



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

Monografía:
Uso de Bifosfonatos no nitrogenados como tratamiento del síndrome podotroclear en equinos de deporte

Nicolás Alberto Leiva Román

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

PROFESOR GUÍA: ADOLFO FRANCISCO GODOY PINTO

SANTIAGO, CHILE
2022



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

MONOGRAFIA:
Uso de Bifosfonatos no nitrogenados como
tratamiento del síndrome podotroclear en
equinos de deporte

Nicolás Alberto Leiva Román

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

Nota Final:

| | | |
|---------------------|---------------------------|--------------|
| Profesor Guía: | Dr. Adolfo Godoy Pinto | Firma: |
| Profesor Corrector: | Dr. Enrique Pinto Peña | Firma: |
| Profesor Corrector: | Dr. Gustavo Farías Roldán | Firma: |

SANTIAGO, CHILE
2022

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| RESUMEN | 1 |
| ABSTRACT..... | 2 |
| ABREVIACIONES..... | 3 |
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 6 |
| Síndrome Podotroclear:..... | 6 |
| Características Clínicas | 7 |
| Etiopatogenia | 8 |
| Tratamientos convencionales | 11 |
| Bifosfonatos..... | 11 |
| Mecanismo de acción..... | 12 |
| Tiludronato..... | 13 |
| Clodronato | 14 |
| Bifosfonatos en el recambio óseo..... | 15 |
| Bifosfonatos en el control del dolor | 16 |
| OBJETIVOS | 18 |
| Objetivo general | 18 |
| Objetivos específicos | 18 |
| MATERIALES Y MÉTODOS..... | 19 |
| RESULTADOS | 23 |
| DISCUSIÓN..... | 32 |
| CONCLUSIÓN..... | 36 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 38 |

RESUMEN

En medicina equina deportiva, el Síndrome podotroclear corresponde a una de las causas más prevalentes de claudicación de los miembros anteriores. Esta patología se destaca por presentar una etiopatogenia multifactorial, la cual, hasta la fecha, no ha sido dilucidada por completo. Históricamente el tratamiento de este síndrome se ha basado en medidas paliativas centradas en el uso de antiinflamatorios y herrajes correctivos, obteniendo resultados poco consistentes en cuadros más avanzados de esta enfermedad. Bajo este contexto, los bifosfonatos no nitrogenados aparecen como una alternativa terapéutica, debido fundamentalmente al principal mecanismo de acción de estos fármacos, centrado en la reducción de la resorción ósea del hueso navicular, con el objetivo de generar una disminución en la claudicación. Sin embargo, recientemente se han generado cuestionamientos sobre el real efecto antirresortivo que presentan los esquemas terapéuticos utilizados en equinos, acrecentando el debate con respecto a la vía mediante la cual se logra la disminución de la claudicación. El Tiludronato y el Clodronato son los bifosfonatos aprobados para su uso en medicina equina, independientemente de los cuestionamientos anteriormente mencionados, ambos compuestos han demostrado ser efectivos para reducir significativamente las claudicaciones asociadas al síndrome podotroclear en equinos de deporte.

Palabras clave: Síndrome Podotroclear, Bifosfonatos, Tiludronato, Clodronato.

ABSTRACT

In equine sports medicine, podotrochlear syndrome is one of the most prevalent causes of forelimb claudication. This pathology stands out for presenting a multifactorial etiopathogenesis, which, to date, has not been completely elucidated. Historically, the treatment of this syndrome has been based on palliative measures centered on the use of anti-inflammatory drugs and corrective shoeing, obtaining inconsistent results in more advanced cases of this disease. In this context, non-nitrogen bisphosphonates appear as a therapeutic alternative, mainly due to the main mechanism of action of these drugs, focused on the reduction of bone resorption of the navicular bone, with the aim of generating a decrease in claudication. Although, recently, questions have been raised about the real antiresorptive effect of the therapeutic schemes used in equines, increasing the debate regarding the way in which the reduction of claudication is achieved. Tiludronate and Clodronate are the bisphosphonates approved for use in equine medicine. Regardless of the aforementioned questions, both compounds have proven to be effective in significantly reducing claudication associated with podotrochlear syndrome in equine athletes.

Keywords: Biphosphonates, Tiludronate, Clodronate, Podotrochlear syndrome.

ABREVIACIONES

SP: Síndrome podotroclear

TFDP: tendón flexor digital profundo

VRx: Vista radiográfica

HSD: Hueso sesamoideo distal

PP-PDO: Palmaroproximal-palmarodistal oblicua

AAEP: *American Association of Equine Practitioners*

OA: Osteoartritis

RM: Resonancia magnética

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

AIES: Antiinflamatorios esteroideos.

BF: Bifosfonatos

TIL: Tiludronato.

CLO: Clodronato.

EV: Endovenosa.

IM: intramuscular.

AIFD: articulación interfalángica distal.

INTRODUCCIÓN

En el contexto de la medicina equina deportiva, la enfermedad ortopédica y la cojera son algunos de los problemas más comunes y costosos que limitan el rendimiento en esta industria (Krueger *et al.*, 2020). Dentro de la amplia gama de enfermedades que afectan el sistema músculo esquelético, el síndrome podotroclear (SP) aparece como una de las causas más comunes de cojera de las extremidades anteriores en muchos tipos de equinos atletas (Argüelles *et al.*, 2019). El concepto de síndrome podotroclear hace referencia a una condición degenerativa del hueso sesamoideo distal (navicular) y/o estructuras adyacentes de tejidos blandos como el tendón flexor digital profundo, los ligamentos sesamoideos colaterales, el ligamento sesamoideo impar distal, la articulación interfalángica distal y la bursa navicular (Dyson *et al.*, 2005; 2011; Frevel *et al.*, 2017).

El SP se manifiesta clínicamente como una cojera crónica de las extremidades anteriores, aunque también se describen casos con inicio agudo de la claudicación (Frevel *et al.*, 2017). La patogenia específica parece ser multifactorial e implica interacciones complejas entre el estrés biomecánico, las alteraciones circulatorias y la inflamación crónica (Argüelles *et al.*, 2019).

Históricamente el manejo de esta enfermedad se ha basado fundamentalmente en terapias paliativas, como reposo, modificaciones del ejercicio, herraje terapéutico, uso de antiinflamatorios, sumados a otra larga lista de tratamientos médicos y quirúrgicos (Schoonover *et al.*, 2005; Belknap, 2010; Whitfield *et al.*, 2016; Frevel *et al.*, 2017). Sin embargo, la mayoría de estos esquemas terapéuticos no ofrecen resultados totalmente satisfactorios. De hecho, un estudio realizado en 2010 a caballos con SP tratados con varios enfoques médicos, mostró que el 61% no pudieron regresar a su nivel anterior de rendimiento (Gutiérrez *et al.*, 2010).

El SP se caracteriza por cambios radiográficos debido a alteraciones del proceso de remodelación ósea del hueso navicular, lo cual es posible corroborar a través de estudios histopatológicos del fibrocartílago navicular y del borde distal del hueso sesamoideo, todo lo anterior se acompaña de aumento de los espacios óseos del componente esponjoso de éste.

Dado que no existe a la fecha un tratamiento definitivo que permita curar esta enfermedad, permanentemente se están intentando nuevos protocolos terapéuticos a base de diferentes productos que permitan detener la progresión del cuadro y revertir los cambios estructurales del hueso navicular. Para esto, es necesario implementar el uso de sustancias que actúen sobre la regulación del metabolismo óseo alterado. En este contexto, desde hace algún tiempo se han usado los bifosfonatos, sustancias que, al actuar sobre el metabolismo del osteoclasto, inhiben la resorción ósea, equilibrando el funcionamiento entre osteoblastos y osteoclastos. Sin embargo, dado que no siempre cumplen las expectativas del clínico se han dejado de usar, no obstante, últimamente se están retomando y estandarizando protocolos de aplicación, que al parecer estarían dando mejores resultados a los obtenidos tiempos atrás (Denoix *et al.*, 2003; Kamm *et al.*, 2008; Whitfield *et al.*, 2016, Frevel *et al.*, 2017; Arguelles *et al.*, 2019).

Basados en lo anteriormente expuesto y por constituir actualmente una de las terapias más utilizadas a nivel internacional para el SP y ser escasamente implementada en nuestro medio, el objetivo de esta monografía es realizar una actualización del tema y así generar protocolos de uso en la práctica clínica, como parte del tratamiento de esta enfermedad en equinos de deporte.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Síndrome Podotroclear:

Dentro de la amplia gama de patologías que afectan al sistema músculo esquelético del equino de deportes el Síndrome Podotroclear (SP) cobra una gran relevancia, puesto que se estima que esta patología es responsable de un tercio de todas las cojeras crónicas de las extremidades anteriores en caballos (Eggleston y Baxter, 2020). El concepto de SP no hace referencia a una condición única, sino que es un grupo complejo de lesiones y procesos patológicos que involucran cambios degenerativos en la estructura, composición y función mecánica del cartílago, hueso subcondral y tejidos blandos circundantes del aparato podotroclear (Dyson, 2015; Eggleston y Baxter, 2020).

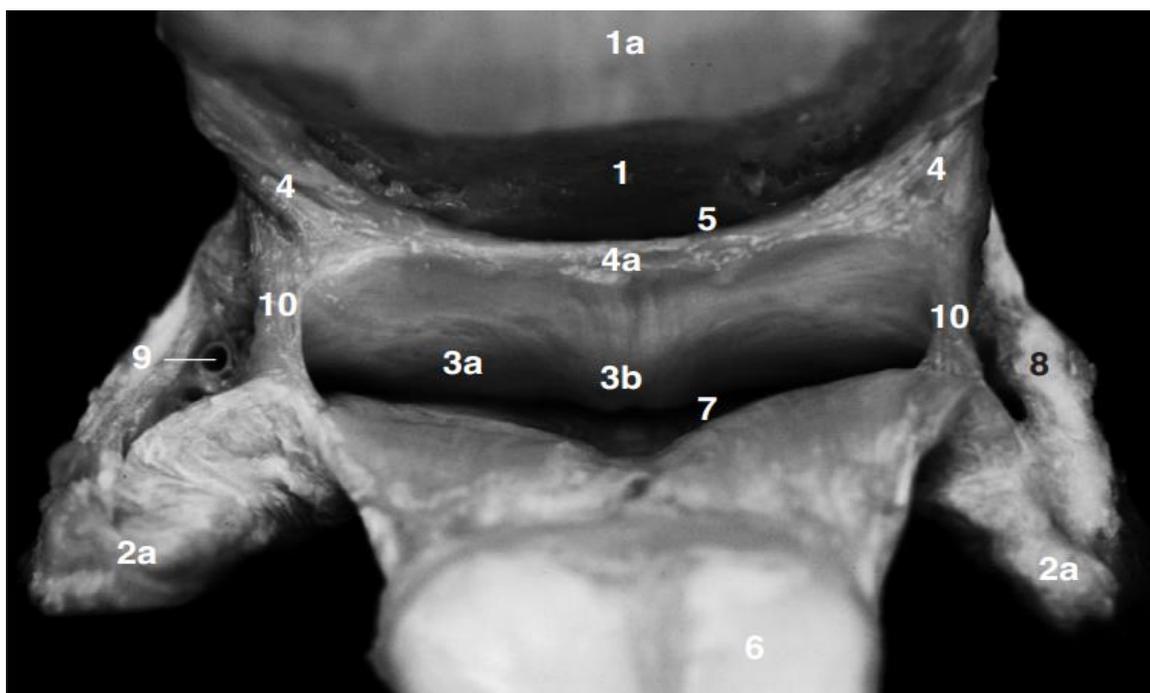


Figura 1. Vista palmar de disección de la articulación interfalángica distal y aparato podotroclear 1. Falange media, 1a. Tuberosidad flexora, 2. Falange distal, 2a. Proceso palmar, 3. Hueso sesamoideo distal, 3a. Superficie flexora, 3b. Cresta sagital, 4. Ligamento sesamoideo colateral, 4a. Unión sagital 5. Receso palmaroproximal de la articulación interfalángica distal, 6. TFDP (reclinado), 7. Bursa podotroclear 8. Cartílago ungular, 9. Arteria digital palmar propia, 10. Unión colateral entre el hueso sesamoideo distal, el TFDP y falange distal (Denoix, 2012).

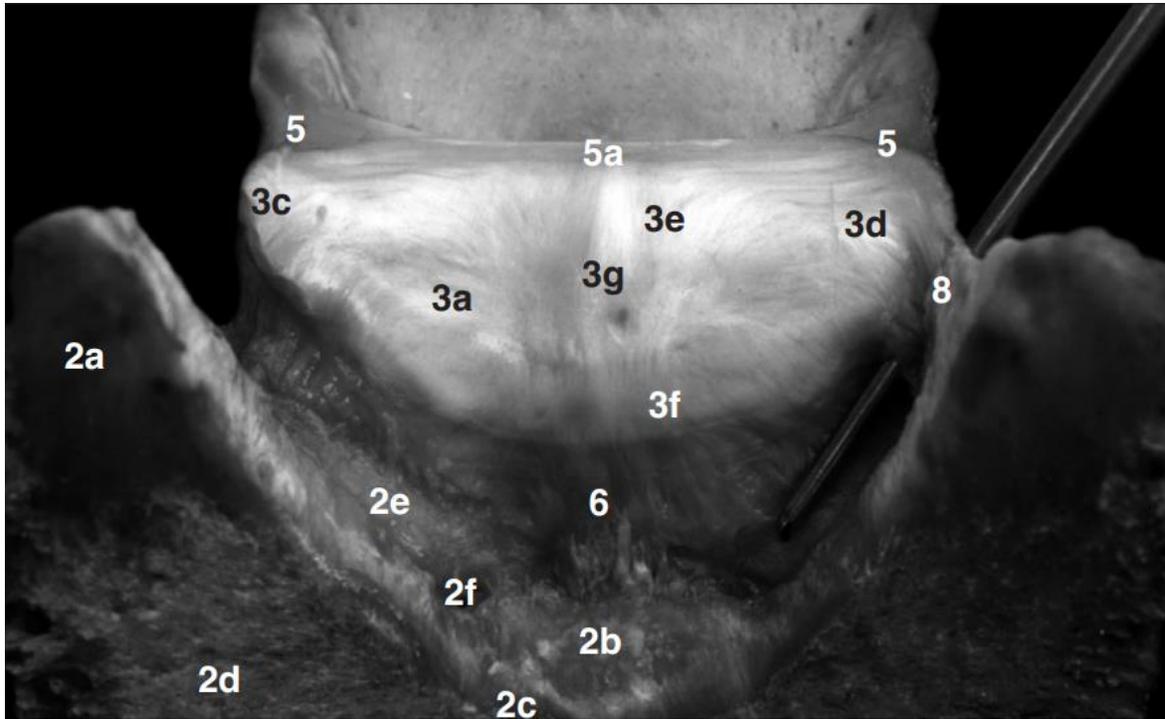


Figura 2. Vista palmar de disección del aparato podotroclear: 2. Falange distal, 2a. Proceso palmar, 2b Superficie flexora 2c Línea semilunar, 2d. Planum cutáneo, 2e. Surco solar, 2f. Agujero solar, 3. Hueso sesamoideo distal, 3a Superficie flexora, 3b. Borde articular proximal, 3c. Ángulo lateral, 3d. Ángulo medial, 3e. Borde proximal, 3f Borde distal, 3g. Cresta sagital, 5 Ligamento sesamoideo colateral, 5a. Unión sagital, 6. Ligamento sesamoideo distal impar, 8. Ligamento condrosesamoideo (Denoix, 2012).

Características Clínicas

Debido al gran número de factores presentes en el desarrollo de esta afección, el SP tiene diferentes tipos de manifestaciones clínicas, sin embargo, predominantemente cursa como un cuadro de claudicación bilateral de las extremidades anteriores, de inicio insidioso y lentamente progresivo (Dyson, 2011). Debido al carácter degenerativo de esta patología, el inicio de la signología clínica comienza a manifestarse entre los 7 y 10 años de edad, aunque también se puede presentar en caballos jóvenes que apenas comienzan a trabajar (Dyson, 2015; Eggleston y Baxter, 2020).

El grado de cojera al paso y al trote es muy variable y dependerá si la cojera es unilateral o bilateral y/o con la gravedad del proceso de la enfermedad (Dyson, 2015). Sin embargo, generalmente los caballos con SP exhiben una cojera leve a moderada (2 o 3 de 5, American Association Equine Practitioners AAEP) que se hace más evidente en superficies duras

(Eggleston y Baxter, 2020). Aunque el SP afecta generalmente a ambos miembros delanteros, la cojera inicialmente puede parecer unilateral. Se ha informado una incidencia mayor de 95% de cojera asimétrica, siendo la mayoría de los caballos más cojos en una de sus extremidades anteriores, tanto al trote recto, como cuando se mueven en círculo sobre una superficie dura, usualmente se ve más afectado el miembro en el interior del círculo, alternando el predominio claudicante de las extremidades según el sentido del giro (Dyson, 2011; Eggleston y Baxter, 2020). Al trote, los caballos con cojera bilateral tienden a tener un andar poco fluido y arrastran su cabeza y cuello con rigidez. Esta marcha forzada se ha descrito como: “el caballo trotando sobre cáscaras de huevo” (Eggleston y Baxter, 2020). En algunos caballos afectados, la cojera puede mejorar algo con el trabajo (Dyson, 2015). Un caballo que tiene dolor en reposo asociado con la enfermedad navicular puede pararse apoyando con su pie en lumbre e incluso alternando el apoyo entre ambas manos (Dyson, 2011).

Etiopatogenia

La patogénesis del SP hasta el día de hoy sigue siendo netamente especulativa, debido a que hasta la fecha no se ha podido replicar experimentalmente ninguna forma de manifestación de este síndrome (Dyson, 2015). Sin embargo, a lo largo del tiempo se han propuesto diferentes etiologías, relacionadas fundamentalmente con; alteraciones vasculares, inflamación crónica y fuerzas mecánicas repetitivas (Tobar, 2012). Se ha demostrado un aumento en la remodelación / modelación ósea y la vascularización en caballos con SP y actualmente, se cree que son las fuerzas biomecánicas anormales no fisiológicas las que conducen a la degeneración de los tejidos, siendo presumiblemente la causa más probable de esta patología. Se postula que las fuerzas anormales en el hueso navicular podrían surgir de cargas fisiológicas excesivas aplicadas a un pie con conformación o cargas normales aplicadas a un pie con conformación anormal. En caballos con factores predisponentes graves o múltiples, las fuerzas no fisiológicas ejercidas en la región del hueso navicular comienzan el proceso patológico que puede afectar el fibrocartílago palmar / plantar, el cartílago articular dorsal, el hueso subyacente, la bursa navicular, el aparato podotroclear y el tendón flexor digital profundo (TFDP). Muchos de los cambios patológicos dentro del hueso navicular, se asemejan a los observados de manera macroscópica y microscópica con el

cartílago articular en un cuadro de osteoartritis (OA) (Eggleston y Baxter, 2020). Estos cambios pueden incluir degeneración focal, erosión del cartílago, esclerosis ósea subcondral asociada con engrosamiento de las trabéculas, áreas focales de lisis, edema, congestión y fibrosis en los espacios de la médula (Komosa *et al.*, 2018). Los cambios degenerativos en el fibrocartílago en la cara palmar del hueso navicular ocurren principalmente en la mitad distal del hueso, especialmente centrada alrededor de la cresta sagital. La pérdida de espesor parcial de fibrocartílago en esta ubicación fue una de las lesiones más comunes asociadas significativamente con la enfermedad navicular (Dyson, 2011). Por otro lado, en el borde distal del hueso navicular se genera un aumento de tamaño de las invaginaciones sinoviales, el cual se debe al reclutamiento y activación de los osteoclastos siguiendo el curso de los vasos nutricios en el tejido esponjoso. Esto puede estar asociado con la osteonecrosis medular, la presencia de focos de metaplasia fibrocartilaginosa y/o entesopatías cerca de la interface entre el ligamento sesamoideo distal impar y el hueso navicular (Blunden *et al.*, 2006). Adicionalmente estudios realizados con resonancia magnética (RM) correlacionan, la presencia de una mayor intensidad de señal en la zona esponjosa del hueso navicular con hallazgos histológicos como atrofia de la grasa, proliferación de capilares dentro de la médula alterada, edema perivascular o intersticial, espacios óseos intertrabeculares agrandados, fibroplasia, y trabéculas adelgazadas que muestran pérdida de hueso (Dyson *et al.*, 2012; Komosa *et al.*, 2014).



Figura 3. Vistas radiográficas palmaro proximales-palmaro distales en 45° de huesos sesamoideos distales de equinos diagnosticados con Síndrome podotroclear. A: Vista radiográfica (VRx) palmaroproximal-palmarodistal oblicua (PP-PDO) en 45 grados de un hueso sesamoideo distal (HSD). Se observa un área radiolúcida en el hueso compacto palmar, específicamente en la cresta sagital del HSD (flechas). **B:** VRx en 45 grados, se observa una gran área radiolúcida en la cresta sagital del HSD (flechas) y un defecto cóncavo en el contorno palmar del hueso donde existían adherencias al TFDP. Adicionalmente se aprecian varias áreas radiolúcidas grandes, ovaladas en la esponjosa del HSD que se extienden entre el hueso compacto dorsal y palmar. **C:** VRx PP-PDO en 45 grados de un HSD. El área radiolúcida en el hueso compacto palmar, medial a la cresta sagital (flecha) se asoció con adherencias del TFDP. **D** VRx PP-PDO en 45 grados de un HSD. Se visualiza una gran área radiolúcida en la cresta sagital (flechas) se puede ver extendiéndose hacia el hueso esponjoso. El hueso compacto palmar está engrosado y hay un aumento extenso de la opacidad de la esponjosa del HSD, oscureciendo la arquitectura trabecular y reduciendo la demarcación entre el hueso compacto y esponjoso (Dyson, 2015).

El dolor y la cojera en los caballos con SP, presumiblemente proviene del hueso y / o las estructuras circundantes de tejidos blandos. En la mayoría de los casos, probablemente se origina en más de un sitio, porque las lesiones combinadas dentro del pie parecen ser más probables. Con una degeneración ósea significativa, el origen del dolor es probablemente similar al de los caballos con OA. Se cree que el drenaje venoso de los espacios medulares debajo de las lesiones de la enfermedad degenerativa de las articulaciones es lento, y el dolor se asocia con vasos dilatados en la zona esponjosa subcondral (Eggleston y Baxter, 2020).

Tratamientos convencionales

Históricamente el SP ha sido tratado a base de una serie de diferentes enfoques terapéuticos paliativos, bajo el marco de que los despalmes y herrajes correctivos constituyen la base del tratamiento de esta patología (Stashak, 2004). Hoy se sabe, que múltiples factores están involucrados al decidir un protocolo de tratamiento para caballos con SP. En la mayoría de los casos, el tratamiento debe hacerse a medida para cada caballo, en función de la gravedad de la cojera, el uso del caballo, los resultados del diagnóstico, la conformación del casco, los tratamientos anteriores, entre otros (Eggleston y Baxter, 2020). Se ha descrito que la gran mayoría de los ejemplares responden positivamente a terapias convencionales que involucran reposo, despalmes y herrajes correctivos, junto a la administración de AINES y agentes hemorreológicos como la pentoxifilina y el isoxuprine (Dyson, 2015; Eggleston y Baxter, 2020). Sin embargo, un estudio realizado en el 2010, en caballos con SP tratados con varios enfoques médicos, mostró que el 61% no pudieron recuperar a su nivel anterior de rendimiento (Gutiérrez *et al.*, 2010). Existe el consenso que pacientes con anomalías radiográficas avanzadas en el hueso navicular, tales como radiopacidad aumentada de la médula, lesiones que involucran la superficie flexora o lesiones similares a quistes óseos centrales tienen un pobre pronóstico frente a estos enfoques terapéuticos (Stashak, 2004; Dyson, 2011; 2015; Eggleston y Baxter 2020). Debido a que el SP a menudo presenta cambios radiográficos relacionados con la remodelación ósea o la reabsorción del hueso navicular, sumado a la información de cambios histopatológicos que afectan el fibrocartílago, el borde distal del hueso navicular y la zona esponjosa, incluido el aumento de los espacios óseos intertrabeculares, la fibroplasia y las trabéculas delgadas (Dyson *et al.*, 2012), pareciera ser recomendable el uso de medicamentos que actúan sobre la regulación del metabolismo óseo, como son los bifosfonatos (BF), tanto para el tratamiento de este síndrome, así como de otras afecciones óseas en el caballo (Denoix *et al.*, 2003; Kamm *et al.*, 2008; Whitfield *et al.*, 2016; Frevel *et al.*, 2017; Arguelles *et al.*, 2019).

Bifosfonatos

Los bifosfonatos (BF) son una clase de fármacos desarrollados a fines de la década de 1960 y hasta la fecha, son los más utilizados en el tratamiento enfermedades del metabolismo óseo en medicina humana, debido a sus cualidades anti resorptivas. En términos químicos los BF

corresponden a análogos sintéticos no hidrolizables del pirofosfato inorgánico (Markell *et al.*, 2020). De manera general, los BF pueden clasificarse ampliamente en dos grupos (los nitrogenados y los no nitrogenados o simples), en función de la presencia o ausencia de un grupo amino, que determina los modos de acción que son molecularmente distintos, pero con el objetivo de generar disminución de la actividad osteoclástica (Mitchell *et al.*, 2019a). En Medicina Veterinaria, específicamente para su utilización en equinos, solo se encuentra aprobado el uso de algunos BF no nitrogenados (Richbourg *et al.*, 2018).

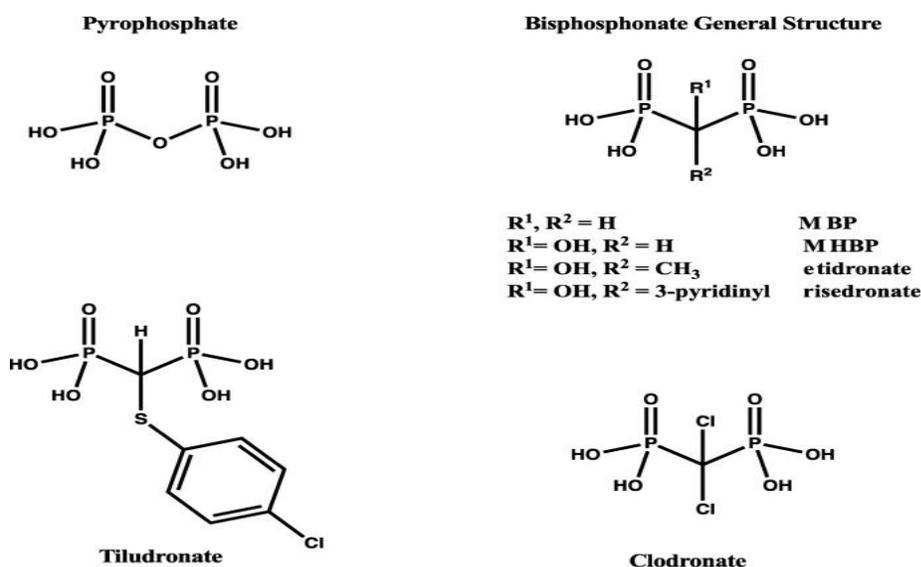


Figura 4. Estructura química general del BF con posibles sustituciones de subgrupos en comparación con el pirofosfato endógeno. Se muestran estructuras individuales de bisfosfonatos no nitrogenado (TIL y CLO) (Mitchel *et al.*, 2019a.)

Mecanismo de acción

Los BF poseen una fuerte afinidad por la fase mineral del hueso, lo que les confiere a estas moléculas, la propiedad única de absorción ósea selectiva, la cual proporciona un alto grado de especificidad de tejido y facilita el acceso de los BF a los osteoclastos (Mitchell *et al.*, 2019a). Los BF se unen fuertemente al calcio de los cristales de hidroxiapatita del hueso; por ende, tienden a localizarse en los sitios de mayor recambio óseo, debido a la mayor cantidad de hidroxiapatita expuesta en estas superficies, lo que facilita que puedan ser absorbidos por los osteoclastos (Düsterdieck-Zellmer, 2018; Mitchell *et al.*, 2019a). La molécula ingresa dentro del osteoclasto mediante endocitosis y altera la formación de ATP dentro de las mitocondrias, generando un análogo citotóxico, que causa apoptosis celular (Merkell *et al.*,

2020). La capacidad antirresortiva de los BF depende tanto de su afinidad de unión al mineral óseo, como de su acción inhibitoria sobre los osteoclastos (Soto y Barbará, 2014).

Existe consenso general sobre el efecto inhibitorio de los BF sobre la actividad de los osteoclastos y principalmente sobre los osteoclastos maduros; sin embargo, también se ha demostrado que los BF inhiben la apoptosis de los osteocitos y los osteoblastos. La acción antiapoptótica de los BF, es independiente del efecto que estos medicamentos tienen sobre los osteoclastos (Soto y Barbará, 2014). Si el BF está presente en concentraciones más bajas, se une a una proteína en el exterior de la membrana celular osteocítica que activa una vía de señalización antiapoptótica, este modo de acción de BF también puede ayudar a retrasar la pérdida ósea al prevenir la apoptosis de los osteocitos, ya que este proceso es una de las señales para activar a los osteoclastos (Düsterdieck-Zellmer, 2018).

En la actualidad existen dos BF no nitrogenados autorizados en EE. UU y Europa, para su uso en caballos con el fin de reducir la cojera asociada con la enfermedad navicular, el Tiludronato y el Clodronato (Richbourg *et al.*, 2018).

Tiludronato

El Tiludronato (TIL) fue el primer BF aprobado para su uso en equinos (Soto y Barbará, 2014), desde entonces han surgido diferentes publicaciones científicas con el objetivo de demostrar su eficacia para reducir los signos asociados al SP. Un estudio comparó 2 dosis de TIL, 0.5 mg/kg y 1 mg/kg, administradas mediante inyecciones intravenosas (IV) diarias durante 10 días para el tratamiento del SP. Los caballos tratados con la dosis más alta mostraron una mejoría óptima de la cojera y el retorno al nivel normal de actividad 2-6 meses después del tratamiento, Adicionalmente se observó en este grupo, que entre más temprano es el inicio del tratamiento con relación al comienzo de la signología clínica, mayor es la eficacia del mismo. Por otro lado, la dosis más baja no logró mejoraría significativa a la condición de cojera (Denoix *et al.*, 2003). Más recientemente una investigación comparó cuantitativamente dos métodos de administración de TIL. Para ello se dividió la población de estudio en dos grupos, a uno se le administró TIL a 1 mg/kg, diluidos en 5 litros de solución electrolítica isotónica y entregados a través de un catéter de vena yugular y al otro 0.1 mg/kg, diluido con solución salina al 0,9% a un volumen total de 35 ml y administrada

en la vena digital lateral de cada extremidad anterior, con una técnica de perfusión regional IV de extremidades. Se identificaron disminuciones significativas en la cojera objetivamente evaluada mediante placa de fuerza para la extremidad anterior más coja y para ambas extremidades anteriores combinadas a los 120 y 200 días después de la administración de TIL administrados vía vena yugular, mientras que no hubo reducción objetiva en la cojera para el otro método (Whitfield *et al.*, 2016). Con posterioridad se evaluó la eficacia de dos métodos de perfusión regional de TIL como tratamiento adyuvante para el SP. Para ello se midieron los efectos de 3 administraciones espaciadas en 10 días de TIL a dosis 0.1 mg/kg y 0.2 mg/kg y adicionalmente se utilizó un tratamiento base de despalme y herraje correctivo, junto con la infiltración con corticoides de la articulación interfalángica distal, obteniendo como resultado una disminución de la claudicación a 120 días en el grupo de las dosis de 0,2 mg/kg (Schoonover *et al.*, 2018). La etiqueta para el uso de TIL en los Estados Unidos actualmente describe una infusión única de 1.0 mg/kg (Schoonover *et al.*, 2018).

Clodronato

El Clodronato (CLO) es el más nuevo BF utilizado en medicina equina y al igual que con el caso del TIL se han realizado una serie de estudios enfocados en demostrar su efectividad en el SP (Markell *et al.*, 2020). Una investigación evaluó la efectividad de una dosis única de 1,2 mg/kg vía intramuscular vs un placebo, obteniendo como resultado que a las 8 semanas el 74.7% de los caballos tratados con CLO tuvieron una reducción en su grado de claudicación (Frevel *et al.*, 2014). Posteriormente se llevó a cabo un estudio donde se utilizó una dosis única de 1,4 mg/kg de CLO intramuscular vs un placebo. La efectividad primaria se evaluó en el día 56 utilizando una escala de clasificación de cojera, con una respuesta positiva definida como una mejora de al menos 1 grado en la extremidad con la cojera más evidente. De los 86 caballos tratados con CLO, 8 de ellos tuvieron una mejora de 3 grados de cojera, 45 ejemplares mejoraron en 2 grados de cojera y 16 mejoraron en un grado de cojera. La tasa de respuesta positiva al CLO, se mantuvo alta hasta el día 180 (65%). Los eventos adversos (principalmente dolor abdominal) fueron generalmente pocos, leves y transitorios (Frevel *et al.*, 2017). Más recientemente se evaluó el efecto de una dosis estándar de CLO de 765 mg/caballo, administrada vía intramuscular en tres sitios de inyección separados, la efectividad del CLO se evaluó subjetivamente mediante una escala de

claudicación y objetivamente mediante métodos de acelerometría, ambos a los 90 días. El 54,5% de los caballos mostraron una reducción media de dos grados en la puntuación de cojera. La acelerometría en estos animales reveló una mayor velocidad, longitud de zancada, regularidad de zancada y desplazamiento dorso ventral de la gravedad del centro junto con una reducción en la frecuencia de zancada, lo que sugiere una mejora de la marcha (Argüelles *et al.*, 2019).

Bifosfonatos en el recambio óseo

Aunque los estudios clínicos han determinado la capacidad de los BF para reducir la cojera asociada a SP (Richbourg *et al.*, 2018), paradójicamente la razón exacta de la mejora en la puntuación de cojera observada después de la administración de BF no está del todo clara en la literatura, si bien todos los BF modifican la resorción ósea, puede haber diversos grados de efectos adicionales entre los BF individuales (Argüelles *et al.*, 2019). En los primeros informes sobre Tiludronato en caballos, la mejoría clínica se consideró como una consecuencia indirecta de la acción antirresortiva de estos fármacos (Denoix *et al.*, 2003). Un estudio evaluó los efectos del TIL sobre los biomarcadores bioquímicos del metabolismo óseo y sobre la densidad y estructura ósea en caballos que fueron sometidos a inmovilización con yeso durante 8 semanas. Al observar una disminución rápida y significativa en la concentración de biomarcadores de recambio óseo, se concluyó que el TIL reduce significativamente la resorción ósea durante la inmovilización, así como también, previene la osteopenia a largo plazo en la extremidad inmovilizada (Delguste *et al.*, 2007). Sin embargo, un estudio más reciente evaluó las concentraciones sanguíneas de biomarcadores de recambio óseo (CTX-I y osteocalcina) y el reclutamiento de células óseas *in vitro*, en caballos diagnosticados con SP, todo esto previo y posterior a la administración de una dosis 1,4 mg/kg de CLO. Posteriormente se comparó con un grupo control arrojando como resultado, que no hubo diferencias en el reclutamiento “*in vitro*” de células óseas de la médula ósea completa ni tampoco en los marcadores de recambio óseo. Sin embargo, se detectó una disminución pequeña pero significativa en la cojera de las extremidades anteriores en los caballos tratados con CLO (Mitchell *et al.*, 2019b). Otro informe, describe el efecto de una administración única, consistente con las dosis y las vías de administración recomendadas de TIL o CLO, en las células óseas, la morfología del hueso trabecular, la remodelación y la

regeneración ósea, en diez caballos jóvenes y sanos. No hubo efectos significativos de TIL o CLO en las células o la estructura óseas y los parámetros de remodelación después de 60 días, ni diferencias significativas en los grupos de tratamiento después de la inducción de una lesión (Richbourg *et al.*, 2018).

Presumiblemente, la falta aparente de eficacia antirresortiva de los BF mencionada en los estudios anteriores, puede estar relacionada con las dosis utilizadas (Mitchel *et al.*, 2019a). Puesto que, en los equinos, los BF no nitrogenados se administran en una dosis única de 1 mg / kg iv para el TIL y 1,8 mg / kg im, hasta una dosis máxima de 900 mg por caballo en el caso del CLO, pudiendo repetirse la administración del fármaco cada 3 meses (Suva *et al.*, 2021) Por otro lado, en medicina humana, un ensayo clínico reciente utilizó CLO, para el tratamiento de la osteoartritis erosiva de la mano, en este estudio, se administró por vía intramuscular a 200 mg / día durante 10 días. seguida de una dosis de mantención de CLO IM 200 mg / día durante 6 días, a los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento. Obteniendo como resultados, una disminución del dolor y una mejora significativa en la funcionalidad de la mano, además de una disminución en los niveles séricos de la proteína de matriz oligomérica del cartílago (COMP), la cual se considera un biomarcador de osteoartritis (Saviola *et al.*, 2017). Cabe destacar que las dosis utilizadas en esta investigación fueron aproximadamente el doble de la dosis del BF utilizada en caballos (en mg / kg) y se repitieron 10 veces más. Adicionalmente se debe considerar que en general, las investigaciones específicas de equinos sobre el recambio óseo y los cambios en la masa ósea después del tratamiento con BF, son muy deficientes en comparación con estudios similares en humanos. (Suva *et al.*, 2021)

Bifosfonatos en el control del dolor

El principal órgano diana de los BF es el hueso, por ende, puede haber una justificación razonable para explicar sus efectos sobre el dolor "relacionado con los huesos", como el generado en el SP y en otras patologías frente a las cuales se ha demostrado su eficacia en caballos, como la osteoartritis de tarso (Gough *et al.*, 2010) y osteoartritis toracolumbar (Coudry *et al.*, 2007). Sin embargo, los efectos analgésicos de los bifosfonatos son más difíciles de explicar en el contexto de estados de dolor que no están típica o principalmente

asociados con el hueso, como dolor inflamatorio, dolor neuropático o dolor nociceptivo agudo (Tzschentke., 2019)

Existe una serie de teorías con respecto los BF en el control del dolor, que varían dependiendo del tipo de BF (nitrogenado y no nitrogenado) y de cada compuesto en particular, dichas teorías postulan propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias antioxidantes y demás (Tzschentke., 2019), las cuales principalmente por los tipos de BF analizados, tienen poca relación con la medicina equina. Sin embargo, un estudio realizado en 2017 demostró que CLO atenúa significativamente el dolor neuropático e inflamatorio no relacionado con anomalías óseas mediante la inhibición del transportador vesicular de nucleótidos (VNUT), una molécula clave para el inicio. de transmisión química purinérgica, demostrando que una concentración baja de CLO altera la liberación de ATP vesicular de las neuronas, la microglía y las células inmunitarias. (Kato *et al.*, 2017). Esta y otras teorías abren el debate de qué efectos adicionales de los BF podrían tener un mayor impacto en la puntuación de las claudicaciones que el propio efecto antirresortivo, sin embargo, esto aún se encuentra en estudio.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir el efecto terapéutico de los bifosfonatos no nitrogenados como tratamiento en el síndrome podotroclear en equinos de deporte.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Describir los mecanismos de acción de los diferentes tipos de bifosfonatos no nitrogenados como tratamiento del síndrome podotroclear en equinos de deporte.
- 2.- Detallar los diferentes protocolos terapéuticos a base de bifosfonatos no nitrogenados como tratamiento de síndrome podotroclear en equinos de deporte.
- 3- Comparar el resultado terapéutico de los diferentes esquemas utilizados en base de bifosfonatos no nitrogenados para el síndrome podotroclear en equinos de deporte.

MATERIALES Y MÉTODOS

Objetivo específico 1: Describir los mecanismos de acción de los diferentes tipos de bifosfonatos no nitrogenados como tratamiento del síndrome podotroclear en equinos de deporte.

Para el cumplimiento de este objetivo se realizó una búsqueda de información bibliográfica atinente al tema de estudio, a través de la biblioteca virtual de la Universidad de Chile, así como también en otras plataformas de búsqueda que incluyeron: *Pubmed, Science Direct, Web of Science y Scopus*. Además, se hizo uso de material bibliográfico como libros impresos o digitales y revistas científicas, relacionadas a la temática.

Para la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos se utilizaron las siguientes palabras clave:

Para la búsqueda de artículos científicos en las bases de datos se utilizó las siguientes palabras clave:

- Bifosfonatos en caballos/ *Bisphosphonates in Horses*
- Síndrome Podotroclear-Navicular / *Navicular Syndrome-Disease*
- Tratamiento del síndrome podotroclear-navicular / *Treatment of Navicular Syndrome-Disease*
- Ácido Clodronico - Clodronato / *Clodronic acid-Clodronate*
- Ácido Tiludronico-Tiludronato/ *Tiludronic acid-Tiludronate*

Posteriormente se llevó a cabo una revisión y selección de los artículos encontrados en la búsqueda, basados fundamentalmente en el título, el resumen y la fecha de publicación. Los criterios de selección utilizados en la búsqueda incluyeron:

- Documentos cuyos títulos contenían al menos una de las palabras clave utilizadas en la búsqueda.
- Documentos cuyos resúmenes abordaban alguna temática relevante para cumplir con los objetivos específicos planteados en esta monografía.

- Documentos cuyos resúmenes abordaban alguna temática complementaria al conocimiento general del SP.

Criterios de exclusión

- Fue excluida toda la información que sea irrelevante para cumplir con los objetivos planteados de esta monografía, así como también toda información generada antes del año 2.000

Se efectuó una recopilación de la información científica publicada sobre el uso de bifosfonatos no nitrogenados en equinos, con énfasis en el mecanismo de acción de estos medicamentos y en su uso aplicado al tratamiento del síndrome podotroclear.

A continuación, toda la información recopilada preliminarmente, se clasificó y seleccionó basada en algunos lineamientos del método PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) (Moher *et al.*, 2009)

Objetivo específico 2: Detallar los diferentes protocolos terapéuticos a base de bifosfonatos no nitrogenados como tratamiento de síndrome podotroclear en equinos de deporte.

Mediante el Método de búsqueda y compilación de antecedentes utilizados en el objetivo anterior se obtuvo material bibliográfico específico para cumplir con este objetivo.

Objetivo específico 3: “Comparar el resultado terapéutico de los diferentes esquemas utilizados en base de bifosfonatos no nitrogenados para el síndrome podotroclear en equinos de deporte”.

Con la finalidad de cumplir con este objetivo específico, los documentos revisados fueron organizados esquemáticamente en tablas y se indicó el tipo de bibliografía, la fecha y temas tratados (Tabla 1, 2, 3). Adicionalmente con el propósito de realizar una valoración objetiva con respecto a las hipótesis propuestas por los diversos autores, se elaboraron tres tablas de jerarquización de la información, basada en los niveles de evidencia y grados de recomendación del sistema SING (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) (Manterola *et al.*, 2014), las cuales fueron aplicadas a los estudios experimentales utilizados como bibliografía en esta memoria de título, que abarcaban los tópicos: Tiludronato y Clodronato (Tabla 4), BF en recambio óseo (Tabla 5) y BF en control del dolor (Tabla 6), con el objetivo

de dilucidar qué niveles de evidencia existen en relación a efecto terapéutico de los bifosfonatos no nitrogenados como tratamiento en el síndrome podotroclear en equinos de deporte y adicionalmente verificar niveles de certeza existen respecto a los mecanismos mediante los cuales los BF ejercen dicho efecto,. complementando así lo realizado con el objetivo específico 1.

| NE | Interpretación |
|-----|---|
| 1++ | Meta-análisis de alta calidad, RS de EC ó EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo |
| 1+ | Meta-análisis bien realizados, RS de EC ó EC bien realizados con poco riesgo de sesgos |
| 1- | Meta-análisis, RS de EC ó EC con alto riesgo de sesgos |
| 2++ | RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal |
| 2+ | Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal |
| 2- | Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal |
| 3 | Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos |
| 4 | Opinión de expertos |

Figura 5. Niveles de evidencia y su interpretación para estudios de tratamiento. Propuesta SING.

| Grado de recomendación | Interpretación |
|------------------------|---|
| A | Al menos un meta-análisis, RS ó EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos. |
| B | Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++ , directamente aplicable a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+ |
| C | Volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población blanco de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++ |
| D | Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+ |

Figura 6. Grados de recomendación y su interpretación para estudios de tratamiento. Propuesta SING.

Redacción.

Una vez concluido lo anteriormente descrito, se procedió a estructurar y redactar la monografía, la cual fue organizado de la siguiente manera:

- I. Introducción
- II. Revisión Bibliográfica:
 - i Síndrome Podotroclear
 - ii Características Clínicas
 - iii Etiopatogenia
 - iv Tratamientos convencionales
 - v Bifosfonatos no nitrogenados y su mecanismo de acción
 - vi Tiludronato
 - vii Clodronato
 - vii Bifosfonatos en el recambio ósea
 - vii Bifosfonatos en el control del dolor.
- III. Materiales y métodos.
- IV. Resultados
- V. Discusión
- VI. Conclusión
- VII. Bibliografía

RESULTADOS

Para la realización de la revisión bibliográfica esta memoria de título se consultó el siguiente material bibliográfico:

- Artículos de revistas científicas: 28
- Libros: 5
- Congresos: 1

Los conceptos estudiados del material bibliográfico para realizar esta memoria de título fueron los siguientes:

Tabla 1. Conceptos utilizados en la revisión bibliográfica.

| Conceptos | Revistas Científicas | Libros | Congresos | Páginas web | Total |
|---|----------------------|--------|-----------|-------------|-------|
| I-Síndrome Podotroclear | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| I.i. Características clínicas | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| I.ii. Etiopatogenia | 4 | 3 | 0 | 0 | 7 |
| I.iii. Tratamientos convencionales | 6 | 3 | 0 | 0 | 9 |
| II. Bifosfonatos no nitrogenados y su mecanismo de acción | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| III. Tiludronato | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |

| | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|
| IV. Clodronato | 4 | 4 | 0 | 0 | 8 |
| V. Bifosfonatos en el recambio óseo | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| VI. Bifosfonatos en el control del dolor | 4 | 0 | 0 | 0 | 4 |

El desglose de las publicaciones, tanto de revistas como libros utilizados para la revisión bibliográfica, se especifica detalladamente en las siguientes tablas:

Tabla 2. Listado de revistas científicas utilizadas como referencia bibliográfica.

| Revista Científica | Número de publicaciones citadas |
|---|---------------------------------|
| BMC Veterinary Research | 2 |
| Equine Veterinary Education | 1 |
| Equine Veterinary Journal | 8 |
| Journal of Equine Veterinary Science (JEVS) | 3 |
| Pferdeheilkunde | 1 |
| American Journal of Veterinary Research | 4 |
| Bull vet institute | 1 |

| | |
|--|---|
| Clinical Rheumatology | 1 |
| College journal veterinary science | 1 |
| British Journal Of Pharmacology | 1 |
| Thieme E-Journals | 1 |
| Bone | 2 |
| Research in veterinary science | 1 |
| Proceedings Of The National Academy Of Science | 1 |

Tabla 3. Libros utilizados como referencia bibliográfica.

| Libro | Número de capítulos citados |
|---|------------------------------------|
| Adams and Stashak's Lameness in Horses. 7th ed | 1 |
| Robinson's Current Therapy in Equine Medicine. 7th ed | 1 |
| Diagnosis and Management of Lameness in the Horse 2d ed | 1 |
| Adams Claudicación en el Caballo. 5ª ed | 1 |
| The equine distal Limb 1ª ed | 1 |

Tabla 4. Análisis bibliográfico según método SING, respecto a el efecto terapéutico de los BF en el SP.

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Duración | Tamaño poblacional | Intervención | Parametros de evaluacion | Resultados | Conclusiones | N.E. | G.R. |
|---|-----------------|------|----------------------------------|-------------|---|---|---|--|---|------|------|
| Quantitative assessment of two methods of tiludronate administration for the treatment of lameness caused by navicular syndrome in horses | Whitfield et al | 2015 | Aleatorio ciego. | 200 días | 12 caballos con SP del MA bilateral | Dos grupos: 1) 6 con Tiludronato (1mg/kg) diluido 5L de solución isotónica inyectado a través de un cateter en la vena yugular. 2) 6 con Tiludronato (0.1 mg/kg) diluido en solución salina (NaCl 0.9%) a un total de 35 mL y administrado en la vena digital lateral de cada miembro, perfusión IV regional. | Evaluación de la cojera de forma objetiva mediante la determinación de la media de fuerza vertical al suelo y su estandarización según peso del caballo (mediante placas de fuerza) y evaluación subjetiva de la cojera los días -1, 14, 30, 60, 120 y 200. | La media de fuerza vertical al suelo para ambas extremidades anteriores y para las extremidades anterior más cojas de los caballos tratados sistemáticamente se incrementó significativamente en los días 120 y 200, en comparación con los resultados del día -1. No se observaron diferencias significativas para los caballos tratados con perfusión regional. La evaluación subjetiva de la cojera no mejoró en ningún momento después del tratamiento sistémico y solo mejoraron el día 120 después de la perfusión regional. | TIL a dosis de 1mg/kg EV como único tratamiento es aparentemente beneficioso para caballos con SP, sin embargo, ningún caballo fue diagnosticado como sano durante el periodo del ensayo. se necesitan mas estudios de perfusión regional con TIL para poder ser recomendado como un tratamiento para esta patología. | 1- | 0 |
| Clodronate disodium for treatment of clinical signs of navicular disease – a double-blinded placebo-controlled clinical trial | Frevel et al | 2017 | Aleatorio Doble ciego controlado | 56-180 días | 146 caballos con SP que al día 56 de evaluación se redujo a 114 | Dos grupos: 1) 111 caballos con inyecciones intramusculares de 1,4 mg/Kg de Clodronato. 2) 35 caballos con inyección equivalente de solución salina. Al día 56 se evaluación se redujo el N a 86 y 28 respectivamente | Evaluación subjetiva de claudicación bajo parámetros de escala AEEP al día 0,28, 56 y 180. Definiendo como respuesta positiva la disminución en al menos un grado de la claudicación | 75% de los caballos en el grupo de clodronato mostraban una respuesta positiva, frente a solo el 3% en el grupo placebo | Los resultados del estudio actual respaldan el clodronato IM como un tratamiento bien tolerado y efectivo para caballos diagnosticados con cojera en la extremidad anterior, con una reacción positiva al bloqueo nervioso palmar bajo y cambios radiológicos en el hueso navicular. | 1+ | A-B |
| Clodronate improves lameness in | Mitchell et al | 2018 | Aleatorio Doble ciego controlado | 56 días | 12 caballos con SP | Dos grupos: 1) 6 caballos con inyecciones intramusculares de 1,4 | Se evaluó la sangre semanalmente durante 8 semanas antes y después de la | No hubo diferencias en el reclutamiento in vitro de células óseas de la médula ósea completa | Una dosis única de clodronato parece reducir la cojera sin producir | 1+ | B |

| | | | | | | | | | | | |
|---|-----------|------|---|----------|---|--|--|---|---|----|---|
| horses without changing bone turnover markers | | | | | | mg/Kg de Clodronato. 2) 6 caballos con inyecciones equivalentes de Ringer Lactato. | administración del fármaco (clodronato o placebo) para los marcadores de recambio óseo CTX-I y osteocalcina. Se realizaron evaluaciones de cojera para evaluar el cambio en la cojera 1 semana antes y 1, 2, 3 y 8 semanas después de la administración del fármaco. Se realizaron cuestionarios de entrenador para evaluar el cambio en el rendimiento montado 1, 2, 3 y 8 semanas después de la administración del fármaco. El reclutamiento de células óseas se evaluó in vitro 2 semanas antes y después de la administración del fármaco. | o en los marcadores de recambio óseo CTX-I u osteocalcina. Se detectó una disminución pequeña pero significativa en la cojera de las extremidades anteriores en los caballos tratados con CLO 1 semana después del tratamiento (P = 0,005). No hubo diferencias significativas en la cojera de las extremidades posteriores. Los entrenadores identificaron una mejora en el rendimiento significativamente más frecuente en CLO frente a CONT (P = 0.01) en la semana 8. | efectos detectables en los marcadores de recambio óseo. | | |
| Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial | Denoix | 2003 | Aleatorio doble ciego, control con placebo. Unicéntrico | 6 meses | 50 caballos diagnosticados con SP. subdivididos en casos crónicos (33) y recientes (17) | Tres grupos 1) Grupo TIL 1 mg/kg EV. 2)TIL 0,5 mg/kg EV. 3) Placebo | Evaluación subjetiva de la claudicación según la escala AEEP, respuesta negativa a pruebas de extensión, respuesta negativa a pruebas de flexión, cambios en hallazgos radiográficos. | Los caballos tratados con la dosis mas alta de TIL (1 mg/kg) mostraron una mayor mejoría con respecto a la cojera y al retorno a la actividad normal entre 2 y 6 meses después del tratamiento. Mientras mas reciente sea la aparición de los signos clínicos al momento del tratamiento, los resultados obtenidos serán mejores. | El TIL a dosis de 1mg/kg es eficaz para reducir la cojera asociada al síndrome podotroclear. | 1+ | B |
| Clinical efficacy of clodronic acid in horses diagnosed with navicular syndrome: A field study using objective and subjective lameness evaluation | Arguelles | 2019 | Estudio experimental- Ensayo clínico multicéntrico | 90 días. | 11 caballos diagnosticados con SP | Administración de 765 mg/caballo vía intramuscular | Evaluación subjetiva de claudicación bajo parámetros de escala AEEP y evaluación Acelorométrica mediante | Estos 6 caballos mostraron una reducción media de dos grados en la puntuación de cojera. La acelerometría de estos caballos reveló un aumento de la velocidad, la longitud del paso, la regularidad del paso y el desplazamiento dorso ventral del centro de gravedad, junto con una reducción de la | La administración IM de CLO puede ser útil para la reducción de la claudicación asociada a SP | 2- | 0 |

| | | | | | | | | | | | |
|--|--------------|------|--|----------|------------------------------------|---|---|---|--|----|---|
| | | | | | | | | frecuencia del paso, lo que sugiere una mejora de la marcha. | | | |
| Quantitative assessment of intravenous regional limb perfusion of tiludronate as an adjunctive treatment for lameness caused by navicular syndrome in horses | Shoonover | 2018 | Aleatorio | 120 días | 15 caballos diagnosticados con SP | Perfusión regional con TIL a 0,1 Perfusión regional con TIL 0,2 Placebo NaCl al 0,9%con previo tratamiento inyección intraarticular de tramincinolona acetato y un despalme y herraje colectivo | Evaluación subjetiva de claudicación bajo parámetros de escala AEEP. y mediante medición objetiva de claudicación con el uso de placa de fuerza | No hubo diferencias estadísticamente significativas en la evaluación subjetiva de la claudicación en ninguno de los tres grupos, mientras que el grupo tratado 0,2 Mg/kg fue objetivamente menos cojo que los otros dos grupos. | Los esquemas terapéuticos utilizados no proporciono ninguna mejora adicional por sobre el tratamiento de infiltración con traimecinolona y el calzado correctivo evaluado de manera subjetiva, sin embargo, los caballos tratados con la dosis mas alta de TIL tuvo una mejora objetiva del grado de cojera. | 1+ | B |
| Multi-centre field trial to evaluate the effectiveness of clodronic acid for navicular syndrome | Frevel et al | 2014 | Estudio multicéntrico, aleatorio doble ciego con placebo | 180 días | 146 caballos diagnosticados con SP | Dos grupos 1) Inyección intramuscular de 1,2 Mg/Kg de CLO y 2) 15 ml de Nacl 0.9% | Evaluación subjetiva de la claudicación | el 74% de los caballos tratados con CLO redujo en al menos 1 grado su nivel de claudicación. | El CLO es seguro y eficaz como tratamiento para la claudicación provocada por el SP. | 1+ | B |

Tabla 5. Análisis de la bibliografía utilizada para la revisión sistemática según método SING, respecto a el efecto de los BF en el recambio óseo

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Duración | Tamaño poblacional | Intervención | Parámetros de evaluación | Resultados | Conclusiones | N.E. | G.R. |
|---|-----------|------|---|---|--------------------|---|--|---|--|------|------|
| Pharmacological effects of tiludronate in horses after long-term immobilization | Delguste | 2007 | Aleatorio doble ciego, control con placebo. Unicéntrico | 16 semanas (8 de inmovilización y 4 re-movilización y 4 de entrenamiento estandarizado) | 16 caballos sanos | Dos grupos 1) Grupo P (n=8) con placebo 2) Grupo T (grupo tratado) con dosis de 1 mg/kg en bolsa de 1L de solución salina, a través de catéter en la vena yugular izquierda. Se administró en el día 0 y día 28 | Evaluación de concentración de CTX-1 y ALP ósea (días -5,-1, 7, 14, 27, 42, 56, 84, 112 y 140 ALP y días -5,-1, 1, 3, 7, 14, 27, 29, 31, 35, 42, 56, 84, 112 y 140 para CTX-1). Evaluación de densidad ósea mediante DEXA* y QUS*. Evaluación subjetiva de la cojera | Se observó una disminución rápida, transitoria y significativa de la concentración de CTX-1 después de cada tratamiento sólo en el grupo T. No se observaron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la ALP ósea. Al final del experimento, la pérdida de densidad ósea de MCIII medida por DEXA en la extremidad inmovilizada fue significativamente menor en el grupo T que en el grupo P. Evaluación con QUS no fue significativa | El Tiludronato reduce significativamente la reabsorción ósea durante la inmovilización, así como también previene la osteopenia a largo plazo en la extremidad inmovilizada. La osteopenia por desuso no afecto la corteza superficial lateral del MCIII | 1++ | A |
| Tiludronate and clodronate do not affect bone structure or remodeling kinetics over a 60-day randomized trial | Richbourg | 2018 | Aleatorio | 60 días | 19 caballos sanos | Biopsia excisional de 10 x10 cm tuberosidad coxal y posterior administración de TIL 1mg/kg EV, CLO 1,8 mg/Kg IM y volumen equivalente de NaCl al 0,9% | Volumen óseo, volumen total, densidad mineral tisular, numero trabecular, índice modelo estructural medidos mediante microtomografía de rayos X, área de tejido, volumen de medula, perímetro óseo, perímetro osteoblastos, superficie ósea, superficie erosionada, superficie de inversión, numero de osteoblastos, superficie de osteoblastos, números de osteoclastos y | Después de 60 días no hubo efecto en ninguno de los parámetros de remodelación ósea para ninguno de los tratamientos. | TIL y CLO parecen no afectar de manera significativa el tejido óseo a nivel celular o estructural con los esquemas terapéuticos estándar. | 1++ | A |

| | | | | | | | | | | | |
|--|---------|------|------------------|---------|--|--|--|--|--|-----|---|
| | | | | | | | superficie de osteoclastos mediante histofotometria | | | | |
| Intramuscular clodronate in erosive osteoarthritis of the hand is effective on pain and reduces serum COMP: a randomized pilot trial—The ER.O.D.E. study (ERosive osteoarthritis and Disodium-clodronate Evaluation) | Saviola | 2019 | Aleatorio ciego. | 6 meses | 40 personas mayores de 18 años con artritis erosiva de la mano | Dos grupos A) Administración IM de 200 mg por diez días, seguida de otras dos dosis a los 90 y 180 días. B) Placebo y continuidad de tu tratamiento AINES de base. | Medición cuantitativa de COMP sérico, parámetros físicos relacionados con el dolor (consumo de antiinflamatorios y analgésicos, rigidez articular, dolor articular, inflamación articular) | Grupo A mostró una disminución en las expresiones de dolor. Existe diferencia estadísticamente significativa en los valores de COMP sérico entre ambos grupos, donde el grupo A presentó una mayor reducción al mes 6 y el grupo B no presentó diferencias significativas en las variaciones | CLO intramuscular es eficaz en el tratamiento de la osteoartritis erosiva dolorosa activa de la mano. La CLO es capaz de reducir el dolor y disminuir la discapacidad relacionada con el dolor. La reducción del COMP sérico en nuestros pacientes sugiere que CLO en la EOA no es sólo un fármaco sintomático, sino que podría también desempeñar un papel como fármaco modificador de la enfermedad. Se necesitan más estudios que incluyan una muestra mayor de pacientes | 1++ | A |

Tabla 6. Análisis de la bibliografía utilizada para la revisión sistemática según método SING, respecto al efecto analgésico de los BF en patologías musculoesqueléticas del equino.

| Artículo | Autor | Año | Tipo de estudio | Duración | Tamaño poblacional | Intervención | Parámetros de evaluación | Resultados | Conclusiones | N.E. | G.R. |
|--|--------|------|---|--|---|--|---|--|--|------|------|
| Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column | Coudry | 2007 | Aleatorio, doble ciego | 120 días (evaluaciones al día 60 y al 120) | 29 caballos con manifestaciones de dolor asociado a lesiones en la columna vertebral toracolumbar y hallazgos radiográficos anormales indicativos de artrosis de las apófisis de las articulaciones sinoviales intervertebrales | Dos grupos: 1) Grupo Control (n=14): con administración de sustancia inerte (mismas condiciones que TTO.) Grupo Tratamiento (n=15): tiludronato (1mg/kg) IV en 1L solución NaCl 0.9% en una única infusión lenta (30-60 min). Se repite administración de tiludronato si al día 60 no se ve una mejora clínica. En total 22 caballos (15 grupo tto. y 7 grupo control con tiludronato al día 60) fueron tratados | Reducción de la flexibilidad dorsal (0=no detectada a 3=severa) y estudio radiográfico de la zona toracolumbar para determinar presencia de anomalías de la misma zona. | Los caballos tratados con tiludronato presentaron mejora significativa de la flexibilidad entre los días 0 y 60, en comparación con el grupo control. La mejora de la flexibilidad dorsal se mantiene evidente en el día 120. El mayor porcentaje de respuestas positivas se obtuvo al día 60 en el grupo tratado. | El tratamiento con tiludronato es eficaz en caballos con signos de dolor asociados a lesiones osteoarticulares de la columna vertebral toracolumbar. Mejorando significativa la flexibilidad dorsal, convirtiéndolo en una opción de tratamiento apta el manejo de caballos con lesiones intervertebrales y el dolor asociado. | 1+ | B |
| Tiludronate infusion in the treatment of bone spavin: A double blind placebo-controlled | Gough | 2010 | Aleatorio, doble ciego, multicéntrico (hasta el día 60, en ese día se administró sin placebo) | 120 días | 87 casos clínicos de esparaván óseo | Dos grupos 1) Placebo 2) Tiludronato (500 mg). Ambos al día 0. Al día 60 fueron nuevamente tratados los que no presentaron mejorías con 1 mg/kg y fueron evaluados al día 120 | Evaluación subjetiva de la claudicación, evaluación radiográfica de los miembros afectados | Caballos T presentaron menor cojera que grupo P. Caballos tratados al día 60 mostraron mayor mejora de la cojera al día 120. En la evaluación radiográfica no hubo diferencias entre grupo T y P, sólo presencia de osteofitos periarticulares. | El tratamiento con tiludronato ha demostrado ser eficaz en la esponja ósea de los caballos en asociación con un programa de controlado. Importancia clínica: El tiludronato en combinación con el ejercicio controlado ofrece un tratamiento médico alternativo para el esparaván óseo. Sin embargo, los resultados deben ser analizados con precaución puesto que se encontraron interacciones entre tratamiento y centro de investigación donde se llevó a cabo el experimento | 1+ | B |

DISCUSIÓN.

En relación con los esquemas terapéuticos a base de TIL como tratamiento del SP., existe cierto grado de discordancia respecto a los resultados obtenidos, principalmente relacionado al método mediante el cual se obtuvo la categorización de un resultado positivo frente la administración de este fármaco. Dos de los estudios concluyeron que TIL administrado a dosis de 1 mg/kg, es efectivo para disminuir la claudicación asociada al SP (Denoix *et al.*, 2003; Whitfield *et al.*, 2015). Incluso Denoix *et al.*, 2003 describe que ejemplares con un curso agudo de la enfermedad recuperaron completamente su nivel de performance previo a la manifestación de signos clínicos. La principal diferencia radica en que en el primer estudio se evaluó la disminución de la claudicación de manera subjetiva mediante la escala de claudicaciones AEEP, obteniendo como resultado que el 67% de los caballos obtuvo una respuesta positiva a los 6 meses de tratamiento, mientras que en el segundo estudio, se evaluó la claudicación de manera subjetiva mediante la misma escala de graduación y adicionalmente de manera objetiva mediante el uso de placas de fuerza, obteniendo como resultado que no hubo variación en la apreciación subjetiva de la claudicación, sin embargo existiendo una diferencia significativa en la claudicación, evaluada mediante placas de fuerza. Cabe mencionar que en el estudio de Whitfield *et al.*, 2015 la administración EV de TIL se comparó con la administración mediante perfusión regional vía vena digital lateral a dosis de 0,1 mg/kg obteniendo como resultados que la administración vía perfusión regional no generó disminución de la claudicación evaluada subjetiva u objetivamente. Posteriormente Schoonover *et al.*, 2018, evaluó comparativamente dos dosis 0,1 y 0,2 mg/kg vía perfusión regional con la particularidad de que esta vez se adicionó un tratamiento de despalme correctivo más una administración intraarticular de la AIFD de triamcinolona, con la finalidad de evaluar el papel que del TIL podría tener como complemento a las terapias convencionales, obteniendo como resultado que la administración de TIL vía perfusión regional no generó ninguna diferencia respecto al tratamiento de base. Sin embargo, si se apreció una diferencia entre los tratamientos mostrando que el tratamiento a 0,2 mg/kg mostraba una leve disminución en la claudicación evaluada de manera objetiva.

Considerando la puntuación obtenida en el análisis del método SING, únicamente el estudio que analizó la dosis 1 mg/kg EV con evaluación subjetiva de claudicación (Denoix *et al.*, 2003), califica para realizar una recomendación de uso de TIL. Sin embargo, la antigüedad de este estudio hace sugerente la necesidad de llevar a cabo nuevos ensayos que evalúen tanto este esquema como otros idealmente bajo parámetros subjetivos y objetivos de evaluación de claudicaciones.

Con respecto a los protocolos terapéuticos a base de CLO utilizados en medicina equina para el tratamiento del SP, pareciera no existir una gran controversia puesto que todos los estudios experimentales analizados concuerdan en la aplicación IM del medicamento, separada en tres sitios de inyección (Frevel *et al.*, 2014; Frevel *et al.*, 2017; Arguelles *et al.*, 2019; Mitchel *et al.*, 2019b). La principal discordancia se encuentra a nivel de las dosis utilizadas, las cuales tienen una oscilación que va desde los 1,2 mg/kg a los 1,4 mg/kg y una dosis estándar 750 mg/caballo entre los diferentes esquemas propuestos, pese a esto todos los estudios concluyeron que el CLO es eficaz para reducir la cojera asociada al SP. Sin embargo, la diferencia en la dosificación cobra mayor relevancia considerando la dificultad de obtener una medición de peso exacta en la práctica clínica en terreno y la posible manifestación de efectos adversos asociados a sobredosificación. En el estudio de seguridad realizado por los fabricantes de la única presentación comercial disponible, se evaluó la administración a dosis de 3,6 mg/kg y 5,4 mg/kg correspondiente a 2 y 3 veces la dosis recomendada, encontrándose una incidencia de efectos adversos del 54% y 94% respectivamente en comparación con una incidencia del 4% en los caballos tratados a dosis recomendada. Los efectos adversos reportados fueron asociados principalmente a signología de cólico leve, la cual remitió sin necesidad de un tratamiento médico en un promedio de 5 horas post administración de CLO (Dechra., 2015). De esto se desprende que la administración de este medicamento debiese ir acompañada siempre de la utilización de un método de pesaje lo más objetiva posible. Basándonos en el puntaje obtenido en la evaluación del sistema SING, los ensayos clínicos mejor evaluados y por ende los más acertados para efectuar una recomendación de uso fueron los que utilizaron dosis de 1,4 mg/kg vía IM, (Frevel *et al.*, 2017 y Mitchel *et al.*, 2019b), en ambos se concluye que el CLO utilizado a esa dosis es eficaz para disminuir la signología asociada al SP.

Pese a que los resultados de todos los estudios experimentales analizados en la revisión bibliográfica, independientemente de su puntaje SING, indicaron que la signología claudicógena asociada al SP disminuía significativamente posterior a la administración de BF ya sea TIL o CLO, solo uno de estos estudios (Denoix *et al.*, 2003), indicio que como resultado de la administración de BF se producía el cese total de la claudicación de algunos ejemplares, evaluada subjetivamente mediante la escala de claudicación AEEP, de esto se desprende que pese a contribuir de manera sustancial en tratamiento del SP, el uso de BF no pareciera ser recomendable como una monoterapia. Se debe considerar que el SP es una patología que se caracteriza por afectar la estructura, composición y función mecánica del aparato podotroclear, incluyendo a los tejidos blandos adyacentes al hueso navicular como los son el TFDP y la bursa navicular entre otros (Dyson., 2011), por lo cual un manejo médico de este síndrome debe considerar la inflamación y/o modificaciones estructurales de estos tejidos como contribuyentes a la génesis del dolor, por lo cual la inclusión de fármacos anti inflamatorios, ya sean AINEs sistémicos y/o AIEs intrasinoviales siempre debiese ser contemplada por parte del clínico tratante. Adicionalmente se debe tener siempre en cuenta la incidencia de factores biomecánicos en la etiopatogénesis de esta enfermedad, por lo que manejos ortopédicos como los son el despalme y herraje correctivo siguen siendo un pilar fundamental en el tratamiento de este síndrome (Eggleston y Baxter., 2020)

Es ampliamente aceptado en medicina humana que los BF no nitrogenados poseen un efecto antirresortivo mediante la inducción de la apoptosis de los osteoclastos (Merkell *et al.*, 2020), adicionalmente se reconocen otros efectos relacionados a la regulación del metabolismo óseo como lo es inhibición de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos (Soto y Barbará., 2014 y Düsterdieck.-Zellmer., 2018), siendo ambas propiedades beneficiosas en el contexto terapéutico de un proceso de degradación ósea como lo es el SP, por ende desde los primeros estudios de BF en SP, la disminución de la claudicación se asoció directamente al efecto antirresortivo de estos fármacos (Denoix *et al.*, 2003), teoría que fue respaldada por Delguste *et al.*, 2007, mediante un estudio que demostró que TIL a dosis de 1mg/kg disminuyó significativamente la concentración de biomarcadores de recambio óseo, en pacientes sometidos a inmovilización con yeso, pese a esto, estudios más recientes ponen en

cuestionamiento esta teoría ya que, Richbourg *et al.*, 2018, demostraron que tanto el TIL como CLO administrados a dosis recomendadas no afectan los parámetros de remodelación ósea después de 60 días de su administración, posteriormente Mitchel *et al.*, 2019b demostró que el CLO a dosis de 1,4 mg/kg no género diferencias en las concentraciones de biomarcadores de recambio óseo en caballos diagnosticados con SP, en comparación con ejemplares tratados con un placebo, sin embargo si observó una disminución de la claudicación del grupo de caballos tratados con esta dosis. El alto puntaje SING asignado a estos 2 estudios nos hace asumir como correctas sus interpretaciones, aunque se debe considerar que ambos ensayos tuvieron una duración de 60 días post administración de BF, por lo que se desconoce el efecto a largo plazo de los BF en el recambio óseo del equino, hecho que cobra mayor relevancia considerando la larga vida media de estos medicamentos. Sumado al antecedente de la duración del estudio la explicación más probable a la falta de evidencia de disminución de la tasa del recambio óseo en discrepancia a lo ocurrido en medicina humana puede radicar principalmente en las grandes diferencias de dosificación y ritmos de administración (Suva *et al.*, 2021).

Otra posible explicación para el hecho de que la claudicación asociada al SP disminuya sin presentar variaciones en los parámetros de recambio óseo es que es que este hecho ocurra debido a propiedades analgésicas e inmunomoduladoras de los BF (Tzschenke., 2019). Experimentalmente se demostró que el CLO es un inhibidor de la señalización química purinérgica, alterando la liberación de ATP vesicular de las neuronas, la microglía y las células inmunitarias (Kato *et al.*, 2017). No obstante, esto debiese ser comprobado en medicina equina relacionándolo a las dosis y ritmos de administración utilizados, antes de establecer conjeturas.

Los BF también han demostrado ser efectivos para reducir el dolor asociado a otras patologías osteoarticulares en el equino, como lo son la OA de tarso (Gough *et al.*, 2010) y OA toracolumbar (Coudry *et al.*, 2007). Sin embargo, estos estudios no evaluaron la incidencia de los BF en los marcadores de recambio óseo asociados a estas patologías en particular, por lo cual no se puede establecer si el mecanismo por el cual se generó la disminución de la signología de dolor está relacionado a la disminución de la resorción ósea o los presuntos efectos adicionales de los BF.

CONCLUSIÓN

En base a todo lo anteriormente expuesto en esta monografía se pueden establecer una serie de conclusiones referentes al uso de BF no nitrogenados como tratamiento del SP en equinos de deporte. La principal de estas conclusiones es que efectivamente los BF ejercen un rol terapéutico en el SP, generando una disminución de la signología claudicógena asociada a esta patología, sin embargo, no se puede establecer una relación de causalidad respecto al como los BF ejercen dicho efecto. Pese a que es aceptado por la comunidad científica que los BF generan un efecto antirresortivo mediante la inducción de la apoptosis de los osteoclastos, los estudios más recientes en equinos no han evidenciado una incidencia significativa de los BF en los parámetros de recambio óseo, ni tampoco una relación clara entre el mecanismo antirresortivo y la disminución de la claudicación, por lo que teorías relacionadas a qué propiedades adicionales de los bifosfonatos podrían tener una mayor relevancia en la mejoría clínica han tomado fuerza recientemente. No obstante se necesitan estudios que evalúen dosis y ritmos de administración similares a los utilizados en medicina humana, con la finalidad de esclarecer si efectivamente la falta de evidencia de efecto antirresortivo es dosis dependiente, en adición a esto es necesario profundizar en las investigaciones respecto a los propiedades adicionales de los BF, las cuales de ser comprobadas en equinos podrían tener un gran repercusión a nivel terapéutico en el SP así como también otras patologías osteoarticulares de los equinos de deporte.

Con respecto al esquema terapéutico más acertado para tratar el SP, las conclusiones establecidas van a depender inherentemente del compuesto utilizado. En el caso del TIL las comparaciones entre administraciones vía perfusión regional a dosis bajas en contraste con administraciones sistémicas endovenosas a dosis de 1 mg /kg, demostraron que esta última es la única dosis y vía de administración que obtuvo resultados clínicamente satisfactorios, especialmente en pacientes con un curso agudo de la patología. Por otro lado, los ensayos clínicos con CLO evaluaron siempre la vía de administración intramuscular variando únicamente las dosis utilizadas, obteniendo resultados positivos y consistentes entre los diferentes estudios, por lo que es recomendable apearse a las recomendaciones de los estudios que obtuvieron una mejor calificación del sistema SING, los cuales describen una dosis de 1,4 mg/kg administrado vía intramuscular. Para ambos compuestos nuevamente

hace referencia la necesidad de realizar estudios que evalúen esquemas de tratamiento similares a los utilizados en medicina humana especialmente aumentando la frecuencia de administración, puesto que podrían hipotéticamente tener efectos terapéuticos superiores a los ya descritos experimentalmente.

Debido a que solamente el TIL está aprobado para su uso en nuestro país, es imperativo impulsar iniciativas que busquen la inclusión del CLO en el listado de medicamentos de uso veterinario aprobados por el SAG y de esta manera contar con ambos fármacos en la práctica clínica nacional. Indudablemente la masificación de estos fármacos debe ir acompañada de la educación de la comunidad veterinaria, puesto que se debe comprender que debido a la compleja dinámica fisiopatológica del SP, el uso de BF no nitrogenados no debe ser visto como una panacea, sino más bien como una herramienta terapéutica complementaria a los tratamientos convencionales, que debe ser usada de manera juiciosa, evaluando el contexto individual de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA.

ARGUELLES, D.; SAITUA, A.; SÁNCHEZ DE MEDINA, A.; MUÑOZ, J.; MUÑOZ, A. 2019. Clinical efficacy of clodronic acid in horses diagnosed with navicular syndrome: A field study using objective and subjective lameness evaluation. *Vet. Sci. Res. J.* 125: 298–304.

BELKNAP, J. 2010. Lameness in horses: Disorders of the foot. **In:** Kahn CM, ed. *The Merck Veterinary Manual*. 10th ed. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck & Co, Inc, 997-1046.

BLUNDEN, A.; DYSON, S.; MURRAY, R.; SCHRAMME, M. 2006. Histopathology in Horses with Chronic Palmar Foot Pain and Age-matched Control Horses. Part 1: Navicular Bone and Related Structures. *Equine Vet. J.* 38: 15-22.

COUDRY, V.; THIBAUD, D.; RICCIO, B.; AUDIGIÉ, F.; DIDIERLAURENT, D.; DENOIX, J. M. 2007. Efficacy of tiludronate in the treatment of horses with signs of pain associated with osteoarthritic lesions of the thoracolumbar vertebral column. *Am. J. Vet. Res.* 68(3):329-337.

DECHRA VETERINARY PRODUCTS. 2015. Osphos (clodronate injection). [en línea] <<https://www.dechra-us.com/Files/Files/SupportMaterialDownloads/us/US-005-BRO.pdf>> [consulta: 10-02-2022]

DELGUSTE, C.; AMORY, H.; DOUCET, M., PICCOT-CREZOLLET, C.; THIBAUD, D.; GARNERO, P.; DETILLEUX, J.; LEPAGE, O. 2007. Pharmacological effects of tiludronate in horses after long-term immobilization. *Bone* 41: 414-421.

DENOIX, JM.; THIBAUD, D.; RICCIO, B. 2003. Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Equine Vet J.* 35 (4): 407–13.

DENOIX, J. M. 2000. *The equine distal limb: an atlas of clinical anatomy and comparative imaging*. CRC Press. Paris, France.

DÜSTERDIECK-ZELLMER, K. F. 2018. Einsatz von Bisphosphonaten beim Pferd—eine Literaturübersicht. *Tierärztliche Praxis Ausgabe G: Großtiere/Nutztiere* 46(05): 323-333.

DYSON, S.; MURRAY, R.; SCHRAMME, M. 2005. Lameness associated with foot pain: results of magnetic resonance imaging in 199 horses (January 2001-December 2003) and response to treatment. *Equine Vet. J.* 37 (2): 113–121.

DYSON, S. 2011. Navicular disease. **In:** *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. 2nd ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia, USA. pp. 324-342.

DYSON, S.; MURRAY, R.; SCHRAMME, M.; BLUNDEN, T. 2011. Current Concepts of Navicular Disease. *Equine Vet. Educ.* 23(1): 27-39.

DYSON, S.; BLUNDEN T.; MURRAY, R. 2012. Comparison between magnetic resonance imaging and histological findings in the navicular bone of horses with foot pain. *Equine Vet J.* 44: 692–698.

DYSON, S. 2015. Navicular Disease and Injuries of the Podotrochlear Apparatus. **In:** Robinson's Current Therapy in Equine Medicine. 7th ed. Elsevier Inc. Michigan, Estados Unidos. pp. 856 – 861.

EGGLESTON, R.; BAXTER, G. 2020. Lameness of distal limb. **In:** Adams and Stashak's Lameness in Horses. 7th ed. Blackwell Publishing, Ltd. Hoboken, Estados Unidos. pp. 439-596.

FREVEL, M.; KING, B.; KOLB, D.; BOSWELL, R.; SHOEMAKER, R.; JANICEK, J.; COLE, R., POOLE, M.; LONGHOFER, S. 2014. Multi-centre field trial to evaluate the effectiveness of clodronic acid for navicular síndrome. **In:** Clinical Research Abstracts British Equine Veterinary Association Congress 2014. Equine Vet. J. 46 (47): 2–25.

FREVEL, M.; KING, B.; KOLB, D.; BOSWELL, R.; SHOEMAKER, R.; JANICEK, J.; COLE, R.; POOLE, H.; LONGHOFER, S. 2017. Clodronate disodium for treatment of clinical signs of navicular disease: a double-blinded placebo-controlled clinical trial. Pferdeheilkunde 33: 71-279.

GOUGH, M. R., THIBAUD, D., & SMITH, R. K. W. 2010. Tiludronate infusion in the treatment of bone spavin: a double blind placebo-controlled trial. Equine Vet. J. 42(5):381-387.

GUTIERREZ, S.; WHITE, N.; WERPY, N. 2010. Outcome of medical treatment for horses with foot pain: 56 cases. Equine Vet J. 42: 680–685.

KAMM, L.; MCLLWRAITH, W.; KAWCAK, C. 2008. A review of the efficacy of tiludronate in the horse. J. Equine Vet. Sci. 28: 209-214.

KATO, Y., HIASA, M., ICHIKAWA, R., HASUZAWA, N., KADOWAKI, A., IWATSUKI, K., SHIMA, K., ENDO, Y., KITAHARA, Y., INOUE, T., NOMURA, M., OMOTE, H., MORIYAMA, Y., MIYAJI, T. 2017. Identification of a vesicular ATP release inhibitor for the treatment of neuropathic and inflammatory pain. Proc. Natl. Acad. Sci. 114(31): E6297-E6305.

KOMOSA, M.; LAZOWSKI S.; WLODAREK, J. 2014. Gross and histological evaluation of early lesions of navicular bone and deep digital flexor tendon in horses. Bull Vet Inst Pulawy 58: 87–91.

KOMOSA, M.; WLODAREK, J.; DZIERZECKA, A. 2018. Comparison of pathological lesions in navicular bone (os sesamoideum distale) and analysis of remodeling capacity in Warmblood and coldblood horses. Polish J Vet Sci. 21: 13–27.

KRUEGER, C.; MITCHELL, C.; LEISE, B.; KNYCH, H. 2020. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clodronate disodium evaluated in plasma, synovial fluid and urine. Equine Vet J. 52(5): 725-732.

MANTEROLA, C.; ASENJO-LOBOS, C.; OTZEN, T. 2014. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. [en línea]. Rev chil infectol 31(6): 705-718. < <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011> > [consulta: 04-08-2021].

MARKELL, R.; SAVIOLA, G.; BAKER, E.; CONWAY, J.; DUJARDIN, C. 2020. What Do We Know About Clodronate Now? A Medical and Veterinary Perspective. *J. Equine Vet. Sci.* 88: 102874-102879.

MITCHELL, A.; WATTS, A.; EBETINO, F.; SUVA, L. 2019a. Bisphosphonate use in the horse: what is good and what is not?. *BMC Vet. Res.* 15: 211-220.

MITCHELL, A.; WRIGHT, G.; SAMPSON, SN.; MARTIN, M.; CUMMINGS, K.; GADDY, D. 2019b. Clodronate improves lameness in horses without changing bone turnover markers. *Equine Vet J.* 51: 356–63.

MOHER, D.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J.; ALTMAN, D. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine.* 6(7): 1-6. <
<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>>
[consulta: 24-09-2020].

RICHTBOURG, H.; MITCHELL, C.; GILLET, A.; MCNULTY, M. 2018. Tiludronate and clodronate do not affect bone structure or remodeling kinetics over a 60-day randomised trial. *BMC Vet Res.*; 14: 105–16.

SAVIOLA, G., ABDI-ALI, L., POVINO, M. R., CAMPOSTRINI, L., SACCO, S., DALLE CARBONARE, L. 2017. Intramuscular clodronate in erosive osteoarthritis of the hand is effective on pain and reduces serum COMP: a randomized pilot trial—The ER. ODE study (ERosive Osteoarthritis and Disodium-clodronate Evaluation). *Clin. Rheumatol.* 36(10):343-2350.

SCHOONOVER, M.; JANN, H.; BLAIK M. 2005. Quantitative comparison of three commonly used treatments for navicular syndrome in horses. *Am. J. Vet. Res.* 66: 1247-1251.

SCHOONOVER, M.; WHITFIELD, C.; YOUNG, J.; SIPPEL, K.; PAYTON, M. 2018. Quantitative assessment of intravenous regional limb perfusion of tiludronate as an adjunctive treatment for lameness caused by navicular syndrome in horses. *Am J Vet Res.*; 79: 1313–20.

SOTO, S.; BARBARÁ, A. 2014. Bisphosphonates: Pharmacology and Clinical Approach to Their Use in Equine Osteoarticular Diseases. *J. Equine Vet. Sci.* 34: 727–737.

STASHAK, T. 2004. Claudicación. **In:** Adams Claudicación en el Caballo. 5ª ed., Eds: Stashak, T., Editorial Inter-Médica. Buenos Aires, Argentina. pp. 685-1162.

SUVA, L. J., COOPER, A., WATTS, A. E., EBETINO, F. H., PRICE, J., GADDY, D. 2021. Bisphosphonates in veterinary medicine: The new horizon for use. *Bone* 142:115711.

TOBAR, M. 2012. Evaluación podométrica y radiológica de la falange distal y su relación con la enfermedad navicular en equinos pura sangre chilenos. Memoria Título Médico Veterinario. Santiago, Chile. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Veterinarias y Pecuarias, pp. 24.

TZSCHENTKE, T. M. 2021. Pharmacology of bisphosphonates in pain. *Br. J. Pharmacol.* 178(9):1973-1994.

WHITFIELD, C.; SCHOONOVER, M.; HOLBROOK, T.; PAYTON, M.; SIPPEL, K. 2016. Quantitative assessment of two methods of tiludronate administration for the treatment of lameness caused by navicular syndrome in horses. *Am. J. Vet. Res.* 77 (2): 167–173.