía de fémur experimental con su consecuente arreglo usando un clavo intramedular. En el primer estudio los investigadores validaron el modelo de fractura experimental (Desmarchelier, Troncy, Beauchamp, et al., 2012). En el segundo estudio, los investigadores probaron salino (control), meloxicam a 0,5 mg/kg y 2 mg/kg. En todos los grupos el primer tratamiento se hizo IM una hora tras la cirugía y el resto de los tratamientos fue por vía oral cada 12 horas. Se observaron las aves durante los 4 días siguientes a la cirugía por medios electrónicos y el uso de perchas que permitían movimientos de las mismas que desequilibraban a las aves, para ver su reacción de apoyo de las patas operadas. Los resultados concluyeron que sólo el meloxicam a 2 mg/kg era realmente eficaz para eliminar el dolor postoperatorio (Desmarchelier, Troncy, Fitzgerald, & Lair, 2012).

Revisión bibliográfica

Los efectos a nivel renal del meloxicam, flunixin y ketoprofeno fueron estudiados en periquitos a los que se les administró estos AINES durante 7 días (meloxicam a 0,1 mg/kg IM SID). A los 3 y 7 días, se midieron los niveles de ácido úrico en las aves y el 7º día fueron eutanasiados y sus riñones examinados histológicamente. De los 8 animales del grupo tratado con meloxicam, en uno de ellos se encontró congestión glomerular y degeneración tubular, estando los otros 7 libres de lesiones. Los animales tratados con flunixin meglumine desarrollaron cambios en el mesangio glomerular (Pereira & Werther, 2007). El principal inconveniente de este estudio es que en el grupo control aparecen las mismas lesiones o más que en los otros grupos, dejando en evidencia la afirmación de toxicidad renal en estos animales por los AINES, posiblemente porque las lesiones renales ya existían antes del experimento.

De forma parecida, los efectos del meloxicam en los riñones y en la analítica sanguínea de codornices japonesas (*Coturnix japonica*) fueron estudiado usando especímenes de biopsia por endoscopia (K. M. Sinclair et al., 2012). Las aves fueron divididas en dos grupos, el control y el tratamiento y se les tomo una biopsia de riñón previa al tratamiento con meloxicam o salino y otra tras 14 días. La dosis empleada de meloxicam fue de 2 mg/kg IM BID. Se realizaron analíticas sanguíneas antes y tras el tratamiento y al final las aves fueron eutanasiadas y se examinaron en una necropsia completa. No se encontraron efectos adversos de los tratamientos y tampoco cambios significativos en los valores hematológicos durante el estudio. Hubo un ligero incremento de los valores de ácido úrico, CPK y AST en las muestras recogidas antes del tratamiento pero se vieron también en el grupo de animales no tratados. Las lesiones histológicas encontradas en los riñones se atribuyeron al efecto mecánico de la toma de biopsias y también se encontraron lesiones en la musculatura pectoral.

Por último, los efectos a nivel gastrointestinal, renal y en la hemostasia de la administración de meloxicam por vía oral en loros amazonas de la Española (*Amazona ventralis*) han sido estudiados en un trabajo de investigación con 12 de estos animales (Dijkstra et al., 2015). Los animales fueron tratados con meloxicam oral a 1,6 mg/kg durante 15 días, dosis calculada por la baja biodisponibilidad oral del meloxicam frente a la dosis necesitada para alcanzar analgesia (Cole et al., 2009). Se realizaron análisis completos antes y después del tratamiento, incluyendo determinaciones de sangre oculta en heces, análisis de orina incluyendo valores de actividad de NAG y midiendo los tiempos totales de coagulación de sangre entera. No se encontraron alteraciones en ninguno de los parámetros medidos durante la investigación que puedan atribuir efectos tóxicos del meloxicam administrado a esa dosis a nivel renal, digestivo o en la coagulación.

5. EL RIÑÓN DE LAS AVES: CARACTERÍSTICAS ANATOMICAS Y FISIOLÓGICAS IMPORTANTES EN LOS ESTUDIOS DE FARMACOLOGÍA

Dentro de los efectos secundarios de los AINES en las aves, los efectos adversos renales son los más conocidos (Naidoo et al., 2010; Oaks et al., 2004). Para el estudio de los posibles efectos secundarios del meloxicam en especies de aves donde no se ha ensayado, es importante conocer algunas características anatómicas y fisiológicas del aparato renal de las aves, desde su anatomía y fisiología como los parámetros analíticos que pueden usarse para determinar su funcionalidad.

No existen estadísticas en aves mascota, pero en aves de corral cuando se analizan post-mortem, se estima una prevalencia de enfermedad renal de entre el 3 y el 15% (Siller, 1981).

5.1 Anatomía y fisiología del riñón en las aves

Los riñones son de color rojo oscuro, pares, oblongos y órganos simétricos que están profundamente embebidos en las fosas renales, depresiones formadas como un molde en la parte ventral del hueso sinsacro (Radu, 1975). Esta particularidad puede ser clínicamente relevante en casos de trauma y a la hora de interpretar las imágenes del riñón en radiografía o por tomografía axial computerizada. Cada riñón está dividido en tres segmentos, el craneal, el medio y el caudal. En algunas especies, como en el caso de los passeriformes, la diferenciación entre las dos últimas secciones está muy difuminada (Giovanni Casotti & Braun, 2000). En los pingüinos y ardeidas (familia de las garzas), los lóbulos caudales se funden a lo largo de la línea media. Se ha observado algún grado de atenuación en las divisiones segmentarias del riñón en columbiformes, córvidos, cucliformes y en estrigiformes. Los caláos tiene separadas completamente las divisiones craneales y caudales sin la existencia de un segmento medio (Mello Dias, Campos, Pinto e Silva, Orsi, & Oliveira, 1983).

Los riñones en las aves limitan cranealmente con los pulmones y se extienden hasta el final del sinsacro. Un divertículo del saco aéreo abdominal se extiende entre el sinsacro y los riñones, por lo que estos órganos están rodeados de aire y es otro importante aspecto a resaltar en las pruebas de imagen (**Figura 3**). Son, en comparación, más grandes que los de los mamíferos con un porcentaje del 1-2,5 % del peso corporal (0,5% en mamíferos) (Holz & Raidal, 2006). Los uréteres comienzan en la división craneal de cada riñón y recorren toda la superficie ventral del mismo por un surco. Los uréteres vacían en el

Revisión bibliográfica

urodeo, una sección dorsal de la cloaca donde se almacena la orina y los uratos antes de ser eliminados. Las adrenales son cráneo mediales y en ocasiones ventrales al polo craneal de los riñones. Las gónadas (o gónada izquierda en el caso del ovario) son mediales y ventrales al polo craneal del riñón y se superponen a la superficie ventral de los riñones y de la adrenal cuando el ave está sexualmente activa (Canny, Stewart, Paul-Murphy, & al., 1998).

Radiográficamente (**Figura 4**), las gónadas en las aves sexualmente maduras pueden verse como estructuras de densidad tipo líquido (tejido blando) que se extienden craneal y ventralmente al polo craneal de los riñones (Rettmer, Deb, Watson, Hatt, & Hammer, 2011).



Figura 3. Imagen radiográfica en proyección latero lateral de un loro eclectus (*Eclectus roratus*) en la que se puede observar un riñón con dimensiones y morfología normales, embebido en la fosa del sinsacro y con aire alrededor.



Figura 4. Imagen radiográfica en proyección latero lateral de un loro gris (*Psittacus erithacus*) en la que se puede observar un riñón con dimensiones y morfología normales y cranealmente las gónadas.

Los límites de cada separación del riñón de las aves están formados por la arteria iliaca externa (divisiones media y craneal) y la arteria isquiática (divisiones media y caudal). Así, el riego aferente al riñón proviene de dos fuentes, las arterias renales y el sistema porta renal (venoso). La arteria renal craneal, media y caudal dan riego al riñón. La arteria craneal sale de la aorta y provee de riego al segmento craneal. La arteria media renal sale de la arteria isquiática y asciende hasta la parte media del riñón. La arteria renal caudal también sale de la arteria isquiática y transcurre entre las porciones media y caudal de los riñones (Siller & Hindle, 1969). La arteria craneal renal tiende a ser más superficial que las otras, por lo que convierte al lóbulo craneal en menos apto para biopsias renales por endoscopia (Murray, Taylor, & Graham, 1999).

El sistema vascular portal renal es un anillo vascular formado por la fusión de las venas iliaca externa y la vena caudal renal. Este sistema recibe sangre de la vena isquiática, del seno venoso intervertebral y de la vena iliaca interna (Carretero, Ditrich, Navarro, & Ruberte, 1997). El flujo dentro o alrededor de los riñones es controlado por la válvula portal renal situada en las venas iliacas comunes. Cuando la válvula está cerrada, hasta dos tercios del flujo renal es suministrado por el sistema porta renal. Cuando la válvula se abre, el sistema porta salta completamente la entrada a los riñones (Mirabella, Esposito, & Pelagalli, 1996). El control del sistema del flujo portal es complejo, incluso el flujo puede ser inverso en algunos vasos sanguíneos como en la vena mesentérica caudal, resultando que el flujo del sistema porta renal puede ir directamente al hígado. Una vez en el sistema porta renal, la sangre puede fluir entrando en los senos peritubulares de baja presión formados por las arteriolas eferentes, entonces se mezcla con la sangre postglomerular y fluye fuera del riñón por las venas eferentes. Los esfínteres valvulares reciben tanto inervación simpática (estimuladora, cierre de válvula) y colinérgica (relajante, apertura de la válvula) (Eldon J. Braun & Dantzler, 1984). La pauta de flujo a través de estas diferentes alternativas puede variar mucho entre especies y en individuos a lo largo del tiempo, posiblemente por estados variables en la regulación de la resistencia valvular y del estado de las válvulas (Wideman & Gregg, 1988).

El significado funcional del sistema porta renal y sus válvulas pueden implicarse en la regulación hemodinámica sistémica, especialmente en los períodos de actividad muscular de las patas, también regulando el flujo renal cuando la presión arterial es baja o reducida (Wideman, Glahn, Bottje, & Holmes, 1992). Desde que Sperber (Sperber I, 1948) demostró la importancia de la circulación en las aves, muchos autores han usado el término "Técnica de Sperber" para estudiar la función vascular renal. La técnica consiste en la administración en una vena de la pata de una sustancia y por tanto en la circulación portal y estudiar los efectos en el riñón que recibe la sangre y en el contralateral. Esta técnica ha sido muy importante en la evaluación de fármacos

y en el estudio del transporte de sustancias diversa, ya que el flujo portal no perfunde los glomérulos ni la medula renal.

EL drenaje venoso de los riñones se realiza a través de varias venas craneales y caudales. La vena renal craneal recoge el flujo del segmento craneal y se une a la vena iliaca común o a la vena cava caudal. La vena renal caudal recoge la sangre de las divisiones central y caudal y vacía en la vena iliaca común (Odlind, 1978).

La arquitectura del riñón en las aves está basada en lóbulos renales, los cuales pueden ser fácilmente reconocidos como pequeñas proyecciones redondeadas en la superficie de cada segmento renal cuando el riñón se observa con lentes de aumentos o en endoscopia. Cada lóbulo puede ser descrito como una estructura en forma de pera con la parte más ancha dirigida a la superficie renal, conteniendo tanto tejido cortical como medular y localizado entre las venas interlobulares y el sistema porta renal. Una arteria interlobular provee de riego a cada lóbulo (**Figura 5**). Los túbulos colectores para cada lóbulo son compartidos, es decir, interlobulares. Así, la parte más ancha de esta pera, lo que sería la región cortical, drena en la parte más estrecha que sería la región medular donde los tubos colectores medulares convergen para formar los conductos colectores que forman las ramas secundarias y luego primarias del uréter (G Casotti, Lindberg, & Braun, 2000).

A diferencia de los mamíferos, los lóbulos se encuentran a distinta profundidad dentro del riñón. Como resultado, no es posible visualizar unos bordes definidos de los que serían la porción cortical y medular. En esencia, hay grandes áreas de corteza rodeando relativamente pequeñas regiones de medula con forma de cono (Eldon J. Braun, Dantzler, Sturla, & al., 1998).

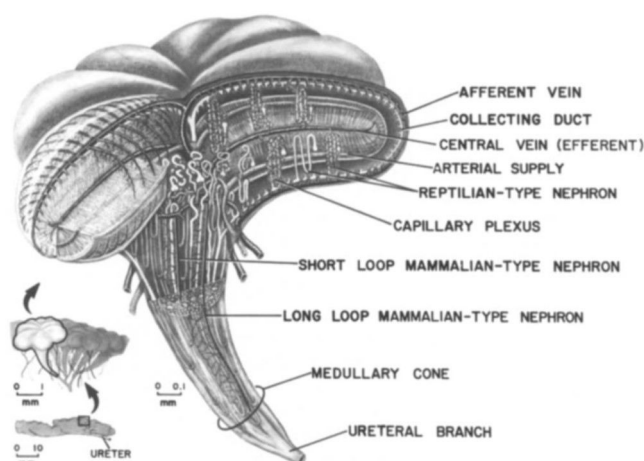


Figura 5: Ilustración de la organización del riñón de las aves. En la esquina inferior izquierda se representa el riñón y luego se ve el lóbulo en sucesivos aumentos. (E J Braun & Dantzler, 1972).

Los riñones de las aves también se diferencian de los de los mamíferos en cuanto a la heterogeneidad de las poblaciones de nefronas que lo forman. Mientras que todas las nefronas en los mamíferos poseen un asa de Henle, sólo el 10-30 % de las de las aves tiene esta asa. Las asas de las nefronas que las tiene, los vasos rectos y los conductos colectores son los que forman los conos medulares en las aves (**Figura 5**). El resto de las nefronas, el 70-90 % no tienen asa y estas pequeñas nefronas se pliegan 4 veces sobre sí mismas y conectan en ángulo recto con los tubos colectores (E J Braun & Reimer, 1988). Esta disposición anatómica impide el flujo contracorriente entre el asa y el conducto colector, lo que impide concentrar la orina en mayor proporción que el plasma. Las nefronas con asa se denominan nefrona tipo mamífero y las que carecen de ella, nefronas tipo reptil. Las nefronas con asa de Henle si son capaces de concentrar la orina por lo que según la distribución de los dos tipos de nefronas en cada especie, las aves no llegan a concentrar la orina más de 2-2,5 veces más que la concentración de solutos en el plasma. Las nefronas tipo reptil secretan ácido úrico y las tipo mamífero producen la orina verdadera. (Giovanni Casotti & Braun, 2000; Kondo et al., 2006).

La distribución de estos dos tipos de nefronas, la medular (tipo mamífero) y la cortical (tipo reptil), es clínicamente relevante cuando se va a tomar una biopsia del riñón en un ave. Afortunadamente, los lóbulos contienen ambos tipos de nefronas y estos lóbulos están embebidos a diferentes profundidades en la masa del riñón por lo que pinzas de biopsia de 1,5-2 mm pueden recoger especímenes que contienen ambos tipos nefronianos (Murray et al., 1999).

Otra diferencia con los mamíferos, son los productos finales del metabolismo del nitrógeno. Mientras que en los mamíferos el producto final del metabolismo proteico es la urea, en las aves casi no se produce este metabolito al carecer de un ciclo enzimático funcional de la urea. Además, la urea exógena es completamente excretada y sí que se ve afectada por el estatus de hidratación (Lumeij, 1987). EL ácido úrico es el metabolito final predominante tras la degradación de las proteínas y es producido predominantemente en el hígado (98-75%) pero también en el riñón (2-25%). El ácido úrico es predominantemente secretado en los túbulos renales (a diferencia de los mamíferos donde es filtrado en el glomérulo, reabsorbido y posteriormente secretado en los túbulos) y hasta un 65% del ácido úrico secretado va unido a proteínas formando un micelio (Eldon J. Braun et al., 1998; Kondo et al., 2006). Así, en comparación con la urea que necesita una gran cantidad de agua para su eliminación el ácido úrico puede ser eliminado en forma semi sólida ahorrando mucha agua y compensando la incompetencia en la concentración urinaria de las aves (Styles, Phalen, Shivaprasad, & al., 1998).

La secreción de ácido úrico es independiente del de la filtración glomerular

y de la reabsorción de agua, por lo que es mínimamente influida por el estado de hidratación. Esto tiene importancia clínica puesto que si el ácido úrico sigue siendo secretado y no es empujado por el flujo de agua en los túbulos colectores y los uréteres, puede causar una acumulación de ácido úrico en los túbulos y si persiste esta situación, una obstrucción ureteral (**Figuras 6 y 7**).

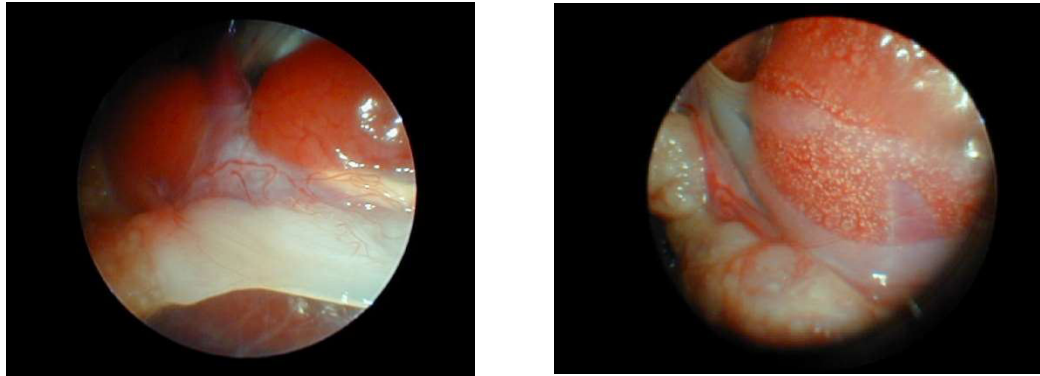


Figura 6: Vista endoscópica del riñón izquierdo de un loro gris africano (*Psittacus erithacus*) hembra con morfología normal. La banda clara ancha debajo del riñón es el oviducto. Figura 7: Vista endoscópica del riñón izquierdo de un loro gris africano (*Psittacus erithacus*) hembra con acumulo de ácido úrico en los túbulos, que se aprecia como un punteado blanco en el parénquima renal.

Al igual que en los mamíferos, el riñón de las aves está implicado en el mantenimiento de la osmolaridad y regulación del estado electrolítico, producción de vitamina D3, producción de eritropoyetina, regulación del equilibrio ácido-base y en detoxificación de toxinas endógenas y exógenas.

5.2. Diagnóstico de los procesos patológicos renales en las aves

a) Signos clínicos

Los signos clínicos asociados a enfermedad renal en las aves no son específicos. Pueden incluir letargia, debilidad, pérdida de peso, polidipsia, poliuria, cojera, deposición de uratos en las articulaciones o en vainas tendinosas, destrucción de las plumas o automutilación de tejidos blandos sobre la región del sinsacro y cambios en la forma o color de la orina. Ninguno de estos síntomas no específicos de enfermedad renal y, por ejemplo, la polidipsia y poliuria pueden ser causadas por diabetes insípida o mellitus en las aves como en otras especies (Lierz, 2003).

b) Analíticas sanguíneas

La mejor manera de estimar la función renal tanto en mamíferos como en aves es la medición de la tasa de filtración glomerular (GFR). La GFR decrece en respuesta a shock, pérdida de sangre, deshidratación, enfermedad glomerular o tubular y obstrucción post renal (Rosner & Bolton, 2006). La determinación precisa de la GFR no puede hacerse directamente y por lo general se estima midiendo la tasa de eliminación de algún marcador externo o interno durante un período de tiempo, que suele ser 24 horas. Idealmente este marcador debe ser exclusivamente filtrado por el glomérulo, no secretado por los túbulos, no unirse a eritrocitos o proteínas y ser inocuo para el riñón y no influir de manera implícita en la misma GFR. El oligosacárido vegetal inulina casi cumple estos requisitos y se usa como prueba estándar si se quiere validar alguna otra sustancia (Heiene & Moe, 1998; Levey, 1989). En las aves se ha medido la GFR usando inulina pero es un método poco práctico pues necesita un equipo especializado y requiere mucho tiempo, no siendo práctico para la clínica diaria y habiéndose quedado relegado para la investigación (Radin, Hoepf, & Swayne, 1993). Se han realizado estudios en perros, gatos y aves con el uso de creatinina exógena para la medición de la GFR. Los resultados en las aves aún están en fase de validación pero prometen ser un buen instrumento de validación de la funcionalidad renal (Scope, Schwendenwein, & Schaubberger, 2013; Shannon, 1938; van Hoek et al., 2008; Watson et al., n.d.) .

La medición de la concentración de ácido úrico en sangre ha sido clásicamente un elemento imprescindible en el control de la funcionalidad renal en las aves. Se estima que el ácido úrico se eleva en sangre cuando se ha perdido aproximadamente un 30% de las nefronas funcionales, y puede ocurrir cuando existe una deshidratación muy grave, daño en los túbulos proximales renales, obstrucción post-renal y en algunas malformaciones congénitas (McNabb & McNabb, 1975) . El principal problema de la determinación de ácido úrico en plasma es que es una prueba poco sensible en lo que respecta a la funcionalidad renal, puede estar elevado en situaciones post-prandiales (Lumeij & Remple, 1991), en condiciones fisiológicas como la puesta y no se corresponde con el grado de lesión renal (Marshall, Craig, Jones, & Daniel, 2003). En general, se recomienda un ayuno de 12 horas en especies granívoras y de hasta 24 horas en especies carnívoras o piscívoras antes de la determinación de ácido úrico (Kolmstetter & Ramsay, 2000).

La urea sólo es un indicador del estado hídrico en las aves, produciéndose en el organismo aviar en muy pequeñas cantidades y eliminándose casi completamente. En casos de deshidratación severa, puede producirse una reabsorción de urea en los túbulos y verse sus valores incrementados, apuntándose como un marcador de deshidratación severa en aves (Julian, 1982;

Lumeij, 1987).

La creatinina en las aves es excretada como creatina en la orina antes de su conversión a creatinina, así que los valores plasmáticos suelen estar por debajo del umbral de cuantificación de la mayoría de los analizadores de bioquímica, y haciendo su medición cuestionable desde el punto de vista diagnóstico (Burgos-Rodríguez, 2010).

Otros parámetros como el fósforo y la amilasa se han usado como marcadores auxiliares de medición de la filtración glomerular, así como la medición de electrolitos principales. En psitácidas con poliuria es importante medir siempre los electrolitos y determinar de forma indirecta la osmolaridad plasmática ya que las aves con poliuria y osmolaridad normal casi siempre sufren diabetes insípida, que es relativamente más frecuente en estas aves que en medicina canina o felina (Starkey, Wood, de Matos, Ledbetter, & Morrisey, 2010).

c) Urianálisis y examen de los uratos.

Al igual que sucede en medicina veterinaria de especies mamíferas, el análisis de orina tiene bastante utilidad en el diagnóstico de enfermedades renales, incluyendo el uso de las tiras reactivas y el examen bioquímico y del sedimento. El principal problema en las aves es que la orina sale mezclada con las heces y en condiciones clínicas es imposible obtener una muestra pura de orina (Styles et al., 1998). Se ha descrito el uso de una técnica especial para la obtención de orina pura en palomas, pero de nuevo tiene muy poca utilidad clínica ya que requiere procedimientos muy largos en el tiempo y el uso de anestesia. Para ello se deja en ayunas al ave y se sujeta a una mesa, con ayuda de una cánula hecha con una jeringuilla de 1 ml, se aborda el uréter tras la eversión de la cloaca y haberla limpiado de material fecal (Halsema, Alberts, de Bruijne, & Lumeij, 1988). En general, se ha aceptado que la centrifugación y posterior análisis del sobrenadante en la mayoría de especies de aves puede usarse como urianálisis estándar (Tschopp, Bailey, Di Somma, & Silvanose, 2007).

La densidad urinaria típica en las aves oscila entre 1.005 y 1.010 g/ml, debido a la poca capacidad de concentración de la orina en estas especies. La presencia de cilindros, anomalías en la densidad urinaria, proteinuria, glucosuria, cetonuria o hematuria tiene un significado relevante (Pollock, 2006). Los cilindros celulares son especialmente frecuentes en casos de enfermedad tubular (Pohl, 1974).

El color de los uratos puede estar relacionado con enfermedad renal, aunque otros órganos, como el hígado, pueden estar implicados. Normalmente,

los uratos son de color blanco, cuando ocurre biliverdinuria, cambian a color verde o amarillo. Esto ocurre por acúmulo de biliverdina en la orina, que en condiciones normales es eliminada por el hígado, sugiriendo una disfunción en este órgano. A diferencia de los mamíferos, las aves apenas producen bilirrubina debido a una carencia en la enzima biliverdin-reductasa que convierte la biliverdina en bilirrubina, por tanto, en el urianálisis de las aves la bilirrubina no debe estar presente (Harr, 2002; Tschopp et al., 2007). La nefrosis por acumulo de pigmento biliar es relativamente común en aves. La hemoglobinuria es frecuente en casos de intoxicación por metales pesados, especialmente en loros del género *Amazonas sp.* Puede haber hematuria (sangre fresca) en casos de enfermedad cloacal o de la última porción último tracto digestivo (Schmidt, 2006).

Se ha propuesto la enzimología urinaria como ayuda en la interpretación y el diagnóstico de enfermedad renal en las aves. Cuando existe daño renal, algunas enzimas citosólicas de las células de la nefrona son eliminadas en orina más que en circulación sistémica si se produce lisis celular. Los tejidos renales de periquitos comunes (*Melopsittacus undulatus*) y de avutardas hubaras (*Chlamydotis undulata*) presentan elevadas concentraciones de lactato deshidrogenasa, aspartato amino transferasa, creatin kinasa, fosfatasa alcalina, glutamato deshidrogenasa y alanino transferasa (Styles et al., 1998; Tschopp et al., 2007).

d) Marcadores renales en orina y plasma: N-acetil- β -d-glucosaminidasa (NAG).

La NAG es una enzima exoglicolítica localizada en los lisosomas de las células tubulares y se ha usado como marcador de daño renal en medicina humana y de pequeños animales (Hokamp & Nabity, 2016). En las aves también existe esta enzima y en palomas el riñón contiene la máxima actividad pero también se encuentra en el intestino y en el hígado. La NAG se excreta a sangre y especialmente a orina en casos de daño renal en los túbulos (efecto de aminoglicósidos, destrucción del epitelio tubular, incremento de la concentración de calcio en las células tubulares). Un estudio en palomas demostró el incremento de la NAG plasmática y urinaria tras la administración de gentamicina en dosis elevadas durante 10 días (Wimsatt, Canon, Pearce, Vap, & Getzy, 2009). En gallinas se ha usado como método diagnóstico de daño a nivel renal y en un estudio se observó un incremento en plasma y orina tras 40 días de suplementación excesiva con vitamina D₃. En este experimento los investigadores concluyeron que era de suma importancia el momento en el tiempo en el que eran determinadas las concentraciones de NAG, obteniendo valores elevados cuando se producía el daño tubular y restaurándose los valores una vez ocupado el riñón por tejido de cicatrización (Forman, Beck, & Kachman,

1996). Los valores de NAG en la especie humana son más elevados en personas y e niños, por lo que deben determinarse los valores en aves de forma fisiológica y estudiar sus variaciones fisiológicas debidas al sexo o a condiciones de puesta (Hokamp & Nabity, 2016).

e) Radiografías

Los riñones está embebidos en la fosa del sinsacro y su visualización se hace difícil radiográficamente (Lierz, 2003). La radiografía, especialmente la proyección latero-lateral, sólo va a ayudar a la comprobación de alteraciones en el tamaño y la forma de los lóbulos renales, incrementos en la densidad (calcificaciones, deshidratación) o si se usan contrastes, la visualización de los uréteres, obstrucciones de los mismos y a veces la presencia de cálculos (**Figuras 8 y 9**). Los tumores renales localizados en el segmento caudal suelen producir desplazamiento de las vísceras digestivas de forma craneal (Mikaelian, Patenaude, Girard, & Martineau, 1998; Neumann & Kummerfeld, 1983).



Figura 8: Incremento de densidad renal en cotorra argentina (*Miiopsitta monachus*) con severa deshidratación.



Fig 9: calcificación renal en un loro gris africano (*Psittacus erithacus*).

f) Ecografía.

Los estudios ecográficos en el caso de la evaluación de los riñones de las aves son limitados por la presencia de los sacos aéreos, que forman una barrera acústica de aire de forma fisiológica. En ocasiones, puede tener aplicaciones en el caso de la presencia de quistes, renomegalia, neoplasias y cuando existe ascitis. Para los estudios ecográficos se necesitan sondas de al menos 10 –Mhz, con angulación de 60° y de cabeza pequeña, no más de 1,5 cm. Se recomienda el ayuno de al menos 3 horas. A nivel técnico el sinsacro aparece como una “w” y en los vértices inferiores aparecen los riñones (**Figura 10**). En la mayoría de las aves, no es posible ver los riñones si está morfológicamente normal (Hofbauer & Krautwald-Junghanns, 1994).



Figura 10: Imagen ecográfica de una neoplasia renal en un periquito (*Melopsittacus undulatus*)

g) Biopsia renal.

La biopsia renal sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de la enfermedad renal. En el caso de las aves, esta vez la presencia de los sacos aéreos las hace mucho más adecuadas para realizar las biopsias renales por laparoscopia porque estos animales ya están insuflado de aires de forma fisiológica (Harrison, 1978). Se recomienda el examen endoscópico renal en todos los casos en que exista incremento persistente de ácido úrico, polidipsia, poliuria, oliguria y renomegalia (Murray et al., 1999).

El abordaje endoscópico estándar y recomendado es generalmente a través del saco aéreo torácico caudal (**Figura 11**). La extremidad posterior izquierda es situada hacia craneal y en el punto de confluencia del musculo semitendinoso con la última costilla es la zona a introducir el endoscopio, generalmente con uso de una óptica rígida (Divers, 2010). La zona está limitada dorsalmente por el sinsacro. Se recomienda la biopsia en los segmentos medio y caudal debido a la presencia superficial de la arteria craneal renal en la segmentación craneal del riñón (**Figura 12**). Tras la biopsia en los segmentos renales se produce una pequeña hemorragia que no tiene consecuencias clínicas (K. Müller, Göbel, Müller, Hermanns, & Brunnberg, 2004).

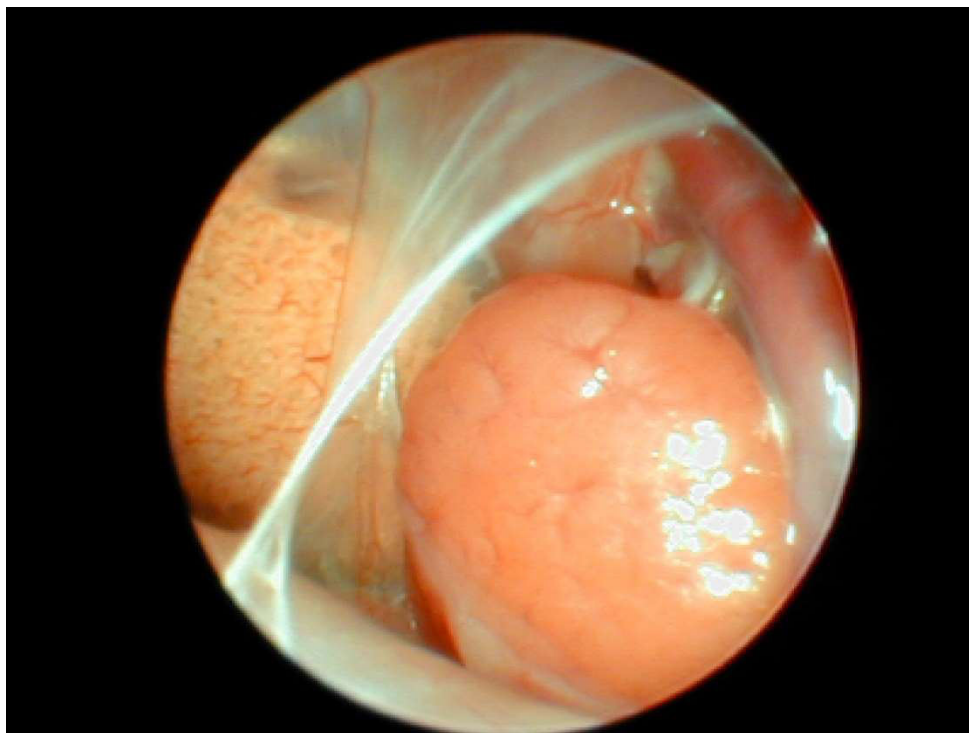


Figura 11: Abordaje endoscópico a través del saco aéreo torácico caudal. Se observa lo marcado de las lobulaciones renales en el polo craneal renal.

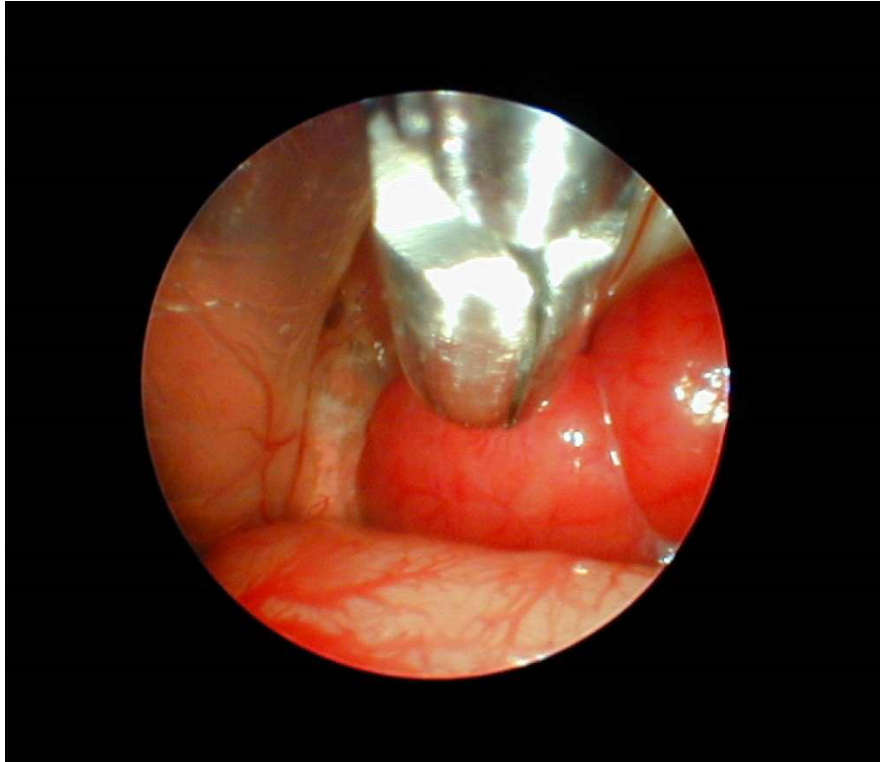


Figura 12: Vista endoscópica del riñón y de la pinza de biopsia aproximándose al tejido renal. En la parte inferior de la imagen y muy vascularizado, se observa el testículo izquierdo.

6. ESTUDIOS FARMACOCINETICOS Y FARMACODINAMICOS EN ANIMALES EXOTICOS Y ANIMALES DE ZOO

El tratamiento y prevención del dolor en los animales exóticos o de zoo es difícil debido a la ausencia de datos disponibles sobre la seguridad y eficacia de las drogas disponibles. La situación ideal sería la determinación de la efectividad de los medicamentos a través de estudios clínicos controlados, sin embargo casi nunca es realizado debido al alto coste de los estudios, el número de animales necesitado y la dificultad del manejo clínico y en general de trabajar con muchas de estas especies. Muchas recomendaciones acerca de dosificación están basadas en la percepción de una respuesta a la terapia, experiencia clínica y ausencia de toxicidad observable (Kukanich, 2011). Además el comportamiento de muchas de estas especies animales no domesticadas resulta en el ocultamiento de signos clínicos para impedir ser detectados como posible presa por los depredadores o ser expulsados de la manada o grupo social, que hacen muy difícil observar los efectos de la terapia y los efectos de toxicidad o adversos. Así, por ejemplo una cojera que es relativamente fácil de detectar en un perro, puede ser muy sutil en estas especies incluso para un observador experimentado.

Como ejemplo, un ave puede parecer estar mejor tras la administración de un analgésico, pero el dolor podría no haber desaparecido y la mejora puede ser causada por los intentos del animal por ocultar los síntomas en presencia del observador, por cicatrización de la herida o por las variaciones normales en la intensidad del dolor. Entonces la observación clínica puede ser interpretada como una mejora tras la administración del fármaco cuando en realidad no lo es. Si en un escenario similar se administra el mismo tratamiento a otra ave y se observa esa posible mejora que en realidad no lo es, el clínico sentirá confianza en el tratamiento administrado a pesar del pequeño número de animales tratados. Si esa información es compartida con otro clínico o difundida en un congreso o reunión científica, puede acabar en un libro o formulario de dosis cuando nunca ha sido contrastada (Papich, 2008b).

6.1 Diseño de estudios para la elaboración de un plan terapéutico

La aproximación lógica para establecer un plan terapéutico de un analgésico debería incluir estudios farmacocinéticos (FC), seguidos de estudios farmacodinámicos (FD) o estudios integrados de ambos y eventualmente, estudios clínicos controlados. Como se ha visto anteriormente, los estudios FC se ocupan de las concentraciones alcanzadas en plasma en el tiempo, la distribución y eliminación del fármaco. Los estudios FD de los efectos que

produce el fármaco en el organismo y los estudios combinados FC-FD integran los cambios en la concentración de la droga *versus* los cambios en el efecto (si al aumentar la dosis, aumenta la concentración del fármaco y por tanto el efecto analgésico) (P. L. Toutain & Lees, 2004). Mientras que la dosis elegida debe basarse en los estudios FD o mejor FC-FD, el régimen de dosificación debe ser evaluado en un estudio clínico controlado que confirme que el modelo experimental predice de forma exacta el efecto deseado y la ausencia de efectos adverso (Türck et al., 1996).

Los estudios clínicos controlados evalúan una droga en pacientes afectados por una enfermedad o lesión, por ejemplo, la evaluación de los AINES en patos afectados de cojera asociada con sinovitis. En un estudio control positivo, el fármaco se compara con una droga que tenga un efecto conocido, por ejemplo comparar el meloxicam (más moderno) con el flunixin meglumine (más antiguo y de efecto conocido) en los patos afectados. Se sabe en estudios *in vivo* que el flunixin inhibe la presencia de tromboxanos por 6-12 horas en patos (Machin, Tellier, Lair, & Livingston, 2001). Lo ideal es que el estudio previo para la comparación concluya que se conoce el efecto positivo de la droga en la especie testada a la dosis administrada. El problema en aves y otros animales exóticos es que no siempre existen esos estudios para comparar. Volviendo al caso del flunixin en los patos, en el estudio citado no se demostró el efecto analgésico en patos cojos con sinovitis, la dosis de flunixin fue determinada en un modelo experimental que puede no ser extrapolada a efecto analgésico en cojera, fue determinada en individuos sanos sin condición inflamatoria. Si además la biodisponibilidad del meloxicam no es previamente conocida o la dosis desconocida, la respuesta puede estar ausente no por ausencia de eficacia sino por dosis muy baja.

Otro componente muy importante de los estudios clínicos controlados es la detección de los efectos adversos que pueden no haber sido previamente descrito. Debido a que la droga se administra a animales enfermos, no a ejemplares jóvenes y sanos, la presencia de efectos adversos puede ser mayor. Esta información obtenida es muy valiosa ya que permite dar las guías para monitorizar los efectos secundarios, selección de los pacientes, potenciales interacciones con otros fármacos y recomendaciones para la monitorización por las analíticas sanguíneas (Monteiro-Stegall et al., 2013). Un buen ejemplo es el estudio del efecto del meloxicam comparado con el butorfanol en gatos. En este estudio se observó que un 8,3 % de los gatos tratados con meloxicam tenían un incremento de urea en plasma, pero no hubo ninguno en los tratados con butorfanol, sugiriendo un efecto adverso del meloxicam en el riñón de los gatos a la dosis analizada (Carroll et al., 2005).

6.2 Parámetros de farmacocinética

La farmacocinética es el uso de modelos matemáticos para predecir las concentraciones de una droga en el organismo. Los principales parámetros utilizados en FC son la vida media terminal ($t_{1/2}$), el clearance (Cl) y el volumen de distribución (Vd). La concentración máxima en plasma (C_{max}), el tiempo hasta la C_{max} . (t_{max}) y el área bajo la curva (AUC) también son muy empleados (Kukanich, 2011).

La $t_{1/2}$ se define como el tiempo que tarda en la concentración plasmática de un fármaco en disminuir el 50%. Incorrectamente se asocia al tiempo que se tarda en eliminar la mitad de la droga. La disminución en la concentración plasmática no siempre se debe a la eliminación y puede ocurrir debido a la distribución desde el plasma a otros tejidos. La $t_{1/2}$ es muy útil porque sirve para estimar los descensos en la concentración del fármaco, el tiempo necesario para que la droga alcance la fase estable y el ratio de picos y valles en su distribución en el tiempo.

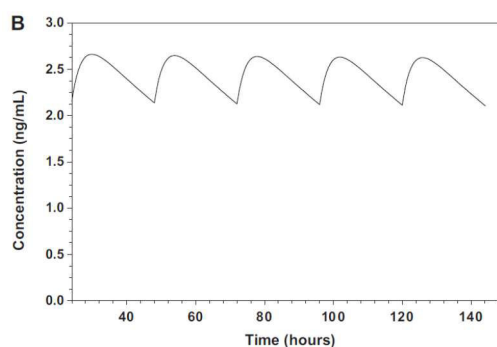
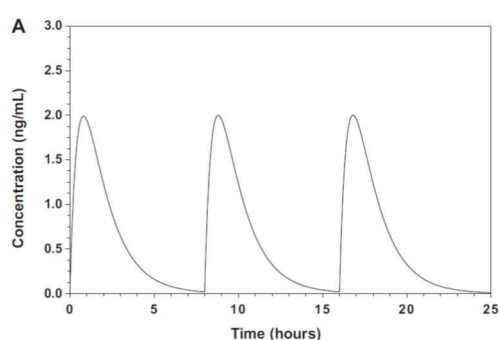
Como por definición la $t_{1/2}$ es cuando un fármaco disminuye un 50% su concentración en plasma, este dato se puede usar para hacer predicciones sobre los cambios en la concentración del medicamento en el tiempo. Si la $t_{1/2}$ es conocida, se puede calcular que $3 \times t_{1/2}$ implicará un descenso del 88% de la concentración plasmática inicial, después de $5 \times t_{1/2}$ la concentración habrá descendido un 97% y tras $7 \times t_{1/2}$ la concentración habrá descendido un 99%. Estas estimaciones pueden usarse para la determinación de los períodos de aclarado entre drogas, para el tratamiento de algunas intoxicaciones y a veces para la duración del efecto del fármaco (Tanswell et al., 1995).

La $t_{1/2}$ también puede usarse para calcular el tiempo que va a necesitar un medicamento para alcanzar su fase estable en caso de ser administrado en dosis múltiples o en infusiones continuas. Este tiempo a la fase estable se predice de igual forma que los descensos en la concentración plasmática, es decir, el 88% de la fase se habrá alcanzado en $3 \times t_{1/2}$, el 97% en $5 \times t_{1/2}$ y el 99% en $7 \times t_{1/2}$ (tabla 25). Como ejemplo, una droga con una $t_{1/2}$ de 24 horas alcanzará el 88% de la fase estable en 72h, el 97% en 120 H y el 99% en 168 horas.

Numero de $T_{1/2}$	Porcentaje de concentración inicial que permanece en plasma	Porcentaje de concentración de droga que disminuye en plasma
0	100	0
1	50	50
2	25	75
3	12.5	87.5
4	6.25	93.75
5	3.125	96.875
6	1.5625	98.4375
7	0.78125	99.21875
8	0.390625	99.609375
9	0.1953125	99.8046875
10	0.09765625	99.9023438

Tabla 25: Porcentaje de disminución de la concentración plasmática de una droga en función del número de semi vidas de eliminación.

La $t_{1/2}$ junto con el intervalo de dosificación puede también ser usada para calcular las fluctuaciones en los picos y valles de la concentración plasmática en el tiempo. Si la $t_{1/2}$ es más corta que el intervalo de dosificación, la mayoría de la droga se habrá eliminado antes de la siguiente dosis, resultando en grandes fluctuaciones entre las concentraciones pico y valle (**Figuras 13 y 14**). Si por ejemplo una vida media es de 1 hora y la droga se administra cada 8 horas, habrá enormes fluctuaciones en la concentración de la misma, ya que la mayoría de la droga se habrá eliminado antes de la siguiente administración. AL contrario, una $t_{1/2}$ mucho más grande que el intervalo de dosificación producirá en fluctuaciones mínimas o en acumulación (como una $t_{1/2}$ de 48 horas administrada cada 24h resultará en mínimas alteraciones de la concentración, menos del 25% y en casi nulo efecto de acumulación).



Figuras 13 y 14: En la figura 13, gráfico A, la $T_{1/2}$ es mucho más corta que el intervalo de dosis (8h), resultando en una fluctuación muy grande (>100 veces) entre los picos y la concentración media. En la figura 14, gráfico B, la $T_{1/2}$ es mucho mayor que el intervalo de dosis (q 24h) resultando en fluctuaciones mínimas (0.25 veces).

Revisión bibliográfica

El V_d es el volumen en el que aparentemente se diluye la droga después de su administración, No es necesariamente un parámetro fisiológico y es especie, formulación y edad específico; por lo que las extrapolaciones deben hacerse cautelosamente. El V_d es calculado con la siguiente ecuación siempre que la dosis y la concentración de la droga tras la administración IV sean conocidas: $V_d = \text{dosis} / \text{concentración}$. La principal utilidad del V_d es el cálculo de la dosis de carga para alcanzar las concentraciones deseadas, despejando la ecuación a $\text{dosis} = V_d \times \text{Concentración}$ (P. L. Toutain & Lees, 2004).

La dosis de carga es más crítica cuando los efectos se necesitan en el caso de medicamentos con una larga $t_{1/2}$ debido a que tardan mucho en alcanzar la fase estable. Por ejemplo, el fenobarbital tiene un V_d en perros de 700ml/kg y 20 ug/ml está dentro del rango terapéutico de concentraciones plasmáticas. Así pues la dosis puede calcularse como $\text{dosis} = V_d (700\text{ml/kg}) \times \text{concentración} (20\text{ ug/ml}) = 14000\text{ ug/kg} = 14\text{ mg/kg}$. Otro uso del V_d es estimar una dosis en aquellas especies en las cuales la droga aún no ha sido examinada. Para ello el V_d puede ser estimado a través de un análisis alométrico, pero este cálculo tiene muchas limitaciones.

EL clearance, o plasma Cl de un fármaco es el volumen del organismo en el que se diluye que es filtrado por unida de tiempo, es decir, el V_d aclarado por tiempo. El Cl es la suma de todos los procesos de eliminación, incluida la filtración glomerular, secreción tubular, metabolismo renal, metabolismo hepático, excreción biliar y otros mecanismos como las esterases plasmáticas, monoamino oxidasas y el metabolismo esplénico e intestinal. La utilidad del Cl se describe principalmente para calcular las infusiones a ritmo constante de una droga, siguiendo la ecuación. $\text{CRI} = \text{Cl} \times \text{concentración en fase estable}$. Por ejemplo, el clearance de morfina en llamas (Uhrig et al., 2007) es de 27.3 ml/min/kg y las concentración plasmática deseada es de 20 ng/ml; entonces la dosis puede ser calculada como $\text{dosis de CRI} = (27.3\text{ ml/min/kg}) \times (20\text{ ng/ml}) = 546\text{ ng/min/kg} = 32700\text{ ng/h/kg} = 0,03\text{ mg/h/kg}$.

El AUC es calculado como el are bajo la curva de concentración vs tiempo. EL AUC es una medida de la acumulación en la exposición a un fármaco y depende de la dosis, de las concentraciones plasmáticas y lo que duran en el tiempo esas concentraciones. El AUC es directamente proporcional a la dosis, el doble de dosis, el doble de AUC. Además, debido a que el AUC es dependiente del tiempo en que la concentración de la droga persiste en plasma, los incrementos en la $t_{1/2}$ causados por el descenso de la eliminación del fármaco resultan en incrementos en la AUC. La eficacia de lagunas drogas se correlacionan más con el AUC que con ningún otro parámetro, como pasa con la aspirina en humanos (Seymour, Williams, Ward, & Rawlins, 1984). La toxicidad de algunas drogas también depende a veces del AUC y también puede usarse

para estimar la biodisponibilidad, dividiendo el AUC de la ruta extravascular con el AUC de la ruta IV. También es un parámetro útil en la comparación de medicamentos originales frente a los genéricos, es decir, la bioequivalencia (Olkola et al., 1994).

La concentración máxima, C_{max} es la máxima concentración plasmática de un medicamento después de su administración no intravascular. Es un parámetro dosis dependiente de manera directamente proporcional. La C_{max} se ha correlacionado con la toxicidad y eficacia de muchísimas drogas, especialmente en el caso de los anestésicos como el sevoflurano y otros gases inhalados (Botman, Gabriel, Dugdale, & Vandeweerd, 2016). La C_{max} junto al AUC es el segundo parámetro usado para comprobar la bioequivalencia entre dos drogas (genérico vs original). El T_{max} es el tiempo a alcanzar la C_{max} y es típicamente constante e independiente de la dosis, por lo que doblando la dosis nunca se obtendrá el doble de valor del T_{max} . Para determinar el máximo pico de la concentración plasmática, la C_{max} debe ser obtenida en el T_{max} . (Figura 15)

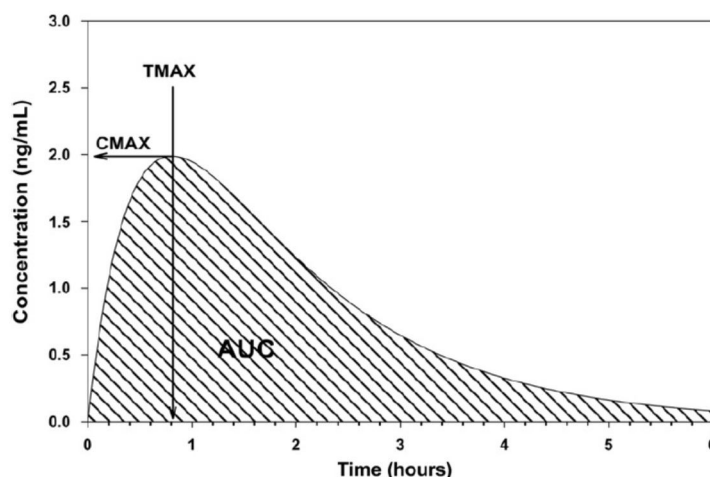


Figura 15: Vista típica de parámetros FC: concentración máxima plasmática ($C_{max} = 2$ ng/ml), tiempo a la máxima concentración ($T_{max} = 0.8$ h) y AUC (5 ng/ml), representada como la zona sombreada.

6.3 Técnica analíticas en farmacocinética

Los métodos de análisis de cada droga afectan de manera muy importante a los resultados obtenidos para calcular los parámetros FC y usando distintas metodologías, los parámetros no pueden ser comparados.

La espectrometría de masas es un método muy sensible, capaz de medir concentraciones muy bajas, siendo muy específico y sin apenas reacciones cruzadas con metabolitos o sustancias xenobióticas. Se considera el método

analítico de elección, pero es muy caro, requiere maquinaria muy cara y un extensivo entrenamiento a los operarios que lo usen. Generalmente se usa en paralelo con la cromatografía de gases (GC) o la cromatografía líquida a alta presión (HPLC) (Du, Lei, Liu, & Yang, 2016).

La HPLC y la GC tienden a mostrar una sensibilidad más baja y una moderada especificidad. La mayoría de los compuestos pueden detectarse de forma precisa usando estos métodos, pero en el caso de drogas muy potentes (aquellas que con muy baja concentración logran su efecto) o drogas con un metabolismo muy amplio, pueden fallar en la determinación y detección de las mismas. HPLC y GC tiene un coste más moderado y también requieren un entrenamiento preciso en los operarios que los manejen (Anumol, Lehotay, Stevens, & Zweigenbaum, 2017).

Además existen inmunoensayos como el radioinmunoensayo (RIA), ELISA y fluorescencia polarizada (FPIAs) que tiene una sensibilidad adecuada, pero una especificidad bastante variable. Los inmunoensayos pueden tener reacción cruzada con metabolitos o con drogas semejantes a nivel molecular, pueden sobrestimar las concentraciones del fármaco y son consideradas menos específicas que otros medios de análisis anteriormente citados. Sin embargo, sí que se han conseguido algunos inmunoensayos muy específicos para algunas drogas que son metabolizadas, pero no todos se han validado en veterinaria. El coste de estos medios es mucho menor y su dificultada técnica también (Henry et al., 2012).

Como se ha comentado anteriormente, la comparación de resultados usando diferentes métodos analíticos puede ser difícil debido a las diferentes sensibilidades y especificidades. Idealmente, un método de detección debe ser validado para cada droga en las diferentes técnicas para poder acceder a los límites de detección y error, incluyendo la reactividad cruzada con metabolitos, xenobióticos y sustancias endógenas (R. Hunter & Isaza, 2017).

6.4 Tipos de estudios farmacocinéticos

El propósito de los estudios FC es describir los cambios en las concentraciones plasmáticas con respecto al tiempo, las relaciones entre las concentraciones plasmáticas y la dosis, los efectos de las diferentes vías de administración en la concentración plasmática y la posibilidad de extrapolar unas concentraciones en un rango de dosis. La meta final sería la correlación entre los procesos fisiológicos con el modelo FC y usar los datos para hacer predicciones o cuando los parámetros puedan cambiar, como en el caso de enfermedad renal o hepática o en especies diferentes (Z. Lin, Gehring, Mochel,

Lavé, & Riviere, 2016). Los estudios FC generalmente implican la determinación de la concentración de una sustancia en plasma o suero, porque es el método más fácil y sencillo de obtener muestras. Se puede obtener una relación entre el efecto terapéutico y las concentraciones plasmáticas, aunque raramente el efecto de los medicamentos se asiente en el plasma. Otras áreas del organismo se muestrean de forma ocasional como el líquido sinovial, cefalorraquídeo, tejidos completos, orina o heces, pero en general requieren métodos más laboriosos para la obtención de estas muestras y en el caso de orina y heces, las drogas pueden haber sido ya metabolizadas (Z. Lin et al., 2016).

EL método farmacocinético más frecuentemente empleado es el denominado “método estándar en dos estadios” (STS). El diseño básico de un STS es administrar una droga a un pequeño grupo homogéneo de animales, recolectar muchas muestras por cada animal individual, analizar cada muestra independientemente, calcular los parámetros FC para cada animal y calcular la estadística descriptiva de los hallazgos del grupo, es decir, la media, mediana y rango. Las ventajas de este método son la estimación de los parámetros FC de una forma fiable con un número pequeño de animales que facilita el muestreo, las instalaciones para mantener los animales, la posibilidad de entrenar a los animales para que donen la muestra y el corto periodo de tiempo en que se puede completar el estudio. Las desventajas son también numerosas y están muy relacionadas con el pequeño número de animales del estudio. No se pueden obtener variables referentes al sexo, variabilidades en la población, efectos de la raza o estirpe empleada, presencia de “outliers” en el procesado estadístico y además se produce un elevado estrés en los animales muestreados además de una depleción del volumen sanguíneo por la extracción repetida de sangre (Andersen, 1995). La mayoría de los trabajos revisados sobre el meloxicam y su FC han sido estudios STS.

Otro método empleado en animales de zoo, salvajes o en animales con mucha dificultad en las obtención de muestras son los estudios FC tipo simplista (Naïve average analysis, NA). En los NA se obtiene muy pocas muestras de cada individuo, evitando la obtención de los parámetros FC de forma individual, se analizan y obtiene los parámetros de la concentración media en cada punto de muestreo. Como desventajas, este modelo no permite observar las variaciones individuales y las distribuciones bimodales no son detectadas. Además las desventajas de los estudios STS también se reflejan en los estudios NPA si la población también es homogénea. Una variante de los estudios NA son los Naïve pooled analysis, NPA. En este caso se usa un pool de muestras en los que los tiempos de obtención no tienen que ser tan precisos porque la concentración media en cada punto no es calculada. Por ejemplo, la NA de buprenorfina en el ratón recogería muestras de 4 animales en los tiempos 5, 15, 30 minutos y en 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12, 18 y 24 horas después de la administración

a un total de 48 animales (Yu et al., 2006). La concentración media en cada punto es calculada y se fija el modelo FC a cada concentración media. El problema, claro, es obtener esas muestras cada 15 minutos al principio y muchas de ellas se perdería. En el sistema NPA no importa que se pierdan algunas de las muestras asumiendo que la distribución de los datos será correcta en el tiempo. No existen muchos estudios en veterinaria que relacionen los métodos STS, NA y NPA (KuKanich, Huff, Riviere, & Papich, 2007) .

El tercer método más empleado en FC se refiere a una mezcla de los anteriores, realizando un esquema que implica un número alto de individuos (cientos o miles en los estudios en medicina humana) y muy pocas muestras de cada individuo. Estos estudios tiene algunas ventajas, pero en general requieren muchos animales y no son comunes en veterinaria (Martín-Jiménez & Riviere, 1998) .

6.5 Análisis alométrico

Este análisis se usa para determinar los parámetros PK de una droga en una especie para los cuales los datos no existen, pero que están disponibles en muchas otras especies. Se trata de una aproximación matemática para estimar los parámetros FC antes de aplicar una droga a un animal. Generalmente, en todos los cálculos alométricos, se usa la masa corporal del animal elevada a una potencia que suele ser una constante. La ecuación básica en el análisis alométrico es $Y = a \times BW^b$, donde Y es el parámetro FC a estimar; a es el coeficiente alométrico, BW es el peso vivo del animal y b el exponente alométrico. Generalmente los parámetros más comúnmente estimados con el Vd y CL. El $T_{1/2}$ a veces se estima, pero al ser una función del Cl ($T_{1/2} = 0.693 \times Vd/Cl$) no es necesaria su estimación y además es muy inexacta su extrapolación (Riviere, Martin-Jimenez, Sundlof, & Craigmill, 1997b).

EL análisis alométrico es una estimación, no un cálculo y hay varios estudios comparativos que señalan la imprecisión de este método (Martinez, Mahmood, & Hunter, 2009; Riviere et al., 1997b) pero también en otros casos se ha demostrado (Maxwell & Jacobson, 2008) su valía. Para que pueda ser útil, es necesario solo usar los datos disponibles dentro de un rango. Por ejemplo, los datos de la FC de la buprenorfina están disponibles desde el ratón (0,027 kg) hasta el caballo (525 kg) y en caso de la extrapolación a un elefante de 3000 kg estaría fuera de rango. La extrapolación de datos entre diferentes clases de animales también suele ser muy inexacta debido a las grandes diferencias fisiológicas entre grupos taxonómicos (Dinev, 2008). Otras diferencias especie específicas como la deficiente glucuronidación en felinos o en el transporte de la glicoproteína p en perros debe ser considerado (R. P. Hunter, Mahmood, &

Martinez, 2008).

Para realizar el análisis alométrico, se reúnen los datos de estudios FC previos en varias especies con un amplio rango de peso. Cada parámetro (Cl, Vd, $T_{1/2}$) se estima de forma independiente. EL logaritmo del valor absoluto del parámetro a estudiar (ml/min no ml/min/kg) es enfrentado en una gráfica o función contra el logaritmo del peso vivo. Se realiza entonces un análisis de regresión hallando el valor de la ecuación y la R² como se haría en cualquier análisis estadístico (Dinev, 2008; Maxwell & Jacobson, 2008).

ARTÍCULOS



ARTÍCULOS

- 1) Montesinos A, Ardiaca M, Gilabert JA, Bonvehí C, Orós J, Encinas T. 2016. **Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular and oral administration of a single dose to African grey parrots (*Psittacus erithacus*)**. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, DOI: [10.1111/jvp.12350](https://doi.org/10.1111/jvp.12350).
- 2) Montesinos A, Encinas T, Ardiaca M, Gilabert JA, Bonvehí C, Orós J. 2017. **Multiple dose administration of meloxicam by intramuscular and oral route to African grey parrots (*Psittacus erithacus*)**. American Journal of Veterinary Research. Artículo en revision.
- 3) Montesinos A, Ardiaca M, Juan-Sallés C, Tesouro M. 2015. **Effects of meloxicam on hematology and plasma biochemical analyte values and results of histologic examination of kidney biopsy specimens of African grey parrots (*Psittacus erithacus*)**. Journal of Avian Medicine and Surgery 29(1): 1-8.

Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular and oral administration of a single dose to African grey parrots (*Psittacus erithacus*)

A. MONTESINOS*

M. ARDIACA*

J. A. GILABERT†

C. BONVEHÍ*

J. OROS‡ &

T. ENCINAS†

*Centro Veterinario Los Sauces, Madrid, Spain; †Departamento de Toxicología y Farmacología, Facultad de Veterinaria, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain; ‡Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Veterinaria, University of Las Palmas de Gran Canaria, Canary Islands, Spain

Montesinos, A., Ardiaca, M., Gilabert, J. A., Bonvehí, C., Oros, J., Encinas, T. Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular and oral administration of a single dose to African grey parrots (*Psittacus erithacus*). *J. vet. Pharmacol. Therap.* doi: 10.1111/jvp.12350.

Meloxicam is a nonsteroidal anti-inflammatory drug commonly used in avian species. In this study, the pharmacokinetic parameters for meloxicam were determined following single intravenous (i.v.), intramuscular (i.m.) and oral (p.o.) administrations of the drug (1 mg/kg-b.w.) in adult African grey parrots (*Psittacus erithacus*; $n = 6$). Serial plasma samples were collected and meloxicam concentrations were determined using a validated high-performance liquid chromatography assay. A noncompartmental pharmacokinetic analysis was performed. No undesirable side effects were observed during the study. After i.v. administration, the volume of distribution, clearance and elimination half-life were 90.6 ± 4.1 mL/kg, 2.18 ± 0.25 mL/h/kg and 31.4 ± 4.6 h, respectively. The peak mean \pm SD plasma concentration was 8.32 ± 0.95 μ g/mL at 30 min after i.m. administration. Oral administration resulted in a slower absorption ($t_{\max} = 13.2 \pm 3.5$ h; $C_{\max} = 4.69 \pm 0.75$ μ g/mL) and a lower bioavailability ($38.1 \pm 3.6\%$) than for i.m. ($78.4 \pm 5.5\%$) route. At 24 h, concentrations were 5.90 ± 0.28 μ g/mL for i.v., 4.59 ± 0.36 μ g/mL for i.m. and 3.21 ± 0.34 μ g/mL for p.o. administrations and were higher than those published for Hispaniolan Amazon parrots at 12 h with predicted analgesic effects.

(Paper received 21 January 2016; accepted for publication 13 July 2016)

Dr Teresa Encinas Cerezo, Toxicology and Pharmacology Department, Veterinary Faculty, Universidad Complutense de Madrid, Avda. Puerta de Hierro s/n, 28040-Madrid, Spain. E-mail id: tencinas@vet.ucm.es

INTRODUCTION

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used in veterinary medicine for their anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and anti-endotoxic properties (Livingston, 2000; Papich, 2008). The therapeutic efficacy of NSAIDs varies among animal species and individuals. These differences may be caused by multiple factors such as variability in pharmacokinetics, plasma protein concentrations and drug binding, circadian rhythms, drug interactions and renal or hepatic disease (Lees *et al.*, 2004). Particularly, individuality of NSAIDs kinetics has also been seen in avian species, heightening the importance of pharmacokinetic modelling in each species prior to the clinical use of a drug (Baert & De Backer, 2003).

Meloxicam has become one of the most commonly used NSAIDs in avian medicine. Because of a higher COX-2 selectivity of meloxicam, this drug may be associated with a decreased incidence of adverse effects (Gates *et al.*, 2005). The COX

enzymes found in avian tissues are thought to function in a similar manner than those in mammals both peripherally and centrally. However, there may be considerable differences among avian species with regard to the relative COX-1 or COX-2 selectivity of certain drugs as well as differences in selectivity between *in vivo* and *in vitro* pharmacodynamic assays (Busch *et al.*, 1998; Baert & De Backer, 2003).

Although avian practitioners are aware of the importance of meloxicam in avian analgesia, pharmacokinetic data of this drug in companion or domestic birds are scarce. Furthermore, the pronounced differences among the published pharmacokinetics values for meloxicam in mammals suggest that there should be marked differences between avian species too (Busch *et al.*, 1998). The pharmacokinetics of have been studied in domestic broiler chickens (*Gallus gallus*; Baert & De Backer, 2002, 2003), mallard ducks (*Anas platyrhynchos*; Baert & De Backer, 2003), rock pigeons (*Columba livia*; Baert & De Backer, 2003), common ostriches (*Struthio camelus*; Baert & De Backer,

2003), domestic turkeys (*Meleagris gallopavo*; Baert & De Backer, 2003), ring-necked parakeets (*Psittacula krameri*; Wilson *et al.*, 2005), Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*; Molter *et al.*, 2013), various vultures species (*Gyps coprotheres*, *Torgos tracheliotos* and *Neophron percnopterus*; Naidoo *et al.*, 2008), red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*; Lacasse *et al.*, 2013) and great horned owls (*Bubo virginianus*; Lacasse *et al.*, 2013).

Meloxicam has been used in birds at an empirical dose range of 0.1–2.0 mg/kg (Pollock *et al.*, 2012). A pharmacodynamic study was conducted to evaluate the analgesic properties of meloxicam in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*), using experimentally urate-induced arthritis as a model. In that study, an intramuscular dose of 1 mg/kg provided the most effective analgesia for up to 12 h (Cole *et al.*, 2009). Furthermore, a study on pharmacokinetics of meloxicam in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*) showed that plasma levels of the drug correlated with its pharmacodynamic effects (Molter *et al.*, 2013).

The purpose of this study was to determine the pharmacokinetic properties of meloxicam (1 mg/kg) in African grey parrots (AGP) (*Psittacus erithacus*) after single intravenous (i.v.), intramuscular (i.m.) and oral (p.o.) administrations of the drug.

MATERIAL AND METHODS

Animals

Six healthy nonmedicated adult AGP (three males and three females), 7–21 years old (mean \pm SD 10.8 ± 1.5 years) with a mean body weight of 0.47 kg (range 0.43–0.52 kg), were used. Parrots were housed in individual stainless steel indoor cages (0.8 \times 0.8 \times 0.8 m) with two perches and one hanging toy in each cage. Animals had access to commercially available parrot food (Harrison HPC; Harrison Pet Products Inc, Florida, USA) and water *ad libitum*. One month prior to the beginning of this study, all the birds were determined to be clinically healthy and free of disease by thorough physical examination and complete serum and urine analysis; furthermore, they were tested negative against *Chlamydia psittaci* and avian circovirus and bornavirus, by PCR. All parrots were closely observed along the study and post-treatment to detect possible side effects and 4 times daily for any change in behaviour (mentation, attitude and activity level), food and water consumption and faecal production. Parrots did not receive any other medication for at least 2 months prior to the commencement of the study.

The protocol used in the study strictly followed the rules of the specific laws in Europe (Directive 2010/63/EU) and in Spain (law number RD 53/2013) about animal experimentation and the recommendations of the deontologist committee of the Madrid Local Government and was approved by the GREFA Ethics and Animal Welfare Committee (ref. 15/001).

Experimental design

Parrots were randomly assigned to receive i.v., i.m. or p.o. meloxicam in a three-way crossover design with a 2-week

washout period between treatments. For the i.v. treatment, animals received 1 mg/kg meloxicam (Metacam[®] 5 mg/mL injectable solution; Boehringer-Ingelheim España S.A., Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain) administered as an intravenous bolus using a 0.5-mL syringe and 27-gauge needle into the right tibiotarsal vein. For the i.m. treatment, the same pharmaceutical product was used to administer a 1-mg/kg dose of meloxicam into the left pectoral muscle using a 1.0-mL syringe and 30-gauge needle. For the p.o. treatment, meloxicam (Metacam[®] 1.5 mg/mL oral suspension; Boehringer-Ingelheim España S.A., Sant Cugat del Vallés, Barcelona, Spain) was administered at 1.0 mg/kg dose (0.25–0.35 mL) using an 18-gauge metal ball-tipped gavage tube placed into the crop that was flushed with water after administration to make sure that the complete bolus passes through. This oral formulation contained xylitol, of which no toxic effects in birds have been described.

Serial blood samples (up to 0.7 mL) for the determination of meloxicam plasma concentration were collected from the right or left jugular vein, into lithium heparin tubes at 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 36, 48, 60 and 72 h after all three drug administrations, using a 1.0-mL syringe and 30-gauge needle. Furthermore, after i.v. and i.m. administrations birds were also sampled at 84 h. The blood volume collected within the first 24 h is very large (6.3 mL), but some studies revealed that birds may tolerate up to 70% loss of intravascular volume through a greater capacity to shift fluid from the interstitial space to the intravascular space (Lichtenberger *et al.*, 2009).

Blood samples were centrifuged at 2400 *g* for 10 min, and plasma was transferred to microtubes and stored at -20°C until analysing (up to 15 days). Parrots were manually restrained for drug administrations and venipuncture.

Analytical method

Plasma concentrations of meloxicam were determined using the reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC) assay previously described by Bae *et al.* (2007), with minor modifications. In brief, the HPLC system (Thermo Separation Products, San José, CA) was equipped with a 150 mm \times 4.6 mm (5 μm particle size) Mediterranean[®] Sea C18 column (Teknokroma, Barcelona, Spain). The isocratic mobile phase consisted of 20 mM potassium phosphate buffer (pH = 3.5) and acetonitrile (50:50, v:v) that was delivered at a rate of 1.2 mL/min. The ultraviolet detector was set at a wavelength of 355 nm. The retention time for meloxicam was approximately 5.64 minutes, and drug quantification was calculated by peak integration. The calibration standards of blank plasma spiked with meloxicam (Sigma-Aldrich Química SA, Tres Cantos, Madrid, Spain), as external standard, were linear between 0.06 and 2.5 $\mu\text{g/mL}$ ($r^2 > 0.98$), the limit of quantification was 28 ng/mL and the inter- and intra-assay coefficients of variation were 7.3% and 5.1%, respectively.

For the analysis of the plasma samples, 0.5 mL plasma was mixed with 100 μL of hydrochloric acid solution (5 M) and vortexed for 1 min. Afterwards, 5 mL of diethyl ether was

added, vortexed for 5 min and centrifuged at 3500 *g* for 10 min. The organic layer was transferred to another test tube, evaporated to dryness (at 42 °C, under vacuum stream) and reconstituted in 0.25 mL methanol for injection into the HPLC system as duplicates. Mean (\pm SD) meloxicam recovery from AGP plasma was $90.9 \pm 2.0\%$.

Pharmacokinetic analysis

Pharmacokinetic parameters after i.v., i.m. and p.o. administrations were determined individually in a noncompartmental model using PK Solutions 2.0 software (Summit Research Services, Montrose, CO, USA). The maximal concentration (C_{max}) and time to reach maximal concentration (t_{max}) were determined from the raw data. The elimination rate constant (K_e) was estimated by semilog linear regression of the terminal slope, and elimination half-life ($t_{1/2\beta}$) was estimated by $\ln 2/K_e$. Area under the plasma vs. time curve (AUC) and area under the first moment curve (AUMC) were calculated from 0 to the last quantifiable concentration using a linear trapezoidal method. Mean residence time (MRT) was calculated as AUMC/AUC.

Statistical analysis

Both drug concentration and pharmacokinetic parameters were analysed using the statistical package SPSS® version 20.0 and expressed as arithmetic mean \pm standard deviation (SD). Normality was assessed using the Shapiro Wilk test. The Student's paired t-test was used to assess significant differences between bioavailability after i.m. and p.o. administrations ($k = 2$). To assess differences between the elimination half-life, AUC and peak concentrations following i.v., i.m. and p.o. administrations, an ANOVA test and (when differences were found) a Friedman *post hoc* test were applied. Statistical significance was accepted at $P < 0.05$.

RESULTS

Birds remained in good general health during the entire experimental period. However, after i.v. and i.m. drug administration, the parrots did not eat or drink during the first 4 h. Therefore, fluid (10 mL of NaCl solution) was administered subcutaneously to the parrots to replace the blood volume depletion caused during the blood sampling (3.5 mL at 4 h). This was expected to have minimal effect on the pharmacokinetic data because the subcutaneous administration is not reported to alter the blood volume significantly (Steinhort, 1999).

The meloxicam plasma concentrations vs. time curves following i.v., i.m. and p.o. administrations of single doses (1.0 mg/kg) of the drug to healthy AGP are represented in Fig. 1, and a summary of the pharmacokinetic parameters estimated is provided in Table 1. Mean \pm SD plasma concentrations at 12 h after administration were similar for the i.v.

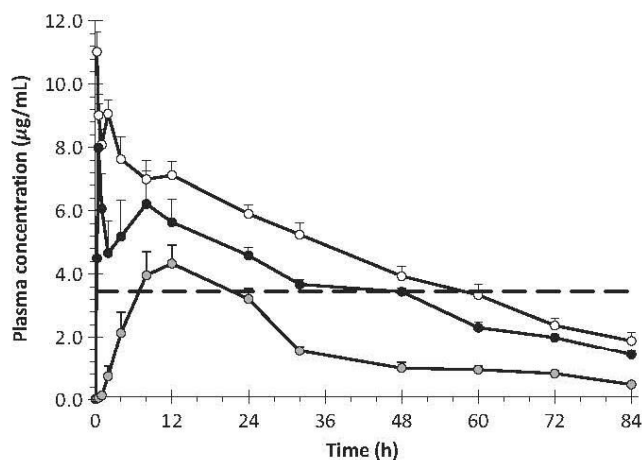


Fig. 1. Mean plasma concentration (\pm SD) versus time after i.v. (○), i.m. (●) and p.o. (■) administrations of a single dose of meloxicam (1.0 mg/kg) to six African grey parrots (*Psittacus erithacus*). Dashed line represents plasma concentration shown to provide analgesia in Amazon parrots (3.45 µg/mL; Cole *et al.*, 2009).

Table 1. Pharmacokinetics values (mean \pm SD) determined for African grey parrots (*Psittacus erithacus*; $n = 6$) after i.v., i.m. and p.o. administration of a single dose of meloxicam (1 mg/kg)

Parameter	Units	Single doses		
		I.V. route	I.M. route	P.O. route
C_{max}	µg/mL	–	8.32 ± 0.95^a	4.69 ± 0.75^b
t_{max}	h	–	0.5 ± 0.2^c	13.2 ± 3.5^d
C_{max2}	µg/mL	7.68 ± 0.67	6.51 ± 0.78	–
t_{max2}	h	5.4 ± 1.6	7.4 ± 0.7	–
t_{ab}	h	–	2.0 ± 1.4	7.7 ± 2.9
$C_{12\ h}$	µg/mL	7.12 ± 0.45^a	5.64 ± 0.72^a	4.34 ± 0.58^b
$t_{1/2\beta}$	h	31.4 ± 4.6	35.3 ± 6.1	33.3 ± 3.1
AUC ($\times 10^3$)	µg·h/mL	23.6 ± 1.7^a	18.1 ± 0.9^a	9.0 ± 0.8^b
MRT	h	49.9 ± 5.7	56.3 ± 3.9	43.2 ± 5.3
F	%	–	78.4 ± 5.5^c	38.1 ± 3.6^d
V_z	mL/kg	90.6 ± 4.1	–	–
Cl	mL/h/kg	2.18 ± 0.25	–	–

Different superscripts signal significant differences in a line: $^{a,b}P < 0.05$; $^{c,d}P < 0.01$.

C_{max} , maximal plasma concentration; t_{max} , time to maximum concentration; C_{max2} , secondary maximal plasma concentration; t_{max2} , time to secondary maximum concentration; $C_{12\ h}$, plasma concentration at 12 h after drug administration; $t_{1/2\beta}$, elimination half-life; AUC, area under the curve; MRT, mean residence time; F, bioavailability; V_z , volume of distribution during the terminal phase; Cl, clearance; I.V., intravenous, I.M. intramuscular; P.O, oral.

(7.12 ± 0.45 µg/mL) and i.m. (5.64 ± 0.72 µg/mL) routes ($P > 0.05$), and higher than those obtained after p.o. administration (4.34 ± 0.58 µg/mL). Maximal drug concentrations after oral administration (4.69 ± 0.75 µg/mL) were lower than after i.m. administration (8.32 ± 0.95 µg/mL) ($P < 0.01$), with peak concentrations achieved at a mean of 13.2 vs. 0.5 h, respectively.

Meloxicam exhibited an elimination half-life of 31.4 ± 4.6 h, a volume of distribution of 90.6 ± 4.1 mL/kg and a clearance

of 2.18 ± 0.25 mL/h/kg following i.v. administration. Elimination half-life was not significantly different ($P > 0.05$) when drug was administered by the other routes (35.3 ± 6.1 h for i.m. and 33.3 ± 3.1 h for oral). Finally, the systemic bioavailability of meloxicam after i.m. administration was $78.4 \pm 5.5\%$, and the bioavailability after oral administration ($38.1 \pm 3.6\%$) was notably lower ($P < 0.01$).

DISCUSSION

The dose of meloxicam used in the present study (1 mg/kg) was chosen on the basis of pharmacokinetic and pharmacodynamic data established for Amazon parrots (*Amazona ventralis*), a similar species. In this bird species, a meloxicam plasma concentration of 3.45 µg/mL has been demonstrated to provide analgesia, and a dose of 1 mg/kg b.w. administered i.m. twice daily has been established to be an optimal therapeutic regime (Cole et al., 2009). Furthermore, in this study the oral route has been evaluated to find a more useful, easy and less stressful way to administer meloxicam. An oral drug formulation is marketed for dogs. In the oral trial, food was not withheld prior to and during the assay from all parrots to create a similar scenario as in home-kept pet birds, when food is not withheld along the drug treatment.

In the present study, the mean plasma concentrations of meloxicam at 24 h after i.v. and i.m. administrations exceeded the threshold of plasma analgesic levels determined for Hispaniolan Amazon parrots (3.45 µg/mL). Moreover, the time that plasma concentration is above the minimal effective concentration for analgesia in Amazon parrots ($t_c > 3.45$) was at least 48, 48 and 20 h after i.v., i.m. and p.o. administration of meloxicam, respectively. This effective plasma concentration is much higher than reported for other species, such as 0.57–0.93 µg/mL in humans (Türk et al., 1996), 0.130–0.195 µg/mL in horses (Toutain & Cester, 2004) and 0.82 µg/mL in dogs (Montoya et al., 2004). Therefore, additional investigations would need to confirm whether a meloxicam dose of 1 mg/kg would induce sufficient analgesic, anti-inflammatory or antipyretic effects in AGP.

An apparent and consistent secondary peak in plasma meloxicam concentration was detected after both i.m. and i.v. administrations in all individuals between 8 and 24 h and 1 and 4 h, respectively. A similar but not as evident peak was shown in some of the AGP by p.o. route, suggesting that this secondary drug peak might be not route-specific.

After intravenous dosing of meloxicam, the estimated plasma pharmacokinetic parameters differed from the described ones for meloxicam in other avian species, as summarized in Table 2. The volume of distribution was small (90.6 ± 4.1 mL/kg), which was consistent with the high plasma protein binding and the limited extravascular distribution of the drug described in other species. Nevertheless, drug clearance was very low (2.18 ± 0.25 mL/h/kg), which was consistent with a long elimination half-life (31.4 ± 4.6 h).

Table 2. Comparative of pharmacokinetic parameters for meloxicam after intravenous administration in different avian species

	African grey parrots	Hispaniolan Amazon Parrots	Parakeets	Domestic broiler Chickens	Rock Pigeons	Domestic Turkeys	Mallard Ducks	Common Ostriches	Cape Griffon Vultures	red-tailed hawks	great horned owls
V_d (mL/kg)	91	232	–	117	58	140	65	580	150	832	137.6
$t_{1/2\beta}$ (h)	31.38	15.9	4	3.20	3.21	2.40	0.72	0.5	0.32	0.49	0.78
Cl (mL/h/kg)	2.18	12.2	–	25	13	39	61	720	130	–	–
MRT (h)	49.90	–	–	–	4.41	1.47	0.77	0.41	–	–	–
Reference	Present work	Moller et al. (2013)	Wilson et al. (2005)	Baert et al. (2002)	Baert and De Backer (2003)	Baert and De Backer (2003)	Naidoo et al. (2008)	Lacasse et al. (2013)	–	–	–

V_d , volume of distribution; $t_{1/2\beta}$, elimination half-life; Cl, clearance; MRT, mean residence time.

In general, birds show a rapid clearance of drugs, related to a high blood flow and basic metabolic rate of these species (Dorrestein & van Miert, 1988; Hulbert *et al.*, 2007), although a high protein binding could reduce the hepatic and renal clearance. Attending to our results, the half-life of meloxicam seems to be inversely proportional to the bird's weight (Machin, 2005).

In mammals, meloxicam is primarily metabolized by CYP2C9 and, to a much lower extent, by CYP3A4, and excreted after biotransformation in urine and faeces. Comparable data in avian species are lacking, but some authors suggest that the large differences observed in the pharmacokinetic behaviour of NSAIDs between avian species could be related to differential CYP-dependent drug metabolism (Hutchinson *et al.*, 2014).

As the clearance of meloxicam in AGP in the present study was slower than in other avian species, AGP may require a less frequent administration scheme of the drug than the twice-daily dose recommended for raptor species (Lacasse *et al.*, 2013). It cannot be entirely excluded that the significant blood loss due to sampling has influenced the renal elimination. However, these findings confirm the need to perform pharmacokinetic studies in each bird species for which the drug will be used.

Based on the mean t_{\max} values, meloxicam presented a fast absorption after i.m. (0.5 ± 0.12 h) but a relatively slow absorption following p.o. (13.2 ± 3.5 h) administration. A clinically relevant finding in the present study was the low and highly variable bioavailability after oral administration (mean, $38.1 \pm 8.8\%$, range: 28.5–48.9%) of meloxicam. These data together with no local intolerance reported for the drug suggested that i.v. or i.m. (bioavailability = $78.4 \pm 5.5\%$) administration would be preferable to oral administration in AGP. In contrast to results of the present study, meloxicam administered orally to vultures had a high relative bioavailability (107%) compared with i.m. administration (Naidoo *et al.*, 2008). The reasons for this high bioavailability in vultures and the differences with other birds could be due to the differences between pH values in the proventriculus in vultures (carnivorous) and parrots (grain-eating).

The pharmacokinetic data generated in the present study for meloxicam at a dose of 1 mg/kg provide useful information about the use of meloxicam in AGP, provided that a mean plasma concentration of 3.45 µg/mL, which was found to be clinically effective in Amazon parrots, is similarly effective in AGP. As expected, meloxicam administered by the intramuscular route to AGP shows a faster absorption with higher plasma concentrations and higher bioavailability than after oral administration. Thus, injectable formulations of meloxicam should be considered as alternative to oral treatment, when a rapid onset of action is needed. More clinical data should be collected regarding the analgesic efficacy and safety of meloxicam administered in this species.

REFERENCES

- Bae, J.W., Kim, M.J., Jang, C.G. & Lee, S.Y. (2007) Determination of meloxicam in human plasma using a HPLC method with UV detection and its application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography B. Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, **859**, 69–73.
- Baert, K. & De Backer, P. (2002) Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **25**, 449–453.
- Baert, K. & De Backer, P. (2003) Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, **134**, 25–33.
- Baert, K., Nackaerts, J. & De Backer, P. (2002) Disposition of sodium salicylate, flunixin meglumine and meloxicam after intravenous administration in ostriches (*Struthio camelus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, **16**, 123–128.
- Busch, U., Schmid, J., Heinzel, G., Schmaus, H., Baiert, J., Huber, C. & Roth, W. (1998) Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metabolism and Disposition*, **26**, 576–584.
- Cole, G.A., Paul-Murphy, J., Krugner-Higby, L., Klauer, J.M., Medlin, S.E., Keuler, N.S. & Sladky, K.K. (2009) Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *American Journal of Veterinary Research*, **70**, 1471–1476.
- Dorrestein, G.M. & van Miert, A.S.J.P.A.M. (1988) Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **11**, 33–44.
- Gates, B.J., Nguyen, T.T., Stetter, S.M. & Davies, N.M. (2005) Meloxicam: A reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, **6**, 2117–2140.
- Hulbert, A.J., Pamplona, R., Buffenstein, R. & Buttemer, W.A. (2007) Life and death: metabolic rate, membrane composition, and life span of animals. *Physiological Reviews*, **87**, 1175–1213.
- Hutchinson, T.H., Madden, J.C., Naidoo, V. & Walker, C.H. (2014) Comparative metabolism as a key driver of wildlife species sensitivity to human and veterinary pharmaceuticals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, **369**, 20130583.
- Lacasse, C., Gamble, K.C. & Boothe, D.M. (2013) Pharmacokinetics of a single dose of intravenous and oral meloxicam in red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, **27**, 204–210.
- Lees, P., Landoni, M.F., Giraudel, J. & Toutain, P.L. (2004) Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **27**, 479–490.
- Lichtenberger, M., Orcutt, C., Cray, C., Thamm, D.H., DeBehnke, D., Page, C., Mull, L. & Kirby, R. (2009) Comparison of fluid types for resuscitation after acute blood loss in mallard ducks (*Anas platyrhynchos*). *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, **19**, 467–472.
- Livingston, A. (2000) Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **30**, 773–781.
- Machin, K.L. (2005) Avian analgesia. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, **14**, 236–242.
- Molter, C.M., Court, M.H., Cole, G.A., Gagnon, D.J., Hazarika, S. & Paul-Murphy, J.R. (2013) Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular, and oral administration of a single dose to Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *American Journal of Veterinary Research*, **74**, 375–380.
- Montoya, L., Ambros, L., Kreil, V., Bonafine, R., Albarellos, G., Hallu, R. & Soraci, A. (2004) A pharmacokinetic comparison of meloxicam and ketoprofen following oral administration to healthy dogs. *Veterinary Research Communications*, **28**, 415–428.

- Naidoo, V., Wolter, K., Cromarty, A.D., Bartels, P., Bekker, L., McGaw, L., Taggart, M.A., Cuthbert, R. & Swan, G.E. (2008) The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **31**, 128–134.
- Papich, M.G. (2008) An update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **38**, 1243–1266.
- Pollock, C., Carpenter, J.W. & Antmoff, N. (2012) Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents Used in Birds. In *Exotic Animal Formulary*, 4th edn, Ed Carpenter, J.W., pp. 277–281. Elsevier, St. Louis, MO.
- Steinhort, L.A. (1999) Avian fluid therapy. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, **13**, 83–91.
- Toutain, P.L. & Cester, C.C. (2004) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships and dose response to meloxicam in horses with induced arthritis in the right carpal joint. *American Journal of Veterinary Research*, **65**, 1533–1541.
- Türck, D., Roth, W. & Busch, U. (1996) A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *British Journal of Rheumatology*, **35**, 13–16.
- Wilson, G.H., Hernandez-Divers, S., Budsberg, S.C., Latimer, K.S., Grant, K. & Pethel, M. (2005) Pharmacokinetics and use of meloxicam in psittacine birds. Conference: 8th European of Association of Avian Veterinarians Conference. Arles, France. 8th European of Association of Avian Veterinarians Conference, pp. 230–232.

MULIPLE-DOSE ADMINISTRATION OF MELOXICAM BY INTRAMUSCULAR
AND ORAL ROUTE TO AFRICAN GREY PARROTS (*Psittacus erithacus*)

Andres Montesinos¹ LV Ms

Teresa Encinas² LV PhD

María Ardiaca¹ LV

Juan A. Gilabert² BS PhD

Cristina Bonvehí¹ LV

Jorge Oros³ LV PhD Dipl ECZV

¹ Centro Veterinario Los Sauces, Santa Engracia 63, 28010 Madrid, Spain.

² Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Veterinaria, UCM, Madrid,
Avda de Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid, Spain.

³ Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Veterinaria, ULPGC, Canary
Island, Spain.

Corresponding author:

Andrés Montesinos Barceló.

E-mail address: cvsauces@cvsauces.com

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the pharmacokinetics and safety of meloxicam in African grey parrots after administration of multiple doses after intramuscular (IM, 1 mg/kg) and oral (PO, 1 and 1.6 mg/kg) administration.

ANIMALS: 6 clinically healthy African grey parrots (*Psittacus erithacus*)

PROCEDURES: Meloxicam was administered IM to parrots every 24 hours for 7 days. After a 8-week washout period, the same dose of the drug was administered PO every 24 hours for 12 days and, after a new 8-week washout period, meloxicam was administered orally every 24 hour for 7 days at 1.6 mg/kg. Blood samples for determination of plasma meloxicam concentrations were obtained from parrots during the three trials at predetermined intervals. During the experimental periods parrots were assessed via observation and monitored for changes in plasma biochemical analytes.

RESULTS: After administration of meloxicam at 1 mg/kg for 7 days, the mean trough plasma concentrations at steady-state were 10.7 µg/ml after intramuscular and 9.16 µg/ml after oral administration. Multiple doses of 1 mg/kg meloxicam after both IM of PO were well tolerated by all de subjects. Similar oral administration of the drug at 1.6 mg/kg significantly increased the serum and urinary NAG activity.

CONCLUSIONS AND CLINICAL RELEVANCE: Intramuscular and oral administration of meloxicam to parrots at 1 mg/kg every 24 h for 7 days maintains plasma concentrations above the effective analgesics concentrations described for other avian species. Although dairy 1 mg/kg of meloxicam dosing regimens after both, IM and PO administration, have shown clinical safety in parrots, further studies to asses efficacy and safety of the drug during prolonged treatments in this species are needed

Abbreviations

AGP: African grey parrot

AUC: Area under the plasma concentration versus time curve

COX: Cyclooxygenase

HPLC: High performance liquid chromatography

NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug

Although birds do not often demonstrate it obviously, there is no question that they are able to feel pain. Thus, analgesia is indispensable in avian medicine; the indications for analgesic use in avian species are similar to that of mammals: before and/or after the surgery, and for the treatment of any painful condition. Clinicians use analgesic agents for ethical reasons and also for psychologically improving the animal's ability to withstand the stresses associated with surgical recovery and disease conditions.¹ Both opioid and nonsteroidal anti-inflammatory drugs are commonly prescribed in avian medicine as analgesic. Although avian practitioners are aware of the importance of analgesia, there are scarce research studies on the pharmacology of analgesic drugs in companion or domestic birds.

Meloxicam is a COX-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory, member of the enolic class of drugs. It has analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties and it is currently employed in both human and veterinary medicine for the long-term treatment of chronic inflammatory disease, to relieve moderate pain and for anti-inflammatory use after orthopedics surgeries.¹ Meloxicam has become the most widely used anti-inflammatory medication in pet exotic animal practice, and the analgesic drug of choice in birds. Meloxicam is commonly administered to birds because it is readily available in a palatable liquid preparation that is easy to administer and, furthermore, it was found to be effective and appears to have a wide margin of safety in the avian species previously tested.²

Like meloxicam is a COX-2 selective drug, it is generally considered a safe drug that is widely employed in both human and veterinary medicine for the long-term treatment of chronic inflammatory diseases.³ In mammals, it has been demonstrate to lack the gastric-irritating properties of other NSAIDs when it is administered at a therapeutic

dose⁴ but in birds, it may produce significant adverse side effects that appear to vary between avian families. At high doses, the COX-2 specificity of meloxicam decreases and the drug may bind to and obstruct the action of COX-1, resulting in decreased production of the physiologic prostaglandins. The differential side-effect incidence of meloxicam in avian species could be related to both, the large differences observed in the drug disposition and the interspecies variation described for the relative expression of COX-1 and COX-2 enzymes.^{5,6,7} Therefore, the pharmacokinetic behavior of meloxicam could determine both, pharmacological and side effects of the drug.

In dogs, meloxicam has a long elimination half-life but significant variation in its pharmacokinetic behavior has been shown in other mammal and avian species which may affect dosing frequency. Meloxicam has been studied using single dose designed experiments, in domestic broiler chickens (*Gallus gallus*),⁶ mallard ducks (*Anas platyrrhynchus*),⁶ Cape vultures (*Gyps africanus*),⁸ rock pigeons (*Columba livia*),⁶ common ostriches (*Struthio camelus*),⁶ flamingos (*Phoeniconaias minor*),⁹ domestic turkeys (*Meleagris gallopavo*),⁶ ring-necked parakeets (*Psittacula krameri*),¹⁰ Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*),¹¹ African grey parrots (*Psittacus erithacus*),¹² red-tailed hawks (*Buteo jamaicensis*),¹³ great horned owls (*Bubo virginianus*)¹³ and Caribbean flamingos (*Phoeconipterus ruber*).¹⁴ Half-life levels of the drug in chickens and pigeons resulted three times as long as that in ostriches, ducks and turkeys.⁶ Multiple oral or parenteral dose pharmacokinetic studies are absent in avian medicine; several studies about safety and secondary effects of meloxicam administered orally twice a day for 2 weeks to Hispaniolan amazon parrots (*Amazona ventralis*),¹⁵ African grey parrots (*Psittacus erithacus*)¹⁶ and Japanese quails (*Coturnix japonica*)¹⁷ in

avian species, have been used to establish an empirical dose range of 0.1 to 2 mg/kg for meloxicam in birds.

Attending to interspecific kinetic and safety variations, it is wise to note that assumptions regarding the clinical efficacy of meloxicam in avian species should not be made on the basis of results of studies including animals of other species and that extrapolation of data for animals of other species should be performed cautiously. So, further research on pharmacokinetic and pharmacodynamic of meloxicam given by different routes in different species is necessary to determine appropriate analgesic dosages and dosing schedules in avian patients with this NSAID. The objectives of the study reported here were to determine the pharmacokinetics of meloxicam in African grey parrots after multiple intramuscular (1 mg/kg) and oral (1 and 1.6 mg/kg) administrations once during 7 and 12 day periods and to measure plasma biochemical analysis variables to determine the safety of the drug at the higher dosages.

Materials and Methods

Animals

Six healthy no medicated adult African grey parrots (AGP; three males and three females), 8 to 22-year-old (mean \pm SD 12 ± 1.5 years) weighting 0.43 to 0.52 kg were used. Parrots were housed in individual stainless steel indoor cages (60 x 60 x 90 cm) with two perches and one hanging toy in each cage. Parrots had access to commercially available parrot food^a and water ad libitum. Prior to the beginning of this study, all the birds were determined to be clinically healthy and free of disease by through physical examination and complete blood and urine analysis; furthermore, they were tested against *Chlamydia psittaci* and avian circovirus and bornavirus by PCR. All parrots

were closely observed along teach phase of the study and post-treatment and 4 times daily for any change in behavior (mentation, attitude, and activity level), food and water consumption, and fecal production. Parrots did not receive any other medication during or for at least 2 months prior to the commencement of the study. The protocol used in the study strictly followed the rules of the specific laws in Europe (Directive 2010/63/EU) and in Spain (law number RD 53/2013) about animal experimentation and the recommendations of the deontologist committee under of the Madrid Local Government and was approved by the GREFA Ethics and Animal Welfare Committee (ref. 15/001).

Experimental design and sample collection

A three- way crossover study design was used, with two 8-week washout periods between experimental trials. In trial 1, the 6 AGP received a daily dose (1 mg/kg) of meloxicam^b via IM administration into the left pectoral muscle using a 1.0-mL syringe and 30-gauge needle, and the treatment was repeated for 7 days. For the first PO treatment (second trial of the study), meloxicam^c was administered daily for 12 days at 1.0 mg/kg dose (0.29-0.35 mL) using an 18-gauge metal ball-tipped gavage tube placed into the crop that was flushed with water after administration to make sure that the complete bolus passes through. For the third trial of the study, the same pharmaceutical product was used to administer 1.6 mg/kg PO (0.46-0.56 mL) daily for 7 days, using the ball-tipped gavage tube protocol used in the part 2 of the experiment. This oral formulation used in the last two trials of the study, contained xylitol, of which no toxic effects in birds have been described.

Serial blood samples (up to 0.7 mL) for the determination of meloxicam plasma concentration were collected from the right jugular vein, into lithium heparin tubes just before of each daily administration of meloxicam and at 12 h after each meloxicam administration, using a 1.0 mL syringe and 30-gauge needle. This sample schedule was repeated daily in the study along the duration of the three experiments. So, the total blood volume extracted every 24 h was within 1.4 mL (2.5-3.5 % of the total blood volume).

Blood samples were centrifuged at 2.400 g for 10 minutes and plasma was transferred to microtubes and stored at – 20°C until analyzed (up 15 days). Parrots were manually restrained for drug administrations and venipuncture.

Plasma biochemical analyses

Blood was collected at the beginning and at the end of each of the three phases of the study for routine hematology and biochemistry. Hematologic parameters were determined by manual count as previously described¹⁸ and biochemical analysis of plasma samples were performed by use of an automated wet chemistry analyzer.¹⁹ Plasma for biochemical analyses were performed by spectrophotometry^d using commercial colorimetric kits^e.

Furthermore, at the beginning and at the end of the last trial, plasma and urine NAG activities were measured. Liquid urate samples were collected with disposable Pasteur pipettes from wax paper placed under the cage of the birds when the parrots were in the physical examination room. Urine samples were stored at room temperature and processed within 30 minutes in the laboratory of Centro Veterinario Los Sauces.

Urinary samples were centrifuged at 500 g for 15 min to obtain the supernatant. Urinary

and plasma NAG activity were determined on a spectrophotometer^f at 505 nm and a 37 °C using 2-methoxy-4-(2'-nitrovinyl)-phenyl 2-acetamido-2-deoxy-β-D-glucopyranoside (MNP.GlcNAc)^g as a substrate.

Normal NAG values from AGP in urine (mean: 2.43 ± 1.14 U/L, range: 0.4 to 4.3 U/L) and plasma (mean: 0.03 ± 0.141 U/L, range: 0.0 to 0.6 U/L) were previously estimated from 44 recruited healthy parrots.

Determination of meloxicam concentrations

Plasma concentrations of meloxicam were determined using the reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPCL) assay previously described²⁰ with minor modifications. In brief, the HPLC system^h was equipped with a 150mm x 4.6 mm (5µm particle size) Mediterranean® Sea C18 columnⁱ. The isocratic mobile phase consisted of 20 mM potassium phosphate buffer (pH=3.5) and acetonitrile (50:50, v:v) that was delivered at a rate of 1.2 mL/min. The ultraviolet detector was set at a wavelength of 355 nm. The retention time for meloxicam was approximately 5.64 minutes, and drug quantification was calculated by peak integration. The calibration standards of blank plasma spiked with meloxicam^j, as external standard, were linear between 0.06 and 2.5 µg/mL ($r^2 > 0.98$), the limit of quantification was 28 ng/mL and the inter- intra-assay coefficients were 7.3% and 5.1%, respectively.

For the analysis of the plasma samples, 0.5 mL plasma was mixed with 100 µl of hydrochloric acid solution (5 M) and vortexed for 1 min. Afterwards, 5 mL of diethyl ether was added, vortexed for 5 min and centrifuged at 3500 g for 10 min. The organic layer was transferred to another test tube, evaporated to dryness (at 42°C, under vacuum

stream) and reconstituted in 0.25 mL methanol for injection into the HPLC system as duplicates. Mean (\pm SD) meloxicam recovery from AGP was $90.9 \pm 2.0\%$.

Pharmacokinetics and statistical analysis

Pharmacokinetics parameters were determined individually and expressed as arithmetic mean \pm standard error of the mean (SEM). The peak (C_p) and the trough concentrations (C_τ) of meloxicam were directly obtained from the raw data of concentrations achieved at 12 hours after each drug administration and from the concentrations detected in the pre-dose blood samples, respectively. Area under the plasma concentration time curve was calculated by log-trapezoidal integration, from 0 to last sampling time, for peak (AUC_p) and for trough (AUC_τ) drug concentrations, using a specific software^k.

The attainment of steady-state (t_{ss}) was assessed based on visual inspection and statistical comparison of the trough concentrations C_τ . To estimate the extent of accumulation after multiple dosing, the C_{max} accumulation ratio (R_{C_p}) was determined using the following formula:

$$R_{C_p} = C_{p_{ss}}/C_{p_{\text{first dose}}}$$

where $C_{p_{ss}}$ is the mean of the peak concentrations assessed 12 hours after drug administration during the steady-state and $C_{p_{\text{first dose}}}$ is the peak concentration achieved after the first meloxicam administration.

The results of drug concentration, pharmacokinetic parameters and plasma biochemical variables were analyzed using the statistical package^l. Considering the small sample size of the AGP population studied, non-parametric Wilcoxon's rank sum test for paired samples with significance level of 0.05 was used for comparison between data obtained before and after treatment.

Results

The meloxicam plasma concentration *vs* time curves following IM (1.0 mg/kg) and PO administrations of multiple doses (1 mg/kg and 1.6mg/kg) of the drug to healthy AGP are represented in the Figure 1. After repeated administration of meloxicam, mean plasma concentrations attained just the 5th, 6th and 7th dose were similar, suggesting that a steady state of plasma meloxicam concentration was achieved around the 5th day of the multiple dosing treatment. A similar behavior was observed after multiple PO administration of 1 mg/kg once daily. Nevertheless, the attainment of steady-state could not be verified within the 7-day length of the 1.6 mg/kg PO multiple dosing trial.

Mean steady-state peak and trough concentrations were 15.38 ± 1.49 and 10.70 ± 0.97 $\mu\text{g/mL}$, respectively after IM administration, and 14.93 ± 1.88 and 9.16 ± 0.58 $\mu\text{g/mL}$, respectively after 1 mg/mL PO administration (Table 1).

No significant differences were observed for the AUC for peak (AUC_p) and trough (AUC_τ) drug concentrations between intramuscular (84.32 ± 6.93 and 49.94 ± 2.30 $\mu\text{g d/mL}$, respectively) and oral (81.51 ± 9.77 and 47.37 ± 4.63 $\mu\text{g d/mL}$, respectively) meloxicam administration at 1 mg/kg. The AUC values were significantly higher for 1.6 mg/kg oral administration (113.29 ± 13.42 $\mu\text{g d/mL}$, respectively), although the difference between AUC_p and AUC_τ resulted similar for all the experiments.

The C_{max} accumulation ratio (R_{C_p}) estimated for the three experiments (2.04 ± 0.30 , 2.45 ± 0.26 and 2.11 ± 0.08) were similar and indicated that meloxicam accumulated in plasma of the parrots after both intramuscular and oral administration.

Multiple doses of 1 mg/kg meloxicam after IM or PO once daily administration for 7 and 12 days, respectively, were well tolerated by all the subjects. During the two first trials, no adverse events were observed; all the AGP remained in good general health

and none of the birds displayed any changes in mentation, attitude, activity level, food and water consumption, nor fecal/urine production that could be attributable to an adverse drug reaction or to adverse effects of repeated blood collection over the studies periods. After multiple 1.6 mg/kg daily PO treatment, significant differences were detected between baseline and posttreatment urine (1.96 ± 0.37 and 5.86 ± 0.94 , respectively; $p < 0.05$) and plasma (0.01 ± 0.00 and 5.59 ± 1.47 , respectively, $p < 0.005$) NAG levels. No significant differences were detected between baseline and posttreatment values of any other plasma biochemical analysis variables (Table 2).

Discussion

To our knowledge, results of our study represent the first data to describe the pharmacokinetics of meloxicam in African grey parrots after a multiple doses regime by intramuscular and oral administrations. Results indicated that meloxicam accumulated in plasma of parrots after 7 days of both oral and intramuscular administration at doses of 1 mg/kg and after oral route at 1.6 mg/kg. Further studies may be warranted to confirm results off the present study and to determine the pharmacokinetics of the drug for administration periods longer than 7 days.

The dose of meloxicam used in the present study (1 mg/kg) was chosen on the basis of results published for AGP treated with single dose of meloxicam¹² and for Amazon parrots after single dosing.¹¹ The plasma concentration known to provide analgesia on the basis of a pharmacodynamic study in Amazon parrots was 3.45 µg/mL.²¹ In the present study, the mean plasma concentrations of meloxicam at 24 h (C_{τ}) after IM (1 mg/kg) and PO (1 and 1.6 mg/kg) administration of meloxicam were 10.70, 9.16 and 16.18 µg/mL, respectively, exceeding the threshold of plasma levels previously reported

for analgesia in Amazon parrots and suggesting that these doses maintains adequate trough therapeutic concentrations. Plasma meloxicam concentrations of 0.57 to 0.93 $\mu\text{g/mL}$ in humans,²² 0.130 to 0.195 $\mu\text{g/mL}$ in horses,²³ and 0.82 $\mu\text{g/mL}$ in dogs²⁴ have been shown to induce anti-inflammatory effects. In general, to determine the efficacy of drugs in any species, it is important to determine the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the drug in that species. Pharmacokinetics of analgesics are often not enough to help determine appropriate doses and dosing frequencies, because plasma levels of the drug do not always correlate with analgesia. Plasma concentrations can provide guidance for dosing frequencies, but that does not always hold true because the duration of effect of NSAID analgesics may be much longer than what would be expected from plasma levels.²⁵ In the present work, the clinical efficacy of meloxicam was not determined and so, we can not certainly know whether a meloxicam dose of 1 mg/kg would induce analgesic or anti-inflammatory effects in AGP, but our results should be used to design further studies in which the efficacy of the drug is assessed.

On the other hand, the mean peak plasma meloxicam concentrations assessed 12 hours after drug administration during the steady-state in this study were proportionally higher than those obtained after the first administration during the multiple regimes or that reported after the administration of the simple recommended dose (1 mg/kg; Montesinos et al., 2016). So, the C_{max} accumulation ratio (R_{Cp}) calculated after dairy IM and PO administration to AGP suggested that meloxicam accumulated in plasma of AGP after multiple doses administration. The accumulation of the meloxicam in plasma after multiple dosing has been previously described in rabbits.²⁶ Long-term administration of meloxicam to parrots was not evaluated in this study, but the potential

for drug accumulation may warrant reduction of the dose if meloxicam is administered for >7 days.

All birds were clinically normal at the end of the study, which was consistent with results of previous research where no adverse effects were described in AGP using meloxicam at 0.5 mg/kg IM BID during 14 days.¹⁶ Historically, impaired renal blood flow, gastrointestinal ulceration and platelet aggregation inhibition has been described like the side effects most commonly associated with meloxicam usage, but very few articles in the veterinary literature support the clinical risk of them when meloxicam is administered at a therapeutic dose.⁴

No data on toxic effects were observed in the results of plasma biochemical analyses in the present study, except in the plasma and urinary activity of NAG. Serum and urine NAG levels increased significantly after PO administration of meloxicam 1.6 mg/kg during 7 days. N-acetyl-D-glucosaminidase is a lysosomal enzyme that is released into blood and urine when cell necrosis occurs. It has proven to be a good indicator of acute renal damage in mammalian²⁷ and avian species,²⁸ which creates an alternative for evaluation of renal damage. The diagnostic value of NAG activity has been previously examined in hens,²⁹ pigeons²⁸ and Amazon parrots¹⁵ treated with different potential nephrotoxic drugs. In amazon parrots after 14 days of meloxicam (1.6 mg/kg) administration, the levels of urinary and plasma NAG were also increased, but being the elevation of urine NAG bigger than the elevation of plasma NAG levels.¹⁵

Meloxicam, like other NSAID can adversely affect glomerular filtration rate and renal hemodynamics by inhibition of prostaglandin synthesis. The increased urinary and plasma NAG levels detected in the birds of the present study could have been an adverse effect of meloxicam treatment, although plasma uric acid level did not show

significant differences between pre and post-treatment. Sometimes, usual serum or urine biochemical parameter (i.e. creatinine, uric acid or BUN) cannot give a complete picture of the nephrotoxic effect. In budgies treated during 7 days with meloxicam (0.1 mg/kg once a day), glomerular vacuoles and glomerular congestion were described during necropsy in the 12.5 and 12.5%, respectively of the birds but plasma uric acid concentrations were not significantly different compared to the controls.³⁰

Although adverse effects were not found during our study with healthy parrots, they might occur when meloxicam is used in ill birds, further studies are warranted to assess adverse treatment effects in a larger population of birds, in ill birds, or in birds treated for longer periods.

The pharmacokinetic data generated in the present study for meloxicam at a dose of 1mg/kg provides useful information about the use of meloxicam in AGP. If, as it happens in the Hispaniolan Amazon parrots, a mean plasma concentration of 3.5 µg/mL is expected to provide analgesia in AGP, then a dosage regimen of 1 mg/kg IM or PO once a day could be sufficient for AGP analgesia. Although is known the poor bioavailability after oral administration of meloxicam in AGP,¹² the plasma levels of this drug obtained after multiples doses at the dose of 1 mg/kg administered orally may provide sufficient analgesia for all AGP.

Footnotes

- a. Harrison HPC, Harrison Pet Products Inc, Florida, USA
- b. Metacam, 5 mg/mL injectable solution, Boehringer-Ingelheim España S.A., San Cugat del Vallés, Barcelona, Spain

- c. Metacam, 1.5 mg/mL oral suspension, Boehringer-Ingelheim España S.A., San Cugat del Vallés, Barcelona, Spain
- d. Spectrometer BS 120, Mindray Inc., Beijing, China
- e. Biolabo, S.A., Maicy, France
- f. Spectrometer BS 120, Mindray Inc., Beijing, China
- g. Diazyme Laboratories, poway, CA, USA
- h. Thermo Separation Products San José, CA
- i. Teknokroma, Barcelona, Spain
- j. Sigma-Aldrich Química SA, Tres Cantos, Madrid, Spain
- k. PK Solutions 2.0, Summit Research Services, Montrose, CO, USA
- l. SPSS, version 20.0, IBM Corp. Armonk, NY, USA

References

1. Lierz M, Korbe R. Anesthesia and analgesia in birds. *J Exot Pet Med* 2012; 21: 44-58.
2. Kirchgessner MS. Meloxicam. *J Exot Pet Med* 2006; 15: 281-283.
3. Gates BJ, Nguyen TT, Setter SM, et al. Meloxicam: A Reappraisal of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety. *Exp Opin Pharmacother* 2005; 6: 2117–2140.
4. Wallace J. Pharm profile: meloxicam. *Compend Contin Educ Pract Vet* 2003; 15: 64-65.
5. Baert K, De Backer P. Disposition of Sodium Salicylate, Flunixin and Meloxicam after Intravenous Administration in Broiler Chickens. *J Vet Pharmacol Therap* 2002; 25: 449–53.

6. Baert K, De Backer P. Comparative Pharmacokinetics of Three Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Five Bird Species. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003; 134: 25–33.
7. Busch U, Schmid J, Heinzl G, et al. Pharmacokinetics of Meloxicam in Animals and the Relevance to Humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* 1998; 26: 576–84.
8. Naidoo V, Wolter K, Cromarty AD, et al. The Pharmacokinetics of Meloxicam in Vultures. *J Vet Pharmacol Therap* 2008; 31: 128–34.
9. Zordan MA, Papich MG, Pich AA, et al. Population pharmacokinetics of a single dose of meloxicam after oral and intramuscular administration to captive lesser flamingos (*Phoeniconaias minor*). *Am J Vet Res* 2016; 77: 1311-1317.
10. Wilson H, Hernandez-Divers S, Budsberg SC, et al. Pharmacokinetics and use of meloxicam in Psittacine birds, In *Proceedings. 25th Annual Assoc Avian Vet Conf.* 2004; 7-9.
11. Molter CM, Court MH, Cole GA, et al. Pharmacokinetics of Meloxicam after Intravenous, Intramuscular, and Oral Administration of a Single Dose to Hispaniolan Amazon Parrots (*Amazona Ventralis*). *Am J Vet Res* 2013; 74: 375–80.
12. Montesinos A, Ardiaca M, Gilabert JA, et al. Pharmacokinetics of Meloxicam after Intravenous, Intramuscular and Oral Administration of a Single Dose to African Grey Parrots (*Psittacus Erithacus*). *J Vet Pharmacol Therap* 2016; doi:10.1111/JVP.12350.
13. Lacasse C, Gamble KC, Boothe DM. Pharmacokinetics of a Single Dose of

- Intravenous and Oral Meloxicam in Red-Tailed Hawks (*Buteo Jamaicensis*) and Great Horned Owls (*Bubo Virginianus*). *J Avian Med Surg* 2013; 27: 204–10.
14. Lindemann DM, Carpenter JW, KuKanich B. Pharmacokinetics of a Single Dose of Oral and Subcutaneous Meloxicam in Caribbean Flamingos (*Phoenicopterus Ruber Ruber*). *J Avian Med Surg* 2016; 30: 14–22.
 15. Dijkstra B, Sanchez-Migallon Guzman D, Gustavsen K, et al. Renal, Gastrointestinal, and Hemostatic Effects of Oral Administration of Meloxicam to Hispaniolan Amazon Parrots (*Amazona Ventralis*). *Am J Vet Res* 2015; 76: 308–317.
 16. Montesinos A, Ardiaca M, Juan-Sallés C, et al. Effects of Meloxicam on Hematologic and Plasma Biochemical Analyte Values and Results of Histologic Examination of Kidney Biopsy Specimens of African Grey Parrots (*Psittacus Erithacus*). *J Avian Med Surg* 2015; 29: 1–8.
 17. Sinclair KM, Church ME, Farver TB, et al. Effects of Meloxicam on Hematologic and Plasma Biochemical Analysis Variables and Results of Histologic Examination of Tissue Specimens of Japanese Quail (*Coturnix Japonica*). *Am J Vet Res* 2012; 73: 1720–27.
 18. Hawkey CM, Hart MG, Knight JA, et al. Haematological Findings in Healthy and Sick African Grey Parrots (*Psittacus Erithacus*). *Vet Rec* 1982; 111: 580–82.
 19. Harr KE. Clinical Chemistry of Companion Avian Species: A Review. *Vet Clin Path* 2002; 31: 140–51.
 20. Bae J-W, Kim M-J, Jang C-G, et al. Determination of Meloxicam in Human

- Plasma Using a HPLC Method with UV Detection and Its Application to a Pharmacokinetic Study. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2007; 859: 69–73.
21. Cole GA, Paul-Murphy J, Krugner-Higby L, et al. Analgesic Effects of Intramuscular Administration of Meloxicam in Hispaniolan Parrots (*Amazona Ventralis*) with Experimentally Induced Arthritis. *Am J Vet Res* 2009; 70: 1471–76.
 22. Türck D, Roth W, Busch U. A Review of the Clinical Pharmacokinetics of Meloxicam. *Br J Rheumatol* 1996; 35 Suppl 1: 13–16.
 23. Toutain P-L, Cester CC. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationships and Dose Response to Meloxicam in Horses with Induced Arthritis in the Right Carpal Joint. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1533–41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15566092>.
 24. Montoya L, Ambros L, Kreil V, et al. A Pharmacokinetic Comparison of Meloxicam and Ketoprofen Following Oral Administration to Healthy Dogs. *Vet Res Commun* 2004; 28: 415–28.
 25. Hawkins MG. The use of analgesics in birds, reptiles, and small exotic mammals. *J Exot Pet Med* 2006; 15: 177-192.
 26. Fredholm DV, Carpenter JW, Kukanich B et al. Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after oral administration of single and multiple doses. *Am J Vet Res* 2013; 74: 636-641.
 27. Hokamp J A, Cianciolo RE, Boggess M, et al. Correlation of Urine and Serum Biomarkers with Renal Damage and Survival in Dogs with Naturally Occurring Proteinuric Chronic Kidney Disease. *J Vet Intern Med* 2016; 30:

591–601.

28. Wimsatt J, Canon N, Pearce RD, et al. Assessment of Novel Avian Renal Disease Markers for the Detection of Experimental Nephrotoxicosis in Pigeons (*Columba Livia*). *J Zoo Wildl Med* 2009; 40: 487–94.
29. Forman MF, Beck MM, Kachman SD. N-Acetyl-Beta-D-Glucosaminidase as a Marker of Renal Damage in Hens. *Poult Sci* 1996; 75: 1563–68.
30. Pereira ME, Werther K. Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *Vet Rec* 2007; 160:844-846.

Figure legends

Figure1: Mean (+SEM) peak and trough plasma concentration of meloxicam in African Grey Parrots (n=6) following intramuscular (1 mg/kg) and oral (1 and 1.6 mg/kg) administration once per day for 7 days.

Tables

TABLE 1: Pharmacokinetic parameters estimated after intramuscular and oral multiple dosing (once daily) of meloxicam to African Grey Parrots (n=6).

	Intramuscular 1 mg/kg	Oral	
		1 mg/kg	1.6 mg/kg
t _{SS} (d)	5	5	≥ 6
C _{pSS} (µg/mL)	15.38 ± 1.49 ^a	14.93 ± 1.88 ^a	-
C _{tSS} (µg/mL)	10.70 ± 0.97 ^a	9.16 ± 0.58 ^a	-
R _{Cp}	2.04 ± 0.30	2.45 ± 0.26	2.11 ± 0.08
AUC _P (µg d/mL)	84.32 ± 6.93 ^a	81.51 ± 9.77 ^a	113.29 ± 13.42 ^b
AUC _T (µg d/mL)	49.94 ± 2.30 ^a	47.37 ± 4.63 ^a	81.20 ± 10.38 ^b
AUC _P - AUC _T (µg d/mL)	34.38 ± 6.02	33.99 ± 5.26	32.09 ± 3.04

Different superscripts in a row mean statistic significant differences.

t_{SS}: time for attainment of steady-state

C_{pSS}: mean peak concentration during steady-state

C_{tSS}: mean trough concentration during steady-state

R_{Cp}: peak concentration accumulation ratio

AUC_P: area under the peak plasma concentration time curve

AUC_T: area under the trough plasma concentration time curve

TABLE 2: Urinary and serum biochemical parameters (mean \pm SEM) obtained from African Grey Parrots before (Day-0) and after (Day-8) a week multiple dosing treatment (1.6 mg/kg/d) with meloxicam.

Analyte	Units	Baseline	Posttreatment
Ht	%	46.9 \pm 0.4	46.0 \pm 0.3
Hb	g/dl	16.10 \pm 0.17	16.09 \pm 0.11
RBC ($\times 10^6$)	RBCs/L	3.14 \pm 0.04	3.13 \pm 0.04
WBC ($\times 10^3$)	WBCs/L	6.86 \pm 0.32	6.76 \pm 0.38
Prot _p	g/L	41.0 \pm 10.0	44.4 \pm 23.0
Glup	mmol/L	16.59 \pm 0.21	216.41 \pm 0.26
ALP	U/L	118.2 \pm 5.4	131.1 \pm 8.1
Amyl _p	U/L	460 \pm 20	456 \pm 36
UA _p	mmol/L	207.59 \pm 13.68	210.56 \pm 16.65
GGT _p	U/L	3.56 \pm 0.31	3.75 \pm 0.21
GGT _u	U/L	38.0 \pm 5.7	40.4 \pm 9.9
NAG _p [*]	U/L	0.01 \pm 0.00	5.59 \pm 1.47
NAG _u [†]	U/L	1.96 \pm 0.37	5.86 \pm 0.94

Statistic significant differences: * ($p < 0.0005$); † ($p < 0.005$)

Ht: Hematocrit

Hb: Hemoglobin

RBC: Red Blood Cells

WBC: White Blood Cells

Prot_p: Plasma protein concentration

Glup: Plasma glucose concentration

ALP: Alkaline Phosphatase level

Amyl_p: Plasma amylase concentration

UA_p: Plasma acid uric concentration

GGTp: Plasma Gamma-glutamyltransferase concentration

GGTu: Urine Gamma-glutamyltransferase concentration

NAGp: Plasma N-acetyl-beta-D-glucosaminidase concentration

NAGu: Urine N-acetyl-beta-D-glucosaminidase concentration

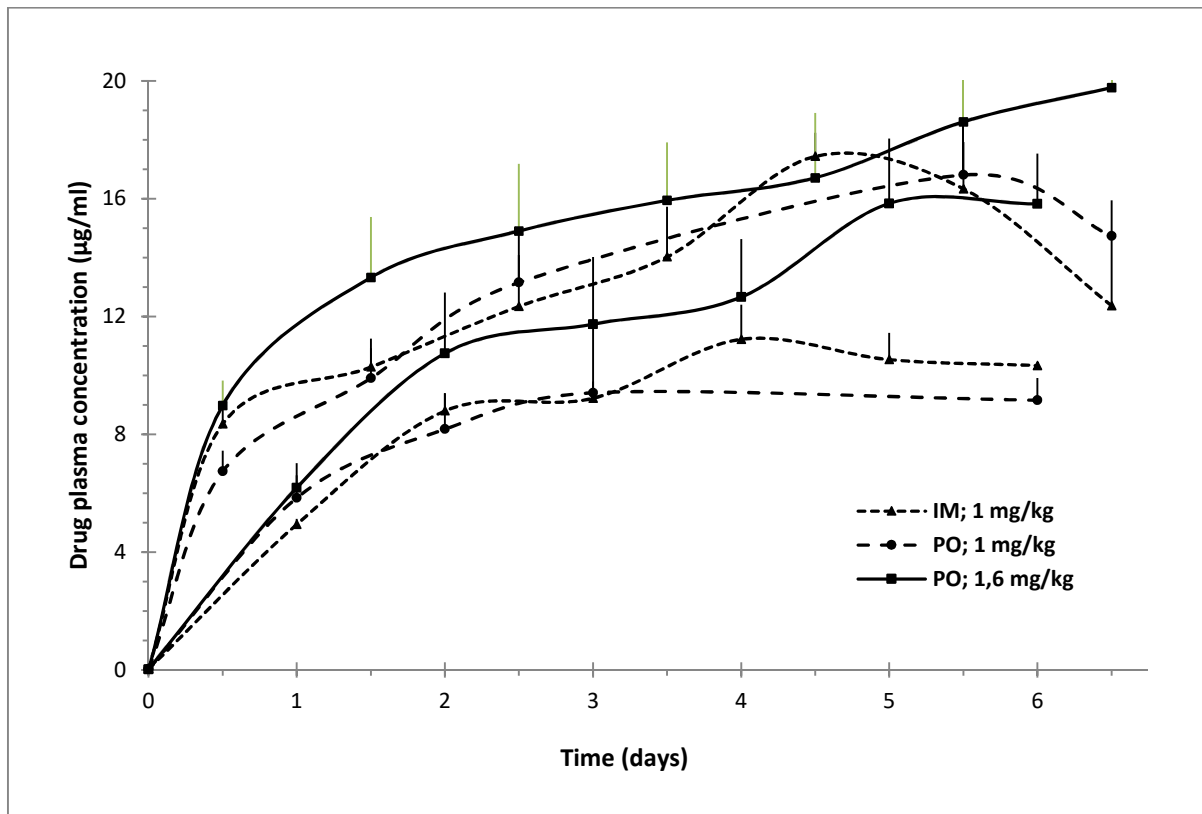


Figure legends

Figure1: Mean (+SEM) peak and trough plasma concentration of meloxicam in African Grey Parrots (n=6) following intramuscular (1 mg/kg) and oral (1 and 1.6 mg/kg) administration once per day for 7 days.

Original Study

Effects of Meloxicam on Hematologic and Plasma Biochemical Analyte Values and Results of Histologic Examination of Kidney Biopsy Specimens of African Grey Parrots (*Psittacus erithacus*)

Andres Montesinos, LV, MVSc, Maria Ardiaca, LV, Carles Juan-Sallés, LV, Dipl ACVP, and Miguel A. Tesouro, LV, PhD

Abstract: In this study we evaluated the effects of meloxicam administered at 0.5 mg/kg IM q12h for 14 days on hematologic and plasma biochemical values and on kidney tissue in 11 healthy African grey parrots (*Psittacus erithacus*). Before treatment with meloxicam, blood samples were collected and renal biopsy samples were obtained from the cranial portion of the left kidney from each of the birds. On day 14 of treatment, a second blood sample and biopsy from the middle portion of the left kidney were obtained from each bird. All birds remained clinically normal throughout the study period. No significant differences were found between hematologic and plasma biochemical values before and after 14 days of treatment with meloxicam, except for a slight increase in median beta globulin and corresponding total globulin concentrations, and a slight decrease in median phosphorus concentration. Renal lesions were absent in 9 of 10 representative posttreatment biopsy samples. On the basis of these results, meloxicam administered at the dosage used in this study protocol does not appear to cause renal disease in African grey parrots.

Key words: meloxicam, NSAID, kidney, endoscopy, avian, African grey parrot, *Psittacus erithacus*

Introduction

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) act both centrally (eg, analgesic, antipyretic actions) and peripherally (eg, analgesic, antithrombotic actions)¹ and are one of the best therapeutic choices to prevent and treat postoperative pain. These drugs are used to relieve acute visceral and musculoskeletal signs of pain (including those associated with trauma) and chronic signs of pain (from conditions such as arthritis) and to decrease inflammation and central nervous sensitization associated with surgery.^{2,3} Results of one study indicated that NSAIDs are sometimes more effective than opioids in treating postoper-

ative pain in dogs and cats.⁴ Meloxicam is a member of the enolic class of NSAIDs that, at low doses, have been reported to inhibit preferentially the cyclooxygenase-2 (COX-2) prostaglandin metabolic pathway. Meloxicam is used in veterinary medicine to alleviate pain and decrease inflammation and for its antipyretic properties.⁵ At high doses, meloxicam may also inhibit the COX-1 pathway, resulting in decreased production of the physiologically important and protective prostaglandins.⁶

The most common side effects of NSAIDs in mammals are associated with the gastrointestinal tract. Renal and hepatic adverse effects, inhibition of coagulation, lethargy, and polydipsia have been reported at a lower frequency in clinical studies.⁷ Relatively little is known about NSAID adverse effects in birds. In a study with bobwhite quail (*Colinus virginianus*), a dose of flunixin meglumine after a 24-hour dehydration period was reported to cause glomerular lesions 7 days after therapy.⁸ A

From Centro Veterinario los Sauces Santa Engracia 63, 28010 Madrid, Spain (Montesinos, Ardiaca); Noah's Path, Arquitecto Santiago Pérez Aracil 30 bajo, 03203, Elche, Alicante, Spain (Juan-Sallés); and Departamento de Medicina, Cirugía y Anatomía Veterinaria, Facultad de Veterinaria de Leon, Leon, Spain (Tesouro).

drastic decrease in the population of Oriental white-backed vultures (*Gyps bengalensis*) was directly correlated with renal tubular necrosis that was linked to the use of diclofenac in farm animals in the vultures' food chain.⁹ Another study evaluated the renal effects of a 7-day meloxicam therapy regimen in 32 budgerigars (*Melopsittacus undulatus*).¹⁰ The budgerigars were administered 0.1 mg/kg q24h, and plasma uric acid concentrations evaluated at the end of the study were not significantly different between the control and the experimental groups. Postmortem examination results revealed glomerular congestion in 1 of 8 birds that were administered meloxicam as well as 1 of 8 control birds. Subsequently, another study evaluated the clinicopathologic, gross postmortem examination, and histologic findings after intramuscular injection of carprofen in domestic pigeons (*Columba livia*).¹¹ In that report, intramuscular administration of carprofen was associated with increased aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase enzyme activities, gross lesions in muscle injection sites and liver, and histologic lesions in liver and muscle. The effects of meloxicam on hematologic and biochemical analysis variables and histologic results of tissue specimens in Japanese quail (*Coturnix japonica*) have been investigated.¹² In this study, meloxicam administered at 2 mg/kg IM q12h for 14 days did not result in clinically relevant changes in the blood analysis results. Additionally, histopathologic findings in kidney specimens from treated quail were similar to those found in the control group. Meloxicam administration induced muscle necrosis.¹²

The purpose of the present study was to evaluate clinically normal African grey parrots (AGP, *Psittacus erithacus*) for adverse clinical signs, changes in complete blood count (CBC) and plasma biochemical analyte values, and renal lesions that may occur after receiving meloxicam by IM injection at 0.5 mg/kg q12h for 14 days.

Materials and Methods

Birds

Eleven adult (>6 years) AGP, 6 males and 5 females, from a breeding farm were selected for study during nonbreeding season. The parrots were maintained in cages (0.16 m³) as 5 pairs and 1 bird alone and acclimated for 2 weeks before the start of the study. The birds were fed commercial pelleted parrot food (Kaytee Exact, Kaytee Prod-

ucts, Chilton, WI, USA) and offered water ad libitum. Birds were checked daily for mentation, food and water consumption, and consistency of feces and urates.

Procedures

Two weeks before the start of the study, physical examinations were performed, and the parrots were tested by polymerase chain reaction analysis for the presence of psittacine circovirus (blood sample) and *Chlamydophila psittaci* (choanal and cloacal swab and blood samples). Physical examinations of all the birds were repeated on days 0 and 14 before renal biopsy and 1 week after the end of the study (day 21). On day 21, the birds were returned to the breeding facilities where they continued to be monitored on a weekly basis for 18 months. All blood samples were collected by venipuncture of the right jugular vein. On days 0 and 14, immediately before the renal biopsy, a 2-mL blood sample was obtained from each AGP by using a 25-gauge needle attached to a 3-mL syringe. Each sample was separated immediately into 2, 1-mL tubes: one containing potassium ethylenediaminetetraacetic acid for the CBC and the other containing lithium heparin for plasma biochemical analyses. Plasma was separated immediately by centrifugation, and blood samples were processed within 30 minutes at the in-house laboratory. Complete hematologic analysis was completed as previously described.¹³ Plasma biochemical analyses were performed by spectrophotometry (Screen Point, Hospitex Diagnostics, Milan, Italy) using commercial colorimetric kits (Biolabo SA, Maizy, France). Calcium, phosphorus, amylase, uric acid, gamma glutamyl transferase, bile acids, glucose, creatine kinase (CK), total solids, cholesterol, triglycerides, and alkaline phosphatase were determined. Plasma protein electrophoresis was completed as previously described.¹⁴

Each bird underwent biopsy twice: at the beginning of the study (day 0) and after treatment with meloxicam for 14 days (day 14). For renal biopsy, birds were anesthetized with isoflurane in 100% oxygen, administered by face mask, and subsequently intubated and maintained using an open system. In all birds, a standard left-lateral caudal coelomic air sac approach was used, with the bird in right lateral recumbency and the left leg extended forward. A 2.7-mm rigid endoscope was used to rupture the abdominal air sac and explore the coelomic cavity. The renal biopsy was obtained from the cranial portion of the left kidney of each bird by using a 5-Fr clamshell-

Table 1. Median values and 95% confidence intervals for hematologic parameters from 11 African grey parrots before and after 14 days of treatment with meloxicam (0.5 mg/kg IM q12h).

Analyte	Pretreatment	Posttreatment	<i>P</i> value (2-tailed probability)
Hematocrit (%)	50 (49–51)	49 (47–51)	.16
Hemoglobin (g/dL)	16.4 (15.3–17.0)	16.4 (16.0–17.0)	.49
Red blood cells ($\times 10^6$ cells/ μ L)	3.48 (2.95–3.77)	3.68 (3.32–3.79)	.37
White blood cells ($\times 10^3$ cells/ μ L)	9.4 (8.5–13.0)	8.6 (6.5–13.1)	.38
Heterophils ($\times 10^3$ cells/ μ L)	7.7 (6.5–9.7)	5.6 (4.6–11.6)	.83
Lymphocytes ($\times 10^3$ cells/ μ L)	1.7 (1.2–2.4)	1.3 (0.9–2.5)	.58
Monocytes ($\times 10^3$ cells/ μ L)	0.15 (0.07–0.28)	0.2 (0.12–0.35)	.46
Basophils ($\times 10^3$ cells/ μ L)	0.09* (0–0.55)	0*	.03
Eosinophils ($\times 10^3$ cells/ μ L)	0* (0–0.09)	0.23* (0–0.29)	.02

* Pre- and posttreatment median values are significantly different at $P < .05$.

type biopsy forceps (Karl Storz Endoscopia Veterinaria, Madrid, Spain). The laparoscopy incision site then was closed in 2 layers with 4-0 polydioxanone (PDS, Ethicon, Madrid, Spain) in a single cruciate pattern, anesthesia was discontinued, and the bird was allowed to recover. A total of 22 renal biopsy samples were taken from 11 AGPs.

Meloxicam administration protocol

On day 0, after blood sampling and renal biopsy, and once recovered from general anesthesia, parrots were treated for 2 weeks with meloxicam (0.5 mg/kg IM q12h) administered with a 1-mL syringe and 30-gauge needle. The drug was administered in the pectoral muscles alternating between left and right side every 12 hours. On day 14, after administration of the last dose of meloxicam, a follow-up blood sample and biopsy sample from the middle portion of the left kidney of each bird was obtained as previously described.

Histologic examinations

Renal biopsy specimens were fixed in neutral buffered 10% formalin, appropriately labeled, and submitted for histologic examination. Paired pre- and posttreatment tissue biopsy samples from each AGP were embedded in separate paraffin blocks and sectioned at 5 μ m, with 5 sections from each bird fixed on individual glass slides, and then stained with hematoxylin and eosin. All biopsy samples were approximately 1 mm in diameter, except one that was fragmented in 3 pieces and one that was smaller. All renal biopsy samples were evaluated on a blinded basis by one of the authors (C.J.S.).

Statistical analyses

MedCalc version 12.7 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) software was used for all statistical analyses. Medians with 95% confidence intervals were calculated. Because of the small sample size, a nonparametric Wilcoxon signed-rank test for paired samples was used to compare data obtained before and after treatment. The significance level was set at $P < .05$.

Results

Birds

All AGPs remained clinically healthy throughout the study and weighed a mean 455 ± 41 g, with a range of 414–496 g. Results of polymerase chain reaction testing for psittacine circovirus and *C psittaci* were negative for all birds. All birds maintained or gained weight, remained active, and continued to vocalize during the treatment period. Food and water intake and fecal and urine output were normal for all parrots. Over the next 18 months, all 11 birds remained apparently healthy and produced offspring normally.

Blood test results

The mean CBC values, except for eosinophil and basophil counts, did not differ significantly before and after 14 days of treatment with meloxicam (Table 1). All CBC values were within the published reference intervals¹⁵ for AGPs.

Plasma biochemical analyte concentrations were not significantly different for calcium, amylase, uric acid, gamma-glutamyl transferase, bile acids, glucose, creatine kinase, total solids, cholesterol, triglycerides, or alkaline phosphatase levels before and after 14 days of treatment with meloxicam. A slight decrease in the median plasma phosphorus

Table 2. Median values of selected plasma biochemical analytes from 11 African grey parrots before and after 14 days of treatment with meloxicam (0.5 mg/kg IM q12h).

Analyte	Pretreatment		Posttreatment		<i>P</i> value (2-tailed probability)
	Median	95%CI	Median	95%CI	
Alkaline phosphatase (U/L)	104	(92–234)	179	(131–189)	.76
Amylase (U/L)	255	(201–481)	336	(231–501)	.64
Bile acids (μmol/L)	47	(32–75)	35	(27–61)	.58
Calcium (mg/dL)	9.2	(9.0–9.7)	9.2	(8.3–9.8)	.41
Cholesterol (mg/dL)	343	(296–409)	353	(205–375)	.52
Creatine kinase (U/L)	661	(506–877)	678	(620–1661)	.24
Glucose (mg/dL)	259	(236–278)	249	(217–295)	.46
Phosphorus (mg/dL)	4.5*	(3.6–4.9)	3.4*	(3.1–4.1)	.01
Triglycerides (mg/dL)	52	(30–182)	41	(35–95)	.32
Uric acid (mg/dL)	2.4	(0.9–4.0)	2.0	(1.0–3.4)	.92
γ-Glutamyl transferase (U/L)	1.8	(1.2–4.5)	2.8	(1.8–12.3)	.08

Abbreviations: CI indicates confidence interval.

* Pre- and posttreatment median values are significantly different at $P < .05$.

concentration (Table 2) and a slight increase in median beta globulin and corresponding median total globulin concentrations (Table 3) were significant after treatment with meloxicam for 14 days.

Endoscopy and biopsy samples

The coelomic cavities and left kidneys of all birds appeared normal on endoscopic examination. Single biopsies of the left kidney from the cranial portion before treatment and then the middle portion after treatment of each bird were accomplished without incident. The mean (\pm SD) total surgery time for unilateral coeloscopy, endoscopic renal evaluation, and collection of 1 biopsy sample was 14 ± 2.2 minutes. No clinically significant hemorrhage was observed from renal biopsy sites before or after meloxicam treatment, and all birds recovered uneventfully from both endoscopic procedures.

The results of histologic examination of renal biopsy samples from all birds are presented in Table 4. All posttreatment biopsy samples, except for 1 bird, were representative of renal tissue. In 1 bird, the posttreatment biopsy sample consisted of smooth muscle and a very small fragment of the kidney, which was not considered sufficient for evaluation.

Eight of the 11 pretreatment and 9 of the 10 posttreatment biopsy samples were considered to be within reference ranges histologically. In 1 posttreatment biopsy sample, moderate thickening with hyaline material was observed in the vascular pole of a single glomerulus in 1 of the 5 sections examined.

Discussion

The clinical signs of NSAID-related renal disease in birds may be similar to those seen in mammals and include lethargy, weakness, anorexia, regurgitation, polyuria, pollakiuria, hematuria,

Table 3. Median values and 95% confidence intervals for plasma protein electrophoresis results from 11 African grey parrots before and after 14 days of treatment with meloxicam (0.5 mg/kg IM q12h).

Analyte	Pretreatment	Posttreatment	<i>P</i> value (2-tailed probability)
Total protein (g/dL)	3.8 (3.26–4.0)	4.0 (3.58–4.09)	.77
Albumin (g/dL)	2.41 (2.22–2.74)	2.46 (2.22–2.68)	.76
Globulins (g/L)	1.20* (1.04–1.37)	1.41* (1.31–1.46)	.049
Alpha-1 globulin (g/L)	0.23 (0.21–0.32)	0.26 (0.23–0.32)	.38
Alpha-2 globulin (g/L)	0.37 (0.26–0.46)	0.33 (0.25–0.48)	.76
Beta globulin (g/L)	0.41* (0.33–0.44)	0.44* (0.4–0.55)	.02
Gamma globulin (g/L)	0.22 (0.12–0.26)	0.24 (0.19–0.3)	.28
Albumin/globulin ratio	2.29 (1.75–2.77)	1.82 (1.64–1.93)	.07

* Pre- and posttreatment median values are significantly different at $P < .05$.

Table 4. Histopathologic findings of renal biopsy samples obtained before and after treatment with meloxicam (0.5 mg/kg IM q12h for 14 days) in 11 African grey parrots.

Bird number	Histopathologic results	
	Pretreatment	Posttreatment
1	NRT	Sample considered inadequate and not representative
2	NRT, mild focal infiltration of the interstitium with very low numbers of lymphocytes	NRT
3	NRT	NRT
4	NRT, mild focal infiltration of the interstitium with very low numbers of lymphocytes	NRT
5	NRT	NRT, moderate thickening with hyaline material observed in the vascular pole of a single glomerulus
6	NRT	NRT
7	NRT, mild focal infiltration of the interstitium with very low numbers of lymphocytes	NRT
8	NRT	NRT
9	NRT	NRT
10	NRT	NRT
11	NRT	NRT

Abbreviations: NRT indicates normal renal tissue.

and hemoglobinuria.¹⁶ Administration of meloxicam to AGPs in this study did not appear to cause clinical signs associated with NSAID-related renal disease.

At the time of this study, the pharmacokinetics of meloxicam have been established in only 1 parrot species (*Psittacula krameri*) at a dose of 0.5 mg/kg IV or PO given once, and no clinical adverse effects were reported.¹⁷ The 0.5 mg/kg IV dose administered once was also used to determine the pharmacokinetic properties of meloxicam in 5 other species of birds.¹⁸ The pharmacokinetics of a higher dose of meloxicam (1.0 mg/kg) has been recently reported for single-dose intravenous, intramuscular, and oral administration in Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*)¹⁹ and for parenteral and oral administration in AGPs.²⁰ We elected to use the 0.5 mg/kg IM q12h dose of meloxicam for 14 days, because that regimen was considered to be consistent with the common use of meloxicam in clinical avian practice.

Endoscopic biopsy specimens taken from the kidneys of AGPs were considered to be of excellent quality and suitable for histologic evaluation, although potentially deeper focal or multifocal lesions could have been missed. Echols reported finding no increase in renal scarring with repeated biopsies from the same area.¹⁶ In our

study, posttreatment renal biopsy samples were obtained from a different site (middle) of the same kidney as the pretreatment sample (cranial) to avoid any potential inflammatory lesions that might be associated with a previous biopsy. Mild glomerular lesions found in the posttreatment biopsy from 1 parrot in this study may have been caused by arteriosclerosis and were not considered to be related to treatment with meloxicam. The very mild interstitial nephritis found in 3 pretreatment and 1 posttreatment renal biopsy samples was attributed to antigenic stimulation from possible subclinical infection or parasitism. Renal lesions associated with meloxicam administration in bobwhite quail⁸ and budgerigars¹⁰ and with diclofenac in Oriental white-backed vultures⁹ were not seen in 10 of 10 posttreatment biopsy samples of AGPs in this study.

One of the more important renal adverse effects of NSAIDs is ischemia of the kidneys from renal arterial vasoconstriction and reduced renal blood flow because of inhibition of COX-1 metabolic pathway for synthesis of noninflammatory or physiologic prostaglandins.^{21,22} This results in decreased secretion of uric acid and hyperuricemia in birds (similar to azotemia in mammals) and can lead to renal failure if the damage is severe, as developed in white-backed vultures that ingested diclofenac.⁹ In this study, the median plasma uric

acid concentrations before and after meloxicam treatment did not change; however, normal levels of uric acid may occur in birds with renal disease.^{16,23} Blood uric acid concentrations did not change in northern bobwhite quail that had severe renal lesions on histologic examinations that were attributed to flunixin meglumine treatment.⁸ Similarly, no changes were reported in blood uric acid levels of budgerigars treated with meloxicam (0.1 mg/kg IM q24h) and subsequently submitted for postmortem examination. However, histologic examination of the kidneys of the budgerigars revealed renal tubular degeneration and glomerular congestion.¹⁰ In a study evaluating the renal effects of meloxicam (2 mg/kg IM q12h) administered to Japanese quail, the mean posttreatment concentration of plasma uric acid was significantly higher, although still within the reference interval, than the mean pretreatment value.¹²

In our study, there was a slight but significant increase in the median beta globulin fraction concentration ($P = .02$) on electrophoresis after meloxicam treatment, which contributed to the concurrent slight increase ($P < .05$) in median total globulin concentration. The beta globulin fraction includes transferrin, beta lipoprotein, complement, and fibrinogen that, as a group, are referred to as acute-phase inflammatory proteins. Increased beta globulin concentrations have been associated with infection, acute inflammation, and, specifically, nephritis in conjunction with increased concentrations of alpha-2 globulins, and increased concentrations of beta globulin fractions may be a unique alteration on protein electrophoresis in animals with renal disease.²³ Potential sources of inflammation in the birds of this report could have been related to the effects of meloxicam administration, the previous renal biopsy, or intramuscular injections. Complete postmortem examinations could have further clarified the primary cause of inflammation. However, euthanasia and postmortem examination of the AGPs in the present study were not considered because the birds had high economic value and came from a privately owned breeding facility.

In 8 of 11 pretreatment and 9 of 10 posttreatment renal biopsy samples of the AGPs, no clinical signs of infection were observed, and the tissues were considered normal on histologic examination (Table 4). A slight increase in peripheral eosinophil count of posttreatment CBCs (Table 1) was not reflected by infiltration with these inflammatory cells in any of the posttreatment renal biopsy samples. In our

opinion, residual inflammation from the pretreatment biopsy may explain the slight increases in median beta globulin and total globulin concentrations seen in the posttreatment protein electrophoresis of the AGPs.

Severe muscle necrosis, myositis, and muscle hemorrhage associated with increased plasma CK and AST enzyme concentrations were reported in 85% of Japanese quail treated with meloxicam at a dosage of 2 mg/kg IM for 2 weeks.¹² Both CK and AST enzyme concentrations increase rapidly after muscle insult, but the plasma half-life of CK is very short (hours) compared with that of AST (days), and CK concentrations decline rapidly when the insult ceases.²⁴ The injectable formulation of meloxicam administered intramuscularly to Japanese quail contained 15% ethanol, which causes tissue (muscle) inflammation. The same formulation of meloxicam was administered intramuscularly to the AGPs in our study, but only at one-fourth of the dose (volume) used in Japanese quail. Muscle biopsies of the injection sites were not done, and plasma AST enzyme concentrations were not measured in the AGPs of this report. Plasma CK concentrations were measured, and no significant posttreatment increase in the median plasma CK concentration was observed (Table 2). The absence of increased median plasma CK concentrations in the posttreatment samples may be related to the smaller dose of meloxicam administered intramuscularly to the AGPs in this report, injection needle size, or decreased susceptibility of AGPs compared with Japanese quail to muscle inflammation from meloxicam intramuscularly injections that contain 15% ethanol.

Mild to moderate increased plasma amylase levels have been associated with renal disease (decreased filtration) in mammals.²⁵ A correlation between hyperamylasemia and decreased renal clearance in avian species has not been established. No difference between median plasma amylase concentrations before and after the meloxicam treatment was seen in this study. Decreased inorganic phosphorus levels have been associated with dietary deficiencies or impairments of the acid-base status, more often with diabetic ketoacidosis.²⁶ None of these conditions were present in the AGPs used in this study, and the median plasma concentrations of inorganic phosphorus after treatment remained within the reference interval for AGPs.¹⁵ Long-term oral administration of meloxicam to dogs resulted in significant increase in serum γ -glutamyltransferase activity,²⁷ but this was not observed in postmeloxicam

treatment plasma samples of the AGPs of this report.

Based on the absence of clinical signs and histopathologic findings in this study, it appears that administration of meloxicam at 0.5 mg/kg IM q12h for 14 days to AGPs does not cause clinically relevant changes in CBC or plasma biochemical values, renal-associated lesions, or adverse muscle effects. Studies of meloxicam administration in other psittacine species may reveal different responses. Longer treatment and longer follow-up periods than were used in this study should be evaluated, because it is known that other NSAIDs can produce renal lesions 7 days after therapy.⁸ Further research appears warranted to determine the efficacy and dosage for injectable meloxicam in control of painful stimuli in African grey parrots.

References

- Adams HR, ed. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 8th ed. Ames, IA: Iowa State University Press; 2001.
- Burian M, Geisslinger G. COX-dependent mechanisms involved in the antinociceptive action of NSAIDs at central and peripheral sites. *Pharmacol Ther*. 2005;107(2):139–154.
- Carroll GL, Simonson SM. Recent developments in nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2005;41(6):347–354.
- Gassel AD, Tobias KM, Egger CM, Rohrbach BW. Comparison of oral and subcutaneous administration of buprenorphine and meloxicam for preemptive analgesia in cats undergoing ovariohysterectomy. *J Am Vet Med Assoc*. 2005;227(12):1937–1944.
- Kirchgesner MS. Meloxicam. *J Exotic Pet Med*. 2006;15(4):281–283.
- Fleischmann R, Iqbal I, Slobodin G. Meloxicam. *Expert Opin Pharmacother*. 2002;3(10):1501–1512.
- Lees P, Landoni MF, Giraudel J, Toutain PL. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *J Vet Pharmacol Ther*. 2004;27(6):479–490.
- Klein PN, Charmatz K, Langenberg J. The effects of flunixin meglumine on the renal function in the northern bobwhite quail (*Colinus virginianus*): an avian model. *Proc Annu Conf Am Assoc Zoo Vet*. 1994;112–114.
- Oaks JL, Gilbert M, Virani MZ, et al. Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*. 2004;427(6975):630–633.
- Pereira ME, Werther K. Evaluation of renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *Vet Rec*. 2007;160(24):844–846.
- Zollinger TJ, Hoover JP, Payton ME, Schiller CA. Clinicopathologic, gross necropsy, and histologic findings after intramuscular injection of carprofen in a pigeon (*Columba livia*) model. *J Avian Med Surg*. 2011;25(3):173–184.
- Sinclair KM, Chuch ME, Farver TB, et al. Effects of meloxicam on hematologic and plasma biochemical analysis variables and results of histologic examination of tissue specimens of Japanese quail (*Coturnix japonica*). *Am J Vet Res*. 2012;73(11):1720–1727.
- Samour J. Diagnostic value of hematology. In: Harrison GJ, Lightfoot TL, eds. *Clinical Avian Medicine*. Vol II. Palm Beach, FL: Spix Publications; 2006:587–610.
- Cray C, Tatum LM. Applications of protein electrophoresis in avian diagnostics. *J Avian Med Surg*. 1998;12(1):4–10.
- Fudge AM. Laboratory reference ranges for selected avian, mammalian, and reptilian species. In: Fudge AM, ed. *Laboratory Medicine: Avian and Exotic Pets*. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000:375–399.
- Echols MS. Evaluating and treating the kidneys. In: Harrison GJ, Lightfoot TL, eds. *Clinical Avian Medicine*. Vol II. Palm Beach, FL: Spix Publications; 2006:451–492.
- Wilson G, Hernandez-Divers S, Budsberg S, et al. Pharmacokinetics and use of meloxicam in psittacine birds. *Proc Annu Conf Assoc Avian Vet*. 2004;7–9.
- Baert K, De Backer P. Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2003;134(1):25–33.
- Molter CM, Court MH, Cole GA, et al. Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular, and oral administration of a single dose to Hispanolian Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *Am J Vet Res*. 2013;74(3):375–380.
- Montesinos A, Ardiaca M, Díez-Delgado I, et al. Pharmacokinetics of parenteral and oral meloxicam in African grey parrots (*Psittacus erithacus erithacus*). *Proc Eur Assoc Avian Vet*. 2011;129–134.
- Khan KN, Venturini CM, Bunch RT, et al. Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal anti-inflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicol Pathol*. 1998;26(5):612–620.
- Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*. 2001;111(1):64–67.
- Cray C, Rodriguez M, Zaias J. Protein electrophoresis of psittacine plasma. *Vet Clin Pathol*. 2007;36(1):64–72.
- Lumeij JT, De Bruijne JJ, Slob A, et al. Enzyme activities in tissues and elimination half-lives of homologous muscle and liver enzymes in the racing

- pigeon (*Columba livia domestica*). *Avian Pathol.* 1988;17(4):851-864.
25. Buis B, Wever PC, Koomen GC, et al. Clearance ratios of amylase isoenzymes and IgG subclasses: do they reflect glomerular charge selectivity? *Nephron.* 1997;75(4):444-450.
 26. Harr KE. Diagnostic value of biochemistry. In: Harrison GJ, Lightfoot TL, eds. *Clinical Avian Medicine*. Vol II. Palm Beach, FL: Spix Publications; 2006:611-630.
 27. Luna SP, Basilio AC, Steagall PV, et al. Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *Am J Vet Res.* 2007;68(3):258-264.



Research Associates Laboratory (R.A.L. Inc)

14556 Midway Rd. Dallas, TX 75244
 Phone: (972) 960-2221 Fax: (972) 960-1997
www.vetdna.com

ALL DNA TESTS \$18

- | | | |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> o Adenovirus - Avian-blood/swab o Adenovirus - Psittacine-blood/swab o Aspergillus fumigatus-swab o Aspergillus genus-swab o Avian Gastric Yeast (<i>M. ornithogaster</i>)-swab o Avian Mycoplasma-swab o Avian Plasmodium-blood/tissue o Avian Polyomavirus (BFD)-blood/swab o Bartonella genus-blood/swab o Bird Mite (<i>D. gallinae</i>)-swab/insects o Bordetella avium-swab o Campylobacter jejuni-blood/swab o Candida albicans-swab o Candida genus-swab o Chlamydia genus-swab/blood o Chlamydia psittaci-swab/blood o Clostridium genus-swab o Clostridium difficile-swab o Clostridium perfringens-swab o Coxiella burnetii-blood/swab | <ul style="list-style-type: none"> o Crow Polyomavirus-blood/swab o Cryptosporidium genus-fecal swab o Duck Circovirus-blood/swab o Duck Enteritis Virus-blood/swab o Encephalitozoon cuniculi-fecal swab o Encephalitozoon hellem-fecal swab o Encephalitozoon intestinalis-fecal swab o Enterocytozoon bleneusi-fecal swab o Entamoeba histolytica-fecal swab o Erysipelothrix rhusiopathiae-blood/tissue o Finch Polyomavirus-blood/swab o Francisella tularensis-blood/swab o Fungal Pathogens (medically relevant)-blood only o Giardia genus-fecal swab o Goose Polyomavirus-blood/swab o Helicobacter avian-oral swab o Klebsiella pneumoniae-swab o Leptosporosis genus-fecal swab/blood o Listeria monocytogenes-swab o Malassezia genus-swab | <ul style="list-style-type: none"> o M.R.S.A.-swab o Mycobacterium avium-swab o Mycobacterium intracellulare complex-swab o Mycobacterium genevense-swab o Mycobacterium tuberculosis-swab o Pasturella multocida-swab o Pigeon Adenovirus-blood/swab o Pigeon Circovirus (PCV)-blood/swab o Pigeon Coccidiosis-swab o Pigeon Herpes Virus (PHV)-swab o Psittacid Herpes Virus (all genotypes 1-4)-swab o Psittacine Beak and Feather Disease-blood/swab o Ringworm (Dermatophytes)-swab o Salmonella genus-swab o Salmonella typhimurium-swab o Sarcocystis falcitela-blood/biopsy o Spironucleus meleagridis-swab o Sexing (DNA)-blood/feather/egg shell/buccal swab o Tritrichomonas genus-fecal swab |
|--|--|---|

PANEL TESTS \$45.00

- o Psittacine Tri-Plex Panel: blood and swab
 Avian Polyomavirus, Chlamydia psittaci, Psittacine Beak and Feather Disease
- o Pigeon Test Panel: blood and swab
 Pigeon Adenovirus, Pigeon Circovirus, Pigeon Herpes Virus

RNA TESTS \$25.00

- o Avian Bornavirus (PDD)-blood/swab
- o Avian Coronavirus (IBV)-blood/swab
- o Avian Influenza-blood/swab
- o Avian Paramyxovirus-blood/swab
- o Avian Reo Virus-blood/swab
- o Infectious Laryngotracheitis (GaHV1)-swab
- o Newcastle Disease Virus (NDV)-blood/swab
- o Pigeon Paramyxovirus-blood/swab
- o West Nile Virus-blood/swab

For additional tests please visit Aquatic, Avian, Dog & Cat, Small Animal, Reptile, and Pest Control forms online at www.vetdna.com

CONCLUSIONES

CONCLUSIONS



CONCLUSIONES

- 1) EL meloxicam administrado por vía intramuscular (1 mg/kg) a los loros grises (*Psittacus erithacus*) presenta una rápida absorción (T_{max} 0.5 ± 0.12 h) pero es relativamente lenta cuando se administra por vía oral (T_{max} 13.2 ± 3.5 h) a la misma dosis. Un hallazgo relevante del estudio farmacológico del meloxicam tras una administración en una sola dosis por las vías IV, IM y oral es la relativamente pobre biodisponibilidad oral del fármaco ($38.1 \pm 8.8\%$).
- 2) Cuando se aplica meloxicam a los loros grises (1 mg/kg) por cualquiera de las tres vías de administración estudiadas (IV, IM, PO), los valores de concentraciones plasmáticas al cabo de 24 horas están por encima de 3,45 µg/ml, concentración considerada terapéutica (analgésica y antiinflamatoria) en otros grupos de loros estudiados.
- 3) La administración de meloxicam por vía IM 1 mg/kg SID durante 7 días alcanzó niveles plasmáticos compatibles con analgesia y tuvo una tendencia ligeramente acumulativa. La administración por vía oral a dosis de 1 mg/kg y 1,6 mg/kg SID durante 12 días también alcanzó los niveles considerados terapéuticos y de nuevo tuvo una ligera tendencia hacia la acumulación. En ningún caso se observaron efectos adversos.
- 4) El uso de meloxicam por vía oral a dosis elevadas (1,6 mg/kg) durante 7 días resultó en niveles plasmáticos dentro de los niveles terapéuticos, pero se observaron incrementos en los niveles de actividad de la enzima NAG en la orina y en plasma de los animales tratados.
- 5) La observación de los especímenes de biopsias renales obtenidas antes y después del tratamiento con meloxicam a 0,5 mg/kg IM durante 14 días no mostraron la presencia de hallazgos histológicos compatibles con lesión renal en los loros grises sometidos al estudio. Tampoco se observaron alteraciones estadísticamente significativas en los valores hematológicos o bioquímicos estudiados antes y después del tratamiento.

CONCLUSIONS

- 1) Based on the mean T_{max} values, meloxicam presented a fast absorption after IM (T_{max} 0.5 ± 0.12 h) but a relatively slow absorption following PO administration (T_{max} 13.2 ± 3.5 h). A clinically relevant finding in the present study was the low and highly variable bioavailability after oral administration ($38.1 \pm 8.8\%$).
- 2) The pharmacokinetic data generated in the present study for meloxicam at a dose of 1mg/kg provide useful information about the use of meloxicam in this specie, and in the three administration via, the mean plasma concentration was over 3.45 $\mu\text{g/mL}$, which was found to be clinically effective in similar species of parrots.
- 3) The administration of meloxicam at 1 mg/kg IM SID for 7 days reached plasma levels compatible with analgesic effects in other avian species. Also, oral administration of this drug at 1 and 1.6 mg/kg orally once a day was able to maintain therapeutic levels in mean plasma concentrations. In the three studies, there was a slight tendency to accumulation and no adverse clinical effects were observed.
- 4) The use of high doses (1,6 mg/kg PO SID) of orally administered meloxicam for 7 days reached therapeutics levels but the parrots treated developed increases in urine and plasma NAG activity.
- 5) The histological study of endoscopy kidney biopsies obtained before and after the treatment with 0.5 mg/kg of IM meloxicam did not reveal any detectable alteration attributable to the NSAID. There was not statistically differences between the hematological and biochemistry parameters obtained before and after the meloxicam treatment.

RESUMEN

SUMMARY



RESUMEN

El avance de la medicina veterinaria en los últimos 20 años ha hecho necesario que se desarrollen estudios de farmacología, analgesia y terapéutica en algunas especies animales no convencionales. La ausencia de datos sobre la eficacia y seguridad de los tratamientos veterinarios ha llevado al objetivo con el que nace esta tesis, que es encontrar algunos datos farmacológicos sobre el meloxicam en una especie aviar muy frecuente (loro gris africano, *Psittacus erithacus*) en la clínica veterinaria de mascotas no convencionales.

En una primera fase, se estudió la farmacocinética del meloxicam administrado por vía intravenosa, oral e intramuscular en 6 ejemplares de la citada especie. Se desarrolló un estudio farmacológico estándar (TST), con la administración de la sustancia y la recogida en el tiempo de diversas muestras de sangre que fueron analizadas para la obtención de los parámetros farmacológicos. Se eligió la dosis de 1 mg/kg y se desarrolló un análisis farmacocinético no compartamental. Tras la administración IV, el volumen de distribución, clearance y semi vida de eliminación fueron 90.6 ± 4.1 ml/kg; $2.18 \pm$ ml/h/kg y 31.4 ± 4.6 h respectivamente. El pico de concentración máxima fue de 8.32 ± 0.95 µg/ml a los 30 minutos de la administración IM. La absorción por vía oral fue lenta ($T_{max} = 13.2 \pm 3.5$ h; $C_{max} = 4.69 \pm 0.75$ µg/ml) y tuvo menor biodisponibilidad (38%) que la vía IM (79%). A las 24 horas, las concentraciones fueron de 5.9 ± 0.28 µg/ml para la vía IV, 4.59 ± 0.36 µg/ml para la vía IM y 3.21 ± 0.34 µg/ml para la vía oral, siendo todas ellas más altas que las publicadas para loros amazonas con efectos analgésicos hasta 12 horas.

En una segunda parte experimental, se administró meloxicam IM (1mg/kg SID) a 6 loros grises sanos (*Psittacus erithacus*) durante 7 días. Tras un período de descanso de 8 semanas, se repitió la administración de la misma droga y dosis por vía oral cada 24 horas durante 12 días y por último se volvió a realizar el experimento usando la vía oral pero con una dosis alta de 1,6 mg/kg. Se obtuvieron muestras sanguíneas en los tres periodos de estudio, una antes de la administración del fármaco y otra muestra doce horas después, a lo largo de toda la duración de cada uno de los experimentos. En cada una de las fases se observó el estado de los animales y se monitorizaron los cambios en la bioquímica sanguínea.

Tras la administración multidosis por vía IM las concentraciones en la fase estable fueron de 10.7 µg/ml tras la administración oral a 1 mg/kg fueron de 9.16 µg/ml. Las administraciones multidosis por vía oral e IM fueron bien toleradas pero en el caso de la dosis alta, 1.6 mg/kg, esta dosis produjo elevación de la enzima NAG en orina y plasma. Todas las dosis probadas mantuvieron los niveles considerados terapéuticos y en todas ellas existió tendencia a la acumulación de la droga.

Por último, se estudiaron los efectos de la administración de meloxicam por vía IM a 0,5 mg/kg durante 14 días sobre los parámetros hematológicos, bioquímicos y en la biopsias de riñón de 11 loros grises africanos (*Psittacus erithacus*). Antes de la administración del fármaco, se tomaron muestras sanguíneas para su análisis y una biopsia de riñón por endoscopia. Tras el tratamiento, se repitió la analítica sanguínea y la biopsia renal. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros hematológicos pero si una ligera elevación en la fracción beta de las proteínas plasmáticas y una ligera disminución en los valores de fósforo plasmático. Las biopsias renales no mostraron alteración es tras los 14 días de tratamiento. Se puede concluir que usando este protocolo no parece que el meloxicam produzca un daño renal en esta especie.

En conclusión, la dosis de 1 mg/kg administrada una vez al día alcanza niveles compatibles con efecto analgésico y antiinflamatorio en loros grises (*Psittacus erithacus*) y no parece que cause efectos secundarios a nivel renal en esta especie.

Palabras clave: Meloxicam, farmacología, loro gris africano, parámetros renales, NAG, endoscopia, biopsia renal

SUMMARY

Reduction of pain and inflammation is an important part of medical and surgical management of avian patients. However, information on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-inflammatory drugs in birds is relatively scarce. Meloxicam is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) commonly used in avian species and although some studies have been developed in avian species, the knowledge of the behaviour of this drug is still poor in the case of pet birds. The purpose of the present thesis is to study the pharmacology of the meloxicam in African grey parrots (*Psittacus erithacus*) and also some aspect of the potential renal toxicity of this NSAID.

In the first part of this study the pharmacokinetic parameters for meloxicam were determined following intravenous (IV), intramuscular (IM), and oral (PO) single administrations of the drug (1 mg/kg B.W.) in adult African Grey Parrots (*Psittacus erithacus*; n=6). Serial plasma samples were collected and meloxicam concentrations were determined using a validated HPLC assay. A noncompartmental pharmacokinetic analysis was performed. No undesirable side effects were observed during the study. After IV administration, the volume of distribution, clearance and elimination half-life were 90.6 ± 4.1 mL/kg, 2.18 ± 0.25 mL/h/kg and 31.4 ± 4.6 h, respectively. The peak mean \pm SD plasma concentration was 8.32 ± 0.95 μ g/mL at 30 min after i.m. administration. Oral administration resulted in a slower absorption ($t_{max} = 13.2 \pm 3.5$ h; $C_{max} = 4.69 \pm 0.75$ μ g/mL) and a lower bioavailability (38.1 ± 3.6 %) than for i.m. (78.4 ± 5.5 %) route. At 24 h, concentrations were 5.90 ± 0.28 μ g/mL for IV, 4.59 ± 0.36 μ g/mL for IM and 3.21 ± 0.34 μ g/mL for PO administrations and were higher than those published for Hispaniolan Amazon parrots at 12 h with predicted analgesic effects.

In the second experimental work of this main study, the objective was to determine the pharmacokinetics and safety of meloxicam in African grey parrots after administration of multiple doses after intramuscular (IM, 1 mg/kg) and oral (PO, 1 and 1.6 mg/kg) administration. Six clinically healthy African grey parrots (*Psittacus erithacus*) were used in the three experiments. Meloxicam was administered IM to parrots every 24 hours for 7 days. After a 8-week washout period, the same dose of the drug was administered PO every 24 hours for 12 days and, after a new 8-week washout period, meloxicam was administered orally every 24 hours for 7 days at 1.6 mg/kg. Blood samples for determination of plasma meloxicam concentrations were obtained from parrots during the three trials at predetermined intervals. During the experimental periods parrots were assessed via observation and monitored for changes in plasma biochemical analytes.

Summary

Results: After administration of meloxicam at 1 mg/kg for 7 days, the mean trough plasma concentrations at steady-state were 10.7 µg/ml after intramuscular and 9.16 µg/ml after oral administration. Multiple doses of 1 mg/kg meloxicam after both IM or PO were well tolerated by all the subjects. Similar oral administration of the drug at 1.6 mg/kg significantly increased the serum and urinary NAG activity.

Conclusions and clinical relevance: Intramuscular and oral administration of meloxicam to parrots at 1 mg/kg every 24 h for 7 days maintains plasma concentrations above the effective analgesic concentrations described for other avian species. Although daily 1 mg/kg of meloxicam dosing regimens after both, IM and PO administration, have shown clinical safety in parrots, further studies to assess efficacy and safety of the drug during prolonged treatments in this species are needed.

At the end, the third phase was a pharmacodynamic experiment. This study evaluated the effects of administration of 0.5 mg/kg of meloxicam IM BID during 14 days on hematologic and selected kidney related biochemistry values and kidney tissue in 11 healthy African grey parrots (*Psittacus erithacus*). Blood samples and renal biopsies from the cranial portion of the left kidney were obtained from each of the birds before treatment with meloxicam. On day 14th a second blood sample and biopsy from the middle portion of the left kidney were obtained from each of the birds which remained clinically normal throughout the study period. No significant differences ($p \geq 0,05$) between hematologic and plasma biochemical values before and after 14 days of treatment with meloxicam, except for a slight increase of beta globulin fraction and corresponding total globulins; and a slight decrease in phosphorus. Based on the absence of clinical signs and renal lesions in the 9 of 10 representative post-treatment biopsies, it appears that meloxicam, as used in this study protocol, does not cause renal disease in African grey parrots.

Key words: Meloxicam, Pharmacology, African grey parrot, renal parameters, NAG, endoscopy, renal biopsy.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

- Agnello, K. A., Reynolds, L. R., & Budsberg, S. C. (2005). In vivo effects of tepoxalin, an inhibitor of cyclooxygenase and lipoxygenase, on prostanoid and leukotriene production in dogs with chronic osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 66(6), 966-72.
- Andersen, M. E. (1995). Development of physiologically based pharmacokinetic and physiologically based pharmacodynamic models for applications in toxicology and risk assessment. *Toxicology Letters*, 79(1-3), 35-44.
- Anderson, K. E., Austin, J., Escobar, E. P., & Carbone, L. (2013). Platelet aggregation in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) in response to short-term meloxicam administration. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* : JAALAS, 52(5), 590-4.
- Anumol, T., Lehotay, S. J., Stevens, J., & Zweigenbaum, J. (2017). Comparison of veterinary drug residue results in animal tissues by ultrahigh-performance liquid chromatography coupled to triple quadrupole or quadrupole-time-of-flight tandem mass spectrometry after different sample preparation methods, including use of a commercial lipid removal product. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(10), 2639-2653.
- Argentieri, D. C., Ritchie, D. M., Ferro, M. P., Kirchner, T., Wachter, M. P., Anderson, D. W., Capetola, R. J. (1994). Tepoxalin: a dual cyclooxygenase/5-lipoxygenase inhibitor of arachidonic acid metabolism with potent anti-inflammatory activity and a favorable gastrointestinal profile. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 271(3), 1399-408.
- Argoff, C. E. (2011). Recent developments in the treatment of osteoarthritis with NSAIDs. *Current Medical Research and Opinion*, 27(7), 1315-1327.
- Autefage, A., & Gossellin, J. (2007). Efficacy and safety of the long-term oral administration of carprofen in the treatment of osteoarthritis in dogs. *Revue de Medecine Veterinaire*, 158(3), 119-127.
- Bae, J.-W., Kim, M.-J., Jang, C.-G., & Lee, S.-Y. (2007). Determination of meloxicam in human plasma using a HPLC method with UV detection and its application to a pharmacokinetic study. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 859(1), 69-73.

- Baert, K., & De Backer, P. (2002). Disposition of sodium salicylate, flunixin and meloxicam after intravenous administration in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(6), 449-53.
- Baert, K., & De Backer, P. (2003a). Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. *Comparative Biochemistry and Physiology. Toxicology & Pharmacology*: CBP, 134(1), 25-33.
- Baert, K., Nackaerts, J., & De Backer, P. (2002). Disposition of Sodium Salicylate, Flunixin, and Meloxicam after Intravenous Administration in Ostriches (*Struthio camelus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 16(2), 123-128.
- Barry, S. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit bone healing: A review. *Veterinary and Comparative Orthopedics and Traumatology*, 23(6), 385-392.
- Bauer, C., Frost, P., & Kirschner, S. (2014). Pharmacokinetics of 3 formulations of meloxicam in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science* : JAALAS, 53(5), 502-11.
- Benet, L., & Hoener, B. (2002). Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 71(3), 115-121.
- Benveniste, C., Striberni, R., & Dayer, P. (1990). Indirect assessment of the enterohepatic recirculation of piroxicam and tenoxicam. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 38(6), 547-9.
- Bertolini, A., Ottani, A., & Sandrini, M. (2001). Dual acting anti-inflammatory drugs: a reappraisal. *Pharmacological Research*, 44(6), 437-450.
- Bhatia, A., Zaidi, S. H., & Singh, G. B. (1965). Species variation in phenylbutazone induced experimental ulceration. *Indian Journal of Experimental Biology*, 3, 144-5.
- Birck, R., Krzossok, S., Knoll, T., Braun, C., van Der Woude, F. J., & Rohmeiss, P. (2000). Preferential COX-2 inhibitor, meloxicam, compromises renal perfusion in euvolemic and hypovolemic rats. *Experimental Nephrology*, 8(3), 173-80.
- Blois, S. L., Allen, D. G., Wood, R. D., & Conlon, P. D. (2010). Effects of aspirin, carprofen, deracoxib, and meloxicam on platelet function and systemic prostaglandin concentrations in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 71(3), 349-358.

Bibliografía

- Boonstra, J. L., Cox, S. K., & Martin-Jimenez, T. (2017). Pharmacokinetics of meloxicam after intramuscular and oral administration of a single dose to American flamingos (*Phoenicopterus ruber*). *American Journal of Veterinary Research*, 78(3), 267-273.
- Boston, S. E., Moens, N. M. M., Kruth, S. A., & Southorn, E. P. (2003). Endoscopic evaluation of the gastroduodenal mucosa to determine the safety of short-term concurrent administration of meloxicam and dexamethasone in healthy dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 64(11), 1369-75.
- Boström, I. M., Nyman, G., Hoppe, A., & Lord, P. (2006). Effects of meloxicam on renal function in dogs with hypotension during anaesthesia. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 33(1), 62-9.
- Botman, J., Gabriel, F., Dugdale, A. H. A., & Vandeweerd, J.-M. (2016). Anaesthesia with sevoflurane in pigeons: minimal anesthetic concentration (MAC) determination and investigation of cardiorespiratory variables at 1 MAC. *Veterinary Record*, 178(22), 560-560.
- Boulton-Jones, J. M., Geddes, C. G., Heinzl, G., Türck, D., Nehmiz, G., & Bevis, P. J. (1997). Meloxicam pharmacokinetics in renal impairment. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 43(1), 35-40.
- Braga, P. C. (1990). Ketoprofen: i.c.v. injection and electrophysiological aspects of antinociceptive effect. *European Journal of Pharmacology*, 184(2-3), 273-80.
- Brainard, B. M., Meredith, C. P., Callan, M. B., Budsberg, S. C., Shofer, F. S., Driessen, B., & Otto, C. M. (2007). Changes in platelet function, hemostasis, and prostaglandin expression after treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs with various cyclooxygenase selectivities in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 68(3), 251-7.
- Braun, E. J., & Dantzler, W. H. (1972). Function of mammalian-type and reptilian-type nephrons in kidney of desert quail. *The American Journal of Physiology*, 222(3), 617-29.
- Braun, E. J., & Dantzler, W. H. (1984). Endocrine regulation of avian renal function. *Journal of Experimental Zoology*, 232(3), 715-723.
- Braun, E. J., Dantzler, W., Sturla, M. (1998). Comparative renal function in reptiles, birds, and mammals. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 7(2), 62-71.

- Braun, E. J., & Reimer, P. R. (1988). Structure of avian loop of Henle as related to countercurrent multiplier system. *The American Journal of Physiology*, 255(3 Pt 2), F500-12.
- Brideau, C., Van Staden, C., & Chan, C. C. (2001). In vitro effects of cyclooxygenase inhibitors in whole blood of horses, dogs, and cats. *American Journal of Veterinary Research*, 62(11), 1755-60.
- Brueggemann, L. I., Mackie, A. R., Mani, B. K., Cribbs, L. L., & Byron, K. L. (2009). Differential Effects of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors on Vascular Smooth Muscle Ion Channels May Account for Differences in Cardiovascular Risk Profiles. *Molecular Pharmacology*, 76(5), 1053-1061.
- Bryant, C. E., Farnfield, B. A., & Janicke, H. J. (2003). Evaluation of the ability of carprofen and flunixin meglumine to inhibit activation of nuclear factor kappa B. *American Journal of Veterinary Research*, 64(2), 211-5.
- Budsberg, S. C., Stoker, A. M., Johnston, S. A., Liska, W., Reno, L. R., & Cook, J. L. (2013). In vitro effects of meloxicam on metabolism in articular chondrocytes from dogs with naturally occurring osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 74(9), 1198-1205.
- Burgos-Rodríguez, A. G. (2010). Avian renal system: clinical implications. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, 13(3), 393-411.
- Burukoglu, D., Baycu, C., Taplamacioglu, F., Sahin, E., & Bektur, E. (2016). Effects of nonsteroidal anti-inflammatory meloxicam on stomach, kidney, and liver of rats. *Toxicology and Industrial Health*, 32(6), 980-986.
- Busch, U., & Engelhardt, G. (1990). Distribution of [¹⁴C] meloxicam in joints of rats with adjuvant arthritis. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 16(2), 49-52.
- Busch, U., Heinzl, G., & Narjes, H. (1991). Effect of food on pharmacokinetics of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Agents and Actions*, 32(1-2), 52-3.
- Busch, U., Heinzl, G., Narjes, H., & Nehmiz, G. (1996). Interaction of meloxicam with cimetidine, Maalox, or aspirin. *Journal of Clinical Pharmacology*, 36(1), 79-84.
- Busch, U., Schmid, J., Heinzl, G., Schmaus, H., Baierl, J., Huber, C., & Roth, W. (1998). Pharmacokinetics of meloxicam in animals and the relevance to humans. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 26(6), 576-84.

- Canny, C., Stewart, J., Paul-Murphy J. (1998). Gross anatomy and imaging of the avian and reptilian urinary system. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 7(2), 72-80.
- Caplen, G., Baker, L., Hothersall, B., McKeegan, D. E. F., Sandilands, V., Sparks, N. H. C., Murrell, J. C. (2013). Thermal nociception as a measure of non-steroidal anti-inflammatory drug effectiveness in broiler chickens with articular pain. *The Veterinary Journal*, 198(3), 616-619.
- Carpenter, J. W., Pollock, C. G., Koch, D. E., & Hunter, R. P. (2009). Single and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Meloxicam after Oral Administration to the Rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 40(4), 601-606.
- Carretero, A., Ditrich, H., Navarro, M., & Ruberte, J. (1997). Afferent portal venous system in the mesonephros and metanephros of chick embryos: development and degeneration. *The Anatomical Record*, 247(1), 63-70.
- Carroll, G. L., Howe, L. B., & Peterson, K. D. (2005). Analgesic efficacy of preoperative administration of meloxicam or butorphanol in onychectomized cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 226(6), 913-9.
- Carter, G. W., Young, P. R., Swett, L. R., & Paris, G. Y. (1980). Pharmacological studies in the rat with [2-(1, 3-didecanoyloxy)-propyl] 2-acetyloxybenzoate (A-45474): an aspirin pro-drug with negligible gastric irritation. *Agents and Actions*, 10(3), 240-5.
- Casotti, G., & Braun, E. J. (2000). Renal anatomy in sparrows from different environments. *Journal of Morphology*, 243(3), 283-291.
- Casotti, G., Lindberg, K. K., & Braun, E. J. (2000). Functional morphology of the avian medullary cone. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 279(5), R1722-30.
- Cathcart, C. J., Brainard, B. M., Reynolds, L. R., Al-Nadaf, S., & Budsberg, S. C. (2011). Lack of inhibitory effect of acetylsalicylic acid and meloxicam on whole blood platelet aggregation in cats. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 22(1), 99-106.
- Cetinkal, A., Colak, A., Topuz, K., Demircan, M. N., Simsek, H., Berber, U., Vatanserver, H. S. (2010). The effects of meloxicam on neural tube development in the early stage of chick embryos. *Turkish Neurosurgery*, 20(2), 111-6.

Bibliografía

- Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., & Simmons, D. L. (2002). COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21), 13926-13931.
- Chesné, C., Guyomard, C., Guillouzo, A., Schmid, J., Ludwig, E., & Sauter, T. (1998). Metabolism of Meloxicam in human liver involves cytochromes P450C9 and 3A4. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 28(1), 1-13.
- Chinnadurai, S. K., Messenger, K. M., Papich, M. G., & Harms, C. A. (2014). Meloxicam pharmacokinetics using nonlinear mixed-effects modeling in ferrets after single subcutaneous administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 37(4), 382-387.
- Coetzee, J. F., KuKanich, B., Mosher, R., & Allen, P. S. (2009). Pharmacokinetics of intravenous and oral meloxicam in ruminant calves. *Veterinary Therapeutics : Research in Applied Veterinary Medicine*, 10(4), E1-8.
- Cole, G. A., Paul-Murphy, J., Krugner-Higby, L., Klauer, J. M., Medlin, S. E., Keuler, N. S., & Sladky, K. K. (2009). Analgesic effects of intramuscular administration of meloxicam in Hispaniolan parrots (*Amazona ventralis*) with experimentally induced arthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 70(12), 1471-6.
- Crandell, D. E., Mathews, K. A., & Dyson, D. H. (2004). Effect of meloxicam and carprofen on renal function when administered to healthy dogs prior to anesthesia and painful stimulation. *American Journal of Veterinary Research*, 65(10), 1384-90.
- Cryer, B., & Feldman, M. (1998). Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*, 104(5), 413-21.
- Cuthbert, R. J., Taggart, M. A., Prakash, V., Chakraborty, S. S., Deori, P., Galligan, T., Green, R. E. (2014). Avian scavengers and the threat from veterinary pharmaceuticals. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1656), 20130574-20130576.
- Dary C, Lukovsky-Akhsanov NL, Gallardo-Romero FG, Tansey CM, Ostergaard SD, Taylor WD, Morgan JN, George NP, Lathrop W and Hutson, C. (2017). Pharmacokinetic Profiles of Meloxicam and Sustained-release Buprenorphine in Prairie Dogs (*Cynomys ludovicianus*). *Journal of the*

Bibliografía

- American Association for Laboratory Animal Science*: JAALAS.
http://doi.org/no_doi/1487781840882
- Degner, F. L., Heinzl, G., Narjes, H., & Türck, D. (1995). The effect of meloxicam on the pharmacokinetics of beta-acetyl-digoxin. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 40(5), 486-8.
- Delk, K. W., Carpenter, J. W., KuKanich, B., Nietfeld, J. C., & Kohles, M. (2014a). Pharmacokinetics of meloxicam administered orally to rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) for 29 days. *American Journal of Veterinary Research*, 75(2), 195-199.
- Desmarchelier, M., Troncy, E., Beauchamp, G., Paul-Murphy, J. R., Fitzgerald, G., & Lair, S. (2012). Evaluation of a fracture pain model in domestic pigeons (*Columba livia*). *American Journal of Veterinary Research*, 73(3), 353-360.
- Desmarchelier, M., Troncy, E., Fitzgerald, G., & Lair, S. (2012). Analgesic effects of meloxicam administration on postoperative orthopedic pain in domestic pigeons (*Columba livia*). *American Journal of Veterinary Research*, 73(3), 361-7.
- Di Salvo, A., Giorgi, M., Catanzaro, A., Deli, G., & della Rocca, G. (2016). Pharmacokinetic profiles of meloxicam in turtles (*Trachemys scripta scripta*) after single oral, intracoelomic and intramuscular administrations. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(1), 102-105.
- Dijkstra, B., Guzman, D. S.-M., Gustavsen, K., Owens, S. D., Hass, C., Kass, P. H., & Paul-Murphy, J. R. (2015). Renal, gastrointestinal, and hemostatic effects of oral administration of meloxicam to Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *American Journal of Veterinary Research*, 76(4), 308-17.
- Dinev, T. G. (2008). Comparison of the pharmacokinetics of five aminoglycoside and aminocyclitol antibiotics using allometric analysis in mammal and bird species. *Research in Veterinary Science*, 84(1), 107-118.
- Distel, M., Mueller, C., Bluhmki, E., & Fries, J. (1996). Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *British Journal of Rheumatology*, 35 Suppl 1, 68-77.
- Divers, S. J. (2010). Avian Diagnostic Endoscopy. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 13(2), 187-202.
- Divers, S. J., Papich, M., McBride, M., Stedman, N. L., Perpiñan, D., Koch, T. F., Budsberg, S. C. (2010). Pharmacokinetics of meloxicam following

- intravenous and oral administration in green iguanas (*Iguana iguana*). *American Journal of Veterinary Research*, 71(11), 1277-83.
- Dodwell, E. R., Latorre, J. G., Parisini, E., Zwettler, E., Chandra, D., Mulpuri, K., & Snyder, B. (2010). NSAID exposure and risk of nonunion: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Calcified Tissue International*, 87(3), 193-202.
- Doig, P. A., Purbrick, K. A., Hare, J. E., & McKeown, D. B. (2000). Clinical efficacy and tolerance of meloxicam in dogs with chronic osteoarthritis. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 41(4), 296-300.
- Dow, S. W., Rosychuk, R. A., McChesney, A. E., & Curtis, C. R. (1990). Effects of flunixin and flunixin plus prednisone on the gastrointestinal tract of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 51(7), 1131-8.
- Du, P., Lei, M., Liu, Y., & Yang, S. (2016). Simultaneous Determination and Pharmacokinetic Study of Six Components in Rat Plasma by HPLC-MS/MS after Oral Administration of *Acanthopanax sessiliflorus* Fruit Extract. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(1), 45.
- Enberg, T. B., Braun, L. D., & Kuzma, A. B. (2006). Gastrointestinal perforation in five dogs associated with the administration of meloxicam. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 16(1), 34-43.
- Engelhardt, G., Bögel, R., Schnitzler, C., & Utzmann, R. (1996). Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part II. In vivo findings. *Biochemical Pharmacology*, 51(1), 29-38.
- Engelhardt, G., Homma, D., & Schnitzler, C. (1995). Meloxicam: a potent inhibitor of adjuvant arthritis in the Lewis rat. *Inflammation Research : Official Journal of the European Histamine Research Society*, 44(12), 548-55.
- Engelhardt, G., & Trummelitz, G. (1990). Biological activity of the main metabolites of meloxicam. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, 16(2), 53-6.
- Fiorucci, S., de Lima, O. M., Mencarelli, A., Palazzetti, B., Distrutti, E., McKnight, W., Wallace, J. L. (2002). Cyclooxygenase-2-derived lipoxin A4 increases gastric resistance to aspirin-induced damage. *Gastroenterology*, 123(5), 1598-606.
- Forman, M. F., Beck, M. M., & Kachman, S. D. (1996). N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a marker of renal damage in hens. *Poultry Science*,

- 75(12), 1563-8.
- Forsyth, S. F., Guilford, W. G., Haslett, S. J., & Godfrey, J. (1998). Endoscopy of the gastroduodenal mucosa after carprofen, meloxicam and ketoprofen administration in dogs. *The Journal of Small Animal Practice*, 39(9), 421-4.
- Fosse, T. K., Haga, H. A., Hormazabal, V., Haugejorden, G., Horsberg, T. E., & Ranheim, B. (2008). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meloxicam in piglets. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(3), 246-52.
- Fredholm, D. V., Carpenter, J. W., KuKanich, B., & Kohles, M. (2013). Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after oral administration of single and multiple doses. *American Journal of Veterinary Research*, 74(4), 636-641.
- Freeman, L. C., Narvaez, D. F., McCoy, A., von Stein, F. B., Young, S., Silver, K., Lillich, J. D. (2007). Depolarization and decreased surface expression of K⁺ channels contribute to NSAID-inhibition of intestinal restitution. *Biochemical Pharmacology*, 74(1), 74-85.
- Frendin, J. H. M., Boström, I. M., Kampa, N., Eksell, P., Häggström, J. U., & Nyman, G. C. (2006). Effects of carprofen on renal function during medetomidine-propofol-isoflurane anesthesia in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 67(12), 1967-1973. <http://>
- Fresno, L., Moll, J., Peñalba, B., Espada, Y., Andaluz, A., Prandi, D., García, F. (2005). Effects of preoperative administration of meloxicam on whole blood platelet aggregation, buccal mucosal bleeding time, and hematological indices in dogs undergoing elective ovariohysterectomy. *Veterinary Journal*, 170(1), 138-40.
- Fusellier, M., Desfontis, J.-C., Le Roux, A., Madec, S., Gautier, F., Thuleau, A., & Gogny, M. (2008). Effect of short-term treatment with meloxicam and pimobendan on the renal function in healthy beagle dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(2), 150-5.
- Fusellier, M., Desfontis, J.-C., Madec, S., Gautier, F., Marescaux, L., Debailleul, M., & Gogny, M. (2005). Effect of tepoxalin on renal function in healthy dogs receiving an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(6), 581-586.
- Gates, B. J., Nguyen, T. T., Setter, S. M., & Davies, N. M. (2005). Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Opinion on*

Pharmacotherapy, 6(12), 2117-40.

Gierse, J. K., Staten, N. R., Casperson, G. F., Koboldt, C. M., Trigg, J. S., Reitz, B. A., Seibert, K. (2002). Cloning, expression, and selective inhibition of canine cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 3(3), 270-80.

Giraudel, J. M., Toutain, P.-L., King, J. N., & Lees, P. (2009). Differential inhibition of cyclooxygenase isoenzymes in the cat by the NSAID robenacoxib. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32(1), 31-40.

Giraudel, J. M., Toutain, P.-L., & Lees, P. (2005). Development of in vitro assays for the evaluation of cyclooxygenase inhibitors and predicting selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 66(4), 700-9.

Gluhovschi, G., Velciov, S., Kaycsa, A., Trandafirescu, V., Petrica, L., Bozdog, G., Vernic, C. (2009). The effect on proteinuria and urinary NAG of treatment with meloxicam in chronic glomerular disease patients--a preliminary study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 47(7), 444-53.

Gonçalves, A. R. R., Fujihara, C. K., Mattar, A. L., Malheiros, D. M. A. C., Noronha, I. de L., de Nucci, G., & Zatz, R. (2004). Renal expression of COX-2, ANG II, and AT1 receptor in remnant kidney: strong renoprotection by therapy with losartan and a nonsteroidal anti-inflammatory. *American Journal of Physiology. Renal Physiology*, 286(5), F945-54.

Goodman, L. A., Brown, S. A., Torres, B. T., Reynolds, L. R., & Budsberg, S. C. (2009). Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, 70(7), 826-830.

Gowan, R. A., Baral, R. M., Lingard, A. E., Catt, M. J., Stansen, W., Johnston, L., & Malik, R. (2012). A retrospective analysis of the effects of meloxicam on the longevity of aged cats with and without overt chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 14(12), 876-881.

Gowan, R. A., Lingard, A. E., Johnston, L., Stansen, W., Brown, S. A., & Malik, R. (2011). Retrospective Case-Control Study of the Effects of Long-Term Dosing with Meloxicam on Renal Function in Aged Cats with Degenerative Joint Disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13(10), 752-761.

Grudé, P., Guittard, J., Garcia, C., Daoulas, I., Thoulon, F., & Ebner, T. (2010).

Bibliografía

- Excretion mass balance evaluation, metabolite profile analysis and metabolite identification in plasma and excreta after oral administration of [14C]-meloxicam to the male cat: preliminary study. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(4), 396-407.
- Gruet, P., Seewald, W., & King, J. N. (2013). Robenacoxib versus meloxicam for the management of pain and inflammation associated with soft tissue surgery in dogs: a randomized, non-inferiority clinical trial. *BMC Veterinary Research*, 9(1), 92-98.
- Guentert, T. W., Defoin, R., & Mosberg, H. (1988). The influence of cholestyramine on the elimination of tenoxicam and piroxicam. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 34(3), 283-9.
- Halsema, W. B., Alberts, H., de Bruijne, J. J., & Lumeij, J. T. (1988). Collection and analysis of urine from racing pigeons (*Columba livia domestica*). *Avian Pathology*, 17(1), 221-225.
- Hanson, P. D., Brooks, K. C., Case, J., Conzemius, M., Gordon, W., Schuessler, J., Fleishman, C. (2006). Efficacy and safety of firocoxib in the management of canine osteoarthritis under field conditions. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 7(2), 127-40.
- Harirforoosh, S., Aghazadeh-Habashi, A., & Jamali, F. (2006). Extent of renal effect of cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors is pharmacokinetic dependent. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 33(10), 917-924.
- Harirforoosh, S., & Jamali, F. (2005). Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varying extent of COX-2-COX-1 selectivity on urinary sodium and potassium excretion in the rat. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 83(1), 85-90.
- Harr, K. E. (2002). Clinical chemistry of companion avian species: a review. *Veterinary Clinical Pathology*, 31(3), 140-51.
- Harrison, G. J. (1978). Endoscopic examination of avian gonadal tissues. *Veterinary Medicine, Small Animal Clinician: VM, SAC*, 73(4), 479-84.
- Hartman, J. C., Pagel, P. S., Proctor, L. T., Kampine, J. P., Schmeling, W. T., & Warltier, D. C. (1992). Influence of desflurane, isoflurane and halothane on regional tissue perfusion in dogs. *Canadian Journal of Anaesthesia = Journal Canadien D'anesthésie*, 39(8), 877-87.
- Hassan, M. H., & Ghobara, M. M. (2016). Antifibrotic effect of meloxicam in rat

- liver: role of nuclear factor kappa B, proinflammatory cytokines, and oxidative stress. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 389(9), 971-983.
- Heiene, R., & Moe, L. (1998). Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 12(6), 401-14.
- Henry, H., Sobhi, H. R., Scheibner, O., Bromirski, M., Nimkar, S. B., & Rochat, B. (2012). Comparison between a high-resolution single-stage Orbitrap and a triple quadrupole mass spectrometer for quantitative analyses of drugs. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*: RCM, 26(5), 499-509.
- Hietanen, E., & Vainio, H. (1973). Interspecies variations in small intestinal and hepatic drug hydroxylation and glucuronidation. *Acta Pharmacologica et Toxicologica*, 33(1), 57-64.
- Hobbs, D. C. (1986). Piroxicam pharmacokinetics: recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex, and adverse effects. *The American Journal of Medicine*, 81(5B), 22-8.
- Hofbauer, H., & Krautwald-Junghanns, M. E. (1994). Transcutaneous ultrasonography of the avian urogenital tract. *Veterinary Radiology & Ultrasound: The Official Journal of the American College of Veterinary Radiology and the International Veterinary Radiology Association*, 40(1), 58-64.
- Hokamp, J. A., & Nabity, M. B. (2016). Renal biomarkers in domestic species. *Veterinary Clinical Pathology*, 45(1), 28-56.
- Holz, P. H., & Raidal, S. R. (2006). Comparative renal anatomy of exotic species. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, 9(1), 1-11.
- Homer, L. M., Clarke, C. R., & Weingarten, A. J. (2005). Effect of dietary fat on oral bioavailability of tepoxalin in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 28(3), 287-91.
- Hong, T.-T., Huang, J., Barrett, T. D., & Lucchesi, B. R. (2007). Effects of cyclooxygenase inhibition on canine coronary artery blood flow and thrombosis. *AJP: Heart and Circulatory Physiology*, 294(1), H145-155.
- Hothersall, B., Caplen, G., Parker, R. M. A., Nicol, C. J., Waterman-Pearson, A. E., Weeks, C. A., & Murrell, J. C. (2014). Thermal Nociceptive Threshold Testing Detects Altered Sensory Processing in Broiler Chickens with Spontaneous Lameness. *PLoS ONE*, 9(5), e97883.

- Hunter, R., & Isaza, R. (2017). Polypharmacy in Zoological Medicine. *Pharmaceutics*, 9(1), 10.
- Hunter, R. P., Mahmood, I., & Martinez, M. N. (2008). Prediction of xenobiotic clearance in avian species using mammalian or avian data: how accurate is the prediction? *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(3), 281-4.
- Inal, S., Kabay, S., Cayci, M. K., Kuru, H. I., Altikat, S., Akkas, G., & Deger, A. (2014). Comparison of the effects of dexketoprofen trometamol, meloxicam and diclofenac sodium on fibular fracture healing, kidney and liver: An experimental rat model. *Injury*, 45(3), 494-500.
- Invast-Larsson, C., Högber, M., Mengistu, U., Olsen, L., Bondesson, U., & Olsson, K. (2011). Pharmacokinetics of meloxicam in adult goats and its analgesic effect in disbudded kids. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34(1), 64-69.
- Julian, R. (1982). Water deprivation as a cause of renal disease in chickens. *Avian Pathology*, 11(4), 615-617.
- Jung, M., Lees, P., Seewald, W., & King, J. N. (2009). Analytical determination and pharmacokinetics of robenacoxib in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32(1), 41-48.
- Kay-Mugford, P., Benn, S. J., LaMarre, J., & Conlon, P. (2000). In vitro effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on cyclooxygenase activity in dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61(7), 802-10.
- Kazmi, S. M., Plante, R. K., Visconti, V., Taylor, G. R., Zhou, L., & Lau, C. Y. (1995). Suppression of NF kappa B activation and NF kappa B-dependent gene expression by tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase. *Journal of Cellular Biochemistry*, 57(2), 299-310.
- Khan, K. N., Venturini, C. M., Bunch, R. T., Brassard, J. A., Koki, A. T., Morris, D. L., Alden, C. L. (1998). Interspecies differences in renal localization of cyclooxygenase isoforms: implications in nonsteroidal antiinflammatory drug-related nephrotoxicity. *Toxicologic Pathology*, 26(5), 612-20.
- Kimble, B., Black, L. A., Li, K. M., Valtchev, P., Gilchrist, S., Gillett, A., Govendir, M. (2013). Pharmacokinetics of meloxicam in koalas (*Phascolarctos cinereus*) after intravenous, subcutaneous and oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 36(5), 486-493.
- King, J. N., Gunn-Moore, D. A., Tasker, S., Gleadhill, A., Strehlau, G., &

Bibliografía

- Benazepril in Renal Insufficiency in Cats Study Group. (2006). Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(5), 1054-64.
- Kirchner, T., Aparicio, B., Argentieri, D. C., Lau, C. Y., & Ritchie, D. M. (1997). Effects of tepoxalin, a dual inhibitor of cyclooxygenase/5-lipoxygenase, on events associated with NSAID-induced gastrointestinal inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 56(6), 417-23.
- Kis, B., Snipes, J. A., & Busija, D. W. (2005). Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(1), 1-7.
- Kolmstetter, C. M., & Ramsay, E. C. (2000). Effects of Feeding on Plasma Uric Acid and Urea Concentrations in Black-footed Penguins (*Spheniscus demersus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 14(3), 177-179.
- Kondo, Y., Morimoto, T., Nishio, T., Aslanova, U. F., Nishino, M., Farajov, E. I., Takahashi, S. (2006). Phylogenetic, ontogenetic, and pathological aspects of the urine-concentrating mechanism. *Clinical and Experimental Nephrology*, 10(3), 165-174.
- Kreuder, A. J., Coetzee, J. F., Wulf, L. W., Schleining, J. A., KuKanich, B., Layman, L. L., & Plummer, P. J. (2012). Bioavailability and pharmacokinetics of oral meloxicam in llamas. *BMC Veterinary Research*, 8(1), 85.
- Kukanich, B. (2011). Clinical interpretation of pharmacokinetic and pharmacodynamic data in zoologic companion animal species. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, 14(1), 1-20.
- KuKanich, B., Bidgood, T., & Knesl, O. (2012). Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(1), 69-90.
- KuKanich, B., Huff, D., Riviere, J. E., & Papich, M. G. (2007). Naïve averaged, naïve pooled, and population pharmacokinetics of orally administered marbofloxacin in juvenile harbor seals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 230(3), 390-5.
- Kvaternick, V., Malinski, T., Wortmann, J., & Fischer, J. (2007). Quantitative HPLC-UV method for the determination of firocoxib from horse and dog plasma. *Journal of Chromatography B*, 854(1-2), 313-319.
- Lacasse, C., Gamble, K. C., & Boothe, D. M. (2013). Pharmacokinetics of a single dose of intravenous and oral meloxicam in red-tailed hawks (*Buteo*

- jamaicensis*) and great horned owls (*Bubo virginianus*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 27(3), 204-10.
- Lai, O. R., Di Bello, A., Soloperto, S., Freggi, D., Marzano, G., Cavaliere, L., & Crescenzo, G. (2015). Pharmacokinetic Behavior of Meloxicam in Loggerhead Sea Turtles (*Caretta caretta*) after Intramuscular and Intravenous Administration. *Journal of Wildlife Diseases*, 51(2), 509-512.
- Lascelles, B. D. X., Court, M. H., Hardie, E. M., & Robertson, S. A. (2007). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 34(4), 228-250.
- Lascelles, B. D. X., King, S., Roe, S., Marcellin-Little, D. J., & Jones, S. (2009). Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 27(9), 1204-8.
- Lascelles, B. D. X., McFarland, J. M., & Swann, H. (2005). Guidelines for safe and effective use of NSAIDs in dogs. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 6(3), 237-51.
- Lees, P., Landoni, M. F., Giraudel, J., & Toutain, P. L. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in species of veterinary interest. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(6), 479-490.
- Lees, P., Pelligand, L., Elliott, J., Toutain, P.-L., Michels, G., & Stegemann, M. (2015). Pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology and therapeutics of mavacoxib in the dog: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(1), 1-14.
- Lees, P., Sedgwick, A. D., Higgins, A. J., Pugh, K. E., & Busch, U. (1991). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of meloxicam in the horse. *The British Veterinary Journal*, 147(2), 97-108.
- Lehr, T., Narbe, R., Jöns, O., Kloft, C., & Staab, A. (2010). Population pharmacokinetic modelling and simulation of single and multiple dose administration of meloxicam in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(3), 277-86.
- Levey, A. S. (1989). Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Seminars in Nephrology*, 9(4), 370-9.
- Lierz, M. (2003). Avian renal disease: pathogenesis, diagnosis, and therapy. *The*

- Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, 6(1), 29-55.
- Lin, J. H., Cocchetto, D. M., & Duggan, D. E. (1987). Protein binding as a primary determinant of the clinical pharmacokinetic properties of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, 12(6), 402-32.
- Lin, Z., Gehring, R., Mochel, J. P., Lavé, T., & Riviere, J. E. (2016). Mathematical modeling and simulation in animal health - Part II: principles, methods, applications, and value of physiologically based pharmacokinetic modeling in veterinary medicine and food safety assessment. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 39(5), 421-438.
- Lindemann, D. M., Carpenter, J. W., & KuKanich, B. (2016). Pharmacokinetics of a Single Dose of Oral and Subcutaneous Meloxicam in Caribbean Flamingos (*Phoenicopterus ruber*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 30(1),
- Little, D., Brown, S. A., Campbell, N. B., Moeser, A. J., Davis, J. L., & Blikslager, A. T. (2007). Effects of the cyclooxygenase inhibitor meloxicam on recovery of ischemia-injured equine jejunum. *American Journal of Veterinary Research*, 68(6), 614-24.
- Lobetti, R. G., & Joubert, K. E. (2000). Effect of administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs before surgery on renal function in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 61(12), 1501-7.
- Loboz, K. K., & Shenfield, G. M. (2005). Drug combinations and impaired renal function -- the "triple whammy" . *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(2), 239-43.
- Lucas, R., Warner, T. D., Vojnovic, I., & Mitchell, J. A. (2005). Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *The FASEB Journal*, 19(6), 635-7.
- Lumeij, J. T. (1987). Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in response to dehydration in racing pigeons (*Columba livia domestica*). *Avian Pathology*, 16(3), 377-382.
- Lumeij, J. T., & Remple, J. D. (1991). Plasma urea, creatinine and uric acid concentrations in relation to feeding in peregrine falcons (*Falco peregrinus*). *Avian Pathology*, 20(1), 79-83.
- Luna, S. P. L., Basílio, A. C., Steagall, P. V. M., Machado, L. P., Moutinho, F. Q., Takahira, R. K., & Brandão, C. V. S. (2007). Evaluation of adverse effects of long-term oral administration of carprofen, etodolac, flunixin meglumine, ketoprofen, and meloxicam in dogs. *American Journal of Veterinary*

- Research*, 68(3), 258-64.
- Machin, K. L., Tellier, L. A., Lair, S., & Livingston, A. (2001). Pharmacodynamics of flunixin and ketoprofen in mallard ducks (*Anas platyrhynchos*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine: Official Publication of the American Association of Zoo Veterinarians*, 32(2), 222-9.
- MacPhail, C. M., Lappin, M. R., Meyer, D. J., Smith, S. G., Webster, C. R., & Armstrong, P. J. (1998). Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 212(12), 1895-901.
- Malmberg, A. B., & Yaksh, T. L. (1992). Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 263(1), 136-46.
- Mansa, S., Palmér, E., Grøndahl, C., Lønaas, L., & Nyman, G. (2007). Long-term treatment with carprofen of 805 dogs with osteoarthritis. *The Veterinary Record*, 160(13), 427-30.
- Marshall, K. L., Craig, L. E., Jones, M. P., & Daniel, G. B. (2003). Quantitative renal scintigraphy in domestic pigeons (*Columba livia domestica*) exposed to toxic doses of gentamicin. *American Journal of Veterinary Research*, 64(4), 453-62.
- Martín-Jiménez, T., & Riviere, J. E. (1998). Population pharmacokinetics in veterinary medicine: potential use for therapeutic drug monitoring and prediction of tissue residues. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 21(3), 167-89.
- Martínez-Odriozola, P., Gutiérrez-Macías, A., Ibarria-Lahuerta, J., & Muñoz-Sánchez, J. (2010). Meloxicam as a Cause of Drug-Induced Autoimmune Hepatitis. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(4), 1191-1192.
- Martinez, M., Mahmood, I., & Hunter, R. P. (2009). Allometric scaling of clearance in dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 32(5), 411-6.
- Mathews, K. A., Pettifer, G., Foster, R., & McDonell, W. (2001). Safety and efficacy of preoperative administration of meloxicam, compared with that of ketoprofen and butorphanol in dogs undergoing abdominal surgery. *American Journal of Veterinary Research*, 62(6), 882-8.
- Mattia, C., & Coluzzi, F. (2005). COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects. *Minerva Anestesiologica*, 71(7-8), 461-70.

Bibliografía

- Maxwell, L. K., & Jacobson, E. R. (2008). Allometric basis of enrofloxacin scaling in green iguanas. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(1), 9-17.
- McKellar, Q. A., Delatour, P., & Lees, P. (1994). Stereospecific pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen in the dog. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 17(6), 447-54.
- McNabb, R. A., & McNabb, F. M. (1975). Urate excretion by the avian kidney. *Comparative Biochemistry and Physiology. A, Comparative Physiology*, 51(2), 253-8.
- Mello Dias, S., Campos, V. J., Pinto e Silva, P., Orsi, A. M., & Oliveira, M. C. (1983). Considerations on the renal lobes in *Gallus*, Indian River. *Anatomischer Anzeiger*, 154(3), 229-32.
- Mikaelian, I., Patenaude, R., Girard, C., & Martineau, D. (1998). Metastatic cholangiocellular carcinoma and renal adenocarcinoma in a golden eagle (*Aquila chrysaetos*). *Avian Pathology*, 27(3), 321-325.
- Millis, D. L., Weigel, J. P., Moyers, T., & Buonomo, F. C. (2002). Effect of deracoxib, a new COX-2 inhibitor, on the prevention of lameness induced by chemical synovitis in dogs. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 3(4), 453-64.
- Mirabella, N., Esposito, V., & Pelagalli, G. V. (1996). The valva portalis renalis in the duck (*Anas platyrhynchos*). *Acta Anatomica*, 157(2), 151-8.
- Molter, C. M., Court, M. H., Cole, G. A., Gagnon, D. J., Hazarika, S., & Paul-Murphy, J. R. (2013). Pharmacokinetics of meloxicam after intravenous, intramuscular, and oral administration of a single dose to Hispaniolan Amazon parrots (*Amazona ventralis*). *American Journal of Veterinary Research*, 74(3), 375-80.
- Monteiro-Stegall, B. P., Stegall, P. V. M., & Lascelles, B. D. X. (2013). Systematic Review of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Adverse Effects in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(5), 1011-1019.
- Moore, R. A., Derry, S., Wiffen, P. J., & Straube, S. (2015). Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs - a systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(3), 381-8.
- Müller, F. O., Middle, M. V, Schall, R., Terblanché, J., Hundt, H. K., & Groenewoud, G. (1997). An evaluation of the interaction of meloxicam with

- frusemide in patients with compensated chronic cardiac failure. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 44(4), 393-8.
- Müller, K., Göbel, T., Müller, S., Hermanns, W., & Brunnberg, L. (2004). Use of endoscopy and renal biopsy for the diagnosis of kidney disease in free-living birds of prey and owls. *The Veterinary Record*, 155(11), 326-9.
- Mullins, K. B., Thomason, J. M., Lunsford, K. V, Pinchuk, L. M., Langston, V. C., Wills, R. W., Mackin, A. J. (2012). Effects of carprofen, meloxicam and deracoxib on platelet function in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(2), 206-217.
- Murray, M. J., Taylor, M., & Graham, D. (1999). Avian renal disease: Endoscopic applications. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 8(3), 115-121.
- Naidoo, V., & Swan, G. E. (2009). Diclofenac toxicity in Gyps vulture is associated with decreased uric acid excretion and not renal portal vasoconstriction. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 149(3), 269-274.
- Naidoo, V., Wolter, K., Cromarty, A. D., Bartels, P., Bekker, L., McGaw, L., Swan, G. E. (2008). The pharmacokinetics of meloxicam in vultures. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(2), 128-34.
- Naidoo, V., Wolter, K., Cromarty, D., Diekmann, M., Duncan, N., Meharg, A., Cuthbert, R. (2010). Toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs to Gyps vultures: a new threat from ketoprofen. *Biology Letters*, 6(3), 339-341.
- Nakagawa, K., Yamagami, T., & Takemura, N. (2005). Hepatocellular toxicosis associated with the alternate administration of carprofen and meloxicam in a siberian husky. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 67(10), 1051-3.
- Narita, T., Sato, R., Motoishi, K., Tani, K., Naito, Y., & Hara, S. (2007). The interaction between orally administered non-steroidal anti-inflammatory drugs and prednisolone in healthy dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 69(4), 353-63.
- Narjes, H., Türck, D., Busch, U., Heinzl, G., & Nehmiz, G. (1996). Pharmacokinetics and tolerability of meloxicam after i.m. administration. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 41(2), 135-9.
- Nasr, M. A., Nicol, C. J., Wilkins, L., & Murrell, J. C. (2015). The effects of two non-steroidal anti-inflammatory drugs on the mobility of laying hens with keel bone fractures. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 42(2), 197-204.

Bibliografía

- Neumann, U., & Kummerfeld, N. (1983). Neoplasms in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*): Clinical, pathomorphological and serological findings with special consideration of kidney tumors. *Avian Pathology*, 12(3), 353-362.
- Nilsen, O. G. (1994). Clinical Pharmacokinetics of Tenoxicam. *Clinical Pharmacokinetics*, 26(1), 16-43.
- Nishihara, K., Kikuchi, H., Kanno, T., Tanabe, S., Sarashina, T., & Uzuka, Y. (2001). Comparison of the upper gastrointestinal effects of etodolac and aspirin in healthy dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 63(10), 1131-3.
- Nishiyama, T. (2006). Analgesic effects of intrathecally administered celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in the tail flick test and the formalin test in rats. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50(2), 228-233.
- Noble, G., Edwards, S., Lievaart, J., Pippia, J., Boston, R., & Raidal, S. L. (2012). Pharmacokinetics and safety of single and multiple oral doses of meloxicam in adult horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), 1192-201.
- Oaks, J. L., Gilbert, M., Virani, M. Z., Watson, R. T., Meteyer, C. U., Rideout, B. A., Ahmed Khan, A. (2004). Diclofenac residues as the cause of vulture population decline in Pakistan. *Nature*, 427(6975), 630-633.
- Odlind, B. (1978). Blood flow distribution in the renal portal system of the intact hen. A study of a venous system using microspheres. *Acta Physiologica Scandinavica*, 102(3), 342-356.
- Olkola, K. T., Brunetto, A. V., & Mattila, M. J. (1994). Pharmacokinetics of oxican nonsteroidal anti-inflammatory agents. *Clinical Pharmacokinetics*, 26(2), 107-20.
- Osborn, J. L., Kopp, U. C., Thames, M. D., & DiBona, G. F. (1984). Interactions among renal nerves, prostaglandins, and renal arterial pressure in the regulation of renin release. *The American Journal of Physiology*, 247(5 Pt 2), 706-13.
- Pairis-Garcia, M. D., Johnson, A. K., KuKanich, B., Wulf, L., Millman, S. T., Stalder, K. J., Coetzee, J. F. (2015). Pharmacokinetics of meloxicam in mature swine after intravenous and oral administration. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 38(3), 265-270.
- Papich, M. G. (2008a). An Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs

- (NSAIDs) in Small Animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(6), 1243-1266.
- Park, S. Y., Kim, T. H., Kim, H. I., Shin, Y. K., Lee, C. S., Park, M., & Song, J.-H. (2007). Celecoxib inhibits Na⁺ currents in rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Research*, 1148, 53-61.
- Parkinson, J. F. (2006). Lipoxin and synthetic lipoxin analogs: an overview of anti-inflammatory functions and new concepts in immunomodulation. *Inflammation & Allergy Drug Targets*, 5(2), 91-106.
- Parton, K., Balmer, T. V, Boyle, J., Whittem, T., & MacHon, R. (2000). The pharmacokinetics and effects of intravenously administered carprofen and salicylate on gastrointestinal mucosa and selected biochemical measurements in healthy cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 23(2), 73-9.
- Perazella, M. A., & Tray, K. (2001). Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*, 111(1), 64-7.
- Pereira, M. E., & Werther, K. (2007). Evaluation of the renal effects of flunixin meglumine, ketoprofen and meloxicam in budgerigars (*Melopsittacus undulatus*). *The Veterinary Record*, 160(24), 844-6.
- Peterson, W. L., & Cryer, B. (1999). COX-1-sparing NSAIDs--is the enthusiasm justified? *JAMA*, 282(20), 1961-3.
- Pohl, R. (1974). The histopathogenesis of the nephrosis-nephritis syndrome. *Avian Pathology*, 3(1), 1-13.
- Pollmeier, M., Toulemonde, C., Fleishman, C., & Hanson, P. D. (2006). Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *The Veterinary Record*, 159(17), 547-51.
- Pollock, C. (2006). Diagnosis and treatment of avian renal disease. *The Veterinary Clinics of North America. Exotic Animal Practice*, 9(1), 107-28.
- Poulsen Nautrup, B., & Hörstermann, D. (1999). Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of the non-inflammatory non-steroidal agent meloxicam in dogs. *DTW. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift*, 106(3), 94-100.
- Radin, M. J., Hoepf, T. M., & Swayne, D. E. (1993). Use of a single injection solute-clearance method for determination of glomerular filtration rate and

- effective renal plasma flow in chickens. *Laboratory Animal Science*, 43(6), 594-6.
- Radu, C. (1975). The renal fossae of the domestic birds *Gallus domesticus*, *Meleagris gallopavo*, *Anser domesticus* and *Anas platyrhynchos*. *Zentralblatt Fur Veterinarmedizin. Reihe C: Anatomie, Histologie, Embryologie*, 4(1), 10-23.
- Raekallio, M. R., Hielm-Björkman, A. K., Kejonen, J., Salonen, H. M., & Sankari, S. M. (2006). Evaluation of adverse effects of long-term orally administered carprofen in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 228(6), 876-880.
- Raidal, S. L., Hughes, K. J., Charman, A.-L., Nielsen, S. G., Phillips, J. K., & Noble, G. K. (2014). Effects of meloxicam and phenylbutazone on renal responses to furosemide, dobutamine, and exercise in horses. *American Journal of Veterinary Research*, 75(7), 668-679.
- Rainsford, K. D. (1993). Leukotrienes in the pathogenesis of NSAID-induced gastric and intestinal mucosal damage. *Agents and Actions*, 39 Spec No, C24-6.
- Reed, S. (2002). Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced duodenal ulceration and perforation in a mature rottweiler. *The Canadian Veterinary Journal = La Revue Veterinaire Canadienne*, 43(12), 971-2.
- Reimer, M. E., Johnston, S. A., Leib, M. S., Duncan, R. B., Reimer, D. C., Marini, M., & Gimbert, K. (n.d.). The gastroduodenal effects of buffered aspirin, carprofen, and etodolac in healthy dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 13(5), 472-7.
- Rettmer, H., Deb, A., Watson, R., Hatt, J.-M., & Hammer, S. (2011). Radiographic measurement of internal organs in Spix macaws (*Cyanopsitta spixii*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 25(4), 254-8.
- Ricketts, A. P., Lundy, K. M., & Seibel, S. B. (1998). Evaluation of selective inhibition of canine cyclooxygenase 1 and 2 by carprofen and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research*, 59(11), 1441-6.
- Rinder, H. M., Tracey, J. B., Souhrada, M., Wang, C., Gagnier, R. P., & Wood, C. C. (2002). Effects of meloxicam on platelet function in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacology*, 42(8), 881-6.

Bibliografía

- Riviere, J. E., Martin-Jimenez, T., Sundlof, S. F., & Craigmill, A. L. (1997a). Interspecies allometric analysis of the comparative pharmacokinetics of 44 drugs across veterinary and laboratory animal species. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20(6), 453-63.
- Rodríguez, F., Llinás, M. T., González, J. D., Rivera, J., & Salazar, F. J. (2000). Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake. *Hypertension*, 36(2), 276-81.
- Rosner, M. H., & Bolton, W. K. (2006). Renal function testing. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation*, 47(1), 174-83.
- Rostom, A., Goldkind, L., & Laine, L. (2005). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 3(5), 489-98.
- Ryan, W. G., Moldave, K., & Carithers, D. (2006). Clinical effectiveness and safety of a new NSAID, firocoxib: a 1,000 dog study. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 7(2), 119-26.
- Schmid, J., Busch, U., Heinzl, G., Bozler, G., Kaschke, S., & Kummer, M. (1995). Pharmacokinetics and metabolic pattern after intravenous infusion and oral administration to healthy subjects. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 23(11), 1206-13.
- Schmid, J., Busch, U., Trummelitz, G., Prox, A., Kaschke, S., & Wachsmuth, H. (1995). Meloxicam: metabolic profile and biotransformation products in the rat. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 25(11), 1219-36.
- Schmidt, R. E. (2006). Types of Renal Disease in Avian Species. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 9(1), 97-106.
- Scope, A., Schwendenwein, I., & Schauburger, G. (2013). Plasma exogenous creatinine excretion for the assessment of renal function in avian medicine--pharmacokinetic modeling in racing pigeons (*Columba livia*). *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 27(3), 173-9.
- Sellers, R. S., Senese, P. B., & Khan, K. N. (2004). Interspecies differences in the nephrotoxic response to cyclooxygenase inhibition. *Drug and Chemical Toxicology*, 27(2), 111-22.

Bibliografía

- Sessions, J. K., Reynolds, L. R., & Budsberg, S. C. (2005). In vivo effects of carprofen, deracoxib, and etodolac on prostanoid production in blood, gastric mucosa, and synovial fluid in dogs with chronic osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 66(5), 812-7.
- Seymour, R. A., Williams, F. M., Ward, A., & Rawlins, M. D. (1984). Aspirin metabolism and efficacy in postoperative dental pain. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 17(6), 697-701.
- Shannon, J. A. (1938). The excretion of exogenous creatinine by the chicken. *Journal of Cellular and Comparative Physiology*, 11(1), 123-134.
- Shukla, M., Singh, G., Sindhura, B. G., Telang, A. G., Rao, G. S., & Malik, J. K. (2007). Comparative plasma pharmacokinetics of meloxicam in sheep and goats following intravenous administration. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 145(4), 528-532.
- Shultz, S., Baral, H. S., Charman, S., Cunningham, A. A., Das, D., Ghalsasi, G. R., Prakash, V. (2004). Diclofenac poisoning is widespread in declining vulture populations across the Indian subcontinent. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 271(Suppl_6), 458-460.
- Siller, W. G. (1981). Renal pathology of the fowl--a review. *Avian Pathology: Journal of the W.V.P.A.*, 10(3), 187-262.
- Siller, W. G., & Hindle, R. M. (1969). The arterial blood supply to the kidney of the fowl. *Journal of Anatomy*, 104(Pt 1), 117-35.
- Simeone, C. A., Nollens, H. H., Meegan, J. M., Schmitt, T. L., Jensen, E. D., Papich, M. G., & Smith, C. R. (2014). Pharmacokinetics of single dose oral meloxicam in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 45(3), 594-599.
- Simmons, D. L., Botting, R. M., & Hla, T. (2004). Cyclooxygenase Isozymes: The Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. *Pharmacological Reviews*, 56(3), 387-437.
- Sinclair, K. M., Church, M. E., Farver, T. B., Lowenstine, L. J., Owens, S. D., & Paul-Murphy, J. (2012). Effects of meloxicam on hematologic and plasma biochemical analysis variables and results of histologic examination of tissue specimens of Japanese quail (*Coturnix japonica*). *American Journal of Veterinary Research*, 73(11), 1720-7.
- Sinclair, M. D., Mealey, K. L., Matthews, N. S., Peck, K. E., Taylor, T. S., & Bennett, B. S. (2006). Comparative pharmacokinetics of meloxicam in

Bibliografía

- clinically normal horses and donkeys. *American Journal of Veterinary Research*, 67(6), 1082-1085.
- Slingsby, L. S., & Waterman-Pearson, A. E. (2002). Comparison between meloxicam and carprofen for postoperative analgesia after feline ovariohysterectomy. *The Journal of Small Animal Practice*, 43(7), 286-9.
- Sperber I. (1948). Investigation on the circulatory system of avian kidney. *Zool Bidrag*, 27(3), 429-448.
- Staerkel, P., & Horsmans, Y. (1999). Meloxicam-induced liver toxicity. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*, 62(2), 255-6.
- Stanton, M. E., & Bright, R. M. (1989). Gastroduodenal ulceration in dogs. Retrospective study of 43 cases and literature review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 3(4), 238-44.
- Starkey, S. R., Wood, C., de Matos, R., Ledbetter, E. C., & Morrisey, J. K. (2010). Central diabetes insipidus in an African Grey parrot. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 237(4), 415-419.
- Streppa, H. K., Jones, C. J., & Budsberg, S. C. (2002). Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *American Journal of Veterinary Research*, 63(1), 91-4.
- Styles, D. K., Phalen, D. N., Shivaprasad, H., & et al. (1998). Clinical avian urology. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*, 7(2), 104-113.
- Surdyk, K. K., Brown, C. A., & Brown, S. A. (2013). Evaluation of glomerular filtration rate in cats with reduced renal mass and administered meloxicam and acetylsalicylic acid. *American Journal of Veterinary Research*, 74(4), 648-651.
- Swan, G. E., Cuthbert, R., Quevedo, M., Green, R. E., Pain, D. J., Bartels, P., Wolter, K. (2006). Toxicity of diclofenac to Gyps vultures. *Biology Letters*, 2(2), 279-282.
- Swan, G., Naidoo, V., Cuthbert, R., Green, R. E., Pain, D. J., Swarup, D., Wolter, K. (2006). Removing the threat of diclofenac to critically endangered Asian vultures. *PLoS Biology*, 4(3), e66.
- Syme, H. M. (2009). Proteinuria in Cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(3), 211-218.
- Syme, H. M., Markwell, P. J., Pfeiffer, D., & Elliott, J. (n.d.). Survival of cats with

- naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 20(3), 528-35.
- Taggart, M. A., Senacha, K. R., Green, R. E., Cuthbert, R., Jhala, Y. V., Meharg, A. A., Pain, D. J. (2009). Analysis of nine NSAIDs in ungulate tissues available to critically endangered vultures in India. *Environmental Science & Technology*, 43(12), 4561-6.
- Takeda, S., Sato, N., & Tomaru, T. (2002). Haemodynamic and splanchnic organ blood flow responses during sevoflurane-induced hypotension in dogs. *European Journal of Anaesthesiology*, 19(6), 442-6
- Tanswell, P., Heinzl, G., Weisenberger, H., & Roth, W. (1995). Pharmacokinetic-pharmacodynamic and metabolite modeling with TopFit. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 33(10), 550-4.
- Tegeder, I., Niederberger, E., Israr, E., Gühring, H., Brune, K., Euchenhofer, C., Geisslinger, G. (2001). Inhibition of NF-kappaB and AP-1 activation by R- and S-flurbiprofen. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 15(3), 595-7.
- Toutain, P.-L., & Cester, C. C. (2004). Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships and dose response to meloxicam in horses with induced arthritis in the right carpal joint. *American Journal of Veterinary Research*, 65(11), 1533-41.
- Toutain, P. L., & Bousquet-Melou, A. (2002). Free drug fraction vs free drug concentration: a matter of frequent confusion. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 25(6), 460-3.
- Toutain, P. L., & Lees, P. (2004). Integration and modelling of pharmacokinetic and pharmacodynamic data to optimize dosage regimens in veterinary medicine. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 27(6), 467-77.
- Tschopp, R., Bailey, T., Di Somma, A., & Silvanose, C. (2007). Urinalysis as a Noninvasive Health Screening Procedure in Falconidae. *Journal of Avian Medicine and Surgery*, 21(1), 8-12.
- Türck, D., Busch, U., Heinzl, G., & Narjes, H. (1997). Clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Arzneimittel-Forschung*, 47(3), 253-8.
- Türck, D., Roth, W., & Busch, U. (1996). A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *British Journal of Rheumatology*, 35 Suppl 1, 13-6.

Bibliografía

- Turner, P. V., Chen, H. C., & Taylor, W. M. (2006). Pharmacokinetics of meloxicam in rabbits after single and repeat oral dosing. *Comparative Medicine*, 56(1), 63-7.
- Uhrig, S. R., Papich, M. G., KuKanich, B., Mama, K. R., Wagner, A. E., Chapman, P. L., & Hellyer, P. W. (2007). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of morphine in llamas. *American Journal of Veterinary Research*, 68(1), 25-34.
- Uney, K., Altan, F., Aboubakr, M., Cetin, G., & Dik, B. (2016). Pharmacokinetics of meloxicam in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta elegans*) after single intravenous and intramuscular injections. *American Journal of Veterinary Research*, 77(5), 439-444.
- van Hoek, I., Lefebvre, H. P., Kooistra, H. S., Croubels, S., Binst, D., Peremans, K., & Daminet, S. (2008). Plasma Clearance of Exogenous Creatinine, Exolohexol, and Endo-lohexol in Hyperthyroid Cats before and after Treatment with Radioiodine. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(4), 879-885.
- Varro, V., Csernay, L., & Javor, T. (1959). Experimental phenylbutazone ulcer in dogs. *Gastroenterology*, 37, 463-7.
- Wallace, J. L., McKnight, W., Reuter, B. K., & Vergnolle, N. (2000). NSAID-induced gastric damage in rats: requirement for inhibition of both cyclooxygenase 1 and 2. *Gastroenterology*, 119(3), 706-14.
- Walton, M. B., Cowderoy, E. C., Wustefeld-Janssens, B., Lascelles, B. D. X., & Innes, J. F. (2014). Mavacoxib and meloxicam for canine osteoarthritis: a randomised clinical comparator trial. *Veterinary Record*, 175(11), 280-280.
- Warner, T. D., Giuliano, F., Vojnovic, I., Bukasa, A., Mitchell, J. A., & Vane, J. R. (1999). Nonsteroidal drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(13), 7563-8.
- Watson, A. D. J., Lefebvre, H. P., Concordet, D., Laroute, V., Ferré, J.-P., Braun, J.-P., Toutain, P.-L. (n.d.). Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 22-33.
- Wen, Z.-H., Tang, C.-C., Chang, Y.-C., Huang, S.-Y., Chen, C.-H., Wu, S.-C., Jean, Y.-H. (2013). Intra-articular injection of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam (Mobic) reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats. *Osteoarthritis and Cartilage*, 21(12), 1976-1986.

Bibliografía

- Wideman, R. F., Glahn, R. P., Bottje, W. G., & Holmes, K. R. (1992). Use of a thermal pulse decay system to assess avian renal blood flow during reduced renal arterial perfusion pressure. *The American Journal of Physiology*, 262(1 Pt 2), R90-8.
- Wideman, R. F., & Gregg, C. M. (1988). Model for evaluating avian renal hemodynamics and glomerular filtration rate autoregulation. *The American Journal of Physiology*, 254(6 Pt 2), R925-32.
- Wilkins, L. J., Brown, S. N., Zimmerman, P. H., Leeb, C., & Nicol, C. J. (2004). Investigation of palpation as a method for determining the prevalence of keel and furculum damage in laying hens. *The Veterinary Record*, 155(18), 547-9.
- Wilson, G.H. Hernandez-Divers, S. Budsberg, SC. Latimer, KS. Grant, K. Pethel, M. (2004). Pharmacokinetic and use of meloxicam in Psittacine birds. In *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians (AAV)*. (pp. 7-8).
- Wilson, J. E., Chandrasekharan, N. V, Westover, K. D., Eager, K. B., & Simmons, D. L. (2004). Determination of expression of cyclooxygenase-1 and -2 isozymes in canine tissues and their differential sensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research*, 65(6), 810-8.
- Wimsatt, J., Canon, N., Pearce, R. D., Vap, L. M., & Getzy, D. M. (2009). Assessment of Novel Avian Renal Disease Markers for the Detection of Experimental Nephrotoxicosis in Pigeons (*Columba livia*). *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 40(3), 487-494.
- Wolf, T. F., & Radulovic, L. L. (1989). Oxicams: metabolic disposition in man and animals. *Drug Metabolism Reviews*, 21(2), 255-76.
- Wooten, J. G., Blikslager, A. T., Marks, S. L., Law, J. Mac, Graeber, E. C., & Lascelles, B. D. X. (2009). Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with varied cyclooxygenase-2 selectivity on cyclooxygenase protein and prostanoid concentrations in pyloric and duodenal mucosa of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 70(10), 1243-1249.
- Wooten, J. G., Blikslager, A. T., Ryan, K. A., Marks, S. L., Law, J. Mac, & Lascelles, B. D. X. (2008). Cyclooxygenase expression and prostanoid production in pyloric and duodenal mucosae in dogs after administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Veterinary Research*, 69(4), 457-464.
- Wooten, J. G., Lascelles, B. D. X., Cook, V. L., Law, J. Mac, & Blikslager, A. T.

Bibliografía

- (2010). Evaluation of the relationship between lesions in the gastroduodenal region and cyclooxygenase expression in clinically normal dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 71(6), 630-635.
- Yu, S., Zhang, X., Sun, Y., Peng, Y., Johnson, J., Mandrell, T., Laizure, S. C. (2006). Pharmacokinetics of buprenorphine after intravenous administration in the mouse. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*, 45(3), 12-6.
- Zanuzzo, F. S., Teixeira-Neto, F. J., Thomazini, C. M., Takahira, R. K., Conner, B., & Diniz, M. S. (2015). Effects of dipyrone, meloxicam, or the combination on hemostasis in conscious dogs. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 25(4), 512-520.
- Zech, R., Scherkl, R., Hashem, A., & Frey, H. H. (1993). Plasma and tissue kinetics of phenylbutazone and naproxen in dogs. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 325, 113-28.
- Zordan, M. A., Papich, M. G., Pich, A. A., Unger, K. M., & Sánchez, C. R. (2016). Population pharmacokinetics of a single dose of meloxicam after oral and intramuscular administration to captive lesser flamingos (*Phoeniconaias minor*). *American Journal of Veterinary Research*, 77(12), 1311-1317.

