



Crédito: fotografía cortesía: Ganadería San Rafael.

Impacto de *Flunixin meglumina (FM)* en la *reproducción*



• Bernardo Guerrero.
Médico Veterinario. Máster en Epidemiología.
Consultor externo para MSD Salud Animal.

Nelson Ricardo Moreno Cely •
MVZ Unillanos
Coordinador Técnico Nacional
Unidad de Ganadería
MSD Salud Animal



El fármaco

La meglumina de flunixinio (*FM*) es un compuesto aromático del grupo de los ácidos carboxílicos. Es uno de los fármacos AINEs (*antiinflamatorios no esteroideos*) especialmente útil en el tratamiento de dolor visceral (*por ej. cólico equino*) (1) y es un antiinflamatorio cuatro veces más potente que la fenilbutazona (2). Es un potente analgésico no narcótico no antagonizado por los antagonistas de la morfina (naloxona). Inhibe a la tromboxano sintetasa y por ello inhibe la agregación plaquetaria. (3)

Se ha utilizado para problemas musculares y óseos, cólicos y dolores posoperatorios de diversa naturaleza y también es antipirético. Al parecer gran parte de sus propiedades las debe al bloqueo de la síntesis de prostaglandinas (PG). (4)

El inicio de los efectos analgésicos se da 2 horas posteriores a la aplicación con tiempos medios de 2,5 horas, requieren aplicación en promedio cada 12 a 24 horas y en muchos casos los efectos pueden llegar a durar hasta las 30 horas. (5) La semivida de eliminación en el ganado vacuno (8,2 horas) es considerablemente más larga que en la especie equina. Se ha utilizado en el tratamiento de la mastitis, en particular cuando existe endotoxemia y el tratamiento de procesos infecciosos bovinos de naturaleza respiratoria (2,2 mg/kg). También se utiliza en combinación con la oxitetraciclina en el tratamiento de la mastitis y la neumonía bovina. (1) Por su toxicidad gastrointestinal, no se recomienda por más de tres días. (6)

La dosis en bovinos es de 1,1 a 2,2 mg/kg c/12 a 24h/3 días ,intramuscular o intravenosa. (6).

Los hechos

En un abstract de Theriogenology 2001 Schrichk (7) et al en un subconjunto de animales que se sometieron a ultrasonografía a los 30 y 60 días después de la transferencia de embriones (*TE*) se encontró un aumento en las tasas de preñez luego de la

administración de 10 ml de *FM* (*Finadyne*® - MSD Animal Health, *FM*) intramuscular 2 a 5 minutos previo a la *TE* y de recibir embriones que se congelaron utilizando el procedimiento de etilenglicol (70,4 % frente a 47,1 %, *FM* frente al grupo control (*CON*), respectivamente; $p=0.05$). Este efecto beneficioso de la *FM* no se observó con embriones frescos o congelados con glicerol.

En la conclusión de otro estudio publicado también en *Theriogenology* (2005), la administración de un inhibidor de prostaglandinas inmediatamente antes de la transferencia de embriones mejoró las tasas de preñez en el ganado. En este estudio, el tratamiento con *FM* también aumentó las tasas de preñez asociadas con el estadio (mórula o blastocisto) y la calidad de los embriones transferidos (*grado 1 y 2*). (8)

Estos datos sugirieron que el tratamiento con *FM* en el momento de la *TE* para prevenir la mortalidad embrionaria inducida por *PGF2α* podría mejorar las tasas de preñez. (8)

Para el tratamiento con *FM* en el momento de la *TE* mejoró las tasas de preñez, pero dependía del predio donde se aplicaba o era localidad dependiente. (8)

En una revisión crítica del 2021 las hembras que recibieron *FM*,

independientemente del temperamento, tenían concentraciones significativamente más bajas de cortisol, sustancia-P y *PGFM*, y niveles más altos de progesterona en sangre. Esto sugiere que la *FM* reduce los efectos del estrés en la hembra, mantiene los niveles de progesterona y, en consecuencia, mantiene la preñez. (9)

No se puede descartar que el aumento de la concentración de sustancia P en el torrente sanguíneo de vacas excitables incrementó el número de especies reactivas de oxígeno y creó un ambiente uterino desfavorable que redujo la probabilidad de preñez. La administración de *FM* puede inhibir la síntesis de *PGF2α* producida por el endometrio uterino evitando la luteólisis y, en consecuencia, retrasando la llegada del celo. Sin embargo, el porcentaje de individuos que mostraron celo después de la *TE* no difirió entre las vacas que recibieron *FM* y las que no recibieron tratamiento. (9)

Cabe señalar que la *FM* aumenta la efectividad de la transferencia de embriones, especialmente en el caso de embriones de mala calidad, por lo que puede recomendarse para mejorar los resultados de la *TE*, especialmente en situaciones de alta exposición o susceptibilidad al estrés. (9)





Finalmente, en un meta-análisis del 2021 (10) que evaluó el uso de AINEs en la preñez por transferencia de embriones (P/TE) se encontró que el tratamiento se asoció en promedio con un 15 % más de probabilidad de P/TE en comparación con ningún tratamiento. Los resultados también destacaron que el uso de AINEs en la TE es particularmente relevante en las receptoras que se espera que tengan un cuello uterino de grado II (*difícil*) (*vacas con dificultad para pasar el catéter desde el cuello uterino durante la TE*). En estos casos, el uso de AINEs aumentó P/TE en un 71 % ($RR = 1,71, p=0,02$) para vacas con dificultad para pasar el catéter a través del cuello uterino durante la TE.(10)

En estudios que utilizaron la vía intramuscular (IM) de administración de FM, se observó un 11 % más de probabilidad de P/TE ($RR = 1,11, P < 0,0001$) en comparación con aquellos sin FM. Para el subgrupo de vía transdérmica (td) de administración de FM, se observó un 14 % más de probabilidad de P/ET ($RR = 1,14, p=0,03$) en comparación con el que no tenía FM.(10)

Conclusiones:

- La pérdida embrionaria, en parte, está relacionada con la secreción inoportuna de prostaglandina $PGF_{2\alpha}$ y la luteólisis prematura.(10)
- Varios factores, como el transporte, el estrés por calor, el estrés por

manejo y el estrés nutricional, promueven la liberación de $PGF_{2\alpha}$ y la pérdida embrionaria.(10)

- Los embriones bovinos están influenciados por una alta concentración de $PGF_{2\alpha}$ en el lumen uterino que podría afectar negativamente la viabilidad embrionaria y las tasas de preñez.(10)
- El uso de AINEs inmediatamente antes de la TE y la inseminación artificial (IA) puede tener un efecto positivo en la tasa de preñez de las vacas, siendo la influencia favorable de FM, relativamente mejor documentada. (9)
- En la IA se puede encontrar aplicación en relación con grupos seleccionados de animales; por ejemplo, vacas de repetición, o aquellos grupos expuestos a una mayor presión de factores ambientales. Pero su uso en animales inseminados artificialmente sin problemas de reproducción no tiene sentido.(9)
- La administración de FM mejoró las tasas de preñez en vacas receptoras excitables luego de la transferencia de embriones sin afectar la proporción de vacas no preñadas que regresan al estro.(11)
- FM inyectable o transdérmico mejoraron las tasas de preñez en las receptoras de TE, sin afectar el retorno al estro de las vacas no preñadas. (12)
- CO-FIN-221000001 

BIBLIOGRAFIA

1. Botana López LM. Farmacología Veterinaria [Internet]. 1st ed. España: Editorial McGraw Hill Interamericana; 2002. 51,81. Available from: <http://www.medicapanamericana.com/VisorEbookV2/Ebook/9788498359503>
2. Botana López LM. Farmacología Veterinaria. 1st ed. Panamericana EM, editor. Madrid España; 2016. 482 p.
3. Fuentes V. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 1 Edición. Nueva Editorial Interamericana, editor. Mexico; 1985. 574 p.
4. Sumano Lopez H, Ocampo Camberos L. Farmacología Veterinaria. 1 Edición. Mexico M-H de, editor. Mexico; 1987. 633 p.
5. Molina Diaz VM. Farmacología Veterinaria. 1 Edición. Lasallista E, editor. Caldas, Antioquia; 2016. 356 p.
6. Juan Gonzalo Restrepo Salazar. Fundamentos de farmacología y terapéutica Veterinaria. 1 Edición. Biológicas C para I, editor. Medellín, Colombia; 2021. 662 p.
7. F.N. Schrick, M.E. Hockett, T.M. Towns, A.M. Saxton, N.E. Wert and MEW. Theriogenology. In: Elsevier, editor. Abstract for poster Student competition finalist. 2001. p. 370.
8. Purcell SH, Beal WE, Gray KR. Effect of a CIDR insert and flunixin meglumine, administered at the time of embryo transfer, on pregnancy rate and resynchronization of estrus in beef cattle. Theriogenology. 2005;64:867-78.
9. Jaskowski BM. O, A.; Gehrke, M.; Herudzinska M., Czeladko, J.; Baumgartner W., Ja'skowski J. A Critical Overview on Prostaglandin Inhibitors and Their Influence on Pregnancy Results after Insemination and Embryo Transfer in Cows. Animals. 2021;1-11.
10. Besbaci M, Abdelli A, Belabdi I, Raboisson D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs at embryo transfer on pregnancy rates in cows: A meta-analysis. Theriogenology [Internet]. 2021;171:64-71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2021.04.010>
11. Kasimanickam RK, Hall JB, Estill CT, Kastelic JP, Joseph C, Aziz RLA, et al. Flunixin meglumine improves pregnancy rate in embryo recipient beef cows with an excitable temperament. Theriogenology [Internet]. 2018;107:70-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.10.043>
12. Kasimanickam R, Kasimanickam V, Gold J, Moore D, Kastelic JP, Pyrdek D, et al. Injectable or transdermal flunixin meglumine improves pregnancy rates in embryo transfer recipient beef cows without altering returns to estrus. Theriogenology [Internet]. 2019;140:8-17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2019.08.011>