



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS ESCUELA  
DE CIENCIAS VETERINARIAS

## **Monografía**

**Actualización de la fisiopatología de osteocondrosis en equinos**

**Josefina Campos Fuenzalida**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario  
Departamento de Ciencias Clínicas

PROFESOR GUÍA: DR. ENRIQUE A. PINTO PEÑA  
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE  
2020



**UNIVERSIDAD DE CHILE**  
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS ESCUELA  
DE CIENCIAS VETERINARIAS

## **Monografía**

**Actualización de la fisiopatología de osteocondrosis en equinos**

**Josefina Campos Fuenzalida**

Memoria para optar al Título  
Profesional de Médico Veterinario  
Departamento de Ciencias Clínicas

NOTA FINAL: .....

		Nota	Firma
Profesor Guía:	Enrique Pinto Peña	.....	.....
Profesor Corrector	Adolfo Godoy Pinto	.....	.....
Profesor Corrector	Héctor Adarnes	.....	.....

SANTIAGO, CHILE  
2020

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero agradecer a mi madre, una tremenda mujer que siempre ha estado ahí con su apoyo incondicional para que logre todo lo que me proponga en esta vida. A mis abuelos por su aprecio y rol fundamental en mi vida y sobretodo a mi abuelo Ricardo por entregarme el regalo más importante de mi día a día, el amor infinito hacia los caballos.

También quiero agradecer a Josefina Mc Intosh, que sin su ayuda este proceso no habría sido posible.

A Benjamín Fernandez por acompañarme en cada paso de esta tesis y con su cariño alentarme a cumplir mis proyectos.

A Braulio Fernandez por impulsarme a concretar mis proyectos y ayudarme con sus sabios consejos.

Por último a mi profesor guía Enrique Pinto, por inspirarme siempre a ser mejor profesional y mantenerme actualizada para entregar un mejor aporte a la medicina clínica equina de este país.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. ÍNDICE DE CONTENIDOS .....	i
2. ÍNDICE DE FIGURAS .....	ii
3. ABREVIACIONES .....	iii
4. RESUMEN .....	iv
5. ABSTRACT .....	v
6. INTRODUCCIÓN .....	1
7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	3
• Desarrollo óseo en equinos .....	3
⇒ Proceso de osificación endocondral .....	4
• Osteocondrosis en equinos .....	9
⇒ Antecedentes históricos de osteocondrosis en equinos .....	9
⇒ Caracterización de la osteocondrosis .....	12
⇒ Etiología de osteocondrosis.....	15
⇒ Teorías de Osteocondrosis .....	16
- Falla en los canales de cartílago.....	16
- Cizallamiento de la unión osteocondral .....	18
- Alteraciones moleculares de la osificación endocondral...	19
- Factores genéticos .....	21
8. OBJETIVO GENERAL .....	23
9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	23
10. MATERIALES Y MÉTODOS.....	24
11. RESULTADOS .....	28
12. DISCUSIÓN .....	30
13. CONCLUSIÓN .....	33
14. BIBLIOGRAFÍA .....	35

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Figura 1.:** Representación del proceso de osificación endocondral en mamíferos (Van Weren, 2006).

**Figura 2.:** Proceso de desarrollo epifisario (Peinado *et al.*, 2009).

## ABREVIACIONES

- AECC: Complejo de cartílago epifisiario articular
- DOD: Enfermedad ortopédica del desarrollo
- JOCC: Condición Juvenil Osteocondral
- OC: Osteocondrosis
- OCD: Osteocondritis/ Osteocondrosis disecante
- OC(D): Osteocondrosis que puede o no contener un fragmento osteocondral
- MEC: Matriz extracelular
- MMP: Metaloproteinasas de matriz
- TEM: Microscopio de transmisión por electrones
- TC: Tomografía computarizada
- RE: Retículo endoplasmático
- QTL: Loci de rasgos cuantitativos

## **RESUMEN**

Osteocondrosis (OC(D)) es un desorden osteoarticular juvenil que afecta varias especies de mamíferos incluyendo al caballo. Está definida como un defecto focal en la osificación endocondral, lo que lleva a lesiones osteocondrales en el cartílago articular superficial (osteocondritis disecante) que pueden fracturarse dando lugar a fragmentos o cuerpos libres en las articulaciones. OCD es considerada como una enfermedad multifactorial pero su fisiopatología aún no se encuentra totalmente comprendida, así como los procesos biológicos y los mecanismos moleculares involucrados. Los caballos afectados pueden presentar inflamación articular, rigidez y cojeras. La OC es la enfermedad ortopédica más prevalente en el caballo, lo que la convierte en una preocupación importante para la industria equina por motivos de bienestar animal y causas económicas. La siguiente monografía pretende discutir las últimas teorías que darían a conocer la fisiopatología de esta enfermedad, que representa un desafío para los profesionales dedicados a la medicina equina. Se utilizó el método prisma para la selección y organización de la información.

**Palabras clave:** Osteocondrosis, osteocondrosis equina, fisiopatología osteocondrosis, fisiopatología osteocondrosis equina, osteocondritis disecante.

## **ABSTRACT**

Osteochondrosis (OC(D)) is a juvenile osteo-articular disorder affecting several mammalian species including the horse, is defined as a focal disturbance in endochondral ossification, leading to osteochondral lesions at the superficial articular cartilage (osteochondritis dissecans) that may fracture giving rise to fragments or free bodies in joints. OCD is considered as a multifactorial disease but its physiopathology is still poorly understood as well as its biological pathways and molecular mechanisms. Affected horses may present joint swelling, stiffness and lameness. Osteochondrosis is the most prevalent orthopaedic disease in the horse, making it a major concern for the equine industry for animal welfare and economic reasons. The following monograph profess to discuss the last theories that will let us understand the physiopathology of this disease, that represents a challenge for the professionals dedicated to the equine medicine. PRISMA method was used to select and organize the information.

**Key words:** Osteochondrosis, Equine Osteochondrosis, Osteochondrosis Physiopathology, Pathogenesis of Osteochondrosis, Osteochondritis Dissecans.

## INTRODUCCIÓN

La osteocondrosis es una de las patologías óseas de mayor importancia en la medicina equina, que afecta a los caballos jóvenes con una alta presentación en la clínica. Se encuentra distribuida mundialmente, presentándose en distintas razas. Jeffcott (1996) fue el primero en describir las posibles causas de esta patología, categorizándola como un problema internacional para la industria equina, dada su alta prevalencia y el elevado gasto económico que implica.

En la literatura se utilizan varios términos para referirse a la patología y dependiendo de la publicación son utilizados como sinónimos (osteocondrosis (OC), osteocondritis, osteocondritis disecante (OCD)). De acuerdo a Ytrehus *et al.*, (2007) la forma más correcta de definirla sería según la extensión de la lesión, y por eso la osteocondrosis “*latente*” se define como un área focal de necrosis del cartílago confinado al cartílago epifiseal. Por otro lado el término osteocondrosis “*manifiesta*” se utiliza cuando la lesión es visible macroscópicamente y en el examen radiológico. Y por último, cuando se genera una fisura en el área del cartílago necrótico y se forma un “flap” cartilaginoso, la designación apropiada es osteocondrosis disecante.

La osteocondrosis ha sido exhaustivamente estudiada durante 20 años, con más de 150 estudios publicados durante ese período. La causa definitiva de osteocondrosis aún es desconocida, pero se ha establecido que principalmente se genera por un defecto en el proceso de osificación endocondral (Semevolos, 2017).

Los datos epidemiológicos demuestran que esta condición está presente en niveles realmente altos en la población equina (10-30%) dependiendo de la articulación y la raza, lo que produce un enorme gasto anual a nivel mundial (Desjardin *et al.*, 2014b). Por ejemplo, en caballos holandeses de salto se ha observado una prevalencia del 25% (Douglas, 2011).

Considerando que existe una gran cantidad de estudios en el último tiempo enfocados en este desorden del crecimiento en equinos, resulta fundamental realizar una revisión bibliográfica actualizada de esta patología.

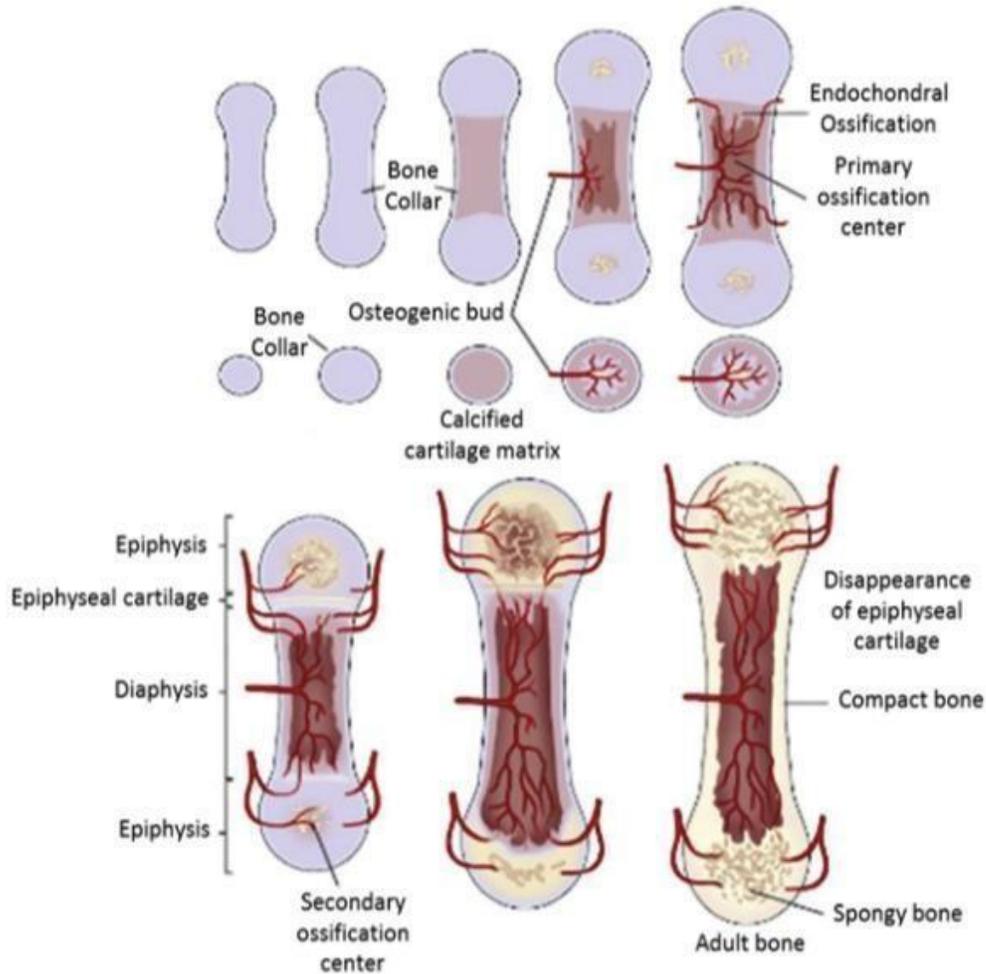
Esta revisión bibliográfica busca explicar los aspectos fisiopatológicos de la osteocondrosis, con principal énfasis en discutir las teorías actuales para una mejor comprensión de los orígenes de esta patología y así contribuir a la búsqueda de tratamientos

adecuados y/o la manera de prevenir su aparición. Se utilizó el método PRISMA para la selección y organización de la información.

## **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

### **DESARROLLO ÓSEO EN EQUINOS**

En los mamíferos el esqueleto primario se forma como una estructura cartilaginosa que durante la etapa fetal se comienza a transformar en hueso y que continúa hasta después del parto. Durante este periodo hay dos procesos que ocurren simultáneamente: crecimiento y osificación. Por un lado, el proceso de crecimiento longitudinal de los huesos largos se genera mediante el crecimiento de placas o fisis. En estas estructuras, desde una capa de células germinales (células en estado de reposo), proliferan condrocitos y establecen un soporte de matriz extracelular. El soporte forma la base para la aposición de hueso primario mediante osteoblastos que se originan de la metafisis (Van Weren, 2016). Por otro lado, el proceso de osificación de los centros primarios de osificación en la diáfisis de los huesos largos comienza tempranamente en la etapa fetal, y al momento del parto, todas las diáfisis son estructuras óseas. Sin embargo, muchos centros secundarios de osificación localizados en la epífisis de los huesos largos y en otros sitios como apófisis y huesos cuboidales en articulaciones complejas, están parcialmente cartilagosos al momento de nacer (Van Weren, 2016).

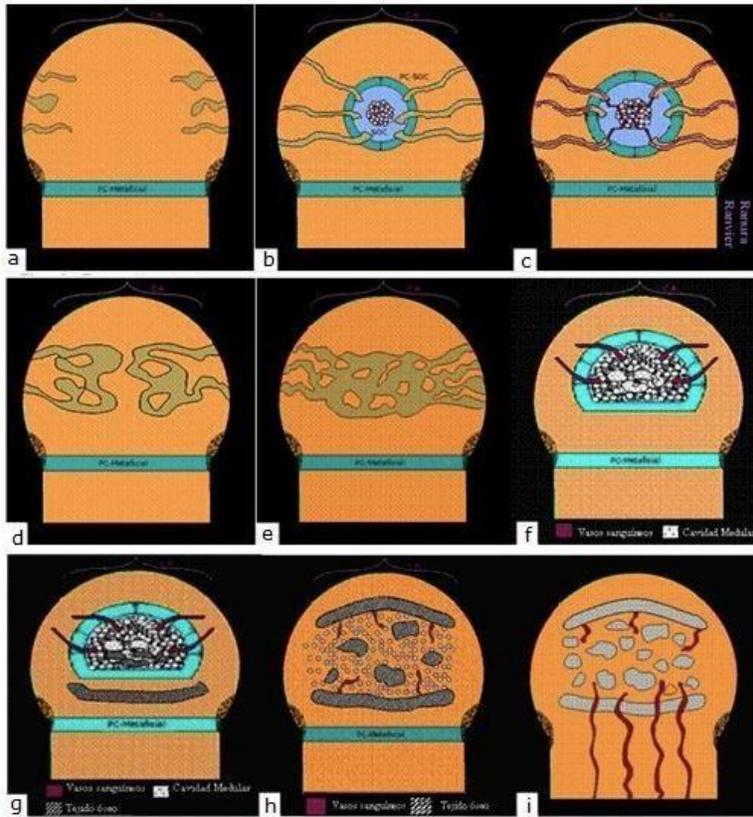


**Figura 1.:** Representación del proceso de osificación endocondral en mamíferos. Tras el cierre de las placas de crecimiento, el único cartílago que queda es el articular. Nótese la rica vascularización del precursor cartilaginoso del hueso largo y la ausencia de vascularización en el cartílago articular maduro (Van Weren, 2006).

### **El proceso de osificación endocondral**

La estructura ósea que posee el potrillo luego del parto es sometida a un remodelamiento continuo bajo la influencia de cargas biomecánicas durante el período de crecimiento, el cual continúa en el animal adulto. El proceso completo de remodelación del cartílago, seguido por su calcificación, deposición del hueso primario, y remodelación sucesiva hacia hueso trabecular que ocurre en el animal en crecimiento, es conocido como osificación endocondral (Van Weren, 2016). En otras palabras, un adelgazamiento progresivo y una involución del cartílago de crecimiento epifisial ocurre con la maduración

hasta que el frente de osificación se apoya en el cartílago articular, desconociéndose el por qué la osificación termina cuando toma contacto con el cartílago articular (Lavery y Girard 2013).



**Figura 2.:** Proceso de desarrollo epifisario. Este proceso inicia con la formación de los canales de cartílago (a) lo que lleva a una hipertrofia de los condrocitos (b) y a la posterior invasión de vasos sanguíneos (c). Los canales continúan en su proceso de expansión (d) y se unen formando la cavidad medular (e). Posteriormente se generan diversos cambios estructurales dentro del centro secundario de osificación, y se produce el cambio de orientación de la placa de crecimiento-centro secundario de osificación (f), se forma el plato óseo epifisario (g) y subcondral (h); y finalmente, se detiene el crecimiento (i) (Peinado *et al.*, 2009).

El proceso de formación de los canales de cartílago (figura 2) es el evento inicial que antecede la aparición del centro de osificación secundario en algunas especies. Los canales de cartílago son esenciales para el desarrollo epifisario y para el desarrollo de la placa de crecimiento dado que transportan nutrientes, vasos sanguíneos, factores de crecimiento y hormonas hacia la condroepífisis. Histológicamente, un canal de cartílago es un tejido conectivo laxo, compuesto de una capa endotelial, una membrana basal y una capa exterior (Peinado *et al.*, 2009).

En estudios realizados en humanos, la formación del canal se produce mediante una invaginación del pericondrio (figura 2) que se extiende dentro de la matriz del cartílago no calcificado, conformado por condrocitos inmaduros, hacia el centro de la condroepífisis. Algunas metaloproteinasas de matriz (MMP) se expresan en los extremos de estos canales. Las MMP son miembros de una familia de enzimas proteolíticas dependientes de zinc, que degradan la matriz extracelular del cartílago de la condroepífisis formando un camino por donde avanzan los canales. Dichos canales se extienden hacia el centro como respuesta a los esfuerzos soportados por el hueso debido a la carga ejercida por los músculos adyacentes en la tracción del movimiento. Durante todo el desarrollo epifisario el ancho de los canales de cartílago permanece constante (Peinado *et al.*, 2009).

La hipertrofia origina un proceso continuo en el cual la matriz que rodea a los condrocitos hipertróficos se calcifica. Consecuentemente, la osificación ocurre cuando los canales convergen y liberan estos factores que lideran la muerte e hipertrofia de condrocitos. En algunas fuentes se menciona que la muerte de condrocitos ocurre por apoptosis. Sin embargo, en recientes estudios, se ha observado que cuando mueren los condrocitos estos presentan vacuolas autofágicas en su matriz. Por ende, se ha concluido que los condrocitos mueren por autofagia y no por apoptosis (Peinado *et al.*, 2009).

Los condrocitos que se encuentran dentro de la condroepífisis pueden producir factores inhibidores o estimuladores angiogénicos locales. Antes de la invasión de los canales, el cartílago epifisario es avascular ya que los condrocitos liberan factores antiangiogénicos. Por tanto, los canales conforman exclusivamente el único medio de penetración de los vasos sanguíneos en la condroepífisis (figura 2(c)), atraídos por los factores angiogénicos liberados por las células mesenquimales con potencial de diferenciarse. Estos vasos son fundamentales, ya que también transportan desde el exterior

nutrientes, oxígeno, factores solubles (sistémicos y locales) como los factores de crecimiento, las hormonas, las citocinas, las quimiocinas y los metabolitos necesarios para el desarrollo del tejido óseo (Peinado *et al.*, 2009).

El proceso de desarrollo epifisario procede con la expansión lateral de los canales (figura 2 (d)). Los espacios presentes ocasionados por la muerte de las células dentro del cartílago epifisario facilitan el crecimiento lateral de canales de cartílago. Cuando los canales alcanzan la mitad de la epífisis, comienzan a extenderse transversalmente y se fusionan con otros canales para formar una cavidad central (figura 2 (e)) que continúa creciendo centrifugamente de manera isotrópica. En esta cavidad medular se produce proliferación celular y mineralización de la matriz extracelular lo que induce la formación de la placa de crecimiento-centro secundario de osificación (Peinado *et al.*, 2009).

Cuando concluye el proceso de osificación del “centro de osificación secundario”, la permeabilidad del cartílago epifisario disminuye considerablemente y bajo el cartílago articular aparece una capa de cartílago calcificado. De esta forma se inicia, la resorción osteoclástica de una capa profunda de este cartílago calcificado, formando un túnel. Dentro de este conducto, se forma un nuevo hueso denominado *capa o plato de hueso subcondral* (figura 2 (h)) gracias a un proceso osteoblástico (Peinado *et al.*, 2009). En otras palabras, la fase final del proceso de osificación endocondral está caracterizado por la invasión de una capa de matriz cartilaginosa mineralizada por brotes capilares y osteoblastos, llevando a una gradual desaparición de los condrocitos, dejando espacio a los osteoblastos que van a formar el tejido de hueso maduro (Bourebaba *et al.*, 2019).

El plato de hueso subcondral es una capa de hueso ubicado debajo del cartílago articular. Este posee dos funciones principales: absorber el esfuerzo y conservar la forma de la articulación. El hueso subcondral provee amortiguación a la articulación y posee un bajo mecanismo de elasticidad (Peinado *et al.*, 2009).

El hueso subcondral en conjunto con el cartílago articular forman una entidad funcional. El cartílago articular es un cartílago de tipo hialino que tiene como principal función, recubrir las caras articulares de los huesos. Para reducir la fricción entre las caras existe un líquido sinovial que cubre su superficie libre y actúa como lubricante. El principal objetivo funcional de esta estructura es resistir las fuerzas cortantes y compresivas generadas por la locomoción y transmitir esas fuerzas al hueso subyacente (Peinado *et al.*, 2009).

Uno de los principales componentes estructurales del cartílago es colágeno tipo II, el cual contribuye en la mantención de las funciones biomecánicas de la articulación, como la resistencia al aumento de la presión ejercida por los proteoglicanos del cartílago o contrarrestar la compresión generada durante el movimiento articular, gracias a su conformación espacial 3D organizada en una red de fibras de colágeno (Bourebaba *et al.*, 2019).

La formación de tejido cartilaginoso resulta de la integración de condrocitos en la red de colágeno principalmente compuesta por colágeno tipo II, proteoglicanos y glicoproteínas, ya que estas actúan como proteínas de unión que aseguran la estabilización de la estructura del colágeno. La resultante MEC está caracterizada por su estabilidad, lo que garantiza la rigidez y la resistencia del tejido cuando es sometido a fuerzas compresivas y de cizallamiento (Bourebaba *et al.*, 2019). Estas fuerzas de cizallamiento generan una separación de los tejidos al ser fuerzas paralelas que actúan en sentido opuesto, produciendo una deformación en este caso del tejido óseo.

El proceso de desarrollo epifisario posee un dinamismo que involucra diferentes etapas de cambios estructurales. El centro de osificación secundario que se forma dentro de la epífisis del hueso mediante la osificación endocondral realiza su transformación a tejido óseo (Peinado *et al.*, 2009).

## OSTEOCONDROSIS EN EQUINOS

### Antecedentes históricos de osteocondrosis equina

Según Olstad *et al.*, (2015) el término *osteocondritis disecante* fue introducido por Konig en 1887 para describir una condición que estaba asociada a la formación de fragmentos en las articulaciones de pacientes humanos.

Posteriormente Bourebaba *et al.*, (2019) señala que Konig sugiere tres posibles causas para la enfermedad. Las primeras dos estaban relacionadas con un origen traumático incluyendo fragmentación severa o necrosis del hueso subcondral, lo que indirectamente llevaría a una pérdida de fragmentos. En la tercera, las lesiones fueron reportadas sin antecedentes de trauma y fueron relacionadas con otros factores.

Bourebaba *et al.*, (2019) señala que en 1947 se reportó el hallazgo de OCD en equinos, caracterizado por una abrasión del borde lateral de la tróclea con luxación lateral de la patela. Estas lesiones, similares a las de los humanos, fueron observadas y reportadas como si fueran lesiones osteocondrales y de osteocondritis disecante.

Olstad *et al.*, (2015) estableció que a partir del año 1978 hasta el año 2007, los estudios se enfocaron en describir la patogénesis del defecto focal producido en la osificación endocondral. Los aspectos clínicos, patológicos, bioquímicos y moleculares de la condición han sido extensivamente estudiados en caballos, cerdos y aves (Lavery y Girard 2013). Sin embargo, la mayoría de estos estudios han sido realizados en animales o especímenes con signos clínicos, cambios radiográficos o lesiones macroscópicas representativos de etapas crónicas de la enfermedad (Lavery y Girard 2013).

Según Ytrehus *et al.*, (2007) en el año 1978, Olsson y Reiland sugirieron que la fisiopatología de osteocondrosis es la misma en todas las especies, incluyendo a los humanos. La osteocondrosis fue caracterizada como una disrupción del proceso de osificación endocondral en seis especies animales: cerdos, caballos, cabras, perros, pavos y gallinas (Olstad *et al.*, 2015).

Olstad *et al.*, (2015) señala que de manera independiente, Kincaid *et al.*, 1985, Woodard *et al.*, 1987, y Carlson *et al.*, 1989 descubrieron áreas de cartílago de crecimiento necrótico en sitios predilectos para osteocondrosis en articulaciones de porcinos. En estos estudios, el cartílago de crecimiento presentaba un suministro sanguíneo que corría entre los

canales de cartílago los cuales estaban presentes por un periodo limitado de tiempo en las etapas tempranas del desarrollo. Por esta razón, dichas áreas de condronecrosis fueron asociadas a vasos sanguíneos de los canales de cartílago necróticos.

En efecto, Olstad *et al.*, (2015) propone que Carlson *et al.*, 1991 confirmó mediante varios estudios en cerdos que la osteocondrosis resulta como consecuencia de una falla vascular la que produce condronecrosis isquémica. El término *condronecrosis isquémica* implicaría específicamente necrosis del cartílago de crecimiento ya que el cartílago articular no posee vascularización.

Asimismo, Olstad *et al.*, (2015) establece que Pool en 1986, consideró que lesiones en el borde lateral de la tróclea del fémur eran compatibles con la falla de vasos que cursan desde el hueso subcondral hacia el cartílago de crecimiento. Además, este autor señala que existen fuerzas de cizallamiento que actúan a lo largo de la unión entre los dos tejidos.

En caballos, la patogénesis de osteocondrosis fue investigada principalmente en animales de mayor edad, y específicamente en lesiones crónicas. Como consecuencia, en este periodo, desde el año 1978 hasta el 2007, Olstad *et al.*, (2015) señala que no existía un entendimiento común respecto a la patogénesis de la enfermedad.

Olstad *et al.*, (2015) menciona que en el año 1993, Hurtig *et al.*, demostró la presencia de reticulado de colágeno reducido, cuya síntesis se logra por la actividad de la cuproenzima lisil oxidasa, en el cartílago de potrillos privados de cobre. Esto, indicaría que una deficiencia de cobre podría llevar a una calidad inferior de colágeno, cuya consecuencia es un cartílago biomecánicamente débil (Olstad *et al.*, 2015).

Olstad *et al.*, (2015) estableció que Grondal *et al.*, 1996 estudió fragmentos osteocondrales en la articulación del nudo y sugirió que ellos eran representativos de centros accesorios aberrantes de osificación. Luego Olstad *et al.*, (2015), señaló que en 1995 Carlson *et al.*, examinó sitios predilectos en la articulación de la babilla de los miembros posteriores, y concluyó que la osteocondrosis era resultado de condronecrosis isquémica tanto en caballos como en cerdos.

Olstad *et al.*, (2015) estableció que en el estudio de Henson *et al.* en 1997, se incluyó la localización de cartílago tipo VI en articulaciones afectadas. Subsecuentemente, los colágenos fueron estudiados como un grupo y en términos de tipos individuales incluyendo tipo II, tipo I y tipo X. Los estudios no resultaron en una hipótesis unificada en cómo un tipo

particular de colágeno pudiese causar la enfermedad de osteocondrosis, sino más bien giró en torno a que cambios en el colágeno eran causa o representaban compensación por un cartílago de inferior calidad que podría no soportar cargas biomecánicas, resultando en lesiones (Olstad *et al.*, 2015).

Posteriormente, en el año 2007 se llegó a la conclusión de que el rol del cobre en la patogénesis de OC seguía estando inconcluso, por lo cual no era posible relacionarlo con la prevalencia de la patología, ya que mediante la suplementación de cobre resulta imposible erradicar la enfermedad (Gee *et al.*, 2007). Por otro lado, en el mismo año se infiere que alteraciones focales en la osificación endocondral, que son características de la osteocondrosis eran resultado de la falla de suministro sanguíneo en el cartílago de crecimiento epifiseal y fue asociado a condronecrosis isquémica en cerdos. Sin embargo, esta explicación no era la misma para equinos y por esta razón se realizaron estudios morfológicos, para lo cual sitios de predilección de OC fueron examinados en las articulaciones de caballos jóvenes (Olstad *et al.*, 2015).

## **Caracterización de osteocondrosis (OC)**

Según McIlwhraith (2004), en 1986 McIlwhraith estableció el término “enfermedad ortopédica del desarrollo” (DOD) para describir un grupo heterogéneo de trastornos ortopédicos que podían encontrarse en caballos jóvenes, siendo OC el más común de este grupo que incluía distintas patologías como el colapso del hueso cuboidal, deformidades flexurales y angulares de los miembros, fisitis y la enfermedad de Wobbler. El término condición juvenil osteocondral (JOCC) ha sido propuesto en la actualidad para describir al subgrupo de DOD que están relacionadas con trastornos juveniles centrados tanto en el cartílago articular/epifiseal o el cartílago metaepifiseal en el desarrollo óseo, y excluyen a las deformidades flexurales relacionadas con tendones y la enfermedad de Wobbler que es un trastorno neurológico (Denoix *et al.*, 2013). De estas patologías del desarrollo OC es por lejos el más frecuente de los JOCC en la clínica y ha sido el más estudiado (Van Weeren y Denoix, 2013).

La osteocondritis disecante (OCD) u osteocondrosis (OC), son términos utilizados para describir un defecto en la osificación endocondral que típicamente ocurre en zonas predilectas bien definidas. El cartílago de crecimiento retenido y engrosado que caracteriza la típica lesión en el complejo de cartílago epifisiario articular (AECC), puede agravarse y desarrollar fisuras que se extienden hacia la superficie articular. Fragmentos osteocondrales pueden luego desprenderse del hueso principal, formando fragmentos intraarticulares (OCD). Una vez que la lesión se extiende a la superficie articular causando inflamación de la articulación, la condición puede referirse como osteocondritis (Douglas, 2011).

El tipo de lesión que se genera en osteocondrosis, tanto articular como fiseal, es una falla focal en el proceso de osificación endocondral, que es, un área en la cual el cartílago de crecimiento falla en sufrir una calcificación de la matriz o invasión vascular, y por lo tanto no se convierte en hueso. Esto se evidencia en cortes histológicos como una zona extensa local de cartílago engrosado acompañada por una unión condro-ósea irregular/desigual. En casos más avanzados, el cartílago persistente es suave y rojizo, y la médula del hueso subyacente se encuentra edematosa e hiperémica. Sin embargo, en etapas tempranas, la lesión de osteocondrosis articular se caracteriza histológicamente por un área focal de necrosis que

está confinada al cartílago de crecimiento y no involucra ni al cartílago articular superficial ni al hueso subcondral subyacente (Ytrehus *et al.*, 2007).

La OC en equinos habitualmente se manifiesta como una o dos lesiones que ocurren en sitios ya identificados generalmente bilaterales y simétricas, aunque sólo una lesión puede generar signos clínicos. Las zonas más comúnmente afectadas son las articulaciones femoropatelar (bordes lateral y medial de la tróclea del fémur y faceta lateral de la patela), tarsocrural (aspecto craneal del borde intermedio y el maléolo medial del aspecto distal de la tibia, borde lateral y medial de la tróclea del talus), escapulohumeral (fosa glenoidea de la cabeza del húmero) y en las articulaciones metacarpofalángica y metatarsfalángica (borde medio sagital y cóndilos del tercer hueso metacarpiano y metatarsal). Estos sitios se mencionan más adelante como sitios predilectos en la teoría de cizallamiento de la unión osteocondral. La OC también ha sido descrita en las articulaciones del codo, cadera y vértebras cervicales, pero las lesiones en estos sitios son menos comunes y su etiología es más controversial (Douglas, 2011).

La OC puede manifestarse tempranamente en equinos. Por ejemplo, en potrillos de menos de un mes de vida han sido identificadas lesiones en el aspecto craneal del borde intermedio de la tibia. Más tardíamente pueden aparecer lesiones en el borde lateral de la tróclea del fémur (3-4 meses de edad). Por otra parte, en la articulación tarsocrural y la articulación del nudo las lesiones se desarrollan aproximadamente entre los siete a ocho meses de edad. Estas lesiones corresponden a fragmentos disecantes de cartílago articular, engrosamiento de cartílago retenido en la epífisis del hueso y áreas de cartílago necrótico. Los estudios realizados, provienen de diferentes razas de equinos (Douglas, 2011).

OC es considerada como el proceso inicial de una enfermedad del desarrollo, que a la larga resulta en fragmentación osteocondral y por lo tanto produce el consecuente desarrollo de OCD (Bourebaba *et al.*, 2019). Cuando lesiones tempranas de OC aparecen, estas tienden a sanar espontáneamente, o evolucionan a una etapa más avanzada, resultando en la aparición de lesiones que involucran fragmentos, característicos de OCD (Semevolos, 2017).

Otra forma de caracterizar la patología es diferenciándola según la etapa en la que se encuentra la lesión clínicamente. Cuando existe la presencia de un área focal de necrosis del cartílago confinada al cartílago epifiseal se denomina osteocondrosis “*latente*”, mientras que

la presencia de una lesión focal en la osificación endocondral visible macroscópicamente y al examen radiológico se denomina osteocondrosis “*manifiesta*”. Cuando existe la formación de una fisura en el área del cartílago necrótico con desprendimiento del cartílago articular (“flap” cartilaginoso o cuerpo libre), la designación apropiada para la lesión es osteocondritis disecante (OCD) (Ytrehus *et al.*, 2007). OC(D) es una forma de referirse a la condición cuando se habla de una lesión de osteocondrosis que puede o no contener un fragmento osteocondral.

Osteocondrosis puede progresar a OCD, pero también puede progresar hacia la formación de un quiste óseo subcondral, particularmente en regiones centrales que soportan el peso dentro de la articulación en animales mayores tales como equinos y bovinos. En equinos, ha sido sugerido que una lesión de osteocondrosis podría generar una invaginación del cartílago suprayacente o que una fisura de OCD puede permitir afluencia de fluido presurizado hacia el hueso subcondral, con cualquiera de los mecanismos, resultando en la formación de un quiste (Olstad *et al.*, 2015).

## **Etiología de osteocondrosis**

Esta patología es considerada como multifactorial e incluye factores como la dieta, tasa de crecimiento, factores hereditarios y trauma (Van Weren, 2006; Ytrehus *et al.*, 2007). Usualmente, caballos con un rápido rango de crecimiento en adición con factores medioambientales e influencias genéticas están predispuestos a desarrollar OCD (Van Weren, 2006).

Van Weeren y Denoix en (2013) realizaron un estudio para detectar los principales factores de riesgo de la patología, centrándose en la importancia del historial de ejercicio en caballos de rendimiento francés (Thoroughbreds, Trotters, and Warmbloods) y detectaron que el ejercicio tiene una fuerte influencia en la manifestación y progresión de OC.

Por años, se ha considerado que las causas de osteocondrosis son una combinación de factores: genéticos, nutricionales, medioambientales y por influencias biomecánicas. En este estudio, se explican las distintas teorías actuales para tener un mejor conocimiento de los últimos avances.

## **TEORÍAS DE OSTEOCONDROSIS**

Por décadas ha sido discutido si OCD es el resultado de una patología primaria de hueso o cartílago. Con relación a esto existen 4 teorías principales para explicar la fisiopatología de OC en equinos las cuales son:

1. Falla en los canales de cartílago
2. Cizallamiento de la unión osteocondral
3. Alteraciones moleculares de la osificación endocondral
4. Factores Genéticos

### **1. Falla de los canales de cartílago**

En el comienzo de la osificación endocondral, el cartílago inmaduro da origen a unas estructuras de tejido conectivo laxo llamadas canales de cartílago que transportan nutrientes, vasos sanguíneos, factores de crecimiento y hormonas hacia a condroepífisis. Particularmente, son el único medio que permite la penetración de los vasos sanguíneos los cuales son esenciales para el desarrollo epifisario y para el desarrollo de la placa de crecimiento (Peinado *et al.*, 2009).

Esta teoría define que la osteocondrosis en animales es el resultado de una enfermedad primaria del suministro sanguíneo del canal de cartílago (Olstad *et al.*, 2018). La disrupción de éstos impide la penetración hacia la condroepífisis, con el consecuente retraso y modificación patológica de la maduración del cartílago y de la matriz a su alrededor; involucrando retención y engrosamiento del cartílago con debilitamiento de todo el complejo cartilaginoso articular/epifiseal (Bourebaba *et al.*, 2019).

La conclusión de que OC es consecuencia de falla vascular y condronecrosis isquémica en equinos fue basado mediante una examinación histológica de material obtenido de sitios predispuestos en articulaciones durante el rango de edad en el que las lesiones son conocidas por desarrollarse, y los estudios experimentales en los cuales las lesiones fueron inducidas mediante la transección de canales de cartílago (Olstad *et al.*, 2015).

Dentro de las causas descritas para el desarrollo de OC(D) en relación a esta teoría, se incluye la falla postnatal de los canales de cartílago a lo largo del frente de osificación (Bourebaba *et al.*, 2019). La mayoría de las fallas en animales ocurren sin evidencia de una

enfermedad primaria del hueso anterior o simultánea, por lo cual sería una enfermedad primaria del suministro sanguíneo del canal de cartílago (Olstad *et al.*, 2018).

En estudios anteriores se consideraba que la causa de la falla de estos canales se generaba como un proceso secundario a otra patología ósea, por ejemplo, bacteremia o microfracturas. En el estudio realizado por Olstad *et al.*, en el año (2018) mediante el uso de escáner de Tomografía Computarizada (TC) se detectaron defectos focales correspondientes a falla vascular y condronecrosis isquémica en potrillos que no presentaban una enfermedad secundaria, es decir, las micro fracturas no estaban presentes en lesiones tempranas de osteocondrosis. De la misma forma, bacteriemia podía sólo ser la causa minoritaria de lesiones (Olstad *et al.*, 2018).

La falla de los canales de cartílago durante el período temprano postnatal es considerada como el mayor factor de desarrollo en OC y parece ser el más susceptible a lo largo del comienzo de la osificación, ya que fallas en estas zonas pueden llevar a áreas de condronecrosis (Olstad *et al.*, 2013). La falla vascular sólo puede ser estudiada durante el rango de edad en el cual el cartílago de crecimiento epifiseal posee suministro sanguíneo (Bourebaba *et al.*, 2019). En la articulación del nudo y del tarso, la falla vascular debe ser estudiada en animales que tienen menos de 10 semanas de edad (Olstad *et al.*, 2009).

En un estudio realizado por Olstad *et al.*, (2013) se ha ilustrado esta teoría como una causa directa y se describió su efecto en potrillos, en los que experimentalmente se interrumpió el suministro de sangre en el borde lateral de la tróclea del fémur. Estos potrillos desarrollaron zonas de necrosis condilar y lesiones de OC. En otros estudios como el que realizó Olstad *et al.*, el año (2015), potrillos generaron focos de necrosis condilar secundarios a la disrupción de los canales de cartílago y falta de suministro sanguíneo. Por último, en un estudio anterior realizado por Carlson *et al.*, (1995) este señaló que todas las lesiones identificadas en caballos de 3 semanas a 5 meses de edad fueron consecuentemente asociadas con vesículas cartilaginosas necróticas.

Basado en estos estudios y otras investigaciones en cerdos y equinos, existe evidencia de que una importante causa de OC está directamente relacionada con la falla de los canales de cartílago (Semevolos, 2017).

## 2. Cizallamiento de la unión osteocondral

De acuerdo con esta teoría, las fuerzas biomecánicas juegan un rol fundamental dentro de la articulación para el desarrollo y la patogénesis de OC. Estas fuerzas generan un cizallamiento del trabecular óseo que puede producirse como un evento primario, lo que genera una zona biomecánicamente débil dentro de la articulación en potrillos que se encuentran en desarrollo. Asimismo, se describe como consecuencia de un evento secundario, mediante una falla en los canales de cartílago, que trae como resultado una necrosis condilar. Por otra parte, se puede generar por un debilitamiento de la matriz del cartílago debido a otros factores, como cambios en el colágeno o en el contenido de glucosaminoglicanos o un incremento en las metaloproteinasas de matriz (MMPs) (Lavery y Girard 2013; Riddick *et al.*, 2012; Semevolos, 2017). Por ejemplo, la expresión de la MMP-13 fue significativamente mayor en lesiones de OC, comparado con el cartílago normal en la misma articulación (Miriams *et al.*, 2009).

Se considera que las fuerzas biomecánicas de cizallamiento impulsan el desarrollo de lesiones que involucran “flap” cartilagosos o fragmentos, característicos de OCD. Por otra parte, las influencias biomecánicas podrían explicar la ruptura local de los canales de cartílago, así como la existencia de sitios predilectos, lo que se refiere a zonas de alto estrés o impacto dentro de la articulación (Desjardin *et al.*, 2014b).

A su vez, existen hipótesis en las que se plantea que fuerzas excesivas en tejidos normales o fuerzas normales en tejidos anormales pueden llevar a la disrupción del suministro vascular en cartílagos que se encuentran en el proceso de osificación endocondral o en “flaps” de cartílago (Pool, 1993).

Por último, Pool (1986) propuso que las fuerzas de cizallamiento podrían causar una falla en los vasos que se encuentran en la unión osteocondral, lo que resultaría en una falla del suministro sanguíneo de los condrocitos generando necrosis isquémica.

### 3. Alteraciones moleculares de la osificación endocondral

La tercera teoría de la patogénesis de OC en equinos se refiere a la importancia de las alteraciones moleculares o cambios en las vías de señalización que ocurren antes del desarrollo de OC. Los autores plantearon que anomalías ultraestructurales debieran ser visibles en cartílagos predispuestos de equinos que luego desarrollan esta patología (Desjardin *et al.*, 2014a).

Durante el crecimiento, el cartílago sufre una serie de complejos eventos celulares que aseguran la transición de matriz cartilaginosa al esqueleto maduro. Este proceso involucra la proliferación de condrocitos, maduración, hipertrofia y mineralización de la matriz extracelular previo a la invasión de cartílago mediante vasos sanguíneos (Olstad *et al.*, 2015).

Una de las alteraciones que se generarían en potrillos con OC según esta teoría son cambios estructurales en la MEC del cartílago. Estudios realizados por Miriams *et al.*, en (2009) revelaron cambios en la matriz del cartílago en OC temprana. Así como Desjardin *et al.*, (2014c), que detectó cambios en la matriz extracelular en caballos afectados con OC, generalmente asociados a una ruptura de los canales de cartílago.

Otra alteración que ha sido demostrada en un modelo experimental de OC y en el desarrollo de OCD, es que existe una disminución significativa en el contenido total de colágeno tipo II, acompañado de rupturas del enlace cruzado en lesiones tempranas (Bourebaba *et al.*, 2019). La desnaturalización del colágeno de la MEC juega un rol esencial en la iniciación de OC; así, anomalías en el metabolismo del colágeno, específicamente la exacerbación de la solubilidad del colágeno tipo II ha sido observada en el cartílago de potrillos con OC (Lavery y Girard 2013). Un probable desequilibrio entre las diferentes enzimas involucradas en la proteólisis de la matriz de cartílago en el frente de osificación constituye uno de los factores que pueden contribuir en el desarrollo de OCD. Un aumento en los niveles de las enzimas lisosomales intracelulares, catepsina B, capaces de degradar el colágeno tipo II denaturado y los proteoglicanos, ya ha sido identificado en lesiones de OCD en equinos (Bourebaba *et al.*, 2019). Lo anterior, ha sido previamente reportado en humanos, cerdos y caballos (Lavery y Girard 2013).

Por otro lado, un aumento en el volumen de la matriz en condrocitos predispuestos a desarrollar OCD resultaría ser un mecanismo adaptativo para lidiar con un estrés energético. Tal estrés puede derivar de mecanismos celulares dañados e indicarían una baja regulación de proteínas involucradas en las funciones mitocondriales y producción energética.

Una función endógena importante para el organismo es mantener el volumen mitocondrial, ya que el volumen anormal puede afectar varios procesos en la célula (Desjardin *et al.*, 2014a). Un estudio realizado con TEM (microscopio de transmisión por electrones) reveló la presencia de mitocondrias anormales y un retículo endoplasmático dilatado y desigual con condrocitos hipertróficos en caballos afectados con OC (cartílago predispuesto). Además, estructuras similares fueron observadas en condrocitos hipertróficos de lesiones de OCD. El volumen aumentado de mitocondrias asociado con crestas alteradas es indicativo de tumefacción mitocondrial. Ésta, resulta de un gradiente osmótico dañado entre el citosol y la matriz mitocondrial, sugiriendo que un desbalance mineral puede estar implicado en factores que causan OCD, incluyendo altos niveles de calcio, y/o de fósforo y un régimen bajo de cobre, lo que se condice con observaciones clínicas previamente reportadas. La tumefacción mitocondrial está asociada con un amplio rango de patologías e importantes procesos biológicos, incluyendo la producción de ATP y apoptosis (Desjardin *et al.*, 2014a).

Asimismo, el estrés del retículo endoplasmático (RE) juega un rol en las alteraciones moleculares que afectan la osificación endocondral. Éste puede disminuir la síntesis proteica y afectar el metabolismo celular mediante diversos mecanismos, incluyendo la señalización del calcio y también la biosíntesis de los lípidos. La modulación de la expresión de nueve proteínas ribosomales indica que la translocación puede ser afectada. La regulación de varias proteínas asociadas con la homeostasis de calcio puede ser indicativas de una síntesis de la matriz alterada (Yammani, 2012).

Además, el retículo endoplasmático extendido demostró zonas híper dilatadas con acumulación de cisternas, sugiriendo que el estrés de RE no sólo puede ser una característica de las lesiones de OCD, sino que además puede ser un defecto constitutivo debido a

predisposición genética (Desjardin *et al.*, 2014a). Similar con un estudio realizado en humanos (Skagen *et al.*, 2011).

La red de colágeno que es habitualmente densa en otras especies se ha encontrado más delgada en el frente de osificación de tejidos equinos, concomitante con cambios celulares patológicos representados por un aumento en el volumen celular, muerte celular, proteólisis de colágeno y así la reducción de su contenido. Esto contribuiría al debilitamiento estructural del cartílago articular que predispone a micro o macro lesiones traumáticas, lesiones de las vesículas sanguíneas y el subsecuente desarrollo de OCD (Bourebaba *et al.*, 2019).

La disfunción mitocondrial y el estrés de RE están generalmente asociados con un estado patológico, cada uno de estos factores contribuyen a la enfermedad. En conclusión, lesiones de OCD de acuerdo a esta teoría se generan como consecuencia de una deficiente diferenciación terminal de los condrocitos hipertróficos junto a un daño en la producción energética asociado con una respuesta al estrés del retículo endoplasmático.

#### **4. Factores Genéticos**

La siguiente teoría plantea que los factores genéticos serían los responsables de la fisiopatología de OC. Ésta ha sido la última en desarrollarse. Los últimos estudios se han centrado en buscar factores genéticos y loci específicos que expliquen la fisiopatología de esta enfermedad. Muchos programas de mapeo genético han comenzado a nivel mundial en diferentes razas y se han identificado varias regiones de loci de rasgos cuantitativos (QTL).

En estas regiones, dos QTL fueron encontradas por contener un nuevo micro RNA de la expresión de cartílago. En el cartílago, genes objetivos previstos fueron encontrados asociados con funciones conocidas y mecanismos involucrados en el mantenimiento de la integridad del cartílago. Por ejemplo, el balance entre procesos catabólicos y anabólicos que juegan un rol crítico en la homeostasis del cartílago (Desjardin *et al.*, 2014c).

Numerosos estudios han elucidado loci genéticos vinculados a OC (McCoy *et al.*, 2016), pero resulta ser un proceso desafiante ya que estos loci no son iguales entre razas y articulaciones específicas, ya que poseen distintos QTL (Semevolos, 2017). La estimación

de heredabilidad de OC se encuentra en un rango muy amplio (0.02–0.45) dependiendo tanto de la raza del equino como de la articulación afectada (Distl, 2013).

Desjardin *et al.*, (2014c) demostró que una baja regulación de la expresión de microRNAs en potrillos predispuestos a OC podrían alterar vías cruciales para la maduración de cartílago, conduciendo a una síntesis de MEC anormal. Los resultados son consistentes con el rol de microRNAs en la susceptibilidad genética de cartílago en OC equina. Esto sería coherente en el control de la remodelación ósea y su participación clave en la regulación de vías de formación de ésta. En efecto, se ha detectado la alteración de la expresión de varios genes en el proceso de desarrollo de cartílago normal (Naccache *et al.*, 2018).

Genes de la expresión del cartílago sugieren que cambios en la diferenciación celular, la producción energética, el metabolismo, la homeostasis de la MEC y el cartílago han sido asociados a OC. En los huesos, diferencias entre la expresión de microRNA fueron asociados con la regulación de la producción energética, transporte de vesículas y algunas vías de señalización de los factores de crecimiento (Naccache *et al.*, 2018).

## **OBJETIVO GENERAL**

Explicar mediante información actual la fisiopatología de osteocondrosis y las teorías en discusión en equinos de deporte.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.** Detallar la información actual que existe respecto a la fisiopatología de osteocondrosis en equinos de deporte.
- 2.** Analizar la etiopatogenia de la OC y las actuales teorías de la fisiopatología que existen en equinos de deporte.
- 3.** Discutir las teorías actuales de la fisiopatología de osteocondrosis en equinos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Materiales**

Esta monografía utilizó la información generada en el último tiempo respecto a la fisiopatología de OC en equinos. Se considera adecuada aquella que provenga de libros y publicaciones científicas especializadas, con una antigüedad no mayor a cinco años, en formato digital o papel. Sólo se contemplaron publicaciones mayores a cinco años cuando los antecedentes a discutir eran considerados como trascendentes. En la sección antecedentes históricos de osteocondrosis se consideraron “papers” con mayor antigüedad para recopilar información relevante.

### **Métodos**

#### **Compilación de antecedentes:**

Se realizó una compilación de la información publicada sobre la fisiopatología de OC en equinos de deporte.

#### Criterios de inclusión:

Las fuentes que se utilizaron son bases de datos aprobadas por la Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias de la Universidad de Chile, las que incluyen; ISI-Web of Science, PubMed, SciELO, Science Direct, entre otras. Estas fuentes de información son fidedignas y confiables, y tienen acceso a múltiples revistas, artículos, libros, investigaciones, tesis y otros proyectos reconocidos por la comunidad científica que los convoca.

La revisión y filtración de las publicaciones científicas se realizó en base a el título, fecha de publicación y autor. Los criterios de selección para la búsqueda de artículos se aplicaron principalmente en artículos y publicaciones de medicina veterinaria y equinos.

#### Criterios de exclusión:

Se excluyeron publicaciones de una antigüedad mayor a los 5 años, con la excepción de publicaciones que contienen información relevante, expuesta de manera que facilite su comprensión o con fines comparativos. Por otra parte, se excluyeron aquellas publicaciones que no poseían información atinente para cumplir los objetivos planteados previamente.

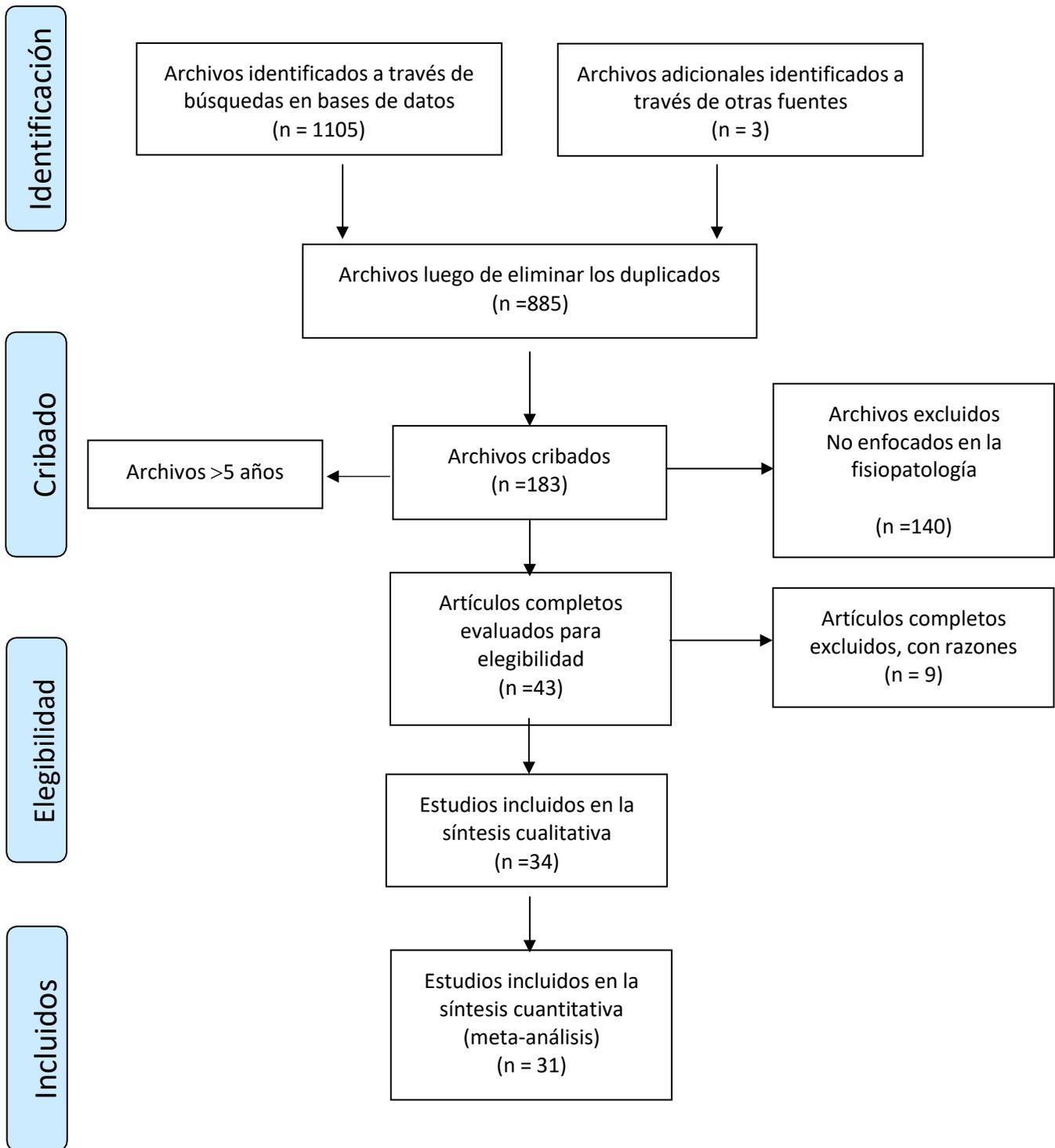
Para la búsqueda de recursos escritos en línea se utilizaron las siguientes palabras claves:

“*Osteochondrosis*”, “*Equine Osteochondrosis*”, “*Osteochondrosis Physiopathology*”, “*Pathogenesis of Osteochondrosis*”, “*Osteochondritis Dissecans*”.

Se utilizó el método PRISMA para la selección y organización de la información, obteniendo los siguientes resultados esquematizados en la siguiente página (Moher *et al.*, 2009). Utilizando las bases de datos anteriormente mencionadas se obtuvieron 1105 publicaciones aplicando las palabras claves, sumando 3 publicaciones adicionales obtenidas a través de otras fuentes. Luego, considerando la duplicación de archivos, se eliminaron 220 publicaciones. Posteriormente, mediante un proceso llamado cribado se excluyeron las publicaciones que tenían más de 5 años de antigüedad (702) y las que no estaban enfocadas en la fisiopatología de OC (140), resultando en un total de 43 archivos. Estas publicaciones pasaron a la categoría de elegibilidad en la que se seleccionaron luego de leer los “abstracts”. De las anteriores se excluyeron 9 artículos por ser estudios poco representativos o sin un enfoque hacia el objetivo de esta monografía. Por último 34 publicaciones son incluidas en la síntesis cualitativa, pero tras las correcciones correspondientes y el desarrollo de la monografía mediante un meta-análisis, se incluyen 31 publicaciones en la síntesis cuantitativa. De las 31 publicaciones incluidas, 18 artículos eran específicos de la patogénesis y la fisiopatología de OC, 6 se relacionan con los factores genéticos, 1 fue realizado en humanos y, por último 5 se refieren a la nomenclatura y caracterización de OC.



## PRISMA 2009 Diagrama de Flujo



(Moher *et al.*, 2009).

## **Organización de antecedentes y redacción**

Posteriormente, la información obtenida fue recopilada y organizada en los siguientes ítems, para así facilitar su comprensión y posterior análisis:

1. Introducción.
2. Desarrollo óseo en equinos: descripción del proceso de osificación en equinos, con principal énfasis en el proceso de osificación endocondral ya que su comprensión resulta fundamental para un mejor entendimiento de las teorías que explicarían la fisiopatología de OC.
3. Osteocondrosis en equinos: se describen los antecedentes históricos de la patología, luego la caracterización de la osteocondrosis y por último su etiología.
4. Teorías actuales de la patogénesis de la fisiología de OC: cuáles son la teorías de la fisiopatología que existen en la actualidad.
  - Falla en los canales de cartílago.
  - Cizallamiento de la unión osteocondral.
  - Alteraciones moleculares de la unión osteocondral.
  - Factores genéticos.
5. Discusión: análisis crítico de toda la información recopilada, en la cual se comparan y contraponen las teorías de los diversos autores citados en la bibliografía.
6. Conclusiones.

## RESULTADOS

El material bibliográfico consultado para la realización de esta memoria de título corresponde al siguiente:

- Revistas científicas: 16
- Libros: 2

El desglose de las publicaciones correspondientes a las revistas y libros utilizados se expone en las siguientes tablas (Tabla 1 y Tabla 2):

Tabla 1: Revistas utilizadas y número de publicaciones utilizadas según revista.

Revista Científica	Número de publicaciones citadas
Biochimica et Biophysica Acta	1
Biomed Central	2
BMC Genomics	1
Clinical Techniques in Equine Practice	1
Equine Veterinary Journal	3
Experimental and Molecular Pathology	1
Journal of Equine Veterinary Science	2
Journal of Orthopaedic Research	1
Osteoarthritis and Cartilage	1
Osteoarthritis Research Society International	1
PLoS Medicine	1
Revista cubana de ortopedia y traumatología	1
Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports	1

Stem Cell Reviews and Reports	1
The Veterinary Journal	6
Veterinary Clinics of North America: equine practice.	1
Veterinary Pathology	4

Tabla 2: Libros utilizados y número de capítulos utilizados según libro.

<b>Libro</b>	<b>Número de capítulos citados</b>
Diagnosis and management of lameness in the horse.	1
Joint Disease in the Horse.	1

## DISCUSIÓN

De acuerdo a lo investigado en la revisión bibliográfica, es importante destacar que las teorías que explicarían la fisiopatología de OC hace casi 150 años, tienen relación con las teorías actuales. Por consiguiente, lo que se pensaba en ese entonces no ha cambiado significativamente.

La mayoría de los estudios que se relacionan con la fisiopatología de OC en equinos se han desarrollado con respecto a la teoría de la falla de los canales de cartílago. Mediante estudios experimentales, se ha comprobado que la falla vascular asociada a los canales de cartílago tiene un papel fundamental en la patogénesis. Por lo anterior, esta teoría parece ser la que mejor explica la fisiopatología debido a la importancia que tienen estos canales en el proceso normal de osificación endocondral.

La falla de los canales de cartílago durante el período temprano postnatal es considerada como el mayor factor de desarrollo de OC (Semevolos, 2017), ya que parece ser más susceptible en el comienzo de la osificación, por lo que esta teoría relacionada con una falla vascular explicaría cómo una falla en la osificación endocondral conduciría a áreas de condronecrosis.

La principal limitación de esta teoría es que aún no se han determinado los mecanismos que generan la falla vascular, pero si se relaciona con las otras teorías que intentan explicar la fisiopatología de OC, se podría tener un mejor entendimiento de cómo se produce la enfermedad.

En relación con la teoría de las fuerzas de cizallamiento, éstas podrían generar un impacto en sitios que tengan una estructura deficiente debido a un inapropiado suministro sanguíneo y así producir lesiones de OC. Los factores de trauma, por sí solos, no explican todos los aspectos relacionados con OC (Bourebaba *et al.*, 2019), por lo que, al relacionarla con la teoría de la falla de los canales de cartílago, parece entregar mayor detalles sobre la fisiopatología de la enfermedad.

Durante el crecimiento, los eventos celulares de proliferación de condrocitos, maduración, hipertrofia y mineralización de la matriz extracelular anteceden la invasión del cartílago por vasos sanguíneos (Olstad *et al.*, 2015). De acuerdo con esta teoría, son tres las

alteraciones moleculares asociadas al desarrollo de OC: cambios en la MEC, tumefacción mitocondrial y estrés del RE.

La tumefacción mitocondrial resultaría ser un mecanismo adaptativo para lidiar con un estrés energético, que se relaciona con un bajo aporte de oxígeno. Con relación a lo anterior, los canales de cartílago son el único medio que permite la penetración de los vasos sanguíneos (Peinado *et al.*, 2009), los que transportan nutrientes y oxígeno. Con respecto a los cambios de la MEC, éstos fueron asociados a una ruptura de los canales de cartílago (Desjardin *et al.*, 2014c). De esta forma, las alteraciones moleculares se relacionarían con la teoría de falla de los canales de cartílago.

Por otro lado, se han desarrollado estudios que relacionan la teoría de alteraciones moleculares con la teoría de los factores genéticos. El estrés del RE puede ser un defecto constitutivo debido a predisposición genética (Desjardin *et al.*, 2014a), lo que se relaciona con un estado patológico de los condrocitos en conjunto con la MEC. La MEC resultante posee una estructura alterada y mineralizada, lo que probablemente llevaría a un cartílago alterado y un hueso con propiedades biomecánicas deficientes (Desjardin *et al.*, 2014a). Asimismo, se demostró que alteraciones en el mRNA podrían alterar vías cruciales para la maduración de cartílago, conduciendo a una síntesis de MEC anormal (Desjardin *et al.*, 2014c).

Existen varios genes que son fundamentales en el proceso de desarrollo de cartílago normal. Naccache *et al.*, (2018) detectó la alteración de la expresión de varios genes en este proceso, lo cual entrega información actual de los factores genéticos en el correcto desarrollo óseo. Los estudios se han enfocado en establecer los genes que codifican para la expresión del cartílago. Sin embargo, en las bases de datos consultadas no se encontraron estudios que relacionen directamente la teoría de la falla de los canales de cartílago con la teoría de los factores genéticos.

Relacionado a otros aspectos de la revisión se ha interpretado lo siguiente:

Respecto a la etiología de OC esta patología es considerada como multifactorial e incluye factores como la dieta, rango de crecimiento, factores hereditarios y trauma. (Van Weren, 2006., Ytrehus *et al.*, 2007). Sin embargo, no existen estudios respecto a los factores que comprueben su relación directa con respecto a la fisiopatología de la enfermedad.

La mayoría de los estudios de OC han sido realizados en animales o especímenes con signos clínicos, cambios radiográficos o lesiones macroscópicas representativos de etapas crónicas de la enfermedad (Lavery y Girard 2013). Esto resulta fundamental ya que hoy en día se tiene el conocimiento de que las lesiones de OC se producen en etapas tempranas del desarrollo, durante los primeros meses de vida. De hecho, ya se ha establecido que el tejido epifiseal en caballos adultos se vuelve avascular al madurar, esto explicaría porque la OC solo ocurre en potrillos jóvenes durante el periodo de crecimiento esquelético (Bourebaba *et al.*, 2019). Por esto mismo, en los últimos años, los estudios se han enfocado en el temprano desarrollo de OC y su patogénesis para poder descubrir el origen de esta patología (Semevolos, 2017).

## CONCLUSIÓN

Se estableció desde 1978 que la OC(D) es una patología que se genera por un defecto en la osificación endocondral, con una alta incidencia en la clínica equina que genera elevados gastos económicos en la industria equina y compromete el bienestar animal de los caballos.

Posterior al análisis y comparación de las teorías que explican la fisiopatología de la OC(D), es posible establecer que éstas, por sí mismas, no poseen evidencia suficiente para comprender a cabalidad el origen y desarrollo de la patología. Sin embargo, la información aportada por cada una de ellas no resulta ser excluyente sino más bien complementaria. Por ejemplo, si bien la Teoría de la Falla de los Canales de Cartílago posee evidencia que la respalda, no es capaz de reproducir el cuadro completo por sí sola, en complemento con alteraciones moleculares previas, posiblemente relacionada a factores genéticos, la fisiopatología podría comprenderse de mejor manera.

En relación a lo anterior, el manejo para controlar esta enfermedad aún no se encuentra establecido, ya que al tener una etiología multifactorial es necesario considerar factores tales como la dieta, tasa de crecimiento, factores hereditarios y trauma, entre otros.

Luego de analizar la información respecto a la patogénesis de OC, los estudios han comprobado que el origen está relacionado a una falla vascular en el proceso de osificación endocondral. Ahora, el verdadero desafío es comprender en su totalidad los mecanismos moleculares y genéticos involucrados que lo producen; desarrollando nuevos estudios para avanzar en el conocimiento de los diversos factores que se encuentran involucrados en el desarrollo de OC.

En primer lugar, debido a que la mayoría de los estudios han sido realizados en animales que cursan con signos clínicos representativos de etapas crónicas de la enfermedad, nuevos estudios deberían enfocarse en etapas tempranas de la patología, antes que la signología aparezca cuando el suministro sanguíneo del cartílago de crecimiento epifiseal esté presente.

En segundo lugar, respecto a los factores nutricionales, sería interesante realizar estudios relacionados con la patogénesis de OC, debido a que se ha comprobado que existen

desbalances minerales que generan una alteración en procesos moleculares normales, por lo que resulta necesario tener mayor evidencia de cómo se generarían estas alteraciones.

Por último, se han realizado muchos estudios en los que se intenta afirmar cuál es la teoría que explicaría la fisiopatología de OC defendiendo sólo una postura o una teoría sin intentar complementarlas entre sí. Por lo tanto en el futuro los estudios deberían enfocarse en abarcar la patología de manera completa para integrar lo que cada teoría tiene para aportar.

Este estudio busca contribuir a un mejor entendimiento de la fisiopatología de OC para a futuro en la clínica equina realizar manejos que reduzcan su prevalencia, también conocer las limitaciones de las teorías para que a futuro se realicen nuevos estudios y así conocer finalmente la causa definitiva que generaría la OC(D).

## **BIBLIOGRAFÍA**

**BOUREBABA, L.; ROCKEN, M.; MARYCZ, K.** 2019. Osteochondritis dissecans (OCD) in horses-molecular background of its pathogenesis and perspectives for progenitor stem cell therapy. Stem cell reviews and reports.

**CARLSON, C.S.; CULLINS, L.D.; MEUTEN, D.H.** 1995. Osteochondrosis of the articular-epiphyseal cartilage complex in young horses: Evidence for a defect in cartilage canal blood supply. Veterinary Pathology. Vol.32(6): 641-647. **In:** Bourebaba, L.; Rocken, M.; Marycz, K. 2019. Osteochondritis dissecans (OCD) in horses-molecular background of its pathogenesis and perspectives for progenitor stem cell therapy. Stem cell reviews and reports.

**DENOIX, J.M.; JEFFCOTT, L.B.; MCLLWRAITH, C.W.; VAN WEEREN, R.P.** 2013. A review of terminology for equine juvenile osteochondral conditions (JOCC) based on anatomical and functional considerations. The Veterinary Journal. Vol.197:29-35.

**DESJARDIN, C.; CHAT, S.; GILLES, M.; LEGENDRE, R.; RIVIERE, J.; MATA, X.; BALLIAU, T.; ESQUERRÉ, D.; CRIBIU, E.P.; BETCH, J.; SCHIBLER, L.** 2014a. Involvement of mitochondrial dysfunction and ER-stress in the physiopathology of equine osteochondritis dissecans (OCD). Experimental and Molecular Pathology. Elsevier. Philadelphia, Estados Unidos. pp.328-338.

**DESJARDIN, C.; RIVIERE, J.; VAIMAN, A.; MORGENTHALER, C.; DIRIBARNE, M.; ZIVY, M.; ROBERT, C.; LE MOYEC, L.; WIMEL, L.; LEPAGE, O.; JACQUES, C.; CRIBIU, E.; SCHIBLER, L.** 2014b. Omics technologies provide new insights into the molecular physiopathology of equine osteochondrosis. Biomed central. <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/947>

**DESJARDIN, C.; VAIMAN, A.; MATA, X.; LEGENDRE, R.; LAUBIER, J.; LALOE, D.; BARREY, E.; JACQUES, C.; CRIBIU, E.P.; SCHIBLER, L.** 2014c. Next-generation sequencing identifies equine cartilage and subchondral bone miRNAs and suggests their involvement in osteochondrosis physiopathology. Biomed central. <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/798>.

**DISTL, O.** 2013. The genetics of equine osteochondrosis. The Veterinary Journal. Vol.197(1):13-18.

**DOUGLAS, J.** 2011. Developmental Orthopedic Disease and Lameness. **In:** Ross, M.W.; Dyson S.J. Diagnosis and management of lameness in the horse. 2<sup>a</sup> ed. Elsevier. Philadelphia, Estados Unidos. Pp.617-625.

**GEE, E.; DAVIES, M.; FIRTH, E.** 2007. Osteochondrosis and copper: histology of articular cartilage from foals out of copper supplemented and non-supplemented dams. The Veterinary Journal. Vol.173:109-117.

**JEFFCOTT, L.B.** 1996. Osteochondrosis an international problem for the horse industry. Journal of Equine Veterinary Science. Vol.16(1):32-36.

**LAVERTY, S.; GIRARD, C.** 2013. Pathogenesis of epiphyseal osteochondritis. The Veterinary Journal. Vol.197:3-12.

**MCCOY, A.M.; BEESON, S.K.; SPLAN, R.K.; LYKKIEN, S.; RALSTON, S.L.; MICKELSON, J.R.; MCCUE, M.E.** 2016. Identification and validation of risk loci for osteochondrosis in Standardbreds. BMC Genomics. Vol.17(41).

**MCLLWRAITH, C.W.** 2004. Developmental Orthopedic Disease: Problems of Limbs in Young Horses. Veterinary Review. Journal of Equine Veterinary Science. Vol.24(11):475-479.

**MIRIAMS, M.; TATARCZUCH, L.; AHMED, Y.A.; PAGEL, C.N.; JEFFCOTT, L.B.; DAVIES, H.M.S.; MACKIE, E.J.** 2009. Altered gene expression in early osteochondrosis lesions. *J Orthop Res.* Vol.27(4):452-457.

**MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D.G.; THE PRISMA GROUP.** 2009. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine.* Vol.6(7).

**NACCACHE, F.; METZGER, J.; DISTL, O.** 2018. Genetic risk factors for osteochondrosis in various horse breeds. *Equine Vet Journal.* Vol.50(5): 556-563.

**OLSTAD, K.; YTREHUS, B.; EKMAN, S.; CARLSON, C.S.; DOLVIK, N.I.** 2009. Epiphyseal cartilage canal blood supply to the metatarso-phalangeal joint of foals. *Equine Vet Journal.* Vol.41(9): 865-871. **In:** Bourebaba, L.; Rocken, M.; Marycz, K. 2019. Osteochondritis dissecans (OCD) in horses-molecular background of its pathogenesis and perspectives for progenitor stem cell therapy. *Stem cell reviews and reports.*

**OLSTAD, K.; HENDRICKSON, E.H.S.; CARLSON, C.S.; EKMAN, S.; DOLVIK, N.I.** 2013. Transection of vessels in epiphyseal cartilage canals leads to osteochondrosis and osteochondrosis dissecans in the femoro-patellar joint of foals; a potential model of juvenile osteochondritis dissecans. *Osteoarthritis and Cartilage.* Vol.21(5):730-738.

**OLSTAD, K.; EKMAN, S.; CARLSON, C.S.** 2015. An update on the pathogenesis of osteochondrosis. *Veterinary Pathology.* Vol.52:785-802.

**OLSTAD, K.; SHEA, K.G.; CANNAMELA, P.C.; POLOUSKY, J.D.; EKMAN, S.; YTREHUS, B.; CARLSON, C.S.** 2018. Juvenile osteochondritis dissecans of the knee as a result of failure of the blood supply to growth cartilage and osteochondrosis. *Osteoarthritis research society international.* Vol.26:1691-1698.

**PEINADO, L.M.; GARZÓN, D.A.; CÁRDENAS, R.P.** 2009. Proceso biológico del desarrollo epifisario: aparición y formación del centro secundario de osificación. Rev Cubana Ortop Traumatol. Ciudad de la Habana, Cuba. Vol.23(2).

**POOL, R.R.** 1986. Pathologic manifestations of osteochondrosis. **In:** AQHA Developmental Orthopedic Disease Symposium. American Quarter Horse Association, Amarillo, TX. Pp. 3-7. **In:** K. Olstad, K.; Ytrehus, B.; Ekman, S.; Carlson, C. S.; Dolvik, N. I. 2011. Early Lesions of Articular Osteochondrosis in the Distal Femur of Foals. Veterinary Pathology. Vol.48(6):1165-1175.

**POOL, R.R.** 1993. Difficulties in definition of equine osteochondrosis: differentiation of developmental and acquired lesions. Equine Vet Journal. Vol.16(5). **In:** Ortvad, K.F. 2017. Surgical management of osteochondrosis in foals. Veterinary Clinics of North America: equine practice. Pp.379-396.

**RIDDICK, T.L.; DUESTERDIECK-ZELLMER, K.; SEMEVOLOS, S.** 2012. Gene and protein expression of cartilage canal and osteochondral junction chondrocytes and full-thickness cartilage in early equine osteochondrosis. The Veterinary Journal. Vol.194:319-25.

**SEMEVOLOS, S.** 2017. Osteochondritis dissecans development. Orthopedic disorders of the foal. Veterinary Clinics of North America: equine practice. Vol.33(2):367-378.

**SKAGEN, P.S.; HORN, T.; KRUSE, H.A.; STAERGAARD, B.; RAPPORT, M.M.; NICOLAISEN, T.** 2011. Osteochondritis dissecans (OCD), an endoplasmic reticulum storage disease?: a morphological and molecular study of OCD fragments. Scand.J.Med. Sci.Sports.Vol.6: e17-e33.

**VAN WEEREN, R.P.** 2006. Aetiology, diagnosis and treatment of OC(D). Clinical Techniques in Equine Practice. Vol.5(4):248-258.

**VAN WEEREN, R.P.; DENOIX, J.M.** 2013. The Normandy field study on juvenile osteochondral conditions: Conclusions regarding the influence of genetics, environmental conditions and management, and the effect on performance. *The Veterinary Journal*. Vol.197:90-95.

**VAN WEEREN, R.P.** 2016. Osteochondritis Dissecans. **In:** McIlwraith,C.W; Frisbie,D.D; Kawcak,C.E; Weeren,R.P. *Joint Disease in the Horse*.2<sup>a</sup> ed. Elsevier. Philadelphia, United States. pp.57-84.

**YAMMANI, R.R.** 2012. S100 proteins in cartilage: role in arthritis. *Biochim. Biophysica Acta* 1822. Vol.4:600-606. **In:** Desjardin, C.; Chat, S.; Gilles, M.; Legendre, R.; Riviere, J.; Mata, X.; Balliau, T.; Esquerré, D.; Crihiu, E.P.; Betch, J.; Schibler, L. 2014. Involvement of mitochondrial dysfunction and ER-stress in the physiopathology of equine osteochondritis dissecans (OCD). *Experimental and Molecular Pathology*. Elsevier. Philadelphia, Estados Unidos. pp.328-338.

**YTREHUS, B.; CARLSON, C.S.; ELKMAN, S.** 2007. Etiology and pathogenesis of osteochondrosis. *Veterinary pathology*. Vol.44(4): 429-448.