



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

## ***ETIOPATOGENIA DE ARTRITIS EN EQUINOS***

### INTRODUCCION

#### ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA

En esta primera charla vamos a estudiar la etiopatogenia de la artritis en el equino, es decir las causas que provocan artritis y la respuesta articular. Para comprender en profundidad los cambios patológicos que se observan en una articulación sinovial es imprescindible conocer en detalle su estructura.

- Tomamos como ejemplo una articulación sinovial entre dos huesos largos, cuyas extremidades están formadas por un núcleo de hueso esponjoso tapizados por una delgada lámina de hueso compacto, que es continuación de la corteza ósea de la diáfisis. Esta lámina que forma la superficie articular del hueso se denomina placa de hueso subcondral. Ella está cubierta por un cartílago de tipo hialino, que es el cartílago articular. De forma tal que la superficie articular está formada por una capa de cartílago hialino, apoyada en una lámina de hueso compacto que descansa sobre un núcleo de hueso esponjoso. El medio de unión de una articulación sinovial es la cápsula articular, ésta tiene la forma de un tubo que rodea la articulación, la cápsula está formada una capa externa fibrosa que se inserta a una distancia variable de la superficie articular y por una capa interna que se denomina membrana sinovial, la cual es muy delgada y se inserta en todo el borde del cartílago articular. El espacio limitado por los cartílagos articulares y la membrana sinovial se denomina cavidad articular y está ocupado por un líquido viscoso denominado líquido sinovial. Los ligamentos y tendones relacionados son estructuras secundarias de sostén. La función de una articulación es amortiguar el peso y permitir la locomoción. Para eso el hueso esponjoso, la placa de hueso subcondral y el cartílago articular disipan la concusión; la cápsula fibrosa y los ligamentos son los medios de unión, mientras que la membrana sinovial produce el líquido sinovial el cual nutre al cartílago y lubrica la articulación.

Luego de éste breve repaso, y para comprender con profundidad la respuesta articular a la injuria, conviene detenernos en dos estructuras, la membrana sinovial y el cartílago articular.

- La membrana sinovial es macroscópicamente lisa en articulaciones con poca movilidad y posee vellosidades en la mayoría de las articulaciones muy móviles,
- La membrana sinovial está compuesta por un tejido mesenquimatoso modificado, muy vascularizado e innervado. Al microscopio óptico se



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

observa un delgado estrato incompleto de dos a cuatro capas de células, llamadas sinoviocitos, que están separados de la cápsula fibrosa por abundante tejido conjuntivo laxo rico en mucopolisacáridos y sin membrana basal. Al no haber membrana basal, los capilares se encuentran muy próximos a la cavidad articular de modo que se establece un equilibrio en la presión hidrostática y osmótica entre el subsinovia y el líquido sinovial. Esta particularidad histológica es relevante ya que determinará las características cuali y cuantitativas del líquido sinovial. Existen dos tipos bien diferenciados de sinoviocitos, los llamados A que son macrófagos con una función fagocítica y pinocítica y los sinoviocitos B que tienen función secretoria ya que producen el ácido hialurónico y Lubricina que son componentes importantes del líquido sinovial. Las células B además, como respuesta a mediadores químicos de la inflamación, pueden secretar enzimas con efecto catabólico sobre el cartílago articular.

- El ácido hialurónico que es sintetizado por los sinoviocitos se deposita entre ellos y luego se vuelca a la cavidad articular procurando equilibrar las concentraciones.
- El hialuronato es un hidrato de carbono de aspecto mucoso llamado por eso antiguamente mucopolisacárido aunque actualmente se prefiere denominarlo glucosaminoglicano. En el organismo el ácido hialurónico se encuentra como componente extracelular principal de la sustancia fundamental del tejido conectivo, además se encuentra muy concentrado en el humor vítreo del ojo, el líquido sinovial y la gelatina de Wharton del cordón umbilical y en las encías. Su función es consecuencia de sus propiedades físicas, como es sumamente viscoso y atrae agua, de él dependen los cambios en la viscosidad y la hidratación del tejido, por eso condiciona la permeabilidad de la sustancia fundamental del tejido conectivo, de esta manera tiene influencia importante en el intercambio de sustancias entre las células del tejido y el plasma sanguíneo. Es decir controla la hidratación y el tráfico de macromoléculas y eso es lo que hace en la membrana sinovial porque una vez sintetizado parte se vuelca al líquido sinovial y parte queda entre los sinoviocitos y entre el subsinovia equilibrándose según las concentraciones existentes. Además es importante en el proceso inflamatorio ya que condiciona la migración de fibroblastos y otras células.
- El líquido sinovial es un ultrafiltrado del plasma, la mayoría de sus componentes están presentes en el plasma, a excepción del ácido hialurónico, el cual está muy concentrado (0.5 a 1 mg/ml). Las proteínas de gran tamaño quedan excluidas y como regla general se puede decir que hay un 30% de la cantidad que hay en el plasma (hasta 20 mg/ml con más albúmina y menos alfa 2 globulina), las células residentes son los



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

leucocitos (500 cel/ml); la gran mayoría mononucleares (90 % entre linfocitos y monocitos) y menor cantidad de polimorfonucleares (10 % de neutrófilos, hasta 50 cel/ml). El líquido sinovial no solamente nutre al cartílago articular sino que también es el medio donde él vuelca sus desechos metabólicos, de modo que la composición química del líquido sinovial puede ser utilizada para evaluar la salud del cartílago articular.

- El cartílago articular debe su apariencia lisa y traslúcida y sus propiedades elásticas a su alto contenido en agua (70 a 80%). El cartílago articular es un tejido avascular, aneural y alinfático, en consecuencia se nutre del líquido sinovial y es allí donde vuelca sus desechos metabólicos.
- Su estructura microscópica varía mucho de acuerdo a la edad del animal y a la articulación que se estudie pero en general se trata de una única y escasa población celular que son los condrocitos que solo forman del 1 al 10 % del volumen del tejido, por lo tanto el tejido posee una abundante matriz extracelular. Si bien los condrocitos tienen poca capacidad para replicarse son metabólicamente muy activos ya que son los responsables de la síntesis de la abundante matriz.
- Al microscopio electrónico se observan ondulaciones en la superficie articular que atrapan Lubricina para lubricar y agua liberada desde el cartílago cuando éste es sometido a presiones elevadas
- En una representación esquemática del cartílago articular observamos la escasa población de condrocitos agrupados en cuatro estratos, la abundante matriz, todo esto apoyado sobre una placa de hueso compacto y por debajo el hueso esponjoso subcondral
- La composición química del cartílago articular es entonces básicamente agua, la materia seca está compuesta por un 50% de colágeno, 35% de glucosaminoglicanos asociados a proteínas formando proteoglicanos, glicoproteínas de adhesión, y en menor cantidad lípidos y minerales
- La disposición de los componentes de la matriz es muy particular, el componente más abundante es decir el colágeno tipo II forma una red que es el esqueleto primario del cartílago y su función es otorgar rigidez. El segundo componente más abundante de la matriz cartilaginosa es decir los glucosaminoglicanos sulfatados básicamente Condroitín Sulfato y Keratán Sulfato están asociados a proteínas formando complejos llamados proteoglicanos dispuestos en forma de cepillo limpiatubos, su función es atraer grandes volúmenes de agua para expandir la malla de colágeno. El resto de la matriz está formada por proteínas de unión, lípidos y minerales
- Un proteoglicano consiste en una o más cadenas de carbohidratos que son los glucosaminoglicanos unidos a un corazón proteico. Los glucosaminoglicanos más abundantes en el cartílago articular del equino son el Condroitín sulfato y el Keratán sulfato



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

- Al microscopio electrónico se observa la disposición perpendicular de los azúcares en relación al corazón proteico
- Esta es una representación esquemática de la estructura química del Condroitín Sulfato, son unidades repetidas de disacáridos, el ácido Glucurónico y la N-acetyl Galactosamina, que contiene el grupo Amino y el azufre, esto hace que las moléculas, cargadas negativamente se repelan entre si, además el azufre atrae agua y eso expande la maya de colágeno otorgándole al cartílago las propiedades físicas que le permiten soportar la concusión
- Por último, como dijimos cada molécula de Condroitín Sulfato se asocia a otras mediante una proteína formando un proteoglicano, éstos últimos se unen a una molécula de ácido hialurónico que es quien los reacciona con el colágeno
- Estos detalles estructurales entonces nos permiten comprender como cuando el cartílago es sometido a alta presión, se comprime y adelgaza, eliminando agua de su matriz la cual junto a las proteínas de superficie como Lubricina y al ácido hialurónico del líquido sinovial pueden evitar la fricción entre las superficies de contacto. No olvidemos que para disipar las fuerzas tanto la placa ósea subcondral como el hueso esponjoso cumplen un rol importante

### **ETIOLOGÍA DE LA ARTRITIS**

- La inflamación articular en el equino es muy frecuente. Ella puede originarse por una alteración en los mecanismos normales durante el desarrollo, por un trauma, o como consecuencia de una infección.
- Cualquiera sea el insulto primario, él produce una respuesta inflamatoria aguda de los tejidos articulares, especialmente de la membrana sinovial, manifestándose clínicamente por hinchazón, calor, rubor (poco visible por el manto piloso) y dolor o claudicación de diferentes grados. Si la causa desencadenante continúa o el tratamiento no es el adecuado se puede desarrollar una artritis crónica la que se denomina osteoartritis o enfermedad articular degenerativa (EAD), ambos términos son muy apropiados ya que ésta enfermedad involucra cambios en el cartílago articular (condición *sine quanon*) además de alteraciones, no siempre presentes, en la cápsula articular fibrosa, ligamentos, membrana sinovial y placa de hueso subcondral. En EAD el único signo clínico de los presentes en la fase aguda suele ser la claudicación (pérdida de la función). Hay que tener presente que en una articulación el daño primario puede haberse producido tiempo atrás, es decir ser crónico, sin embargo la aparición de síntomas clínicos es evidente solo cuando el animal es sometido a un esfuerzo máximo de forma tal que muchas veces no puede establecerse el comienzo de la enfermedad, además una lesión



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

puede repararse y reagudizarse más tarde coexistiendo entonces procesos agudos y crónicos.

#### **OSTEOCONDROSIS**

- Con el término enfermedades ortopédicas del desarrollo (EOD) se abarcan los trastornos del crecimiento que provocan lesiones en huesos o cartílagos desde el crecimiento fetal hasta culminado el proceso de osificación, es decir pasado el año de vida. Si la patología compromete a la epífisis puede provocar por ejemplo una epifisitis; si afecta a la placa de crecimiento puede provocar desviaciones angulares; pero en particular, cuando la estructura afectada por un trastorno en la osificación es la superficie articular se prefiere el término osteocondrosis (OCD).
- El término OCD entonces hace referencia a un trastorno del crecimiento óseo es decir un disturbio en la osificación endocondral que resulta en irregularidades en el espesor del cartílago epifisiario que es en definitiva el futuro cartílago articular.
- La OCD es una enfermedad de origen multifactorial. Entre las causas se incluyen principalmente factores nutricionales, traumáticos y genéticos, o más comúnmente una combinación de todos. Durante décadas se han estudiado los factores nutricionales como causales de OCD, principalmente el consumo de minerales (Ca, P, Cu y Zn) y energía en la dieta. Más recientemente el componente genético como causal de OCD ha sido reportado en la mayoría de las especies incluyendo equinos. Para entender la patogenia de la OCD repasemos el mecanismo normal de osificación del cartílago epifisiario
- La osificación endocondral es un proceso complejo pero resumiendo se puede decir que durante el desarrollo fetal en las epífisis existen dos tipos de condrocitos que están en un núcleo de cartílago, unos migran hacia la superficie articular y se transformarán en cartílago articular mientras que otros sufrirán el proceso de osificación endocondral, de forma centrífuga en la epífisis (núcleos de osificación) y en sentido longitudinal en la metáfisis (cartílago de crecimiento).
- Existen varias teorías para explicar la patogenia de la osteocondrosis, es decir la aparición de un engrosamiento del cartílago articular, pero la más aceptada en la comunidad científica es la teoría de la necrosis avascular o necrosis aséptica que postula que el cierre prematuro de los canales vasculares provocaría áreas de osteonecrosis con reemplazo entonces de lo que debería ser hueso por cartílago. El cierre prematuro de los canales vasculares podría deberse al trauma probablemente como consecuencia de la actividad física normal en los potrillos. Estudios recientes han demostrado que en animales de pocos meses de edad existen numerosas zonas de cartílago engrosado que podrían



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

transformarse en futuras OCD, las que desaparecen en esos animales cuando son adultos. Es decir que los animales genéticamente mejor dotados tendrían la capacidad para reparar esas lesiones, en definitiva lo que se hereda es la capacidad para reparar las lesiones

- Cualquiera sea el mecanismo, estas áreas de cartílago engrosado pueden permanecer sin modificarse durante los años que dure la actividad física con lo cual en un estudio radiológico se observa el aplanamiento óseo por el faltante de hueso que permaneció como cartílago
- Otra posibilidad es que esas áreas de cartílago se fisuren y permitan el ingreso de líquido sinovial para formar un quiste óseo que radiológicamente se observa como una zona radiolúcida circular u oval de contornos lisos a veces con esclerosis marginal
- Por último esas zonas de cartílago grueso pueden quebrarse junto a una porción adyacente de la placa de hueso subcondral incluso con hueso esponjoso y formar fragmentos intraarticulares libres, entidad patológica que conocemos como osteocondritis disecante.

Independientemente de la teoría existe una tendencia a pensar que el tipo de lesión (quiste o fragmentación) está condicionado por el grado de presión que recibe la zona ya que los quistes óseos se producen en zonas sometidas a alta presión mientras que los fragmentos osteocondrales se localizan en áreas de muy baja presión, en definitiva un factor traumático estaría involucrado en la etiopatogenia de la osteocondrosis.

- Las manifestaciones clínicas de OCD no son motivo de nuestra charla pero brevemente podemos decir que los equinos presentan efusión de potrillos o cuando son sometidos al training más intenso, el grado de claudicación es variable y la composición química del líquido sinovial suele ser normal

#### **ARTRITIS TRAUMÁTICA**

- La segunda causa de artritis que trataremos es quizás la más frecuente, el trauma a las articulaciones sinoviales puede ser de una magnitud variable. Desde grandes fracturas articulares hasta traumas tan pequeños como los ocasionados por un herraje defectuoso. Si bien las lesiones articulares pueden ser consecuencia de un único insulto agudo, en particular cuando hablamos de caballos jóvenes el factor etiológico más importante es la falta de adaptación de los tejidos al entrenamiento intenso.
- La respuesta articular al trauma es consecuencia de las respuestas únicas o sumadas del sinovio, del cartílago articular y del hueso subcondral. El insulto a la cápsula articular estimula al sinoviocito B para que libere mediadores químicos de la inflamación, como prostaglandinas (PGE2), enzimas como metaloproteinasas, citocinas como IL1 y FNT y



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

radicales libres de oxígeno. PGE2 es el mediador químico de la inflamación que participa en los eventos vasculares que permiten la llegada de otras células, y por su puesto su rol quizás más importante sea el de sensibilizar las terminaciones nerviosas cuantificando de dolor.

IL1 es la citokina más importante con efecto catabólico sobre el cartílago articular. La estimulación del condrocito por IL1 (liberada del sinovio o del hueso subcondral) produce liberación de enzimas como las metaloproteinasas (colagenasa, gelatinasa y estromelisin entre otras) que destruyen el colágeno y los proteoglicanos de la matriz, los que son liberados al líquido sinovial. Las metaloproteinasas no son las únicas enzimas con efecto destructivo sobre la matriz cartilaginosa, existen otros mecanismos como la activación de Plasmina. Además los procesos normales de síntesis de matriz son inhibidos por la presencia de IL1. Así, la pérdida de los componentes estructurales de la matriz del cartílago produce un adelgazamiento del mismo, disminuyendo su capacidad para retener y eliminar moléculas de agua, con lo cual disminuye su capacidad para absorber nutrientes, eliminar desechos metabólicos y por su puesto disminuyendo su capacidad para absorber la concusión.

Los radicales libres de oxígeno, en especial el óxido nítrico, destruyen al ácido hialurónico del líquido sinovial y debido a su pequeño tamaño pueden atravesar la matriz y destruir el hialuronato del cartílago articular. La presencia de fragmentos de proteoglicanos en el líquido sinovial causa sinovitis.

También la presencia de partículas de cartílago libres en el líquido sinovial produce liberación de PGE2, citokinas y metaloproteinasas.

La placa ósea subcondral y el hueso esponjoso pueden participar activamente en un proceso artrítico, de forma primaria generando cambios estructurales que disminuyen la capacidad de absorber la concusión, y además como los canales vasculares del hueso subcondral son el aporte sanguíneo del cartílago calcificado, a través de él pueden llegar hasta la matriz cartilaginosa los mediadores químicos que provocan destrucción.

- Las manifestaciones clínico-radiológicas de artritis son muy variadas y suelen no tener buena correlación, fundamentalmente por las limitaciones propias de éste método diagnóstico ya que el cartílago articular no puede ser evaluado. El aumento en el volumen de líquido sinovial es una respuesta muy frecuente en articulaciones que tienen mucha movilidad. Puede estar relacionado con una gran lesión intraarticular, o simplemente a consecuencia de un estiramiento excesivo. La membrana sinovial puede hipertrofiarse debido al insulto crónico y esto es particularmente visible en cirugías de la articulación metacarpofalangiana donde se la denomina sinovitis vellonodular crónica por el aspecto que toma el sinovio. Además,



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

islotos de sinoviocitos pueden sufrir metaplasia y formar condromas sinoviales y algunos de esos nódulos pueden desarrollar osificación endocondral y formar osteocondromas sinoviales. La cápsula fibrosa responde al insulto crónico perdiendo elasticidad ya que puede sufrir depósitos cálcicos en los sitios de inserción ósea, ésta alteración se denomina entesio patía y pueden también padecerla los ligamentos y tendones asociados.

La degeneración del cartílago es un rasgo característico de la osteoartritis. Este cambio tan particular e irreversible en su estructura (quizás por la ausencia de vascularización) comienza cuando hay un balance negativo entre los procesos anabólicos y catabólicos. Sin embargo, los cambios bioquímicos que marcan éste punto crucial no están aún comprendidos en su totalidad y son motivo de estudio en numerosos centros de investigación. El aspecto macroscópico del cartílago osteoartrítico varía según la articulación que se estudie y las características del insulto que recibió, además las lesiones leves del cartílago a veces pueden observarse solo de forma directa mediante artroscopía.

- Pueden observarse fisuras de cartílago
- Fibrilación de la superficie
- Defectos completos del espesor del cartílago como úlceras con neoformación, defectos incompletos (cicatrices conjuntivas), o líneas de desgaste. Estas últimas son un hallazgo habitual en la cirugía articular de equinos, independientemente de la presencia de lesiones traumáticas mayores. La imagen radiológica del cartílago osteoartrítico muestra una disminución del espacio articular pero estos cambios son tardíos en el desarrollo de la enfermedad.

En la EAD la placa de hueso subcondral sufre cambios estructurales aumentando su densidad a expensas de un ensanchamiento de las columnas óseas. Estos cambios son comunes en dorsal del cóndilo metacarpiano y en el margen dorsal de los huesos carpianos.

La formación de labios en los márgenes articulares es quizás el cambio articular más antiguamente conocido, hay neoformación ósea y cartilaginosa la cual es visible radiológicamente y se la denomina osteofitosis.

La fractura de los márgenes articulares se da por un trauma severo, normalmente producto de ejercicios a velocidad y puede desarrollarse



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

tanto en una articulación previamente afectada de osteoartritis como en una articulación sana.

- Entonces cualquiera sea la lesión del cartílago articular existen dos problemas, la falta de metodología para el diagnóstico temprano y la mala cicatrización. Cuando hay una lesión que no abarca todo el espesor del cartílago se forma una cicatriz originada en el cartílago adyacente llamada cicatrización intrínseca que es lenta y fibrocartilaginosa en el mejor de los casos pero que no afecta normalmente el futuro deportivo de los animales. Por el contrario cuando la lesión abarca todo el espesor del cartílago con una porción de hueso subcondral existen dos flujos de neoformación para cerrar el defecto, uno desde el lecho del hueso fracturado, llamado flujo extrínseco, desde donde llegan células madre de la sangre. El otro flujo se llama flujo marginal, ambos no se integran correctamente y eso hace que la cicatrización de los defectos completos sea lenta y con resultados variables.

#### **ARTRITIS INFECCIOSA**

La artritis infecciosa es mucho menos frecuente que la artritis traumática y que la osteocondrosis sin embargo la respuesta articular a la infección es exagerada y como consecuencia de ello un porcentaje elevado de caballos no pueden continuar su actividad deportiva o son sacrificados. La infección es comúnmente producida por bacterias

- En los potrillos el origen de la infección puede ser la llegada de gérmenes desde la sangre, desde una infección umbilical, pulmonar o digestiva y suele comprometer a más de una articulación provocando una poliartrosis. En equinos adultos la introducción del germen se produce ya sea por heridas o bien iatrogénica, por el abordaje a la cavidad articular ya sea para tratamiento médico o menos frecuente como consecuencia de un tratamiento quirúrgico. Las bacterias gram negativas, entre ellas echerichia coli, actinobacilos y salmonella son las bacterias aisladas más comúnmente en potrillos. El stafilococcus aureus y el streptococo son los gérmenes aislados más frecuentemente en equinos adultos
- El establecimiento de la infección puede demorarse varios días dependiendo del tipo de bacteria, la dosis de germen y el estado inmunológico del paciente, por eso una de las características de la artritis infecciosa es su comienzo silente que no guarda relación con el daño potencial. Una vez establecida la respuesta articular aguda se



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

caracteriza por una sinovitis muy importante, por eso los signos cardinales de la inflamación son exagerados y el dolor es un componente importante en el cuadro clínico de la artritis infecciosa. La infiltración de neutrófilos y otras células a la cavidad articular es una respuesta característica propia del componente inmunológico, éstas liberan interleukina, prostaglandina E2, y enzimas proteolíticas que también son liberadas por las bacterias, estas enzimas modifican la composición química del líquido sinovial aumentando la concentración y el tipo de proteínas ya que aumentan las globulinas y hay cúmulos de fibrina. Estos cambios la transforman rápidamente en una artritis crónica debido a la magnitud del daño ocasionado al cartílago articular, cápsula articular, hueso subcondral y ocasionalmente la infección puede comprometer el núcleo esponjoso subcondral provocando una osteomielitis.

#### **TRATAMIENTO MEDICO DE LA ARTRITIS**

- Por lo dicho, las estrategias terapéuticas clásicas para evitar el daño en los tejidos articulares tratan de inhibir la liberación y/o síntesis de mediadores químicos de la inflamación en la cavidad articular. Para ello se utilizan antiinflamatorios esteroides y no esteroides (AINEs). Los esteroides poseen un amplio rango de inhibición de mediadores, incluyendo las Prostaglandinas (PG), Citokinas y Oxido Nítrico por lo tanto poseen una excelente capacidad antiinflamatoria, sin embargo tienen la desventaja de que además de inhibir la respuesta inflamatoria los corticoides en general suprimen procesos fisiológicos como por ejemplo la síntesis de matriz cartilaginosa, con lo cual su utilización a largo plazo trae aparejado un adelgazamiento progresivo del cartílago.

Por otro lado los AINEs inhiben únicamente la producción de PG y por eso poseen menor potencia antiinflamatoria. Sin embargo el hecho que posean un efecto analgésico aparentemente por su acción a nivel central los convierte en un grupo interesante para los clínicos y para la industria farmacéutica.

Por lo expuesto entonces se entiende que existe un vacío terapéutico para la artritis es decir faltaría una droga que idealmente debería disminuir la llegada de mediadores de la inflamación y los síntomas clínicos, fundamentalmente el dolor, pero al mismo tiempo aumentara el metabolismo del cartílago si estuviera adelgazado o ausente. Les adelanto que esa droga en principio no existe pero vamos a estudiar también el rol que ocupan los Glucosaminoglicanos (GAGs) en el tratamiento de la patología articular. Entre ellos los GAGs no sulfatados como el ácido hialurónico, los GAGs sulfatados



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

como el Condroitín Sulfato, los precursores de GAGs como la Glucosamina, y los GAGs polisulfatados.

También vamos a realizar algunos comentarios sobre el tratamiento de la artritis infecciosa

#### **CORTICOESTEROIDES INTRA-ARTICULARES**

Los corticosteroides intraarticulares se utilizan en el equino desde el año 1950. Aún cuando en algún momento se pensó que podrían ser reemplazados por el uso de drogas no esteroideas, ácido hialurónico o GAGs sulfatados, su uso sigue siendo muy popular y por cierto beneficioso en la clínica.

#### **EFFECTOS DE LOS CORTICOSTEROIDES**

- En general, como dijimos son potentes antiinflamatorios que inhiben el proceso inflamatorio en todos los niveles. Básicamente estabilizan las membranas plasmáticas es decir inhiben la fosfolipasa A2 que libera el ácido araquidónico de las membranas celulares y con ello consiguen frenar la respuesta inflamatoria. Los corticosteroides actúan sobre receptores específicos ubicados en el citoplasma de las células sobre las que actúan. Esta unión reversible con el receptor permite modificar la actividad de los genes relacionados con la actividad glucocorticoidea. Cada corticoide interactúa de manera diferente con los genes por eso la respuesta es diferente. Los receptores están presentes en neutrófilos, linfocitos y eosinófilos. Un efecto importante de los corticoides es la inhibición de la movilización de estas células al tejido injuriado incluyendo monocitos y macrófagos.

#### **Acetato de Metylprednisolona (Depo-Medrol)**

- Se han realizado numerosos estudios sobre el uso intraarticular de Metyl Prednisolona (MP) en equinos, tanto en articulaciones sanas como artríticas. Para resumir voy a mostrarles uno en particular que utilizó 18 equinos sin antecedentes de patología articular, divididos en tres grupos de seis. A todos los caballos se les realizó una artroscopía en una de las articulaciones intercarpales para crear un fragmento osteocondral en el hueso Carporadial similar a los que hallamos en la práctica clínica. Un grupo llamado Grupo Control Placebo fue inyectado en ambas articulaciones con solución isotónica. Otro grupo llamado Grupo Control Metylprednisolona acetato fue inyectado con 100 mg del corticoide en el carpo sano y con solución isotónica en el carpo fracturado. El tercer grupo llamado Grupo Tratado con Metylprednisolona acetato recibió 100 mg de corticoide en el carpo



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

lesionado y solución isotónica en el carpo normal. Todos los equinos fueron inyectados intraarticular los días 14 y 28 después de la cirugía y ejercitados en cinta durante seis semanas comenzando 15 días después de la cirugía.

Se evaluaron el grado de claudicación, las características físico químicas del líquido sinovial y los detalles histopatológicos post-mortem tanto del cartílago articular como de la membrana sinovial.

- Los resultados mostraron que no hubo mejora en el grado de claudicación en los carpos fracturados tratados con MP comparados con los controles. Sin embargo en las articulaciones fracturadas tratadas con MP las concentraciones sinoviales de PGE2 fueron más bajas y hubo menos cambios hiperplásicos en la membrana sinovial. Aún así, la evaluación histopatológica post-mortem del cartílago en el grupo tratado con MP mostró cartílagos con menor contenido de GAGs mediante técnicas de coloración con Safranina. La concentración de GAGs en líquido sinovial incluido el ácido Hialurónico fue más elevada en las articulaciones inyectadas con MP tanto las normales como las fracturadas y esto fue relacionado con el aumento en el efecto catabólico de los corticoides sobre el metabolismo del cartílago articular.

- Estos resultados contrastan con la impresión clínica de los colegas que utilizan MP en presencia de fragmentos osteocondrales quienes reportan disminución en la claudicación y disminución en el grado de efusión. Un punto para discutir es la cronicidad de la lesión. En la clínica MP y otros corticoides se utilizan en fracturas de larga data, a diferencia de los estudios experimentales que utilizan el modelo de fragmentación endocondral donde el tratamiento se realiza a los pocos días de generada la lesión.

Betametasona (Celestone Cronodose)

- De una manera similar al estudio que describimos anteriormente, para evaluar el efecto de Betametasona (BM), el trabajo que paso a describir utilizó un modelo de artritis creando un fragmento osteocondral en el hueso Carporadial en este caso en las dos articulaciones carpales de doce equinos. En todos los caballos una articulación fue inyectada con 15 mg de BM y la otra con solución isotónica los días 14 y 35 días posteriores a la cirugía. Los equinos fueron divididos en dos grupos, el grupo Reposo se mantuvo a box mientras que el grupo Ejercitados realizó vareo en cinta, 2 minutos de trote, dos de galope, y dos más de trote. .

Se evaluaron el grado de claudicación, de efusión, el dolor a la palpación presión del margen articular del hueso Carporadial, los



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

cambios radiológicos y luego los equinos fueron sacrificados para evaluar la histopatología del cartílago articular.

- La claudicación fue observada en los seis caballos del grupo Ejercitados, cuatro claudicaban en el miembro inyectado con solución isotónica, uno en el miembro inyectado con BM y uno en los dos miembros. De los caballos que estuvieron a box dos claudicaban del miembro inyectado con isotónica, dos en el miembro inyectado con BM y dos estaban libres de claudicación.

Los resultados de la evaluación radiológica y de la palpación presión no mostraron diferencias en los miembros inyectados con BM comparados con los inyectados con solución salina en el grupo Ejercitados. Sin embargo si hubo diferencias con el grupo a Box, en los cuales la lesión radiológica parecía estar más consolidada; pero dentro de este grupo tampoco hubo diferencias entre los miembros inyectados con BM comparado con los miembros inyectados con solución isotónica.

Los resultados histológicos no mostraron efectos adversos de BM entre el grupo Ejercitados y el grupo a Box.

Los caballos ejercitados tuvieron niveles similares de GAGs en líquido sinovial en las articulaciones con BM y en las tratadas con isotónica.

- En este modelo de artritis traumática no se pudo observar entonces algún efecto perjudicial con el uso de BM en caballos sometidos a ejercicio comparado con caballos en reposo.

#### Triamcinolona Acetato (Vetalog)

- El tercer trabajo que les quiero mostrar se diseñó para estudiar el efecto del Acetato de Triamcinolona (AT). En este caso 18 equinos fueron sometidos a una artroscopia para crear una fractura en el hueso carporadial similar a los estudios anteriores en uno solo de sus carpos. Los caballos fueron divididos en tres grupos, el primero recibió una inyección intraarticular en ambos carpos de solución isotónica. El segundo grupo recibió una inyección de AT en el carpo sano y solución isotónica en el carpo fracturado mientras que el tercer grupo recibió AT en el carpo fracturado y solución isotónica en el carpo sano. Los tratamientos fueron realizados a los 13 y 27 días post-cirugía y el ejercicio comenzó 15 días después de la cirugía y continuó durante dos meses

Se evaluaron los equinos clínicamente antes de comenzar el ejercicio y al final del estudio. El análisis del líquido sinovial fue realizado de muestras seriadas obtenidas en cinco oportunidades desde que comenzó el ejercicio hasta el final del estudio. Luego los caballos



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

fueron sacrificados y se realizó el estudio histopatológico del cartílago articular y de la membrana sinovial.

- Los resultados clínicos mostraron menor grado de claudicación en las articulaciones fracturadas tratadas con AT. Además se observó menos infiltración celular y fibrosis en la membrana sinovial en ese grupo. La morfología del cartílago articular fue más normal tanto en los animales que recibieron AT en el carpo fracturado como en aquellos que recibieron AT en el carpo sano, comparados con el grupo que recibió isotónica en ambos carpos. AT también provocó aumentos en la concentración sinovial de GAGs y de ácido Hialurónico y menos proteínas.
- En conclusión AT provocó efectos beneficiosos en la evaluación clínica, características del líquido sinovial, morfología sinovial y cartilaginosa tanto cuando fue inyectado en el carpo lesionado como cuando fue inyectado de manera remota, es decir en el carpo sano.
- Podemos resumir entonces que en los tres estudios el uso de corticoides disminuyó los cambios inflamatorios de la membrana sinovial, por lo tanto podríamos decir que su utilización es acertada en casos de sinovitis aguda o crónica, evitando los cambios estructurales en el primer caso y disminuyendo la magnitud de los cambios estructurales en los casos crónicos. La falta de respuesta clínica uniforme en estos estudios se debe a que el tratamiento de los fragmentos osteocondrales intrarticulares es su remoción quirúrgica.

#### **DROGAS ANTIINFLAMATORIAS NO ESTEROIDEAS (DAINEs)**

- Hay varias DAINes disponibles pero la Fenilbutazona es el más utilizado para problemas artríticos, aun cuando otros como los Profenos (Ketoprofeno, Vedaprofeno o Carprofeno), o bien el Flunixin meglumine también funcionan son un poco más caros en el mercado y básicamente el efecto antiartrítico es el mismo.
- Las DAINes son sustancias distintas a los corticoides capaces de inhibir uno o más componentes de la cascada inflamatoria que transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) y Tromboxano. De manera más exacta los no esteroides son inhibidores de la Ciclooxygenasa (COX), una enzima que en dos pasos cataliza la conversión del ácido araquidónico a PGH<sub>2</sub>, un precursor de Prostaglandinas y Tromboxano. Dependiendo del tipo de célula de la que se trate, una enzima diferente cataliza la conversión del promotor en el mediador definitivo. Nuestro interés está focalizado en la síntesis de PGE<sub>2</sub>, realizada por PGE<sub>2</sub> sintetasa, presente en sinoviocitos y neutrófilos entre otras células articulares. Resumiendo entonces los AINEs inhiben la síntesis de Prostaglandinas, la de



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

interés para los problemas articulares es PGE2, liberada como dijimos desde los sinoviocitos, neutrófilos y linfocitos entre las células residentes en una articulación. Es preciso hacer algunas consideraciones sobre los mediadores químicos de la inflamación. PGE2 es responsable de los cambios vasculares tempranos, pero además está íntimamente relacionada con las concentraciones sinoviales de IL-1, es decir existe un feedback entre ambos mediadores. Por eso cuando provocamos la inhibición de un mediador estamos también invariablemente actuando sobre otros. En general, cada mediador químico puede realizar más de una función y no existe ningún paso en el proceso inflamatorio que dependa exclusivamente de un solo mediador, esto garantiza la respuesta inflamatoria. La distribución de los mediadores químicos de la inflamación es uniforme en todo el organismo de forma tal que los mediadores químicos pueden estar presentes en el foco inflamatorio cualquiera sea el tejido afectado y además cuando inhibimos un mediador por un problema inflamatorio también estamos inhibiendo mediadores en el resto del organismo. Además, como un sistema de protección de los individuos, los mediadores químicos de la inflamación poseen vidas medias cortas, y para la mayoría de ellos se ha identificado una sustancia inhibitoria presente en el plasma y en los tejidos

Las citokinas comprenden un grupo de sustancias capaces de regular de manera positiva o negativa los procesos de transcripción intracelulares de diferentes genes. De esta manera, aquellas que favorecen la reacción tisular frente a la injuria son capaces de iniciar, mantener y terminar el proceso inflamatorio. El subgrupo más importante lo forman las interleukinas (IL) aunque también se incluyen en este grupo a los factores de crecimiento. Si bien químicamente son glucopéptidos pequeños, su síntesis no es sencilla lo que garantiza que no alcancen concentraciones elevadas en los tejidos. Las citokinas ejercen su acción de diferentes maneras: de forma endócrina llegando vía sanguínea a células remotas, de manera parácrina en células cercanas liberándose en el medio circundante a la célula blanco, actuando también en células adyacentes y por último, de manera autócrina actuando sobre las células que le dieron origen. Dentro de las citokinas, la interleukina 1 (IL-1) ha sido la más estudiada. IL-1 se aisló de exudados inflamatorios en la década del '40, y fue denominada "pirógeno endógeno" ya que su inyección en diferentes especies provocaba fiebre. Su purificación en 1970 permitió descubrir su efecto potenciador de la respuesta de los



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

leucocitos frente a mitógenos y antígenos. Luego, debido a que más datos confirmaban esos hallazgos se la denominó interleukina, término que ahora incluye otras citokinas proinflamatorias. IL-1 se presenta en dos isoformas diferenciadas en principio por su punto isoeléctrico, ellas son IL-1 alfa y beta

La importancia de los metabolitos del ácido araquidónico, es decir los eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) como mediadores químicos en el proceso inflamatorio fue comprendida a partir de las investigaciones realizadas por Sir John Vane en los años '70. Este investigador demostró que las drogas antiinflamatorias no esteroideas como la aspirina interferían la actividad de la enzima ciclooxigenasa, la cual cataliza la síntesis de los endoperóxidos cíclicos PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> a partir del ácido araquidónico. Este campo de investigación adquirió un gran impulso en los inicios de la década del 90 tras la identificación de las diferentes isoformas de ciclooxigenasa (COX-1, COX-2 y COX-3).

El ácido araquidónico (C<sub>20</sub>:<sub>4</sub> eicosatetraenoico) es un miembro de la serie omega 6 de los ácidos grasos esenciales. Es un típico ácido graso esencial derivado del ácido linoleico (C<sub>18</sub>:<sub>2</sub> ω 6) de la dieta a través de reacciones bioquímicas de desaturación y elongación de cadena. El ácido araquidónico es el sustrato para la conversión enzimática de diferentes mediadores lipídicos como las prostaglandinas (PG), los leucotrienos (LT), el tromboxano (TX) y PAF. Se acepta que el ácido araquidónico primero debe ser liberado desde la membrana para ser sustrato de los diferentes sistemas enzimáticos. Esta liberación desde la membrana puede ser mediada por Fosfolipasa A<sub>2</sub> o bien por la acción combinada de Fosfolipasa C y Fosfolipasa D. La actividad de la enzima endoperóxido sintetasa (ciclooxigenasa o COX) consiste en dos funciones catalíticas relacionadas. En primer lugar COX posee una actividad ciclooxigenasa que cataliza la formación de prostaglandina (PG) G<sub>2</sub>, y en segundo término una actividad peroxidasa que cataliza una reducción de 2 electrones de PGG<sub>2</sub> dando origen a PGH<sub>2</sub> (99).

Ciclooxigenasa es una proteína situada principalmente en las membranas microsomales aunque también se encuentra en la cubierta nuclear y frecuentemente en la membrana plasmática. Por consiguiente, la producción celular de prostaglandinas está regulada tanto por la liberación de ácido araquidónico mediante la actividad de Fosfolipasa A<sub>2</sub> (o Fosfolipasa C y D) como por la acción de varios mitógenos, hormonas u otros factores biológicos. La reacción inicial ciclooxigenasa sugiere la incorporación de oxígeno molecular dentro de la molécula de PGH<sub>2</sub>, ya que esta reacción no puede llevarse a



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

cabo en ausencia de O<sub>2</sub>. Esta reacción inicial es catalizada por bajas cantidades de hidroperóxidos de ácidos grasos (tono peróxidos) y es suicida, ya que la incorporación de oxígeno molecular por la enzima resulta en la inactivación de su actividad enzimática

El segundo paso en la conversión de ácido araquidónico a PGH<sub>2</sub> por COX es la actividad peroxidasa que cataliza la reducción de una variedad de hidroperóxidos a alcoholes a expensas de reducción de co-substratos. Si bien la actividad peroxidasa reduciría todo tipo de peróxidos independientemente de su origen, existe una cierta preferencia para la reducción de los hidroperóxidos de ácidos grasos, incluyendo PGG<sub>2</sub>.

Comparación entre COX1 y COX2

COX1 es la isoforma constitutiva de ciclooxigenasa. Esta fue inicialmente purificada y clonada a partir de células de vesícula seminal de carnero. Como su nombre lo indica está constitutivamente expresada en la mayoría de los tejidos y en plaquetas sanguíneas. COX1 está probablemente involucrada en la síntesis del pool de eicosanoides (PGs y TX) encargados del control "housekeeping" celular, como la coordinación de la acción de las hormonas circulantes y la regulación de la homeostasis vascular.

COX2 o isoforma inducible está expresada solo en células que han sufrido activación celular. Su biosíntesis es estimulada por suero, factores de crecimiento y lipopolisacáridos. Esta expresión como dijimos antes puede ser inhibida por los glucocorticoides. Todos estos datos llevaron a postular que COX2 está encargada de catalizar la síntesis de las prostaglandinas involucradas en los procesos inflamatorios.

COX1 y COX2 comparten un 65-70% de la secuencia aminoacídica. En general todas las características básicas de actividad enzimática observadas para COX1 se mantienen en la isoforma inducible. Sin embargo existen características que hacen a ambas isoformas entidades diferentes.

- Para ejemplificar el efecto antiartrítico de los AINEs quiero presentarles un trabajo experimental que realicé junto a la Profesora M. F. Landoni en la Facultad de Cs. Vs. De La Plata. Primero, en un estudio previo, desarrollamos y validamos un modelo experimental de artritis inyectando en el carpo Lipopolisacáridos de E. Coli. Esta inyección provocó una inflamación aguda que duró 72 horas definida entonces como una sinovitis aguda reversible. Nuestro objetivo era evaluar tres drogas antiinflamatorias por tanto precisábamos cuatro grupos experimentales, tres tratados más un control. Luego tomamos



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

seis equinos sin antecedentes de enfermedad articular y les provocamos la sinovitis experimental en una articulación intercarpal, simultáneamente a los seis animales. Al mes repetimos la inducción de la artritis y luego dos veces más (4 en total); es decir que utilizamos un diseño experimental que se llama cross-over de cuatro etapas. Este diseño tiene importancia porque cada animal recibe todos los tratamientos (4, uno en cada etapa del cross-over) y eso es importante cuando se evalúan parámetros clínicos que son muy variables entre animales, es decir con este diseño cada animal es su propio control. Seguidamente a la inducción de la artritis, cada animal recibió un no esteroide distinto (en realidad tres formas diferentes de Ketoprofeno) en tres etapas del cross-over y un tratamiento placebo en una de las etapas. Durante las 48 horas que duró la artritis realizamos mediciones clínicas que cuantificaron el dolor y la inflamación (temperatura, flexión carpiana en reposo, máxima flexión carpiana tolerada, largo del paso y circunferencia carpiana). Además tomamos muestras seriadas de líquido sinovial para estudiar los cambios bioquímicos del líquido sinovial; dosamos proteínas, glucosaminoglicanos, Prostaglandina E2 e IL-1; también dosamos Tromboxano en suero.

- Nuestros resultados mostraron que las tres formas de Ketoprofeno, (al igual que otros no esteroides) poseen efecto analgésico en la artritis aguda ya que disminuyen los niveles sinoviales de Prostaglandinas, pero interesantemente aumentan los niveles de IL-1 y de fragmentos de GAGs, reflejando un efecto deletéreo sobre la matriz cartilaginosa.
- Nuestras conclusiones fueron que los AINEs son muy útiles como analgésicos pero que su utilización continua a largo plazo puede traer aparejado un deterioro del cartílago articular.

### **GLUCOSAMINOGLICANOS NO SULFATADOS ACIDO HIALURONICO**

Entonces hoy existe un nuevo grupo de drogas para tratar la artritis llamado SAMOADs por sus siglas en inglés (drogas de acción lenta que modifican el curso de la osteoartritis), donde incluimos los GAGs no sulfatados como el ácido hialurónico (en realidad su inclusión en este grupo está cuestionada), los GAGs sulfatados como el Condroitín Sulfato y los GAGs Polisulfatados. Además existen precursores de GAGs como la glucosamina, y otros como el Pentosan Polisulfato de origen vegetal que aún no está disponible en nuestro país



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

#### Reparación del cartílago articular

- Estas drogas surgen básicamente para enfocar la enfermedad desde el punto de vista de la reparación del cartílago articular, porque la reparación natural es defectuosa. En caso que la lesión del cartílago sea superficial hay una reparación intrínseca originada desde los condrocitos para sintetizar nueva matriz, esta reparación puede tener resultados aceptables pero nunca es igual a la matriz preexistente
- El principal fallo en la reparación consiste en la reparación de los defectos osteocondrales. En el caso que la lesión halla sido un defecto osteocondral por ejemplo luego de una cirugía que eliminó una fractura en chip el cartílago dañado es parcialmente reparado, hay una reparación extrínseca originada desde la placa ósea subcondral con células mesenquimatosas que llegan desde la sangre para formar en el mejor de los casos fibrocartílago, y una reparación conocida como flujo de matriz y ocurre fundamentalmente desde los labios o márgenes del defecto osteocondral, esta reparación del lecho osteocondral es muy deficiente

#### Acido hialurónico

- Es una cadena no ramificada, no sulfatada de hasta 12000 unidades de disacáridos formados por la unión entre del ácido glucurónico y la N-acetyl glucosamina. La cadena puede tener diferente PM dependiendo de la cantidad de disacáridos que la componen de acuerdo con el método utilizado para dosarlo, el AH del líquido sinovial equino medido con HPLC fue estimado en ser de 0.3 a 5 millones de Daltons pero el método tiene un límite de detección estrecho en el rango más elevado por eso no hay que incluir la posibilidad de que sea bastante mayor. Está presente en el líquido sinovial, en la matriz del sinovio y en la matriz del cartílago. Lubrica la membrana sinovial y tamiza el plasma regulando la llegada de mediadores químicos de la inflamación. Mantiene los agregados de proteoglicanos uniéndolos indirectamente al colágeno en el cartílago articular

- Acido hialurónico intraarticular

¿Porqué usar AH en artritis?

En las articulaciones inflamadas los niveles de AH en líquido sinovial son más bajos, aunque el rango de concentraciones varía entre animales y la articulación involucrada y la enfermedad, por eso la medición del ácido no se usa como marcador de artritis. En general está disminuida en sinovitis traumática aguda, sinovitis infecciosa, no en OCD ni artritis crónica



## COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA

### XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS

26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina

¿Que características debería tener el AH que utilizaríamos?

- Uno de elevado peso molecular porque varios estudios *in vitro* demostraron efectos antiinflamatorios dosis dependiente, también prestaríamos atención al origen de la droga, buscando que sean altamente purificados, ya que ha habido preparaciones que salieron del mercado por provocar inflamación aguda aunque pasajera.

Utilizaríamos la vía intraarticular, porque sabemos que está disminuido ahí, y además porque es una vía muy accesible en el caballo. El uso de AH intramuscular, oral o intravenoso es muy popular en otros países y se justifica cuando la articulación afectada es poco accesible anatómicamente o por el temperamento del paciente. Estudios experimentales mostraron que una vez inyectado I.A dura 96 horas en articulaciones normales pero dura mucho menos tiempo en articulaciones inflamadas. La forma en que abandona la cavidad es vía linfática, desde allí es tomado por las células hepáticas. De todas maneras la idea de su inyección es normalizar la articulación. Pero si quisiéramos que llegue a la matriz del cartílago o la matriz del sinovio probablemente por el tamaño de la molécula no pueda llegar desde el líquido sinovial, entonces si podríamos inyectarlo por vía intravenosa para que esté disponible desde la circulación. La dosis no es un tema de controversia, en general se inyectan 20 mg en una articulación como el carpo o nudo, que a priori parece una dosis elevada si recordamos que la concentración en el líquido es de 1 mg/ml, es decir que repondríamos casi la cantidad normal total (por ejemplo 20 ml en una articulación metacarpofalangiana), pero sabiendo que en presencia de mediadores químicos de la inflamación el AH dura menos y que una fracción de lo inyectado se alojará en el subsinovio parece una dosis aceptable, la dosis entonces podría ser mayor de hasta el doble en una articulación más grande como la femorotibial o femororotuliana.

El intervalo entre dosis no ha sido establecido, el manejo es básicamente clínico fundamentalmente para la inyección intraarticular, se entiende que si la inyección hay que repetirla en un plazo menor a quince días la respuesta al tratamiento no es adecuada. El efecto antiinflamatorio que produce ya no se discute, ha sido estudiado y explicado tanto por trabajos *in vitro* como *in vivo*, pero el mecanismo por el cual actúa es poco claro. Se estipula que el ácido hialurónico se una a una región específica es decir receptores presentes en las células, su interacción con el receptor CD44 de neutrófilos es un hecho, parecería que estos receptores están también presentes en sinoviocitos, linfocitos y probablemente condrocitos en el caballo. Además hay otros receptores conocidos a



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

los cuales se podría unir el hialuronato, como por ejemplo el receptor ICAM-1. Se entiende entonces que el ácido hialurónico posee efecto antiinflamatorio porque se une al sinoviocito tamizando la llegada de células y sus mediadores desde el plasma al líquido, de allí el efecto analgésico clínicamente claro en casos de sinovitis traumática. Esto ha sido comprobado porque disminuye la concentración de PGE en sinovia. Al evitar la llegada de mediadores a la cavidad articular puede inferirse que posee efecto condroprotector, pero más discutido es su efecto reparador aún cuando algunos pocos trabajos *in vitro* han observado su rol como estimulador de la síntesis de hialuronato normal

#### Conclusiones

- El ácido hialurónico intrarticular es clínicamente efectivo, restablece la lubricación superficial de la membrana sinovial, restablece el tamiz biológico y tiene efecto condroprotector, ya que inhibe la llegada de mediadores al líquido sinovial, está indicado en sinovitis traumática aguda y las fallas en el tratamiento se producen por utilizarlo en fragmentaciones osteocondrales agudas, y en enfermedad articular degenerativa crónica, cuando el origen del dolor es desde la placa ósea subcondral por adelgazamiento del cartílago

#### Acido hialurónico de alto peso molecular. viscosuplementación

Como es sabido en artritis disminuye la viscoelasticidad del líquido sinovial, porque disminuye la concentración y el peso molecular del ácido hialurónico, sin embargo las preparaciones actuales no normalizan adecuadamente la viscosidad probablemente porque permanecen poco tiempo en la articulación. Bajo esas premisas se desarrollaron otros compuesto que son Acido hialurónico extraído de la cresta del gallo purificado y modificado químicamente de manera tal que posee mayor peso molecular (6 millones de D). Hylan FG 20 está compuesto de 80 % de Hylan A que es líquido y 20 % de Hylan B que es un gel. Esta preparación es más viscosa con lo cual otorga más viscosidad al líquido y además como su molécula no es lineal sino que es ramificada permanece más tiempo en el líquido sinovial porque su eliminación a través de la membrana es más compleja y es más difícilmente degradado por los radicales libres. Los estudios en pacientes humanos con osteoartritis de rodilla tuvieron efectos benéficos, en equinos su performance es aceptable

#### Acido hialurónico intravenoso

Debido a que con la inyección intrarticular la llegada del hialuronato al subsinovia podría ser limitada debido a su elevado PM surgió la



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

hipótesis de que la administración intravenosa podría ser beneficiosa por la gran vascularización de la membrana sinovial, incluso llegando al cartílago articular desde la circulación a través de la placa ósea subcondral. La dosis es de 40 mg cada siete días, y esa es la manera en que se ha estudiado *in vivo* y la forma en la que se administra clínicamente

El mecanismo de acción propuesto es idéntico es decir restablecería el tamiz biológico uniéndose al receptor CD44 de los sinoviocitos, neutrófilos, linfocitos

El efecto antiinflamatorio fue comprobado en un estudio *in vivo* con modelo de fragmentación osteocondral; hubo diferencias en los niveles de PGE2 y proteínas del líquido sinovial, además de menor infiltración celular en la membrana sinovial y menor score de claudicación. No se observaron cambios en la síntesis de proteoglicanos. Estudios comparativos mostraron más eficacia con el uso intraarticular del AH comparado con control y AH intravenoso, pero quien pago el estudio es el fabricante de AH de alto PM intraarticular

#### Acido hialurónico oral

Otra modalidad de administración del ácido hialurónico es su uso oral, existe una preparación comercial llamada Hyalun y Conquer gel, que utilizan un AH de alto peso molecular, más de 2.5 millones de D. Su eficacia terapéutica no ha sido investigada suficientemente en el equino

#### GLUCOSAMINOGLICANOS SULFATADOS CONDROITÍN SULFATO

Los polisacáridos utilizados para la artritis pueden ser sulfatados como el Chondroitin Sulfato, polisulfatados como el Adequan, el complejo péptido GAG (Rumalon) y el Pentosan polisulfato (Potequin). Estas drogas se agrupan dentro de los que hoy conocemos como Drogas de Acción Lenta que Modifican la Osteoartritis, SAMOADs por su sigla en inglés. El uso de glucosaminoglicanos en la patología articular surgió con la idea de obtener drogas que puedan revertir el proceso degenerativo articular, es decir fomentar el incremento en la síntesis de matriz cartilaginosa. Hoy día los GAGs forman parte de un grupo de sustancias que se clasifican dentro de las drogas que tienen efecto como modificadores del curso de la enfermedad de acción lenta, es decir podrían prevenir, retardar o revertir la lesión cartilaginosa.



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

Los GAGs sulfatados (CS) se obtienen de pulmón y tráquea bovina, los polisulfatados luego son sulfatados químicamente. Los extractos contienen principalmente CS que es el GAG más abundante del cartílago articular. Entonces hay que aclarar que el Adequan es diferente del CS, ya que el CS está sulfatado solamente en un carbono de la hexosa mientras que Adequan es polisulfatado. Aún cuando las preparaciones que contienen CS sin polisulfatar han marquetado su producto como Adequan genérico, que en realidad no lo es

#### Suplementos orales

Hay dos puntos de controversia respecto de las preparaciones orales, la primera es que estos productos se comercializan como nutracéuticos, o sea suplementos alimenticios orales, de esta manera su aprobación para el uso por los organismos de control de salud no tiene el rigor metodológico similar al que poseen las drogas convencionales. Esto ha beneficiado a la industria que ha inundado el mercado con productos cuya calidad no ha sido exhaustivamente monitoreada.

El otro punto de controversia más importante para el uso de estas sustancias es determinar su biodisponibilidad, es decir su absorción y llegada al sitio de acción Si bien hubo trabajos bien realizados al respecto, como el de Eddington Du y White, otros han documentado su absorción oral midiendo los niveles séricos de CS y AH, no percibiendo que estas sustancias son además marcadores de artritis, como se demostró en un estudio realizado por Frisbie quien dosó AH en suero de equinos normales y con Osteoartritis (OA) en ejercicio controlado, comprobando niveles más elevados en los animales con OA.

Eddington Du y White estudiaron la absorción de CS y Glucosamina en el equino. Lo realizaron marcando las moléculas con radioisótopos y sus resultados mostraron que la absorción del CS depende de su peso molecular, el CS de bajo peso molecular se absorbió a nivel intestinal un 32 %, mientras que el CS de alto peso se absorbió un 22%. La Glucosamina (un precursor de GAGs) se absorbió un 2.5 %. Hay que tener en cuenta que aún cuando la absorción de estos compuestos es baja, ellos tienen una alta afinidad por el cartílago articular, es decir que una fracción importante de lo absorbido llega al cartílago.

La absorción de la Glucosamina (un precursor de GAGs comúnmente incluido en las preparaciones comerciales) fue estudiada administrando la molécula marcada tanto por vía intravenosa como



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

oral (20 mg/kg), dosando su concentración tanto en suero como en el líquido sinovial. Los resultados mostraron que las concentraciones sinoviales fueron muy bajas luego de la administración oral de 20 mg/kg (dosis de mercado) y muy por debajo de aquellas que demostraron tener actividad antiartrítica en estudios *in vitro*, pero también probaron que la frecuencia entre dosis de 12 hs es correcta. Nuevamente quiero mostrarles un estudio que realicé, en este caso sobre el efecto del CS en caballos artríticos. Utilicé 12 equinos a los que les provoqué una artritis crónica creando un defecto osteocondral en uno de sus carpos por artroscopía. Los animales fueron sueltos en un piquete y caminaron a voluntad. Los grupos fueron tres, uno de 4 equinos tratado con 2.5g de CS Nativo (alto peso molecular) otro de 4 equinos tratado con 2.5g de CS de bajo peso molecular y un grupo de 2 equinos fue el placebo, los tratamientos se administraron por vía oral durante once semanas. Se evaluaron previamente a la cirugía y semanalmente parámetros clínicos y bioquímicos locales y sistémicos, además se estudió la evolución radiológica de las lesiones cada 30 días. Nuestros resultados mostraron que CS independientemente de su formulación mejoró los síntomas clínicos, disminuyó la concentración sinovial de mediadores químicos de la inflamación, modificó el patrón de síntesis y/o liberación de GAGs en la sinovia y no provocó cambios sistémicos ni del perfil de función hepática con el uso a largo plazo.

En resumen, está claro que el tratamiento médico de la patología articular es complejo debido a que:

- las estructuras afectadas pueden ser la membrana sinovial, el cartílago articular o el hueso subcondral; y las tres estructuras pueden estar afectadas de manera aguda o crónica
- la inhibición de todos los mediadores de la respuesta inflamatoria, como sucede con el uso de corticoides, inhibe también los procesos normales de síntesis de matriz cartilaginosa, por lo que su utilización es beneficiosa solo en algunos casos y en procesos agudos
- la inhibición parcial de la cascada inflamatoria, como ocurre con el uso de AINEs que inhiben la producción de Prostaglandinas, provoca el aumento en la síntesis y/o liberación de otro/s mediadores (IL-1) con poder catabólico sobre la matriz cartilaginosa, por lo que su utilización es beneficiosa por períodos cortos solo como analgésicos y parcialmente como antiinflamatorios
- la terapia intraarticular con AH es muy beneficiosa, como analgésica y antiinflamatoria, pero que tiene efecto solo sobre la



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

membrana sinovial y sobre la lubricación del cartílago, pero no en EAD avanzada, o cuando el origen del dolor es el hueso subcondral

- el efecto clínico del grupo nuevo de drogas que enlentecen el curso de la artritis (GAGs) es difícil de evaluar, y que aún cuando puedan mejorar el curso de la artritis, tienen como limitante que necesariamente tiene que haber un cartílago que responda al tratamiento, es decir con una celularidad (cantidad de condrocitos) capaz de generar matriz; hecho que en EAD avanzada no ocurre

#### **ARTRITIS INFECCIOSA**

Como describimos anteriormente el tratamiento de la artritis infecciosa (AI) debe ser inmediato y agresivo. Siempre es iniciado antes que los resultados de los cultivos estén finalizados, debido a que solo de un 25% de las muestras se puede aislar el germen. Por lo tanto es indispensable comenzar con el tratamiento antibiótico de amplio espectro de inmediato. Normalmente comienzo con Ceftiofur intravenoso o la clásica combinación de penicilina y gentamicina.

Los lavajes articulares comienzan ante la sospecha de AI. Cuando el caso es agudo comienzo con lavajes a presión utilizando una bomba de circulación extracorpórea o bomba de artroscopia realizando artrocentesis con aguja calibre 14 o 16 colocadas lejos en la articulación una de otra. Este tratamiento es muy práctico en los potrillos cuando múltiples articulaciones están afectadas, lo hago bajo anestesia general pero en adultos, si el paciente lo permite, lo hago con el equino de pie, realizo un bloqueo y analgesia sistémica con opioides.

Cuando la infección es crónica debemos eliminar los coágulos de fibrina y curetear zonas de cartílago fibrilado o cartílago y/o hueso sospechado de estar contaminado, eso se realiza con anestesia general con el artroscopio que permite evaluar toda la articulación. Utilizo muchos litros de solución fisiológica y al final del lavaje incluyo DMSO, aún cuando su uso es debatible.

Siempre se utilizan antibióticos intrasinoviales porque su inyección local aumenta los niveles comparado con la ruta sistémica 10 a 100 veces. Uso gentamicina 150 mg (o preferiblemente Amikacina 150 mg) y la aplico cada 24 hs hasta que desaparecen los síntomas. Se debe prestar atención a las dosis cuando se tratan poliartritis en potrillos porque además reciben antibióticos sistémicos. También administramos AINEs y vendamos los miembros.

Otro método utilizado para tratar la artritis séptica es la perfusión local de antibióticos. Se inyecta la vena proximal a la articulación, pero no se alcanzan los niveles sinoviales como en la inyección



## **COLEGIO MÉDICO VETERINARIO DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA**

### **XXVII JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN EN CIENCIAS VETERINARIAS**

**26, 27 y 28 de Septiembre de 2008-Villa Giardino-Córdoba-Argentina**

directa intraarticular. Es útil en potrillos con epifisitis u osteomielitis y en adultos cuando existe edema periarticular importante. Se coloca un torniquete en proximal del miembro pero en el carpo y tarso hay que poner también un torniquete distal. Yo utilizo un gramo de Amikacina llevado a 120 ml. Se inyecta en la vena y el torniquete es mantenido por 20 minutos.

Cuando las infecciones son crónicas y no responden solo a los lavajes hay que realizar artrotomía dejando las heridas sin cerrar y grandes para que drene la fibrina, los lavajes diarios se hacen con bomba con agujas desde un lugar lo más alejado de la artrotomía posible. Otra alternativa es dejar un cateter intraarticular, pero mi experiencia es que son poco prácticos ya que usualmente se obstruyen.

#### **NUEVOS HORIZONTES**

Está claro que todos los grupos de drogas de los que hablamos seguirán teniendo un rol importante en la terapia articular porque actúan a diferente nivel. Las nuevas líneas de investigación sin embargo apuntan a inhibir Citikinas, es decir la molécula última conocida capaz de destruir los tejidos articulares. En ese campo se están estudiando inhibidores de IL-1, TNF, receptores solubles para competir con el citio de acción y anticuerpos anticitokinas.