

**UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
INSTITUTO DE CIENCIAS CLÍNICAS VETERINARIAS**

**AVANCES EN OSTEOARTRITIS EQUINA
REVISION BIBLIOGRAFICA**

Memoria de Título presentada como parte
de los requisitos para optar al TÍTULO DE
MÉDICO VETERINARIO

**NICOLÁS HERIBERTO SOMMER HELMRICH VON ELGOTT
VALDIVIA – CHILE**

2012

PROFESOR PATROCINANTE

Bruno Carvalho M.

PROFESOR COPATROCINANTE

Sebastián Galecio N.

PROFESORES INFORMANTES

Enrique Paredes H.

Marcelo Gómez J.

FECHA DE APROBACIÓN: 31 de octubre del 2012

ÍNDICE

| Capítulos | Página |
|--------------------------------|--------|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 2. SUMMARY..... | 2 |
| 3. INTRODUCCIÓN..... | 3 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 5 |
| 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 7 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA..... | 25 |
| 8. ANEXOS..... | 29 |

1. RESUMEN

Las actividades deportivas equinas han fomentado el desarrollo de una gran industria ecuestre que cuenta con inversiones significativas de tiempo y dinero. En un universo de 7,3 millones de caballos en EEUU estudios epidemiológicos referentes a claudicaciones evidencian que estas tienen prevalencia entre 8,5% y 13,7% y representan la principal causa de pérdida económica, siendo ésta de alrededor de mil millones de dólares al año. Se ha registrado que cerca de 60% de las claudicaciones se deben a osteoartritis (OA). Actualmente han sido propuestas nuevas opciones terapéuticas para el abordaje de la OA, sin embargo asociadas a escasa evidencia científica, por lo que se hacen necesarios estudios que actualicen conceptos relacionados a la enfermedad y así aporten una visión contemporánea y clara de los tratamientos existentes.

Los objetivos de este trabajo fueron revisar, interpretar y exponer información relevante sobre etiología, diagnóstico y tratamientos de OA, con especial énfasis en las propuestas terapéuticas. Además, elaborar un diagrama de flujo elucidando la fisiopatogenia de la enfermedad. La búsqueda de información se realizó en la biblioteca presente y virtual de la Universidad Austral de Chile, donde se utilizaron los recursos de las bases de datos de texto completo, como resúmenes de congresos y artículos de revistas científicas, libros de ediciones actualizadas, Tesis de postgrado y Memorias de Título, concernientes al tema, desde el año 2005 en adelante.

El trauma repetitivo es una de las mayores causas de OA en caballos atletas, ya que el mecanismo de renovación de componentes del cartílago traumatizado no es proporcional entre ellos y a la frecuencia de lesiones. El diagnóstico de esta afección se puede realizar por ultrasonografía y radiografía siendo la última más utilizada, sin embargo la primera es más sensible permitiendo un diagnóstico más precoz.

Se logró apreciar la gran cantidad de información existente sobre OA, destacando la mayor proporción de referencias acerca de tratamientos. Si bien los corticoides intra-articulares consisten en la herramienta terapéutica más utilizada, se observó tendencia contemporánea el abordaje del problema basado en su prevención y diagnóstico precoz, destacando la importancia de los nutraceuticos, a pesar de que su efectividad aún es cuestionada. Adicionalmente, se destacan las publicaciones relacionadas a terapias regenerativas, presentando perspectivas promisoras para el manejo de la OA, sin embargo por su tiempo de aplicación aún carecen de resultados que proporcionen conclusiones sólidas con respecto a indicaciones específicas, contraindicaciones, o el pronóstico relacionado a su uso.

Estudios clínicos conducidos bajo rigurosos criterios científicos son necesarios para la proporción de datos conclusivos para la reducción del impacto de la OA en la industria equina, buscando superar los resultados obtenidos hasta el momento.

Palabras clave: *Osteoartritis, equinos, tratamiento, diagnóstico*

2. SUMMARY

EQUINE OSTEOARTHRITIS UPDATES – A REVIEW

Equestrian sports have encouraged the development of a large equestrian industry which has significant investments of time and money. Epidemiological studies on the population of approximately 7.3 million horses in USA show that lameness prevalence stands between 8.5% and 13.7%, representing the leading cause of economic loss in the industry, around USD\$1.000 million per year. It has been reported that about 60% of lameness is due to osteoarthritis (OA).

Recently new therapeutic approaches to OA have been proposed, however there is little scientific evidence supporting them, so studies are needed to update concepts related to the disease, so they can provide a contemporary and clear vision of existing treatments.

The objectives of this study were to review, explain and present relevant information on etiology, diagnosis and treatment of OA, with special emphasis on therapeutic approaches and in addition, to develop a flowchart elucidating the pathogenesis of the disease.

The search for information was performed in the present and virtual library of Universidad Austral de Chile, where the resources of full text databases, updated book editions, pregraduate and postgraduate Thesis were used, from 2005 on.

Repetitive trauma is a major cause of OA in athlete horses, since the renewal mechanism of traumatized cartilage elements is not proportional to the frequency of injuries. The diagnosis of this condition can be performed by ultrasonography and radiography, being the last one more frequently used, however the first one is more sensitive, allowing earlier diagnosis.

It was possible to appreciate the vast amount of information available on OA, highlighting the higher proportion of references about treatments. Although intra-articular corticosteroids is the therapeutic tool most widely used, the contemporary trend is addressing the problem based on prevention and early diagnosis; on this scenario the importance of nutraceuticals stands out, although its effectiveness is still questioned. Additionally, the publications related to regenerative therapies are brought to the foreground, giving promising perspectives for the management of OA; however the lack of time proves that the results do not provide firm conclusions regarding specific indications, contraindications, or prognosis related to their use.

Clinical studies conducted under rigorous scientific criteria are needed to provide conclusive data to reduce the impact of OA in the equine industry, seeking to overcome the results obtained so far.

Keywords: *Osteoarthritis, horses, treatment, diagnosis*

3. INTRODUCCIÓN

3.1.- ANTECEDENTES

En la actualidad una amplia variedad de modalidades deportivas que involucran caballos, fomentan el desarrollo de una gran industria ecuestre, que debido a su intenso nivel de competitividad representa inversiones significativas de tiempo y dinero. Caballos de alto rendimiento en modalidades como el salto, el adiestramiento y tipo western suelen tomar varios años de entrenamiento para llegar a los niveles más altos de competencia. Este tiempo para producir un caballo ganador puede ser aún más largo cuando se presentan lesiones o enfermedades que afecten su desempeño en el entrenamiento (Mitchell 2009). Eventos deportivos y en particular algunos programas de entrenamiento, someten a caballos a esfuerzos que predisponen a lesiones en el sistema músculo esquelético. Además movimientos repetitivos que se realizan en ciertas disciplinas ecuestres pueden causar lesiones predecibles, tales como en los cascos en miembros anteriores y del tarso en caballos de rienda y los cascos, nudillos y carpos en caballos de carreras. La detección temprana de las enfermedades músculo esqueléticas es un factor clave para la prevención de lesiones adicionales y para aumentar la probabilidad de un tratamiento exitoso (Menarim y col 2012).

Estudios epidemiológicos referentes a claudicaciones se han centrado en caballos de carrera en los cuales estas son la principal causa de pérdidas económicas (Cruz y Hurtig 2008), dentro de las que se encuentran los costos terapéuticos y el tiempo de reposo (McIlwraith 2005^a). Debido a este contexto, propietarios y entrenadores están preocupados de que estos caballos reciban el mejor cuidado posible sin gastos excesivos, de tiempo y dinero (Mitchell 2009). Contemplando que las pérdidas económicas por claudicaciones en la industria ecuestre en Estados Unidos de Norte América (EEUU) llegan a mil millones de dólares anualmente, alcanzando una incidencia de presentación entre 8,5% y 13,7%(Cruz y Hurtig 2008). Al considerarse que en EEUU se registra la existencia de alrededor de 7,3 millones de caballos, eso se refleja en miles de animales afectados. La osteoartritis (OA) ha sido considerada la enfermedad musculoesquelética de mayor prevalencia llegando aproximadamente al 60% de las causas de claudicaciones y relacionada a las mayores pérdidas, tanto deportivas como financieras, en los caballos de deporte y recreación (Oke y McIlwraith 2010). Similar condición se ha reportado en Chile, donde la OA llega a un 23% de las causas de claudicaciones en Caballos Chilenos que han sido sometidos a ejercicio intenso (Mora 2011).

La OA es una enfermedad caracterizada por un deterioro progresivo y permanente del cartílago articular, esclerosis subcondral, neoformación ósea (osteofitos) y daño de tejidos blandos adyacentes (sinovitis-capsulitis) (Zrimsek y col 2007; Mc Donald 2010), teniendo el trauma repetitivo como una de sus mayores causas (Goodrich y Nixon 2006).

El tratamiento de la OA equina tiene un alto costo, debido a que los montos financieros directamente asociados a diagnóstico y tratamiento pueden llegar a US\$3.000 por animal al año,

sumado a los costos indirectos como lo son el tiempo de reposo y pérdidas por su rendimiento limitado, entre otros, los cuales podrían llegar a US\$15.000 por animal al año (Oke y McIlwraith 2010), sin considerar las pérdidas por el retiro anticipado de los ejemplares del deporte (Mora 2011). La alta prevalencia de OA en combinación con la inexistencia de una cura definitiva correspondiente (Oke y McIlwraith 2010), adicionada a otras afecciones articulares que afectan al equino, conducen a un mercado de nutraceuticos para la prevención de la OA, generando un mercado de 20 a 50 millones de dólares al año en EEUU (Trumble 2005). En un panorama mundial la industria de nutraceuticos movilizó 1.200 millones de dólares en el 2007 y se estima para el 2012 un aumento a casi 2 mil millones de dólares al año (Oke y McIlwraith 2010).

En la actualidad se describen, nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la OA, como por ejemplo: el uso de células madre (CM), suero autólogo condicionado (SAC), proteína antagonista al receptor de interleuquina-I (IRAP), plasma rico en plaquetas (PRP), las cuales son propuestas y expuestas cotidianamente, sin embargo aún no existe suficiente evidencia científica que acompañe dichas informaciones comerciales, haciéndose necesario estudios que aporten una visión contemporánea sobre los conceptos referentes a la OA, para así facilitar a médicos veterinarios o propietarios de caballos, una actualizada comprensión de la enfermedad, como también entregar propuestas claras para su abordaje.

3.2.- OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión bibliográfica acerca de los avances existentes en referencia a la osteoartritis equina.

3.3.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obtener, seleccionar, clasificar y analizar la información relevante y concerniente a etiología, diagnóstico y tratamiento de la OA equina.
- Elaborar un diagrama de flujo que expliquen gráficamente la fisiopatogenia de la OA equina.
- Destacar las propuestas terapéuticas para la OA equina.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Para la revisión bibliográfica se realizó la búsqueda de información en la biblioteca presente y virtual de la Universidad Austral de Chile, donde se utilizaron los recursos de las bases de datos de texto completo, específicamente en las publicaciones ISI Web of Knowledge, Science Direct, Medline, Pubmed y a través del Servicio de Información Veterinaria Internacional (IVIS). Además se utilizaron libros de ediciones actualizadas, así como Tesis de postgrado y Memoria de Título, que fueran concernientes al tema de esta revisión. Fue considerada la búsqueda de información en artículos o libros desde el año 2005 en adelante, buscando así obtener material científico actualizado relacionado a esta enfermedad.

Para esta búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves:

- Osteoartritis /Osteoarthritis
- Tratamiento /Treatment
- Diagnostico /Diagnosis
- Cartílago articular /Articular cartilage
- Articulación/Joint
- Interleuquina /Interleukin
- Glucosaminoglicanos /Glycosaminoglycans
- Factor de necrosis tumoral /Tumor necrosis factor
- Metaloproteinasas /Metaloproteinase
- Agrecanasa/Aggrecanase
- Osteofitos /Osteophytes
- Condrocitos/Chondrocytes
- Sinoviocitos/Synoviocytes
- Sinovitis/ Synovitis
- Capsulitis/Capsulite
- Radiografía /Radiography
- Ultrasonografía /Ultrasonography
- Líquido sinovial /Synovial fluid
- Ácido hialurónico /Hyaluronic acid
- Células madres /Stem cells
- Plasma rico en plaquetas /Platelet-rich plasma
- Suero autólogo condicionado /Conditioned autologous serum
- IRAP/IRAP

La revisión de los artículos publicados se realizó sobre la base de título, autor(es), fecha de publicación y resumen. Los criterios de selección para la búsqueda de artículos fueron:

- Equinos/ Equine.

- Medicina Equina/Equine Medicine

4.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Se excluyó la información de publicaciones que no concordaba con los objetivos planteados y especificados anteriormente.
2. Se excluyeron las publicaciones de mayor antigüedad en donde se repetía la información utilizada proveniente de publicaciones más recientes.
3. Se excluyeron las publicaciones en donde se repetía la información encontrada en revistas científicas.
4. Se excluyeron las publicaciones que no estuvieran en idioma español, inglés y portugués.

4.3.- PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

El material bibliográfico seleccionado fue seleccionado y presentado conforme la siguiente temática:

- Anatomofisiología
- Etiología
- Patogenia
- Diagnóstico
- Tratamiento

4.4.- LISTA DE ABREVIATURAS

- OA: Osteoartritis
- CA: Cartílago articular
- IL-1: Interleucina 1
- GAG: Glucosaminoglicanos
- FNT: Factor de necrosis tumoral
- MMP: Metaloproteinasa
- LS: Líquido sinovial
- AH: Ácido hialurónico
- PRP: Plasma rico en plaquetas
- SAC: Suero autólogo condicionado
- AINE: Antiinflamatorio no esterooidal
- CS: Condroitín sulfato
- PGE2: Prostaglandina E 2
- IGF-I e IGF-II: Factor de crecimiento tipo insulina I y II
- TGF-Beta: Factor de crecimiento transformante beta

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El origen del material bibliográfico consultado fue:

- Artículos de revistas científicas:51
- Anales de congresos:21
- Libros:5
- Tesis de postgrado:1
- Memoria de título:1

La información obtenida es detallada y desglosada según el tema en el cuadro 1.

Cuadro 1. Frecuencia de presentación de distintos enfoques en las referencias encontradas, como también de las utilizadas.

| Enfoque del Artículo | Nº de Referencias Encontradas | Nº de Referencias Utilizadas |
|-----------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| General | 10 | 10 |
| Impacto Económico | 1 | 1 |
| Fisiología y Patogenia | 15 | 3 |
| Diagnóstico | 22 | 8 |
| Tratamiento | 31 | 18 |
| Total | 79 | 40 |

Dentro de la búsqueda, selección y procesamiento de la información se encontró y revisó un total de 79 artículos científicos, utilizando finalmente 40. Cabe destacar la mayor cantidad de artículos relacionados al tratamiento de la OA equina, siendo también este tema el más frecuente en las referencias utilizadas. Por otro lado en relación a los artículos enfocados en una temática general, estos abarcan más de un tema y fueron incluidos en su totalidad en este estudio, sin embargo, los artículos concernientes a las temáticas Fisiología y Patogenia fueron los menos utilizados debido a no enmarcarse en los criterios de inclusión.

5.1.- ANATOMOFISIOLOGÍA

La articulación sinovial es un órgano compuesto por el cartílago articular, la membrana sinovial y el hueso subcondral, con irrigación sanguínea e inervación sólo en los dos últimos antes mencionados. Los tejidos de la articulación poseen una composición especializada que básicamente se relacionan con sus funciones biomecánicas, como ejemplo de los movimientos de rotación o tipo bisagra que permiten la movilidad de las extremidades y del cuerpo. Para conservar su salud y generar la locomoción, se opera un intercambio de líquidos dentro de la articulación como también de esta con su exterior (Bertone 2007).

El cartílago articular es un compuesto de condrocitos (menos del 2 % del volumen total) y matriz extra celular (MEC), la que se compone de fibras de colágeno, proteoglicanos, hialuronato, glicoproteínas y agua. Su principal función es absorber y transferir cargas de impacto. Los condrocitos son los responsables por sintetizar todos los componentes de la MEC, además de elaborar una variedad de enzimas proteolíticas y sus inhibidores, encargados, en conjunto, de controlar la degradación y renovación de la MEC. Es en este punto donde radica el centro de la OA, la cual es basada por el desequilibrio entre enzimas y mediadores enzimáticos catalizadores, por sobre de los anabolizadores. Eso conduce a una destrucción exacerbada de la MEC produciendo los daños en el CA conocidos como OA (McIlwraith 2005^a).

Con el propósito de mantener un equilibrio, los condrocitos responden y regulan su actividad metabólica a través de señales mecánicas, eléctricas y fisicoquímicas recibidas de la MEC. La carga cíclica enfrentada por el cartílago, es una señal mecánica fundamental en el metabolismo de los condrocitos. Los ciclos de cargas fisiológicas son esenciales en la nutrición del condrocito, al facilitar la difusión de nutrientes y evacuación de sus desechos metabólicos a través de la MEC. Además, la carga cíclica y presión mecánica, modifican el contenido de solutos de la MEC, determinando el ritmo de síntesis de los proteoglicanos (PG). No obstante, la velocidad de recambio de los componentes de la MEC no es uniforme, es así que la mitad de los PG del CA normal son renovados cada año. Por otra parte el recambio de fibras de colágeno es más lento (Chávez 2006). Aunque no sea uniforme este recambio, sí es constante y su intensidad depende de la edad, la carga mecánica y el entorno articular. Los requerimientos necesarios para este proceso son provistos por el torrente sanguíneo, los intercambios desde la membrana sinovial y la capsula articular, como también a través de la ultrafiltración y formación del líquido sinovial que suministra el medio final para que ocurran dichos intercambios (Bertone 2007).

La membrana sinovial está estructurada para favorecer los intercambios entre los capilares y la cavidad articular. Además de estar cubierta por 1/3 de sinoviocitos A (fagocitos mononucleares) y 2/3 de sinoviocitos B (fibroblastos sinoviales), estos últimos encargados de la adición de ácido hialurónico al LS, responsable de la lubricación del CA (Bertone 2007).

La MEC está compuesta por distintos tipos de colágeno, el tipo II es el más importante, representando el 90-95%. También se encuentran pequeñas cantidades de colágeno tipo VI, IX, XI, XII, XIV (cuyo total representa entre 5 y 10%) los cuales ayudan a formar y dar estabilidad al colágeno tipo II juntamente con los proteoglicanos. Estos últimos, junto con el colágeno tipo II, son los principales componentes de la matriz extra celular y se ubican entre las fibras de colágeno tomando varias formas que consisten en monómeros formados por un núcleo proteico y glucosaaminoglicanos (GAG) como cadenas laterales (Condroitin 6 Sulfato y Keratan Sulfato), formando una red al unirse al ácido hialurónico (Fig. 1A). La agregación de proteoglicanos es denominada *Agregan* y confiere rigidez de compresión al cartílago, mientras que el colágeno le entrega rigidez de tensión, estando éste entrelazado con el *Agregan* (Fig. 1A). Partículas no colágenas y glicoproteínas no proteoglicanos constituyen una parte pequeña, pero notable del CA e incluyen proteínas de enlace como condronectina y fibronectina (McIlwraith 2005^a).

El CA es una estructura avascular no obstante las capas profundas del cartílago inmaduro, forman un complejo articular epifisiario que es responsable por el crecimiento de la zona, son

penetradas extensivamente por vasos desde la parte osificada de la epífisis, los que parecen tener un papel importante en la nutrición del cartílago de la región subcondral. En adultos este fenómeno no se observa, ya que el cartílago es separado por una placa subcondral y la nutrición del cartílago solo depende del líquido sinovial. El CA posee distintas formas de organización en lo que se refiere a la distribución de la MEC y el aspecto de los condrocitos y por lo tanto se ha clasificado en zonas desde la superficie articular al hueso subcondral. Estas se denominan: zona tangencial, zona intermedia, zona radiada y zona profunda (Fig. 1B) (McIlwraith 2005^a, Chávez 2006).

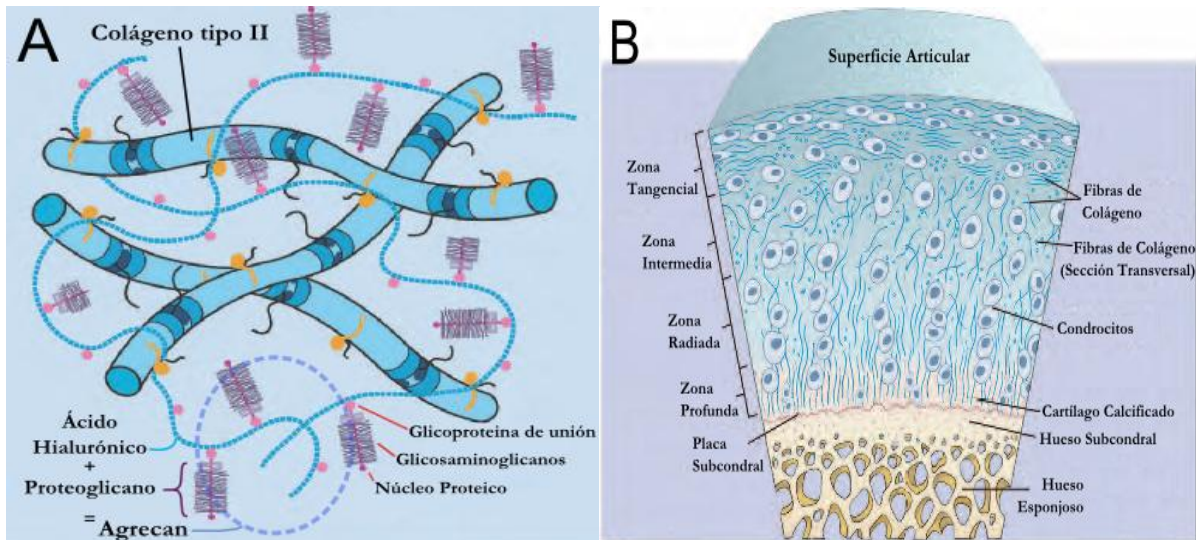


Figura 1. Detalle de la composición estructural de la MEC del CA, A) Fibras de colágeno tipo II y *agrecan* en la MEC. B) Diagrama del CA y demostración de sus distintas zonas (Modificado de McIlwraith 2005^a).

5.2.- ETIOLOGÍA

Se considera que son muchos los factores que pueden influir en la homeostasia de la articulación y contribuir a los cambios degenerativos en ella. Se han propuesto distintos sistemas de clasificación de la etiología de la OA. En este caso se contempla la clasificación basada en los posibles efectos perjudiciales que tienen las fuerzas biomecánicas sobre articulaciones normales o anormales (McDonald 2010). Según esto, las causas de los daños que produce la OA pueden clasificarse en dos. El primero sería en una articulación que presenta un cartílago normal pero que está sometida a fuerzas anormales, como lo son traumas, mala conformación de aplomos, cascos desbalanceados, fatiga muscular, displasia articular y excesiva condición corporal (Riggs 2006). El segundo corresponde a una articulación con un cartílago anormal, que es sometido a fuerzas normales, como ocurre en cuadros de sinovitis crónica (Ley y col 2009), inestabilidad articular (Rasera y col 2007), osteocondrosis, artritis séptica, defectos genéticos del colágeno, envejecimiento, posterior a inmovilización articular prolongada y de manera iatrogénica (Riggs 2006). Independiente de estas clasificaciones, el trauma repetitivo es una de las mayores causas de OA en caballos atletas (Kawcak y col 2008).

5.3.- FISIOPATOGENIA

A pesar de todas las posibles causas de osteoartritis, los cambios resultantes son muy similares. Básicamente estos cambios consisten en que la articulación es incapaz de mantener su propia homeostasis. Este complejo puede romperse por un trauma o luego de micro traumas repetidos, que dañen a los condrocitos y a la MEC, o bien puede deberse a la presencia de leucocitos, que estén presentes por algún proceso inflamatorio y que liberen mediadores pro-inflamatorios que destruyan la estructura del cartílago (McIlwraith 2005^a).

5.3.1.- Sinovitis y Capsulitis

En caballos atletas la sinovitis y capsulitis son asociadas a trauma repetitivo, además en situaciones en que haya daño severo de la cápsula, se puede causar inestabilidad articular. La sinovitis y capsulitis producen dolor y el incremento de la efusión sinovial produce incomodidad y elimina la presión negativa de la articulación produciendo micro inestabilidad. Además se sugiere que la alta presión IA asociada a efusión articular podría evitar la perfusión sanguínea de la membrana sinovial, produciendo no solo hipoxia y la alteración del LS, sino que también el riesgo de daño por reperfusión. Al existir una alteración en el LS, este disminuye su función de lubricación y nutrición del CA, debido a su dilución por el aumento en la perfusión de líquido en la zona periarticular (edema) e IA. La membrana sinovial es mecánicamente débil y no se conoce su utilidad biomecánica, pero se conoce que los daños sinoviales pueden tener consecuencias fisiopatológicas en la articulación. Es así que el daño mecánico de los sinoviocitos produce la liberación de mediadores involucrados en la enfermedad articular incluyendo Interleuquina-1 (IL-1), Factor de necrosis tumoral (FNT), Metaloproteinasas (MMPs) y agreganasas, Prostaglandinas E2 (PGE2) y radicales libres (McIlwraith 2005^a).

5.3.2.- Interleuquina 1 y Factor de Necrosis Tumoral

El recambio fisiológico de la MEC es regulado por los condrocitos, los cuales son influenciados por citoquinas y estímulos mecánicos. Se ha sugerido que en articulaciones equinas las citoquinas IL-1 y FNT son moduladores en la síntesis de MMPs por parte de condrocitos y sinoviocitos, ya que IL-1 y FNT son producidos por los condrocitos, sinoviocitos y linfocitos. Además se ha probado que las citoquinas inducen depleción y disminución de la síntesis de proteoglicanos. IL-1 es la citoquina de mayor importancia en la degradación del CA, mientras que el FNT contribuye de mayor manera a la morbilidad clínica y dolor (McIlwraith 2005^a).

5.3.3.- Metaloproteinasa de la Matriz (MMP)

Los condrocitos y sinoviocitos al ser estimulados por IL-1 y FNT, producen MMPs que conducen a un proceso catabólico exacerbado llevando a la destrucción del CA. Las MMPs se dividen en 3 grupos según su tipo de actividad: las con actividad colagenasa (MMP-1, MMP-8, MMP-13), gelatinasa (MMP-2, MMP-9) y estomelisinina (MMP-3, MMP10, MMP-11). Se ha comprobado que la MMP-13 es la primera MMP involucrada en la degradación del colágeno tipo

II del CA. La MMP-3 fue inicialmente considerada la encargada de la degradación de los proteoglicanos, no obstante actualmente se reconoce a la agreganasa (agrecanasa 1 y 2) como la mayor involucrada en este fenómeno. Esta enzima, responsable de la destrucción del agregan solo se diferencia de las MMPs por el sitio de unión en el que degradan las proteínas. Se ha registrado que la estromelina actúa en varios sustratos, incluyendo proteoglicanos y colágenos tipo II, IV, V, VII, IX y XI (McIlwraith 2005^a). Las MMPs son liberadas como zimógenos inactivos (pro-MMPs) y se activan por desdoblamiento enzimático, el cual depende del nivel enzimático activo (MMPs activas), proteinasa sérica y en forma retrograda como en el caso de la plasmina que activa a la estromelina, está activando la colagenasa. La producción de MMPs es regulada por IL-1 y su control, para tratar de evitar la progresión de la degradación del CA. Además, está a cargo de la presencia de inhibidores tisulares de MMPs (TIMs) y alfa2-macroglobulina (Carmona y Giraldo-Murillo 2007).

5.3.4.- PGE₂

Las articulaciones inflamadas producen PGE₂, la cual reduce el contenido de proteoglicanos del CA, por degradación y disminución de la síntesis. La PGE₂ produce vasodilatación en los capilares sinoviales favoreciendo la inflamación de la membrana sinovial, aumento de la percepción del dolor por sensibilización de los terminales nerviosos y actúa en la desmineralización ósea. Además promueve la liberación del activador de plasminógeno generando plasmina a nivel sinovial, la que actúa como activador de las MMP-3,10 y 11 (McIlwraith 2005^a; Carmona y Giraldo-Murillo 2007).

5.3.5.- Radicales libres y Óxido Nítrico

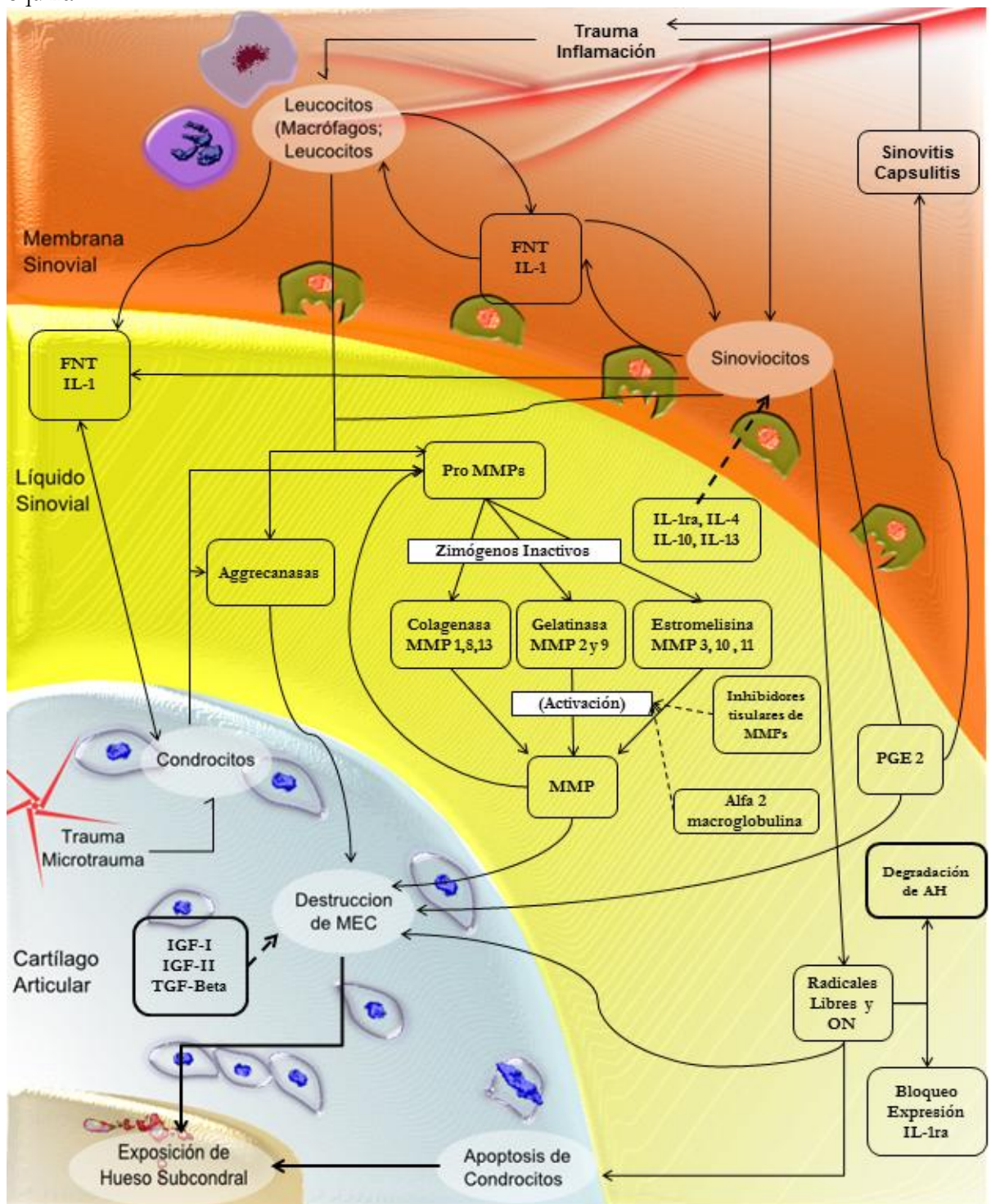
Se ha encontrado radicales libres derivados del oxígeno en la articulación con sinovitis, los cuales se ha demostrado que producen una disminución de AH y de síntesis de proteoglicanos (McIlwraith 2005^a). Los radicales libres también actúan con el óxido nítrico (ON) que ha sido encontrado en las articulaciones dañadas, ya que es producido por los condrocitos y sinoviocitos a través del estímulo de citoquinas pro inflamatorias. El ON produce la destrucción de MEC y apoptosis de condrocitos. También este metabolito disminuye la deposición de sulfato dentro de las cadenas de glicosaminoglicanos, disminuye la síntesis de colágeno y la expresión de una importante citoquina antiinflamatoria que es la antagonista al receptor de IL-1 (IL-1ra) (Carmona y Giraldo-Murillo 2007).

5.3.6.- Anabolismo

En la articulación normal hay un constante recambio en el CA, estimulado por los procesos catabólicos antes mencionados y regulado por una serie de procesos anabólicos. Los cuales ocurren simultáneamente para mantener una articulación saludable (Bertone 2007). Dentro de los procesos anabólicos se encuentra la producción de citoquinas antiinflamatorias por las células articulares. Estas citoquinas anabólicas son IL-1ra, IL-4, IL-10 e IL-13 e incluso en algunas situaciones moléculas pro inflamatorias (IL-6 y PGE₂) ejercen un efecto contra regulador, ya que inhiben la expresión de factores nucleares relacionados con la producción de metabolitos inflamatorios. Además de estas citoquinas, existen péptidos multifuncionales (Factores de Crecimiento) con acción anabólica y proliferativa sobre los condrocitos y la MEC. De estas se han

descrito en el caballo el factor de crecimiento tipo insulina I y II (IGF-I e IGF-II), factor de crecimiento transformante beta (TGF-Beta) (Carmona y Giraldo-Murillo 2007).

Se detalla con un diagrama de flujo todos los componentes de la fisiopatología de la OA equina.



5.5.- DIAGNÓSTICO

Distintos métodos de imagenología, patología clínica o quirúrgicos se emplean en el diagnóstico de OA, sin embargo pocos permiten una completa evaluación y dimensión de las lesiones y por lo tanto algunos aspectos asociados a cada uno de ellos es presentado en el cuadro 2 y discutidos en secuencia.

Cuadro 2. Métodos utilizados para el diagnóstico de OA en equinos, principales ventajas y desventajas de su utilización.

| Diagnóstico | Ventajas | Desventajas |
|---------------------------|--|---|
| Clínico | Localización de la afección | Inespecífico |
| -Radiografía | Accesibilidad Costo Disponibilidad | Limitaciones en tejidos blandos y errores en medición del espacio articular |
| -Ultrasonografía | Medición del CA Precocidad | Requiere de previo aprendizaje. |
| -Tomografía computarizada | Visualización en 3D | Costo y disponibilidad |
| -Resonancia Magnética | Sensible en hueso subcondral | Limitada en CA |
| -Cintigrafía | Mayor precocidad que US | Inespecífica |
| -Biomarcadores | Precocidad | Falsos positivos |
| Quirúrgico -Artroscopia | La mejor visualización de CA | Invasivo |

5.5.1.- Diagnóstico Clínico

El diagnóstico puede ser hecho mediante técnicas inespecíficas como lo son los signos clínicos, las pruebas físicas (flexión, extensión y rotación), bloqueos anestésicos perineurales, intraarticulares y análisis del líquido sinovial, no obstante ninguna de estas es útil por si sola (Mc Donald 2010). Los signos clínicos de OA inician con leve claudicación o rigidez de la articulación, al igual que calor, efusión sinovial y dolor a la flexión (Mora 2011). La flexión o extensión puede producir gran incomodidad al animal, el cual a la marcha puede presentar uno o más de sus miembros rígidos y a menudo arrastrar la pinza del casco o se observa la abducción de la extremidad (Jackman 2006, Mc Donald 2010), pero el dolor a la flexión y la disminución de movilidad son hallazgos que se consideran de carácter subjetivo y son bastante controversiales (McIlwraith 2005^a). En las fases iniciales esto solo se demuestra en frío y con el calentamiento van desapareciendo. Al principio puede no presentarse efusión articular, pero con el progreso de la enfermedad se observa un paulatino aumento de volumen de la articulación. Este inicialmente presenta consistencia blanda y con la evolución de la enfermedad se torna más turgente, por la fibrosis de la capsula articular. Por último la osteoartritis resulta en una anquilosis de la articulación (Mc Donald 2010). Cabe mencionar que esta afección se puede presentar sin otra signología clínica más que una pérdida del nivel competitivo (Jackman 2006, Mc Donald 2010).

En el examen clínico se encuentra la claudicación y efusión sinovial como posibles signos clínicos de OA, aunque la inflamación con fibrosis, que es más específica, ocurre en casos de

mayor cronicidad, provocan dolor a la flexión y un movimiento limitado (McIlwraith 2009^a). Si bien actualmente se evalúan la efusión articular, la amplitud del movimiento, engrosamiento de la capsula articular y dolor a la flexión, estos son evaluados subjetivamente en los exámenes de claudicación, a pesar de que a menudo son utilizadas las pautas estandarizadas por la AAEP (American Association of Equine Practitioners) (Anexo 1) (McIlwraith 2005^a). Los bloqueos peri neurales y intraarticulares son fundamentales en el examen de claudicación (Bassage y Ross 2011) y pueden ayudar a detectar de donde proviene el dolor, mas no especificar porque está presente, lo que sigue dejando la incógnita de la afección presente y su grado de evolución (McDonald 2010)(Cuadro 2). Para este fin, es imprescindible la realización de exámenes imagenológicos (Bassage y Ross 2011)

5.5.2.- Diagnóstico Imagenológico

Entre las técnicas imagenológicas más utilizadas en el diagnóstico de claudicaciones y OA está la radiografía (Fig. 2 A). Esta técnica diagnóstica es limitada en la identificación de cambios de la cápsula articular, ligamentos, meniscos, hueso subcondral, CA y del tejido peri articular asociado. El cartílago articular solamente puede ser medido de manera indirecta, por el espacio articular lo que lleva a posibles errores (Rasera y col 2007, McIlwraith 2009^a). En algunos procesos de OA iniciales no se observan daños concretos o significativos mediante la utilización de radiografías (no son visibles anomalías óseas), no obstante, los cambios típicos de la OA avanzada si, como la proliferación de osteofitos marginales, neoformación ósea en zonas de la cápsula articular y entesofitos, como también el estrechamiento del espacio articular, la esclerosis del hueso subcondral e incluso lisis ósea (Farrow 2006). A pesar de la utilidad que brinda la radiografía, también tiene limitaciones como son los errores en la medición del espacio articular e identificación de osteofitos que no guardan relación con los daños articulares (Cuadro 2) (McIlwraith 2009^a). Por otro lado, la utilización de la ultrasonografía (Fig. 2 B y C) ha demostrado mayor precocidad en la identificación de lesiones asociadas a esta enfermedad. En un estudio en que se produjo OA experimentalmente por medio del corte de los ligamentos colaterales de la articulación metacarpo falángica y se realizaron estudios radiográficos y ultrasonograficos a los días 25, 40 y 70, se concluyó que a través de la radiografía se pueden observar daños como la disminución del espacio articular y daños del hueso subcondral con un mínimo de 40 días posterior al corte de ligamentos, mientras que a través de la ultrasonografía, el espesamiento de la capsula articular e irregularidad de la superficie articular son más precozmente identificados al día 25. Por medio de la ultrasonografía se puede medir el espesor del cartílago articular y controlar la progresión de la enfermedad, aunque su visualización no es sencilla de lograr (Rasera y col 2007), por lo que se requiere de un acabado aprendizaje de la técnica (Cuadro 2) (McIlwraith 2009^a).

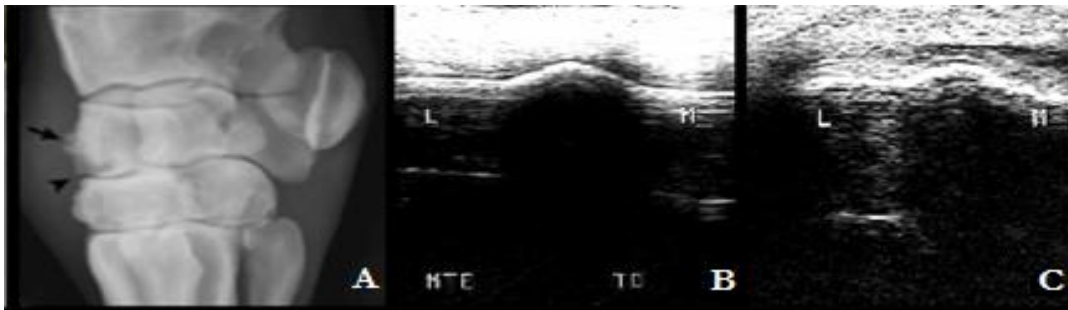


Figura 2. A) Radiografía laterolateral de carpo, donde se observa proliferación ósea (flechas) (Kawkak y col 2008); B) US transversal dorsal de articulación MCF antes de desmotomía de colaterales; C) US de 70 días posterior a desmotomía, donde se aprecia espesamiento de la capsula articular y disminución del CA (Rasera y col 2007).

La tomografía computarizada ha tenido un gran uso en la medicina equina, tanto como una herramienta de investigación, como para el ejercicio de la clínica. Los beneficios de esta técnica son la visualización del área de interés en 3 dimensiones, lo que elimina los problemas de superposición observado en las técnicas anteriormente mencionadas y la capacidad de determinar los patrones de densidad cuantitativamente con osteoabsorciometría 3D (Fig. 3A) (McIlwraith 2009^a). Con esta tecnología es posible diagnosticar específicamente el lugar de la superficie articular donde la densidad del hueso subcondral es menor (Cuadro 2), incluso se puede medir la densidad del hueso subcondral de una manera cuantitativa con el uso del gradiente de densidad y color (McIlwraith 2005^a).

La resonancia magnética es una herramienta de imagenología sensible y específica para el examen de los tejidos duros y blandos en las articulaciones. Es tan efectiva, si no mejor, que la artroscopia para la detección de lesiones del hueso subcondral. No obstante, existen limitaciones con la visualización del CA (Fig. 3 B) (McIlwraith 2009^a), pero se pueden detectar sin problemas desde fibrosis de la capsula articular y ligamentos contiguos hasta osteofitos y esclerosis del hueso subcondral (Cuadro 2) (McIlwraith 2005^a).

La gammagrafía o cintigrafía resulta especialmente útil en el caso de fases iniciales de la enfermedad, cuando otros métodos no permiten detectar cambios en el hueso o tejidos blandos (McDonald 2010). Es una técnica que es muy sensible pero no específica (Fig. 3 C). Sin embargo, la localización específica de algunas lesiones osteocondrales pueden ser observadas (McIlwraith 2009^a) (Cuadro 2). Los fragmentos osteocondrales aparecen como áreas focales discretas de mayor captación de radioisótopos, pero cualquier cambio de remodelación ósea a causa del estrés también muestra una mayor captación de radioisótopos. En algunos casos es más sensible que la artroscopia y MRI para daños iniciales del hueso subcondral (McIlwraith 2005^a).

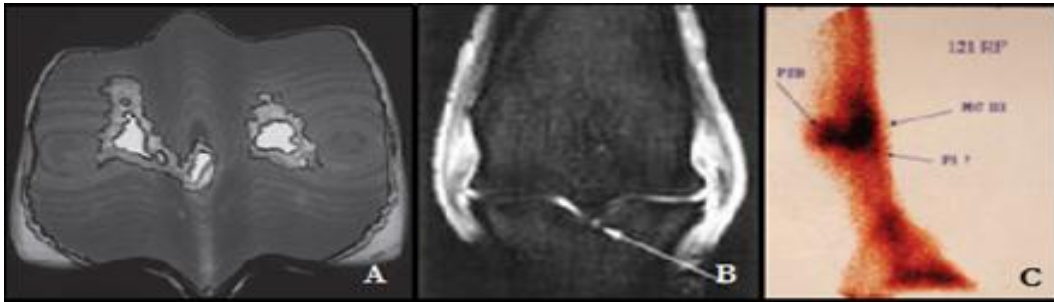


Figura 3. Articulación MCF con daños articulares visualizados por distintas técnicas: A) Tomografía Computarizada; B) Resonancia Magnética; C) Cintigrafía (McIlwraith 2005^a)

5.5.3.- Diagnóstico por Patología Clínica

En el análisis convencional del LS, solamente cambios mínimos e inespecíficos pueden ser detectados. Aunque la citología no permite determinar el grado de destrucción del CA, a menudo sirve para diferenciar entre OA y otras causas de inflamación sinovial (artritis séptica) (McDonald 2010), como igualmente medir la severidad de la sinovitis (Goodrich y Nixon 2006). El test de Mucina es otra alternativa para medir de manera semi cuantitativa la cantidad y calidad del AH del LS, pero esta prueba no es muy sensible cuando ya se encuentra un 50 % menos de cantidad y calidad del AH (Mc Donald 2010). También existe la posibilidad de cuantificar diferentes biomarcadores del líquido sinovial. Estos biomarcadores, se han utilizado para describir tanto los indicadores directos o indirectos de la renovación anormal del CA, siendo ellos subproductos de los procesos metabólicos que ocurren en una articulación dañada. Donde se produce alteraciones en el balance de los procesos anabólicos y catabólicos, llevando a que las concentraciones de biomarcadores sean aumentadas o disminuidas (McIlwraith 2005^b). Por ejemplo uno de los biomarcadores del líquido sinovial son las formas activas de las metaloproteinasas 2 y 9, aunque estas pueden arrojar falsos positivos (11,76% para MMP 2 y 17,65% para MMP 9), no obstante, su identificación es de mayor precocidad que la radiografía (Zrimsek y col 2007). También son utilizados como referencia, los productos del rompimiento de proteoglicanos y del colágeno tipo II (McIlwraith 2009^a), además algunos biomarcadores pueden ser medidos en suero u orina proporcionando una herramienta diagnóstica menos invasiva para la articulación (McIlwraith 2005^b) (Cuadro 2).

5.5.4.- Diagnóstico Quirúrgico

La utilidad de la artroscopia diagnóstica es permitir hacer un diagnóstico cuando no hay otra técnica que pueda hacerlo. Estas condiciones incluyen fragmentación osteocondral radiográficamente "silenciosa", daño del hueso subcondral y varias lesiones del cartílago articular. Estas últimas van de líneas con algunas erosiones a fragmentos osteocondrales, presentado el método más eficiente para el examen macroscópico del CA. Así como también para observar si hay presencia de debris celular en el LS y cambios en la membrana sinovial que van de hiperemia hasta la atrofia de las vellosidades y el total aplanamiento de estas con zonas de deposición de bandas de fibrina, para finalmente formar adherencias (McIlwraith y col 2005). Esta técnica al mismo tiempo de ser diagnóstica, es terapéutica ya que permite desde lavar la articulación a reparaciones del CA (McIlwraith 2005^a) (Cuadro 2).

A pesar de que las técnicas de imagenología han avanzado, se ha hecho difícil distinguir cambios en los tejidos articulares por la adaptación al ejercicio y cambios patológicos. La esclerosis ósea en equinos atletas, como caballos de carrera, también pueden ser apreciadas sin caracterizar un cuadro patológico como por ejemplo en la extremidad dorso-proximal de la primera falange en caballos de carrera (Kawcak y col 2008).

5.6.- TRATAMIENTO

No se han descubierto métodos terapéuticos que proporcionen la cura definitiva para la OA, por lo cual el objetivo del tratamiento debe ir dirigido a eliminar cualquier causa primaria, reducir la inflamación articular activa e interrumpir la pérdida o degeneración del cartílago articular, además de controlar los signos clínicos como lo son disminuir el dolor, mejorar la movilidad e idealmente frenar la progresión de la enfermedad (Oke y Weekes 2006).

5.6.1.- AINEs

Dentro de los tratamientos, el más simple es el reposo y el ejercicio controlado, con todo, son infrecuentemente aplicables en caballos de intensa actividad deportiva. Es importante saber que los caballos que padezcan de OA no deben ser confinados sin movimiento por tiempos prolongados (McDonald 2010). El ejercicio se recomienda que sea acompañado de una terapia con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) sistémicos (Fortier 2005) y tópicos. Como ejemplo de tipos de ejercicio que se recomiendan, la natación y caminatas en cintas sin fin bajo agua disminuyen la carga de peso, con lo que el ejercicio ayuda a evitar la fibrosis de la capsula articular, y realiza un efecto de masaje en las extremidades (McIlwraith 2005^a). Dentro de los AINE se recomienda la utilización de fármacos selectivos COX-2 (ej.: carprofeno, ketoprofeno, meloxicam) comparados con los no selectivos (fenilbutazona), ya que los selectivos disminuyen los efectos secundarios nocivos de los AINE, como son los problemas gástricos y renales (McIlwraith 2008).

Como estrategias terapéuticas se ha evaluado la utilización de AINEs tópicos, en donde se ha registrado en una publicación la comparación entre la crema tópica liposomal de diclofenaco 1% (7,2 g cada 12 horas), comprimidos orales de fenilbutazona (2 grs cada 24 horas) y un grupo con placebos (Frisbie y col 2009). Se registró un cambio significativo en la graduación de claudicación con el uso de AINE tópico comparado con fenilbutazona. Además se observó un mejor resultado en el conteo de GAG y disminución del daño histológico (Cuadro 3), comparado con el placebo (Frisbie y col 2009). Sin embargo, últimamente se ha sugerido que la inhibición de las PGE podría tener a largo plazo efectos desfavorables en el metabolismo del CA. Recientemente, en un trabajo *in vitro*, se constató que la administración de fenilbutazona en dosis de 4,4 mg/kg cada 12 horas por un total de 14 días, produjo disminución de la síntesis de proteoglicanos. Pese a esto, hasta que *in vivo* no se demuestre un deterioro del cartílago, la administración de AINE sigue siendo recomendada (McIlwraith 2008).

5.6.2.- Ondas de Choque Extra Corpóreas

Se ha reportado que las ondas de choque extra corpóreas disminuyen las claudicaciones por OA en un 80 % de los animales tratados en las articulaciones tarsometatarsal e intertarsal distal. Pero se ha comprobado que estas no frenan la progresión de la enfermedad y solo producen una disminución del dolor por reducción de la sinovitis y bloquean la conducción nerviosa sensitiva del dolor. Produciendo un alivio de los signos clínicos mas no una recuperación de la enfermedad (Cuadro 3) (Beale 2006).

5.6.3.- Corticoides

En el pasado se creía que los corticoides proporcionaban incremento del daño articular y sólo producían analgesia, no obstante, se ha demostrado que utilizado en dosis adecuadas producen efectos benéficos (Fortier 2005). Recientemente se ha detectado que la respuesta al tratamiento con estos fármacos también depende del tipo de corticoide considerado, es así que se han detectado efectos nocivos con el acetato de metilprednisolona (Depo-medrol), pero marcados efectos benéficos con acetato de triamcinolona (Vetalog) y esteroides de betametazona (Celestone) (McIlwraith 2009^b). Uno de los efectos benéficos de los corticoides es que pueden inhibir una proteína llamada NF- κ B, mediante el aumento de otra proteína específica que bloquea a NF- κ B. Esta proteína es integral para potenciar la producción de citoquinas inflamatorias, por lo que la inhibición de la misma disminuye drásticamente la inflamación. Además, la inhibición de la producción de prostaglandinas podría ser la mayor influencia de los corticoides en la inflamación. Esto ocurre en el comienzo de la cascada inflamatoria inhibiendo la fosfolipasa A2, la que es precursora del ácido araquidónico del cual se producen ciclooxigenasas y lipooxigenasas. Las ciclooxigenasas son inhibidas por los AINEs, pero las lipooxigenasas no, dándole a los corticoides una acción más completa (Goodrich y Nixon 2006). Los corticoides siguen siendo los fármacos antiinflamatorios más potentes (McIlwraith 2009^b). El mecanismo de acción de los corticoides es amplio y aun es poco entendido. En algunos estudios se han indicado sus efectos estimulantes sobre los GAG y la síntesis de ADN en cultivos celulares de condrocitos equinos, al utilizar dosis fisiológicas de corticoides. Mientras que el uso de pequeñas dosis de hidrocortisona en condrocitos humanos osteoarthríticos, ha demostrado la inhibición de MMPs y del catabolismo de proteoglicanos (Goodrich y Nixon 2006). En sí, los corticoides inhiben los compuestos que promueven la expresión de IL-1, FNT, COX y MMPs, también promueven la expresión de inhibidores de la respuesta inflamatoria como IL-4, IL-10 y de la degradación de la MEC como FGT-beta (Cuadro 3). Los corticoides pueden ser acompañados de hialuronato de sodio (HO), un glicosaminoglicano no sulfatado, análogo al AH producido por los sinoviocitos (Carmona 2007).

5.6.4.- Hialuronato de Sodio

El hialuronato también puede ser aplicado solo en el tratamiento de OA obteniéndose resultados satisfactorios en cuadros donde se observan daños leves del CA (Fortier 2005). Estos resultados son más bien observados a largo plazo y no en las fases agudas de la sinovitis (Mcilwraith 2009^b). La teoría del uso de AH exógeno se basa en retornar la visco-elasticidad del LS y mantener adecuada la lubricación de los tejidos blandos, además, estudios *in vitro* han revelado la inhibición de la quimiotaxis de macrófagos y reducción en la habilidad de proliferar y

migrar de los linfocitos. El AH reduce la formación y liberación de prostaglandinas durante la fagocitosis de los macrófagos (Goodrich y Nixon 2006), secuestra radicales libres en el LS y posee acciones condroprotectoras al promover la síntesis de proteoglicanos (Carmona 2007). Se ha descrito también que el aumento de AH produce un bloqueo de la degradación del CA por agreganasa y bloquea el efecto catabólico, disminuyendo la expresión o actividad de MMPs (Oke y Weekes 2006) (Cuadro 3). Aunque se desconozca su mecanismo exacto de acción a nivel celular (Goodrich y Nixon 2006), el HO es normalmente utilizado por vía intraarticular, también pudiendo ser administrado por vía endovenosa, siendo un modelo no invasivo de administración y una ruta para tratar múltiples articulaciones a la vez. Se describe que los efectos benéficos son probablemente debido a su localización en la membrana sinovial, ya que la vida media en plasma no es más de 5 minutos. La membrana sinovial es muy vascularizada y la administración endovenosa puede permitir una mayor exposición a los sinoviocitos que HO administrado intraarticular. Se describe que HO vía endovenosa reduce la claudicación, mejora el estado de la membrana sinovial, disminuye la concentración de proteínas y reduce las prostaglandinas, comparadas con las articulaciones tratadas con solución salina. Después de 72 días de la inyección se ha determinado que el HO no tiene ningún efecto en la cantidad de GAG, lo que le da valor a la teoría que indica sus efectos como antiinflamatorios (Goodrich y Nixon 2006). Además, se ha observado que promueve el metabolismo del CA y reduce la efusión sinovial, por medio de mecanismo aun no conocidos (Prades 2007).

5.6.5.- Glicosaminoglicanos polisulfatados

También se han utilizado los GAGs polisulfatados, tanto intraarticular como en tratamientos orales (Fortier 2005) e intramusculares. Se han demostrado grandes diferencias en la aplicación intraarticular e intramuscular, mientras que los orales serán mencionados junto a los nutraceuticos. Recientemente los GAGs polisulfatados IA (Adequan®¹) han demostrado su alto beneficio para inhibir la inflamación aguda de la membrana sinovial y la fibrosis de la cápsula articular en un modelo de OA equina, esto viene a confirmar la interpretación clínica (Cuadro 3) (McIlwraith 2009^b). Adicionalmente, se ha observado que promueve el metabolismo del CA y reduce la efusión sinovial, por medio de mecanismo aun no conocidos (Prades 2007). Controversialmente, la administración de Adequan® por vía intramuscular ha sido probada experimentalmente y se demostraron efectos mínimos, aunque su uso profiláctico no es dañino. En cuanto a las terapias intramusculares también se encuentra disponible el pentosano polisulfatado (Pentosan Equino®²), el cual ha demostrado ser benéfico en modelos de OA, indicando una superioridad al Adequan IM (McIlwraith 2009^b).

5.6.6.- Nutraceuticos

Los nutraceuticos han ganado popularidad como tratamiento de OA en humanos y animales. Pero también han sido cuestionados, por lo que se ha realizado una gran cantidad de investigaciones para comprobar su verdadera efectividad (Neil y col 2006, Oke y Weekes 2006, Kawcak y col 2007, Coelho y col 2009). Como ejemplo, se administró de forma oral Condroitin sulfato (CS) (2,8 g), AH (1 g) y glucosamina (3,1 g) una vez al día por 25 días. De este tratamiento

¹ Adequan®: Laboratorio Pfizer Animal Health.

² Pentosan Equino®: Laboratorio Ceva Animal Health.

se evaluaron las concentraciones de CS y AH en el líquido sinovial donde no se observaron cambios en el AH, pero si hubo un aumento de CS por el periodo en que se mantuvo la suplementación para luego caer bruscamente (Coelho y col 2009). Otro estudio *in vitro* considerando suplementos orales en base a glucosamina (22 mg/kg) y CS (8,8 mg/kg) determinó la expresión génica IL1- β recombinante equina, MMPs, agreganasas y síntesis de NO y COX2. Este obtuvo como resultado que el CS no produjo efecto en la expresión génica de los mediadores mencionados pero la glucosamina redujo significativamente la IL-1 β recombinante que induce la expresión de MMP 13 y agreganasa 1. Además, se observó reducción de la expresión de inductores de citoquinas y en la síntesis de NO y COX2 (Cuadro 3). En este estudio se recomendó administrar la glucosamina combinada con CS ya que se obtienen mejores resultados (Neil y col 2006). Oke y Weeks (2006) enfatizan que la dosis recomendada de glucosamina es de 20 mg/kg oral al día y que si dosis inferiores son administradas no se producirá el efecto deseado y sería una pérdida de recursos. Además, se describe que la glucosamina desactiva moléculas de señalización como el NO y radicales libres, además de ejercer propiedades antiinflamatorias al disminuir las concentraciones de PGE2 a través de la supresión del gen transcriptor de COX2 y producir un aumento en la producción de HA (Cuadro 3). En un tratamiento se probó la administración oral de aceite insaponificable de palta y soja (ASU). Esto consistió en inducir OA por artroscopia a 16 caballos y tratar a la mitad con ASU y al resto con placebo. Resultando que todos los caballos terminaron el estudio de 6 semanas de ejercicio, observándose una mejora significativa en el examen macroscópico (cartílago articular y hemorragia en la membrana sinovial) de los caballos tratados con ASU, comparados con el grupo control. A pesar de esto, en los parámetros de cojera no se observaron cambios significativos (Kawcak y col 2007).

5.6.7.- Antibióticos

Los antibióticos también han sido estudiados como una opción de tratamiento para la OA equina, como las tetraciclinas, ya que se ha probado que disminuyen el dolor articular y suprimen la progresión de la erosión del cartílago articular. Las tetraciclinas específicamente la doxicilina y la minociclina orales son usadas por la habilidad de reducir la actividad de metaloproteinasas de matriz en las articulaciones, lo cual es producido por la disminución de mediadores catabólicos de IL-1 y MMP-13 (Cuadro 3). Algunas compañías están desarrollando tetraciclinas químicamente modificadas en las cuales no se disminuye la inhibición de las MMPs pero si sus propiedades antimicrobiales. Las ventajas potenciales de las tetraciclinas químicamente modificadas sobre las tetraciclinas normales incluirían la especificidad de acción (selectivas a MMPs), sin peligro a resistencia antimicrobiana, mayor vida media en suero y menos efectos adversos (Fortier 2009).

5.6.8.- Tiludronato

Un tratamiento reciente es la administración de Tiludronato, fármaco de la clase de los bifosfonatos, los cuales inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos. Los bifosfonatos inhiben la osteolisis del hueso subcondral, la cual produce dolor, por lo que pueden ayudar a disminuir la claudicación (Cuadro 3). Se ha demostrado que el tiludronato tiene un efecto positivo a largo plazo en caballos con OA de tarso (Carmona y Giraldo-Murillo 2007, Kamm y col 2008). Su aplicación es endovenosa en dosis de 0,1 mg/kg de tiludronato cada 24 horas por 10

días o una aplicación de 1 mg/kg diluido en 1 L de suero fisiológico o glucosado al 5%. Sus efectos se observan de 1-2 meses después de la aplicación y permanecen de 4-6 meses. Se debe tener en cuenta que los animales pueden aparecer positivos a doping dentro de los 21 días post inyección (Carmona y Giraldo-Murillo 2007).

5.6.9.- Terapias regenerativas

Las terapias regenerativas se basan en tratamientos biológicos, que capturan la capacidad natural del cuerpo para recuperarse. Existen varios tipos de terapias regenerativas como plasma rico en plaquetas (PRP), células madre de diferentes variedades, y suero autólogo condicionado (SAC)/proteína antagonista al receptor de IL-1 (IRAP^{®3}). Estas terapias son relativamente nuevas por lo que su información clínica es limitada hasta la fecha (Fortier 2010).

El antagonista del receptor a IL-1 (IL-1ra) es un tipo de terapia que se basa en bloquear la IL-1, la que es la mayor mediadora de la inflamación en la enfermedad articular degenerativa y uno de los tratamientos basados en este principio es el Suero Autologo Condicionado (SAC), que es usado en OA humana, por su alto nivel de proteínas antiinflamatorias (IL-1ra, entre otras). Utilizando al caballo como modelo animal, se administró SAC en los días 14, 21, 28, 35, posteriores a la realización de OA experimental, por medio de artroscopia. Obteniéndose como resultado una notable mejoría clínica, además de una menor hiperplasia sinovial y grado de lesión histológica (Frisbie y col 2008^a) (Cuadro 3). Además de esto se está realizando una terapia génica con el antagonista del receptor a IL-1. Utilizando un vector adeno-virus que contiene el gen IL-1ra equino, esto podría tratar la OA experimental en el caballo. Sin embargo, al repetir las inyecciones del vector se causa una respuesta inmune por lo que se ha continuado trabajando para obtener un mejor vector (Frisbie y col 2007). Se ha estado trabajando en un vector adeno-virus asociado (aaV), que está demostrando ser prometedor y se espera que la terapia génica se convierta en una realidad clínica (McIlwraith 2009^b).

Estudios recientes sugieren tratamientos en base a inyecciones intraarticulares de PRP y células madre (Frisbie y Smith 2010). El PRP se define como plasma, con un aumento del doble o más en los valores normales de plaquetas. El cual funciona a través de la modulación de la respuesta inflamatoria, promoción local de angiogénesis, atracción de fibroblastos y células madres al lugar de la lesión, y la inducción de crecimiento autocrino de las células sanas (Cuadro 3). El PRP coagula en la lesión articular y actúa como una matriz de fibrina que sirve como base para la reparación de los tejidos y un depósito para la retención y lenta liberación de factores de crecimiento (Fortier 2010), tales como TGF Beta, IGF (Prades 2007)(Cuadro 3). Los condrocitos y MEC expuesta a PRP tiene un significativo incremento de la proliferación celular y síntesis de matriz extra celular por proteoglicanos y colágeno tipo II. Los sinoviocitos de pacientes con OA tratados con PRP muestran un aumento en la producción y liberación de HA (Cuadro 3) (Fortier 2010).

Las células madres se caracterizan por poseer la capacidad de autorenovarse mediante divisiones mitóticas o bien de continuar la vía de diferenciación para la que está programada, y por

³ IRAP[®]: Laboratorio Arthrex VetSystems.

lo tanto, producir células de uno o más tejidos maduros, funcionales y plenamente diferenciados. Por esto tienen el potencial para regenerar los tejidos sin la producción de tejido cicatricial, que generalmente se asocia con los procesos de curación. Las células madres ya no sólo son extraídas de médula ósea, sino que pueden ser obtenidas de músculo, cartílago y adipocitos (Frisbie y col 2008^b, Frisbie y Smith 2010). En un modelo equino el concentrado de medula ósea (CMO) probó una considerable mejoría de la reparación del CA en comparación con la micro fractura artroscópica. Los resultados de estos dos tratamientos fueron comparados a corto y largo plazo a través de hallazgos macroscópicos, histológicos y análisis cuantitativo de imágenes de MRI. Las diferencias entre CMO y micro fracturas artroscópicas se observaron a las 12 semanas y persistió a los 8 meses. Produciendo el CMO una reparación mejor integrada al entorno de cartílago normal, con un tejido más grueso y superficie más lisa, además del aumento de factores de crecimiento como FGT Beta (Cuadro 3) (Fortier 2010).

5.6.10.- Artroscopia

La artroscopia entrega la mejor información macroscópica del CA y es un tratamiento muy efectivo. Mediante el cual se puede lavar la articulación, remover osteofitos, reparar fracturas articulares e inserción de cartílago. La inserción de cartílago consta de reemplazar las zonas dañadas del CA, mediante un tejido de reparación con las características estructurales del cartílago articular típico para una adecuada integración del tejido de reparación con los tejidos adyacentes e incluso puede ser utilizada como una vía de aplicación de terapias regenerativas (Cuadro 3) (McIlwraith 2005^a, McIlwraith y col 2005).

Cuadro 3. Tipos de tratamientos y su efecto sobre la fisiopatología de la articulación.

| Tipo de tratamiento | Efecto en la fisiopatogenia |
|--|--|
| AINEs sistémicos y tópicos | ↓PGE ↑GAG ↓daño Histológico |
| Ondas de Choque | ↓sinovitis ↓conducción nerviosa |
| Corticoides IA | ↓IL-1 ↓FNNT α ↓COX ↓IL-4 y 10 ↓TGF β |
| Ácido Hialuronico IA y EV | ↓agrecanasa ↓MMPs ↓migración de Células Blancas ↑Proteoglicanos ↓respuesta de células articulares y leucocitos |
| Glucosaaminoglicanos polisulfatados IA e IM* | ↓Sinovitis y capsulitis |
| Pentosan polisulfato | ↓Sinovitis y capsulitis |
| Glucosamina Oral | ↓IL-1 ↓citoquinas ↓ON ↓COX2 ↑AH |
| Tetraciclinas | ↓IL-1 ↓MMPs-13 |
| Tiludronato | ↓Osteolisis |
| PRP | ↑Condrocitos ↑MEC ↑angiogénesis ↑AH ↑TGF β ↑IGF-1 |
| Células madres | ↑Condrocitos ↑MEC ↑TGF β |
| SAC e IRAP | ↓IL-1 ↓ daño histológico |
| Artroscopia | ↓Daño histológico, remplazo de CA y LS |

*IM tiene menor efecto que intraarticular (↑=aumento, ↓=disminución).

En el presente cuadro se mencionan las principales terapias para combatir OA, aclarando su efecto sobre la articulación y la fisiopatogenia de la enfermedad.

Cuadro 4. . Frecuencia de tipos de tratamientos de OA reportados en las referencias encontradas y utilizadas.

| Tratamientos Encontrados | Nº de Referencias Encontradas |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| Terapias Regenerativas | 10 |
| Combinaciones | 8 |
| Nutraceuticos | 6 |
| AINEs | 2 |
| Ondas de Choque | 2 |
| Artroscopia | 2 |
| Tiludronato | 1 |
| Total | 31 |

En el presente cuadro se exponen las temáticas de las distintas publicaciones de tratamientos encontradas, en donde cabe mencionar que en el título combinaciones se incluyen los tratamientos con corticoides y hialuronato, además de algunos de los otros nombres expuestos en el cuadro. Se expresa una mayor cantidad de publicaciones con una temática basada en medicina regenerativa, dentro de las que se encuentran células madres y PRP, como también en nutraceuticos los que enmarcan una variada gama de productos, mayormente compuestos por glucosamina y/o condroitin sulfato, y dan a entender la importancia que tiene la prevención de esta enfermedad degenerativa. Es importante mencionar que esta información es del 2005 al presente representando la tendencia de investigación y publicaciones de este último tiempo.

5.7.- CONCLUSIONES

Según el material bibliográfico consultado y el enfoque establecido para esta revisión bibliográfica las conclusiones son las siguientes:

- El trauma repetitivo y la lenta reparación de los componentes del cartílago aún son considerados la mayor causa de OA en caballos atletas.
- A pesar de que la técnica diagnóstica más utilizada es la radiografía, la ultrasonografía proporciona un diagnóstico más precoz.
- Todavía es escaso el material bibliográfico referente a la diferenciación entre leves alteraciones patológicas y las resultantes de la adaptación al ejercicio.
- El uso de nutraceuticos ha sido el método de mayor aplicación en la profilaxis de la OA, sin embargo carecen de suficientes evidencias científicas como se han observado con los corticoides.
- La búsqueda por propuestas terapéuticas más eficientes es el foco de las investigaciones relacionadas, direccionadas mayormente a terapias regenerativas.

- Terapias regenerativas representan una alentadora alternativa, pero llevan poco tiempo aplicándose para llegar a conclusiones firmes con respecto a indicaciones específicas, contraindicaciones, o el pronóstico asociado.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Bassage L, M Ross. 2011. Diagnostic analgesia. In: Ross M, S Dyson (eds). *Diagnostic and Management of Lameness in the Horse*. 2nd ed. Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, Pp 100-134.
- Beale B. 2006. Shock wave therapy - more shock than wave? *13th ESVOT Congress*, Munich, Germany, 19-20.
- Bertone A. 2007. Fisiología articular: respuestas al ejercicio y el entrenamiento. En: Hinchcliff K, A Kaneps, R Geor (eds). *Medicina y Cirugía en los Equinos de Deporte*. Intermédica, Buenos Aires, Argentina. Pp 173-183.
- Cruz A, M Hurtig. 2008. Multiple Pathways to Osteoarthritis and Articular Fractures: Is Subchondral Bone the Culprit? *Vet Clin Equine* 24, 101-116.
- Carmona J, C Giraldo-Murillo. 2007. Fisiopatología y tratamiento convencional de la osteoartritis en el caballo. *Vet Zootec* 1, 60-73.
- Chávez H. 2006. Concentración de epítotope CS-846 y actividad de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina en suero y líquido sinovial de caballos portadores de fragmento osteocondral en la articulación carpal. *Memoria de grado*. Escuela de Graduados Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.
- Coelho J, L López, A Morales, Y Michelacci, R Baccaria. 2009. Effects of oral administration of chondroitin sulfate, hyaluronic acid and glucosamine upon synovial fluid of osteoarthritic horses. *Proceedings of the 11th International Congress of World Equine Veterinary Association*, Guarujá, SP, Brazil.
- Farrow C. 2006. The Fetlock Joint. In: Farrow C (ed). *Veterinary Diagnostic Imaging: The Horse*. Elsevier, St. Louis, Missouri, USA, Pp 96-129.
- Fortier L. 2005. Systemic therapies for joint disease in the horse. *Vet Clin Equine* 21, 527-557.
- Fortier L. 2009. Current Concepts in Joint Therapy. *Proceedings of the 11th International Congress of the World Equine Veterinary Association*, Guarujá, Brazil.
- Fortier L. 2010. Regenerative therapy for equine joint disease - where are we at? *Proceedings of the 49th British Equine Veterinary Association Congress* Birmingham, United Kingdom, 117-118.
- Frisbie D, C Kawcak, N Werpy, R Park, CW McIlwraith. 2007. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 68, 290-296.

- Frisbie D, C Kawcak, CW McIlwraith. 2008^a. Evaluation of Autologous Conditioned Serum Using an Experimental Model of Equine Osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 16, 222-223.
- Frisbie D, C Kawcak, N Werpy, CW McIlwraith. 2008^b. Evaluation of Bone Marrow Derived Stem Cells and Adipose Derived Stromal Vascular Fraction for Treatment of Osteoarthritis Using an Equine Experimental Model. *Osteoarthr Cartilage* 16, 221- 222.
- Frisbie D, CW McIlwraith, C Kawcak, N Werpy, G Pearce. 2009. Evaluation of topically administered diclofenac liposomal cream for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 70, 210-215.
- Frisbie D, R Smith. 2010. Clinical update on the use of mesenchymal stem cells in equine orthopedics. *Equine Vet J* 42, 86-89.
- Goodrich L, A Nixon. 2006. Medical treatment of osteoarthritis in the horse – A review. *Vet J* 171, 51–69.
- Jackman B. 2006. Review of Equine Distal Hock Inflammation and Arthritis. *Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners*, San Antonio, TX, USA, 52, 5-12.
- Kamm L, W McIlwraith, C Kawcak. 2008. A Review of the Efficacy of Tiludronate in the Horse. *J Equine Vet Sci* 28, 209-214.
- Kawcak E, D Frisbie, CW McIlwraith, N Werpy, R Park. 2007. Evaluation of avocado and soybean unsaponifiable extracts for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. *Am J Vet Res* 68, 598-604.
- Kawcak C, D Frisbie, N Werpy, R Park, CW McIlwraith. 2008. Effects of exercise vs experimental osteoarthritis on imagin outcomes. *Osteoarthr Cartilage* 16, 1519-1525.
- Ley C, S Ekman, B Ronéus, M Eloranta. 2009. Interleukin-6 and high mobility group box protein-1 in synovial membranes and osteochondral fragments in equine osteoarthritis. *Res Vet Sci* 86, 490–497.
- Mc Donald L. 2010. Osteoartrosis. En: Smith B (ed). *Medicina Interna de Grandes Animales*. 4^a ed. Elsevier, Madrid, España. Pp 1207-1210.
- McIlwraith C, A Nixon, I Wright, J Boening. 2005. Chapter Three - General technique and diagnostic arthroscopy. In: McIlwraith C, A Nixon, I Wright, J Boening (eds). *Diagnostic and Surgical Arthroscopy in the Horse*. 3th ed. Elsevier, Philadelphia, USA. Pp 31-46.
- McIlwraith C. 2005^a. From Arthroscopy to Gene Therapy - 30 Years of Looking in Joints. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, Seattle, Washington, USA, 65-113.

- McIlwraith C. 2005^b. Use of synovial fluid and serum biomarkers in equine bone and joint disease: a review. *Equine Vet J* 37, 473-482.
- McIlwraith C. 2008. What the equine practitioner needs to know about the biochemical manipulation of equine joint disease. *Proceedings of the 10th International Congress of World Equine Veterinary Association*, Moscow, Russia, 188-196.
- McIlwraith C. 2009^a. Advances in the Diagnosis of Joint Disease. *Proceeding of the 11th International Congress World Equine Veterinary Association*, Guarujá, Brazil.
- McIlwraith C. 2009^b. Osteoarthritis – An Update. *Proceeding of the 11th International Congress World Equine Veterinary Association*, Guarujá, Brazil.
- Menarim B C, V M Vasconcelos, L E Cisneros, R Carneiro, L Busch, L C Vulcano. 2012. Radiographic Abnormalities in Barrel Racing Horses with Lameness Referable to the Metacarpophalangeal Joint. *J Equine Vet Sci* 32, 216-221.
- Mitchell R. 2009. Maintenance Care of The Elite Sport Horse. *Proceeding of the 11th International Congress World Equine Veterinary Association*, Guarujá, Brazil.
- Mora M. 2011. Determinación de las Principales Afecciones del Aparato Locomotor Causantes de Claudicación en Caballos Criollo Chileno de Rodeo. *Memoria de título*. Escuela de Medicina Veterinaria. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.
- Neil K, M Orth, P Coussens, J Caron. 2006. Effect of Glucosamine and Chondroitin Sulphate on Mediators of Osteoarthritis. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, San Antonio, TX, USA, 572-573.
- Oke S, J Weekes. 2006. Review of Glucosamine-Containing Oral Joint Supplements: Are They Effective in the Horse? *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, San Antonio, TX, USA.
- Oke S, C McIlwraith. 2010. Review of the Economic Impact of Osteoarthritis and Oral Joint Health Supplements in Horse. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, Baltimore, MD, USA, 12-18.
- Prades M. 2007. Current trends in OA Therapy in Horses. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference & Congreso Nacional AVEPA*. Barcelona, Spain.
- Rasera L, D Macoris, J Canola, A Aita, T Gomes. 2007. Alterações radiográficas e ultrassonográficas iniciais em osteoartrite experimental equina. *Arq Bras Med Vet Zootec* 59, 634-640.
- Riggs C. 2006. Osteochondral injury and joint disease in the athletic horse. *Equine Vet Educ* 18, 100-112.

Trumble T. 2005. The Use of Nutraceuticals for Osteoarthritis in Horse. *Vet Clin Equine* 21, 575-597.

Zrimsek P, V Kadunc, J Mrkun, M Kosec. 2007. Diagnostic Value of Matrix Metalloproteinase MMP-2 and MMP-9 in Synovial Fluid for Identifying Osteoarthritis in the Distal Interphalangeal Joint in Horses. *Acta Vet Brno* 76, 87–95.

7. ANEXOS

7.1.- ANEXO 1: Escala de puntuación de claudicación de la American Association of Equine Practitioners

AAEP LAMENESS SCALE

Because each horse has unique performance characteristics, evaluating lameness can be challenging. Experienced riders may detect minor alterations in gait before they are apparent to an observer. Lameness may appear as a subtle shortening of the stride, or the condition may be so severe that the horse will not bear weight on the affected limb.

With such extremes of lameness possible, a lameness grading system has been developed by the AAEP to aid both communication and record-keeping. The scale ranges from zero to five, with zero being no perceptible lameness, and five being most extreme. **The AAEP guidelines explain the grading system this way:**

- 0:** Lameness not perceptible under any circumstances.
- 1:** Lameness is difficult to observe and is not consistently apparent, regardless of circumstances (e.g. under saddle, circling, inclines, hard surface, etc.).
- 2:** Lameness is difficult to observe at a walk or when trotting in a straight line but consistently apparent under certain circumstances (e.g. weight-carrying, circling, inclines, hard surface, etc.).
- 3:** Lameness is consistently observable at a trot under all circumstances.
- 4:** Lameness is obvious at a walk.
- 5:** Lameness produces minimal weight bearing in motion and/or at rest or a complete inability to move.