



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

MONOGRAFIA

**USO DE CORTICOIDES INTRAARTICULARES EN CUADROS DE
OSTEOARTRITIS EN EQUINOS DE DEPORTE**

Fabián Elías Poblete Martínez

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

Profesor Guía: Dr. Adolfo F. Godoy Pinto
Universidad de Chile

SANTIAGO, CHILE
2019



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

MONOGRAFIA

USO DE CORTICOIDES INTRAARTICULARES EN CUADROS DE
OSTEOARTRITIS EN EQUINOS DE DEPORTE

Fabián Elías Poblete Martínez

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

NOTA FINAL:

Firma

Profesor Guía	Adolfo Godoy Pinto
Profesor Corrector	Gustavo Farías Roldan
Profesor Corrector	Iván Núñez Prado

SANTIAGO, CHILE
2019

ÍNDICE

	Página
1. Índice de abreviaturas.....	3
2. Índice de figuras.....	5
3. Índice de tablas.....	5
4. Resumen.....	6
5. Abstract.....	7
6. Introducción.....	8
7. Revisión bibliográfica	
• Anatomía- fisiología articular.....	10
• Aspectos clínicos y patológicos de la osteoartritis.....	12
- Proceso catabólico de la osteoartritis.....	13
- Proceso anabólico de la osteoartritis.....	14
• Tratamiento osteoartritis.....	15
- Efecto de los corticoides en la etiopatogenia de osteoartritis.....	16
- Clasificación de los corticoides de acuerdo a efectos clínicos y terapéuticos...	26
- Desventajas del uso de corticoides en cuadro de osteoartritis.....	28
8. Objetivos general y específicos.....	35
9. Materiales.....	36
10. Métodos.....	37

11. Resultados.....	39
12. Discusión.....	41
13. Conclusiones.....	49
14. Bibliografía.....	50

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AINE: Antiinflamatorio no esteroidal
- AP-1: Proteína activadora tipo I
- CA: Cartílago articular
- COX: Ciclooxygenasa
- GAG: Glicosaminoglicano
- GF: Factor gatillador (Crecimiento
- GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
- HA: Acido Hialuronico
- HO: Hialuronato de sodio
- IGF: Factor de crecimiento insulinico
- IL: Interleuquina
- IL-1ra: Proteína antagonica al receptor de interleuquina-1
- LO: Lipooxygenasa
- LT: Leucotrieno
- MEC: Matriz extracelular
- MMP: Metaloproteinasa
- MPA: Acetato de metilprednisolona
- NF- κ B: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

- NO: Oxido Nítrico
- OA: Osteoartritis
- PG: Prostaglandina
- PGC: Proteoglicanos
- PRP: Plasma rico en plaquetas
- PLA2: Fosfolipasa A2
- T-AIUT: Trauma de alta intensidad único en el tiempo
- T-BIRT: Trauma de baja intensidad repetitivo en el tiempo
- TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta
- TIMP: Inhibidores tisulares de metaloproteinasa
- TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Figura N°1: Articulación sinovial	10
Figura N°2: Proceso catabólico de la osteoartritis.....	14
Figura N°3: Efecto molecular de los corticoides en el aspecto humoral de la OA.....	19
Figura N°4: Efecto de los corticoides en la migración de células inflamatorias de la OA.....	24

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla N°1: Principales corticoides usados en el tratamiento de osteoartritis equina.....	27
Tabla N°2: Presentación de distintos enfoques en las referencias encontradas y las utilizadas.....	39
Tabla N°3: Diferencias en dosificaciones de corticoides intraarticulares.....	45

RESUMEN

La osteoartritis (OA) o enfermedad degenerativa articular del equino de deporte es una de las afecciones más comunes que pueden afectar a estos animales. Se puede generar en diversas articulaciones que incluyen la articulación interfalángica distal, metacarpo-falángica, carpo-metacarpiana, intercarpiana, entre otras. Esta enfermedad no tiene predisposición racial, afectando a caballos que realizan diferentes actividades deportivas tales como rodeo, hípica, equitación, polo, entre otras. Tiene múltiples causas pero la principal es el trauma, pudiendo ser éste de alta o de baja intensidad, se genera a consecuencia de fuerzas normales sobre una articulación anormal, de fuerzas anormales sobre una articulación normal. Cualquiera sea la causa lo que se genera finalmente es la destrucción del cartílago articular y se inicia un proceso degenerativo sobre la articulación. El grado de cojera no se correlaciona necesariamente con el grado de alteración o destrucción de la articulación, encontrándose lesiones radiográficas sin signología clínica, o cojeras evidentes con lesiones radiográficas menores. Lamentablemente una vez iniciado el cuadro no tiene reversibilidad ni tratamiento, por lo tanto, todas las medidas terapéuticas utilizadas tienen por objetivo frenar la progresión del cuadro o al menos disminuirla, si bien existen tratamientos novedosos que buscan la regeneración y reparación de la articulación como es el uso de células madres, plasma rico en plaquetas (PRP), los resultados son aún inciertos e incompletos, por lo que generalmente se recurre al uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), nutraceuticos, ácido hialurónico (HA), glucosaminoglicanos (GAGs), sin embargo, ninguno de estos ha demostrado tener mejor resultado que el uso de corticoides intraarticulares, los cuales siguen siendo el tratamiento de elección para permitir mantener al ejemplar en competencia. Lamentablemente aún no existe un consenso sobre dosis, frecuencia y tipo de corticoides a usar, y la mayoría de los reportes obedecen a experiencias empíricas de su aplicación clínica, por lo anterior y a fin de aprovechar todos los efectos beneficios y minimizar los adversos de estas drogas, se recopiló y actualizó la información existente al respecto, con el fin de integrarla y proponer la forma correcta de aplicarlos en el tratamiento de esta enfermedad.

ABSTRACT

Osteoarthritis or joint degenerative disease of the sport equine is one of the most common conditions that can affect these animals. It can be generated in various joints that include the distal interphalangeal, metacarpo-phalangeal, carpo-metacarpal, intercarpal articulation among others. This disease has no racial predisposition, affecting horses that perform different sports activities such as rodeo, horse riding, riding, polo, among others. This disease has multiple causes but the main one is the trauma, which may be high or low intensity, being able to be generated as a result of normal forces on an abnormal joint or of abnormal forces on a normal joint. Whatever the cause, what is ultimately generated is the destruction of the articular cartilage and a degenerative process begins on the joint. The degree of lameness does not necessarily correlate with the degree of alteration or destruction of the joint, being able to find radiographic lesions without clinical signology or evident lameness with minor radiographic lesions. Unfortunately, once the condition has begun, there is no reversibility or treatment, therefore all the therapeutic measures used are aimed at slowing the progression of the condition or at least reducing it, although there are new treatments that seek regeneration and repair of the joint, such as use of stem cells, PRP, the results are still uncertain and incomplete, so it is generally resorted to the use of NSAIDs, nutraceuticals, hyaluronic acid, glycosaminoglycans, however, none of these has been shown to have better results than the use of intra-articular corticosteroids, which are still the treatment of choice to allow keeping the specimen in competition. Unfortunately, there is still no consensus on dosage, frequency and type of corticosteroids to be used, and most of the reports are based on empirical experiences of their clinical application, because of the above and in order to take advantage of all the benefits and minimize the adverse effects of these drugs, the existing information was compiled and updated, in order to integrate it and propose the correct way to apply them in the treatment of this disease.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad la principal función de los equinos tanto en Chile como en el mundo está relacionada con actividades deportivas. Diversos estudios muestran que entre un 8,5% y un 13,7% de estos animales presentan claudicaciones de algún tipo, siendo ésta la principal causa de invalidez en los equinos de deporte en el mundo. De estas claudicaciones cerca del 60% se deben a osteoartritis (Sommer, 2012).

En Chile se ha reportado que un 23% de las claudicaciones en caballos pura sangre chilenos se encuentran relacionadas a este cuadro. El término osteoartritis implica un fenómeno inflamatorio y es utilizado para señalar esta alteración, a pesar de que la aceptación general enfatiza que la naturaleza de la enfermedad es esencialmente de tipo degenerativo (Jaramillo, 2012). Este proceso está caracterizado por el deterioro progresivo del cartílago articular, acompañado por cambios en las demás estructuras articulares (entre ellos, los tejidos blandos y el hueso subcondral), sin existir a la fecha un tratamiento curativo, ni uno sintomático 100% efectivo (Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

La génesis de la OA se encuentra en el trauma, el cual puede ser producido, por ejemplo, durante un evento deportivo o durante un programa de entrenamiento. Los traumas se clasifican en dos tipos: trauma de baja intensidad repetitivo en el tiempo (T-BIRT) y trauma de alta intensidad único en el tiempo (T-AIUT), siendo el primer tipo el más frecuente. A consecuencia de cualquiera de ellos, se produce un desequilibrio en la articulación entre los factores de producción y remodelación de la matriz extracelular (MEC). Básicamente estos cambios consisten en que la articulación es incapaz de mantener su propia homeostasis, ya sea debido al daño a los condrocitos y la MEC, o bien a la presencia de leucocitos, que estén presentes por algún proceso inflamatorio y que liberen mediadores pro-inflamatorios que destruyan la estructura del cartílago (Carmona y Giraldo, 2007; Sommer, 2012).

Debido a que este cuadro no es reversible, el objetivo de las medidas terapéuticas principalmente es reducir el dolor (tratamiento sintomático). Sin embargo, de forma reciente han aparecido algunos tratamientos con fines regenerativos, como son el uso de PRP y células madre, obteniendo resultados inciertos. En el tratamiento de la OA equina es

frecuente el uso de AINEs, la proteína antagónica del receptor de la IL-1 (IL-1ra), sustancias nutraceuticas, entre otros; siendo los corticoides las principales drogas usadas en el tratamiento de la OA en equinos, dentro de los cuales se encuentran aquellos de duración terapéutica corta, mediana y larga (Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

Sin embargo, cabe mencionar que respecto al uso de corticoides intraarticulares, aún no existe consenso en forma de aplicación, dosis, tipo y medidas de manejo anexas, especialmente si se consideran los efectos colaterales que poseen estas drogas y que terminan por acortar la vida deportiva del animal. Lo anterior, hace necesario investigar y actualizar la forma de utilizar corticoides en la terapia de OA, de manera de definir aquellas con menos efectos deletéreos y mayor efecto condroprotector, además de incluir normas de manejo y protocolos, que se debieran establecer para aumentar sus efectos beneficiosos y minimizar los no deseados.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Anatomía-fisiología articular

La articulación sinovial es un órgano que está compuesto por cartílago articular (CA), el cual no se encuentra irrigado ni inervado, la membrana sinovial y el hueso subcondral, entre otras estructuras (Ver figura 1). Los tejidos poseen una composición especializada que básicamente se relacionan con sus funciones biomecánicas, como ejemplo de los movimientos de rotación o tipo bisagra que permiten la movilidad de las extremidades y del cuerpo, para conservar su salud, opera un intercambio de líquidos dentro de la articulación (Bertone, 2007; Sommer, 2012).

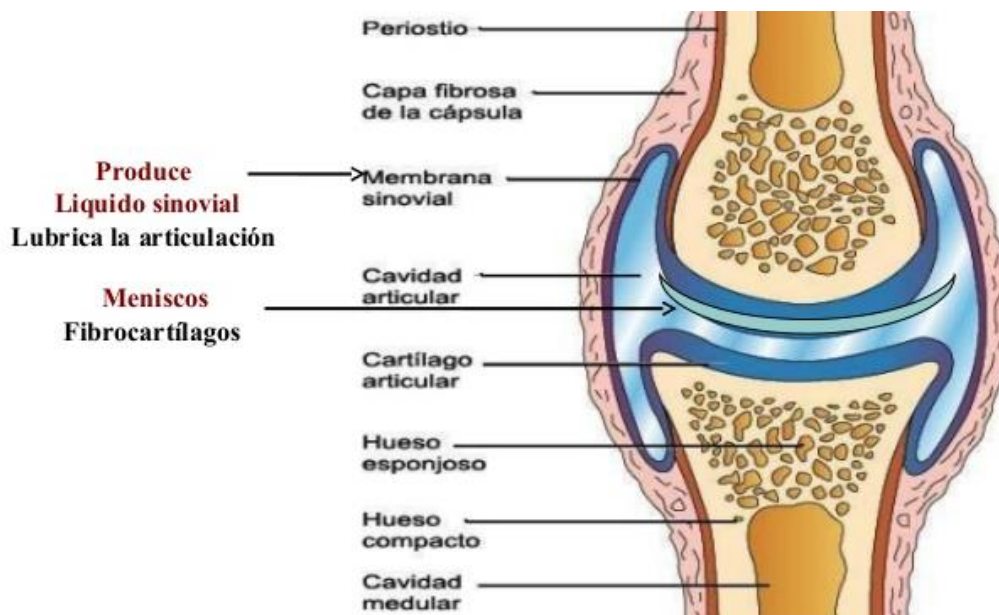


Figura 1. Articulación sinovial (Marieb, 2005)

El CA es un tejido conjuntivo blanco, poroso y muy especializado, compuesto por condrocitos (menos del 2 % del volumen total) y de la MEC. Esta última se compone de fibras de colágeno, proteoglicanos (PGC), hialuronato, glicoproteínas y agua (Jaramillo, 2012; Sommer, 2012). Su principal función es absorber y transferir cargas de impacto. Los condrocitos son los responsables de sintetizar todos los componentes de la MEC, además de elaborar una variedad de enzimas proteolíticas y sus inhibidores, encargados en conjunto, de controlar la degradación y renovación de la MEC. Es en este punto donde

radica el centro de la OA, la cual está basada por el desequilibrio entre enzimas y mediadores enzimáticos catalizadores, por sobre de los anabolizadores. Eso conduce a una destrucción exacerbada de la MEC produciendo los daños en el CA conocidos como OA (Bertone, 2007; Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

Con el propósito de mantener un equilibrio, los condrocitos responden y regulan su actividad metabólica a través de señales mecánicas, eléctricas y fisicoquímicas recibidas de la MEC. La carga cíclica enfrentada por el cartílago, es una señal mecánica fundamental en el metabolismo de los condrocitos. Los ciclos de cargas fisiológicas son esenciales en la nutrición del condrocito, al facilitar la difusión de nutrientes y evacuación de sus desechos metabólicos a través de la MEC. Además, la carga cíclica y presión mecánica, modifican el contenido de solutos de la MEC, determinando el ritmo de síntesis de los PGCs. No obstante, la velocidad de recambio de los componentes de la MEC no es uniforme, es así que la mitad de los PGCs del CA normal son renovados cada año. Por otra parte, el recambio de fibras de colágeno es más lento. Aunque no sea uniforme este recambio, sí es constante y su intensidad depende de la edad, la carga mecánica y el entorno articular. Los requerimientos necesarios para este proceso son provistos por el torrente sanguíneo, los intercambios desde la membrana sinovial y la cápsula articular, como también a través de la ultrafiltración y formación del líquido sinovial que suministra el medio final para que ocurran dichos intercambios (Bertone, 2007; Sommer, 2012).

La MEC está compuesta por distintos tipos de colágeno, el tipo II es el más importante, representando el 90-95%. También se encuentran pequeñas cantidades de colágeno tipo VI, IX, XI, XII, XIV (cuyo total representa entre 5 y 10%), los cuales junto a los PGCs ayudan a formar y dar estabilidad al colágeno tipo II. Estos últimos, junto con el colágeno tipo II, son los principales componentes de la MEC (Sommer, 2012).

La membrana sinovial está estructurada para favorecer los intercambios de metabolitos entre los capilares y la cavidad articular. Además de estar cubierta por 1/3 de sinoviocitos A (fagocitos mononucleares) y 2/3 de sinoviocitos B (fibroblastos sinoviales), siendo estos últimos los encargados de la adición de HA al líquido sinovial, que es responsable de la lubricación del CA (Bertone 2007; Sommer, 2012).

2. Aspectos clínicos y patológicos de osteoartritis

La enfermedad articular más frecuente en el caballo es la OA. Este trastorno es un proceso crónico caracterizado por el deterioro progresivo del CA, acompañado por cambios en las demás estructuras articulares, tejidos blandos y hueso subcondral. La esclerosis ósea subcondral y la formación de osteofitos marginales son rasgos frecuentes en la enfermedad. La sinovitis es un rasgo típico de la OA equina. Debido a su componente inflamatorio, la OA también puede estar acompañada por impotencia funcional y dolor (Carmona y Giraldo, 2007).

La OA se puede clasificar como primaria o secundaria. La forma primaria es rara y se define como un trastorno *per se*, inherente a la articulación, sin una causa incitante identificada. La OA secundaria, es frecuente y en el caballo suele estar asociada con trauma, sobreuso e inestabilidad articulares. También puede resultar por infección articular, osteocondrosis o fracturas (Carmona y Giraldo, 2007).

Un cuadro de OA se pueden originar en dos situaciones: una articulación con un cartílago normal, sometida a fuerzas anormales (traumas, mala conformación de aplomos, fatiga muscular, displasia articular); o bien, una articulación con un cartílago anormal, sometida a fuerzas normales (sinovitis crónica, inestabilidad articular, osteocondrosis, artritis séptica, defectos genéticos del colágeno, envejecimiento). Estos cambios producen que la articulación sea incapaz de mantener su propia homeostasis (Sommer, 2012).

La presencia de los signos clínicos de la OA y el deterioro del CA se pueden explicar, desde el punto de vista bioquímico, por la presencia exagerada de citoquinas catabólicas especialmente Interleuquina 1 (IL-1), en el espacio articular que incita la producción secundaria de enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas (MMPs), Prostaglandinas E2 (PGE2), leucotrienos B4 (LTB4), radicales libres y el óxido nítrico (NO) (Ver figura 2) (Carmona y Giraldo, 2007).

La OA se produce por un desequilibrio entre péptidos que estimulan la producción y remodelación de los componentes de la MEC del CA (Carmona y Giraldo, 2007). El daño se produce por un proceso inflamatorio activo, en el cual se liberan enzimas inflamatorias,

PGs y radicales libres derivados del oxígeno, los cuales actúan con el NO degradando el cartilago (Jaramillo, 2012). La salud articular depende entre otras cosas, de la expresión adecuada de varios factores gatilladores de crecimiento (GFs), citoquinas y enzimas remodeladoras de la MEC. Cuando este delicado equilibrio se rompe aparece la enfermedad (Carmona y Giraldo, 2007). La fisiopatología de la OA se puede dividir en dos procesos: **catabólico y anabólico** (Carmona y Giraldo, 2007).

Proceso catabólico de la osteoartritis

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso catabólico de la OA está relacionado con la expresión exagerada de IL-1 (Ver figura 2), que se produce en forma exagerada luego de un trauma, que a su vez activa la expresión de numerosos metabolitos catabólicos, especialmente enzimas asociadas con la degradación de la MEC del CA, tales como las MMPs. Estas enzimas pertenecen a un grupo de endopeptidasas dependientes del zinc. Son producidas en exceso por sinoviocitos, condrocitos, macrófagos y neutrófilos. Las MMPs más involucradas en la OA son las que poseen actividad colagenasa (MPP-1, MMP8 y MPP-13), gelatinasa (MPP-2 y MMP-9) y estromelisinina (MMP-3, MMP-10 y MMP-11). Las MMPs son secretadas como zimógenos inactivos (pro-MMPs) y son activadas por desdoblamiento enzimático. Su efecto depende de la proporción del nivel enzimático activo y de la presencia de inhibidores tisulares de MMPs (TIMPs) y α 2-macroglobulinas (Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012).

La producción de eicosanoides (especialmente PGE2) también es estimulada por la IL-1 (Ver figura 2), vía ciclooxigenasa 2 (COX2). Los eicosanoides son sintetizados por los leucocitos, condrocitos y sinoviocitos. La PGE2 promueve la vasodilatación, potencia la percepción del dolor, favorece la expresión de factor activador del plasminógeno y la degradación de PGCs. Sin embargo, tiene efectos contrainflamatorios, ya que estimula la expresión de citoquinas antiinflamatorias y disminuye la expresión de los genes que codifican la producción de la IL-1 y MPPs. Es posible que la vía metabólica de la PGE2 sea necesaria para suprimir la inflamación (Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012).

Por su parte, los LTB4 producidos vía lipoxigenasa desencadenan vasodilatación y quimiotaxis (Ver figura 2). En caballos con enfermedad articular, se ha encontrado una

correlación positiva entre el número de leucocitos y los niveles de LTB4 (Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012).

El NO es otro importante metabolito implicado en la etiopatogénesis de la OA (Ver figura 2), ya que actúa como un mediador de la destrucción de MEC y produce apoptosis de condrocitos. El NO disminuye el depósito de sulfato dentro de las cadenas de GAGs, disminuye la síntesis de colágeno y la expresión de una importante citoquina antiinflamatoria, IL-1ra (Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012).

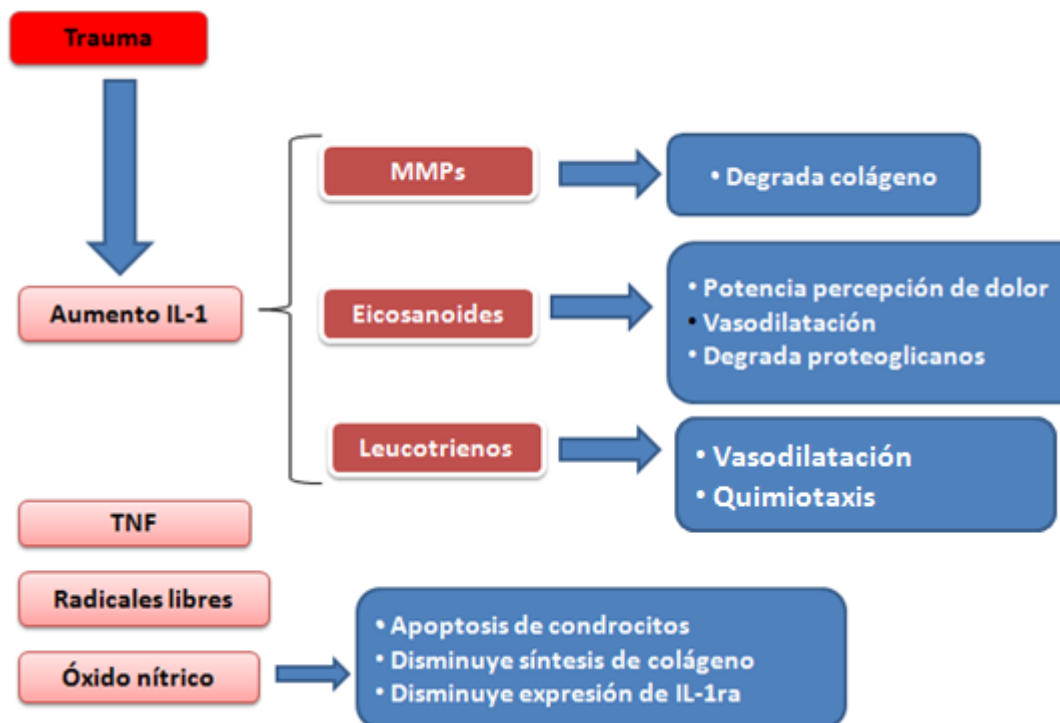


Figura 2. Proceso catabolico de la osteoartritis

Proceso anabólico de la osteoartritis

El estado destructivo que caracteriza la OA trata de ser contrarrestado con la expresión de numerosos GFs. También se producen citoquinas antiinflamatorias que inhiben parcialmente el efecto de los péptidos catabólicos. En algunas situaciones, varias moléculas proinflamatorias (IL-6 y PGE2), ejercen un efecto contrarregulador, puesto que inhiben la expresión de factores nucleares relacionados con la producción de metabolitos

inflamatorios. Desafortunadamente, en la mayoría de las situaciones predomina el cuadro catabólico y el resultado es la OA terminal (Carmona y Giraldo, 2007).

Los GFs son péptidos multifuncionales con acción anabólica y proliferativa sobre los condrocitos y la MEC circundante. En la OA han sido identificadas muchas de estas moléculas, pero las más descritas en el caballo y otros animales son el Factor de crecimiento insulínico I y II (IGF-I, IGF-II) y Factor de crecimiento transformador beta (TGF- β). Numerosas citoquinas antiinflamatorias son producidas para disminuir la inflamación articular mediada por la IL-1 y demás metabolitos inflamatorios. Algunas de las citocinas reguladoras más descritas en la OA son la IL-1ra, IL-4, IL-10 y IL-13. En general, estas moléculas bloquean la expresión de factores nucleares proinflamatorios como el factor nuclear kapa beta (NF- $\kappa\beta$) (Carmona y Giraldo, 2007).

Finalmente todo lo anterior lleva a un proceso degenerativo, caracterizado por remodelación ósea, esclerosis del hueso subcondral y formación de osteofitos en los bordes articulares, entre otros signos. Además en la articulación se produce sinovitis-capsulitis, lesiones de los ligamentos, cápsula, músculos y tendones, teniendo como consecuencia inestabilidad articular. También existe hipoxia y apoptosis aberrante de condrocitos mediados por IL-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y NO. Lo anterior es responsable del daño mecánico y del deterioro progresivo del CA, inflamación y sobrecarga anómala sobre algunas regiones del hueso subcondral, que conlleva a una impotencia funcional y dolor articular (Carmona y Giraldo, 2007).

3. Tratamiento osteoartritis

El tratamiento de la OA no sólo debe ser dirigido a contrarrestar su sintomatología clínica. Es necesario promover la reparación o disminuir la destrucción del CA (Jaramillo, 2012). El tratamiento médico de la OA en personas ha avanzado significativamente durante los últimos años. Sin embargo, no se han presentado adelantos sustanciales con aplicación práctica en el manejo de la OA equina. Modalidades como el reposo, terapia física y acupuntura, entre otros, pueden ser parte del tratamiento general de la enfermedad. Con mayor regularidad se prescriben nutracéuticos, ácidos grasos y otras sustancias, que

potencialmente podrían promover el anabolismo del cartílago y retrasar la progresión del deterioro articular (Carmona y Giraldo, 2007).

El tratamiento clásico de la OA en el caballo ha sido básicamente sintomático al inhibir la síntesis de los eicosanoides mediante el uso de fármacos AINES o de corticoides intraarticulares. Actualmente, el empleo del HA, glicosaminoglicanos polisulfato y pentosan polisulfato, tienen gran aceptación en clínica equina. Estas sustancias no poseen efecto anti-inflamatorio mediado por el bloqueo de la cascada de eicosanoides. Sin embargo, promueven el metabolismo del cartílago articular y reducen la efusión sinovial. Generalmente, estas sustancias no son empleadas como un tratamiento único. Muchos clínicos las combinan con corticoides intra-articulares (Carmona y Giraldo, 2007).

Los fármacos empleados en la OA se pueden clasificar en dos grupos generales, en función de su efecto sobre el metabolismo del condrocito y su MEC:

1) Fármacos que solo actúan de manera sintomática, no retardan la progresión de la OA e incluso pueden inducir el deterioro del cartílago articular (Carmona y Giraldo, 2007).

2) Fármacos modificadores de la osteoartritis. Estas sustancias pueden o no disminuir la sintomatología asociada con la enfermedad, pero estrictamente deben detener o retardar la destrucción del cartílago articular y promover su metabolismo. Compuestos como el HA, glucosaminoglicanos orales y PPS son ejemplos cercanos de estas sustancias. Los que producen alivio sintomático con efecto residual benéfico, por más de 1-2 meses posteriores a su suspensión, son denominados fármacos de acción sintomática lenta en OA (Carmona y Giraldo, 2007).

3.1 Efecto de los corticoides en la etiopatogenia de osteoartritis.

Los corticoides son antiinflamatorios que tienen un potente efecto y pueden ser inyectados dentro de la articulación (Juni *et al.*, 2015). En el pasado se creía que los corticoides proporcionaban incremento del daño articular y sólo producían analgesia, no obstante, se ha demostrado que utilizado en dosis adecuadas producen efectos benéficos (Sommer, 2012).. Aparte de aliviar la inflamación y el dolor, los corticosteroides son también anti-anabólicos

lo que puede retrasar la curación del tejido dañado (Jaramillo, 2012). Los corticoides más empleados en la OA equina son el MPA, AT y betametasona (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007).

La duración y la eficacia del tratamiento con corticoides varían con el tipo de preparado que se utiliza, la gravedad de la inflamación y el número de tratamientos con corticoides administrados anteriormente (Harkins y Carney, 1993).

Los corticoides reducen la tasa de curación del cartílago articular, cápsula articular, ligamentos y huesos. Por lo tanto, se recomienda un tiempo suficiente para el descanso (30 días como mínimo), mientras se produce la curación. De lo contrario, los cambios degenerativos serán más graves si la terapia intraarticular con corticoides se combina con ejercicio continuo (Harkins y Carney, 1993; Jaramillo, 2012).

Efecto molecular de los corticoides

Los efectos son ejercidos a través de la interacción de los receptores específicos de los esteroides, que se encuentran en el citoplasma de las células de los tejidos que responden a los esteroides, presumiblemente por difusión pasiva. Una vez los corticoides ingresan al citoplasma de la célula se ligan al receptor específico y producen un cambio en la naturaleza reguladora del complejo esteroide-receptor. Posteriormente, el complejo se une de forma reversible al sitio específico en la cromatina nuclear de los genes sensibles a los glucocorticoides, debido a esta interacción, se modula la transcripción de genes en el ARN mensajero que codifica las proteínas y esto produce el efecto hormonal (McIlwraith, 2004; Jaramillo, 2012). Los diferentes corticoides interactúan de distinta manera con estos receptores. La inhibición de la producción de prostaglandinas podría ser la mayor influencia de los corticoides en la inflamación (Goodrich y Nixon 2006; Sommer, 2012).

Los receptores para glucocorticoides se han encontrado en neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides se ejercen a través de mecanismos mediados por los receptores específicos que se encuentran en el citoplasma. Siendo un efecto principal, la inhibición del movimiento de las células inflamatorias (incluyendo neutrófilos y monocitos-macrófagos) al lugar de la inflamación. Los

corticoides también afectan a la función de los neutrófilos, pero en menor extensión que al movimiento, estos efectos parecerían ser dependientes de la dosis. Se ha sugerido que a una dosis fisiológica (baja) de corticoides, los efectos sobre la fagocitosis de los neutrófilos, la estabilización de la membrana lisosómica y la inhibición de la quimiotaxis neutrofilica, pueden ser menos significativas de lo que se creía (McIlwraith, 2004; Jaramillo, 2012). Existe evidencia de los efectos inhibitorios de los corticoides sobre la producción de prostaglandinas por parte de los leucocitos, pero son más potentes sobre células como monocitos-macrófagos que sobre los neutrófilos (McIlwraith, 2004; Jaramillo, 2012). Se señala que es normal, que los corticoides tengan un mayor efecto sobre los procesos celulares como la migración de células inflamatorias, que sobre los efectos humorales de las mismas y que también tengan un efecto mayor sobre el movimiento más que sobre la función de los leucocitos (Jares y Pignataro, 2002; Jaramillo, 2012).

Los corticoides también influyen en el aspecto humoral de la inflamación, principalmente por la inhibición de la producción de prostaglandinas (Ver figura 3). La evidencia apoya la creencia que la inhibición de la generación de metabolitos pro-inflamatorios (prostaglandinas) del ácido araquidónico, es el principal mecanismo de la acción anti-inflamatoria de los corticoides (Ver figura 3). Esta acción se considera en gran parte debida a la inhibición de la PLA2, por el grupo de proteínas inducibles por corticoides llamadas lipocortinas (Goodrich y Nixon 2006; Sommer, 2012). La familia de lipocortinas incluye lipomodulina, macrocortina y renocortina, que previenen la movilización del ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana, mediante la inhibición de la hidrólisis de los fosfolípidos de PLA2 (Ver figura 3). La PLA2 moviliza los ácidos grasos, como el ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de membrana, y estos ácidos grasos son posteriormente oxigenados por enzimas COX y lipooxigenasa (LO) para formar los eicosanoides, estos a su vez, son importantes en la inducción y mantenimiento de la inflamación y una vez producidos, pueden interactuar con varias citoquinas (Jares y Pignataro, 2002; McIlwraith, 2004; Goodrich y Nixon 2006; Jaramillo, 2012).

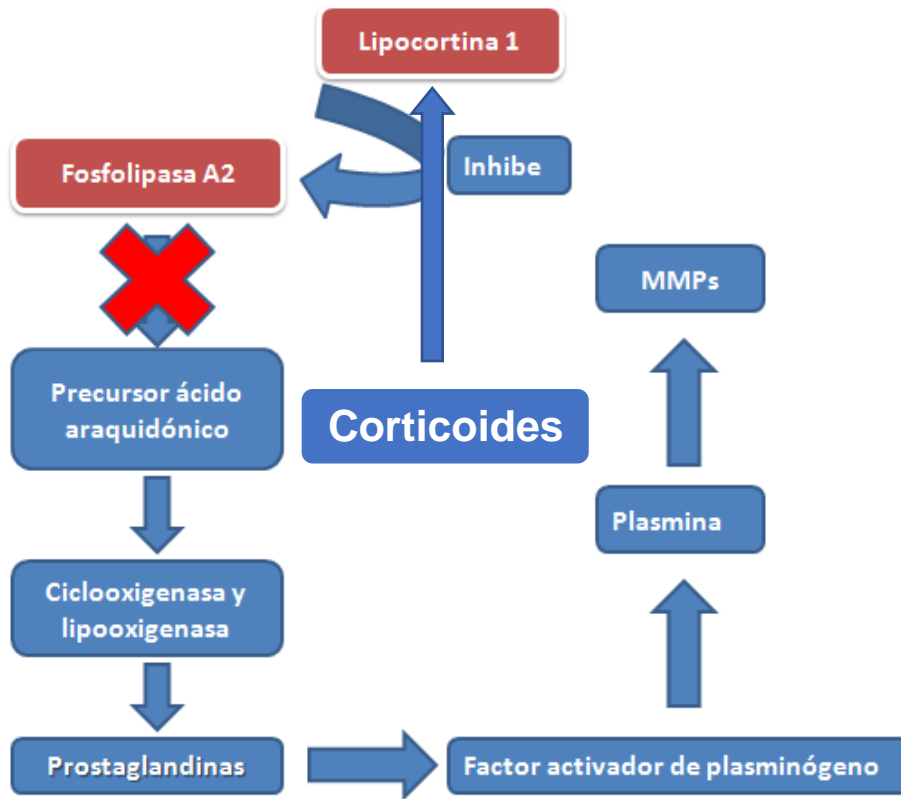


Figura 3. Efecto molecular de los corticoides en el aspecto humoral de la osteoartritis.

Hay evidencia de que bajo ciertas condiciones, las lipocortinas pueden ejercer efectos anti-inflamatorios sin dependencia de su efecto inhibitorio sobre la PLA2, lo que podría afectar a la escala inflamatoria tanto de manera similar como diferente de los corticoides. Algunas prostaglandinas han demostrado que presentan un efecto anti-inflamatorio propio, lo que complica aún más la delimitación completa sobre el modo de la acción anti-inflamatoria de los corticoides. En cuanto a los eicosanoides, son importantes tanto en la inducción como en el mantenimiento de la inflamación y una vez producidos, pueden interactuar con diversas citoquinas de una manera compleja, lo que complica aun más la resolución en relación a los mecanismos precisos de acción de los corticoides, sobre la inflamación inducida por eicosanoides (Trotter, 1996; Jares y Pignataro, 2002; Jaramillo, 2012).

Estudios en equinos han asociado la inyección intraarticular de MPA, con la disminución del volumen de líquido sinovial, aumento de la viscosidad, mejora de la formación de

coagulo de mucina, disminución de los niveles de proteína y de las concentraciones de la enzima fosfatasa ácida. El análisis del líquido sinovial, se ha demostrado que tiene un valor limitado en la estimación de la eficacia de las inyecciones intraarticulares de corticoides en pacientes con artritis reumatoide humana (Jaramillo, 2012).

Algunos recientes trabajos *in vitro* han demostrado los efectos protectores del acetona de triamcinolona y han contribuido a la recomendación de que su uso es ideal, especialmente en las articulaciones de alto movimiento. Ha habido algunas opiniones sobre la administración de dosis "bajas" que disminuyen los efectos negativos de la MPA, sin embargo, con base en los estudios de valoración *in vitro*, parece que las dosis más bajas que se utilizan comúnmente, es probable que tengan los mismos efectos y una mayor concentración de MPA (equivalente a 100 mg en carpo medio), que es necesaria para inhibir el catabolismo en comparación con los efectos anabólicos en el cartílago articular. Algunos médicos, consideran que las dosis bajas son clínicamente efectivas, pero la ciencia dice lo contrario (McIlwraith, 2010; McIlwraith, 2011; Jaramillo, 2012). La acetona de triamcinolona puede ser detectado en muestras de líquido sinovial por lo menos 10 días después de su administración (detectado en el suero a bajas concentraciones) desde 12 horas después del administración del fármaco. Estos resultados coinciden con un estudio farmacodinámico, en el que 6 mg de acetato de triamcinolona, puede ser detectado en bajas concentraciones en las articulaciones durante máximo 14 días y en el plasma durante al menos 24 horas (McIlwraith, 2004; Jaramillo, 2012).

Los glucocorticoides locales proporcionan efectos anti-inflamatorios por:

- 1) La estabilización de las membranas lisosomales celulares, con la consecuente disminución en la liberación de las enzimas lisosomales.
- 2) La reducción de la permeabilidad vascular.
- 3) La inhibición de la migración de leucocitos y la disminución de su adhesión a las paredes microvasculares.
- 4) Suprimir la producción de superóxido de leucocitos.
- 5) La inhibición de la agregación plaquetaria.

- 6) La inhibición de la síntesis de prostaglandinas por medio de la inhibición de la liberación de ácido araquidónico desde los fosfolípidos de las membranas.
- 7) Reducir los efectos inflamatorios del proceso de cicatrización que dan lugar a fibrosis.

Mecanismo de acción de los corticoides

Los corticoides siguen siendo los fármacos antiinflamatorios más potentes. Esto ocurre en el comienzo de la cascada inflamatoria, inhibiendo la PLA₂, que es precursora del ácido araquidónico del cual se producen COX y LO. Las COX son inhibidas por los AINEs, pero las LO no, dándole a los corticoides una acción más completa y potente que los AINEs (Goodrich y Nixon 2006; Sommer, 2012).

Se ha propuesto que la duración de la respuesta después de la inyección de corticoides se correlaciona inversamente con la solubilidad de la preparación del corticoide en el agua y en cuanto a la duración de la acción, se han incluido la tasa de hidrólisis del medicamento por las enzimas del tejido sinovial y la afinidad de unión de los corticoides con los receptores de esteroides en el citoplasma de las células diana; sin embargo la duración de la acción no está totalmente determinada por la presencia del medicamento en la circulación o en el líquido sinovial, sino también, por el efecto que este cause en las células. Los corticoides pueden continuar ocupando el receptor celular y ejercer un efecto, aún después de que no estén presentes más concentraciones medibles (Trotter, 1996; Jaramillo, 2012).

La potencia biológica o la actividad de los corticoides depende de factores como: la dosis total administrada, la duración de la acción, la frecuencia del tratamiento, la velocidad de conversión a metabolitos biológicamente activos, el tamaño de los cristales presentes en la suspensión y muchas otras variables de las células y los tejidos (Trotter, 1996; Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Se han identificado cristales de corticoides en el citoplasma de los condrocitos, así como en los leucocitos del líquido sinovial. La forma activa del medicamento, presumiblemente se une a un receptor de glucocorticoides citoplasmáticos después de liberarse del cristal. Los cristales de corticoides parecen concentrarse más que todo en los condrocitos del cartílago artrítico más que en los de un cartílago normal (Trotter, 1996; Jaramillo, 2012).

La acción antiinflamatoria de los corticoides parece tener relación con las proteínas de los receptores específicos en las células y la síntesis de nuevas proteínas. *In vivo*, los corticoides viajan a la célula efectora y se unen a un receptor de proteínas en el citoplasma. La acción inicial de todas las hormonas esteroidales por lo tanto es la síntesis de nuevas proteínas, aunque en última instancia, estas proteínas pueden dirigir descomposición celular y la muerte de las mismas. Los corticoides sintéticos producen en el animal estos efectos cuando se inyecta a nivel local, y sobre todo cuando se inyecta al animal sistémicamente. Además tienen efectos generales como la reducción de la dilatación capilar, la marginación de los leucocitos, migración y acumulación de células inflamatorias, liberación de enzimas y varios mediadores solubles de la inflamación que participan en el desarrollo de lesiones osteoartíticas y sus signos, en la síntesis de citoquinas, prostaglandinas y tromboxanos (McIlwraith, 2010). El alivio del dolor se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas en gran medida, en particular mediante la supresión de la PLA2 y de la expresión de COX-2, dos enzimas clave en la cascada del ácido araquidónico (Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

Los receptores de las hormonas esteroidales son proteínas específicas localizadas en el núcleo de las células diana, cuya asociación con la hormona da lugar a un complejo que interacciona con regiones específicas del ADN e inicia el proceso de transcripción a ARN mensajero y, en última instancia, la síntesis de proteínas (Jaramillo, 2012).

Además de sus efectos sobre la inflamación, los corticoides han demostrado tener propiedades modificadoras de la enfermedad, debido a que inhiben una serie de citoquinas implicadas en los procesos inflamatorios y patogenia de la degeneración del cartílago articular en la osteoartritis. Se ha demostrado que suprimen la expresión de mediadores importantes en la degradación del cartílago, como la IL-1 y TNF- α a bajas concentraciones (Chikanza et al., 2003; Caron, 2005; Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

Estos agentes inhiben la síntesis de enzimas degradantes, como las MMP y otras proteinasas relacionadas, así como mediadores solubles implicados en el proceso fisiopatológico de la enfermedad. Estas observaciones *in vitro*, se apoyan en los resultados de los estudios en modelos animales que demuestran efectos ahorradores de cartílago de

dosis bajas de corticoides sin notables efectos sobre la salud de los condrocitos (Caron, 2005; Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

Muchos de los efectos de la IL-1 están asociados con la estimulación de la producción de PG y la inflamación, y es conocido que el TNF- α induce la producción de PGE2 en los macrófagos. Sin embargo, la PGE2 también se ha demostrado suprimiendo la actividad del TNF- α . La síntesis de la PLA2 también se mejora por la IL-1, TNF- α y los lipopolisacáridos. La PGE2 es un conocido mediador inflamatorio, que se ha identificado en el líquido sinovial inflamatorio de las articulaciones equinas. El tratamiento con corticoides, se ha asociado con disminución de las concentraciones de PGE2 y mejora de la función clínica en los caballos (Jares y Pignataro, 2002; Chikanza et al., 2003; McIlwraith, 2004; Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

Los efectos anti-inflamatorio y analgésico de estas sustancias están relacionados con la estabilización de la membrana celular, mediada por los receptores (Sommer, 2012). Los corticoides inhiben la expresión de varios factores nucleares pro-inflamatorios por ejemplo, el NF- $\kappa\beta$ y la proteína activadora tipo I (AP-1), que se encargan de promover la expresión de IL-1, IL-2, TNF- α , COXs, MMPs, etc (Chikanza et al., 2003; Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

Los corticoides promueven la expresión de inhibidores del NF- $\kappa\beta$, IL-4, IL-10, TGF- β y lipocortina tipo 1, entre otras (Ver figura 4) (Jares y Pignataro, 2002; Chikanza et al., 2003). La lipocortina, es una proteína antiinflamatoria que se expresa principalmente en células mononucleares y promueve la inhibición de diferentes isoformas de la PLA2 y la liberación del factor activador de las plaquetas (Carmona y Giraldo, 2007). Los corticoides pueden ser acompañados de hialuronato de sodio (HO), un glucosaminoglicano no sulfatado, análogo al HA producido por los sinoviocitos (Sommer, 2012).

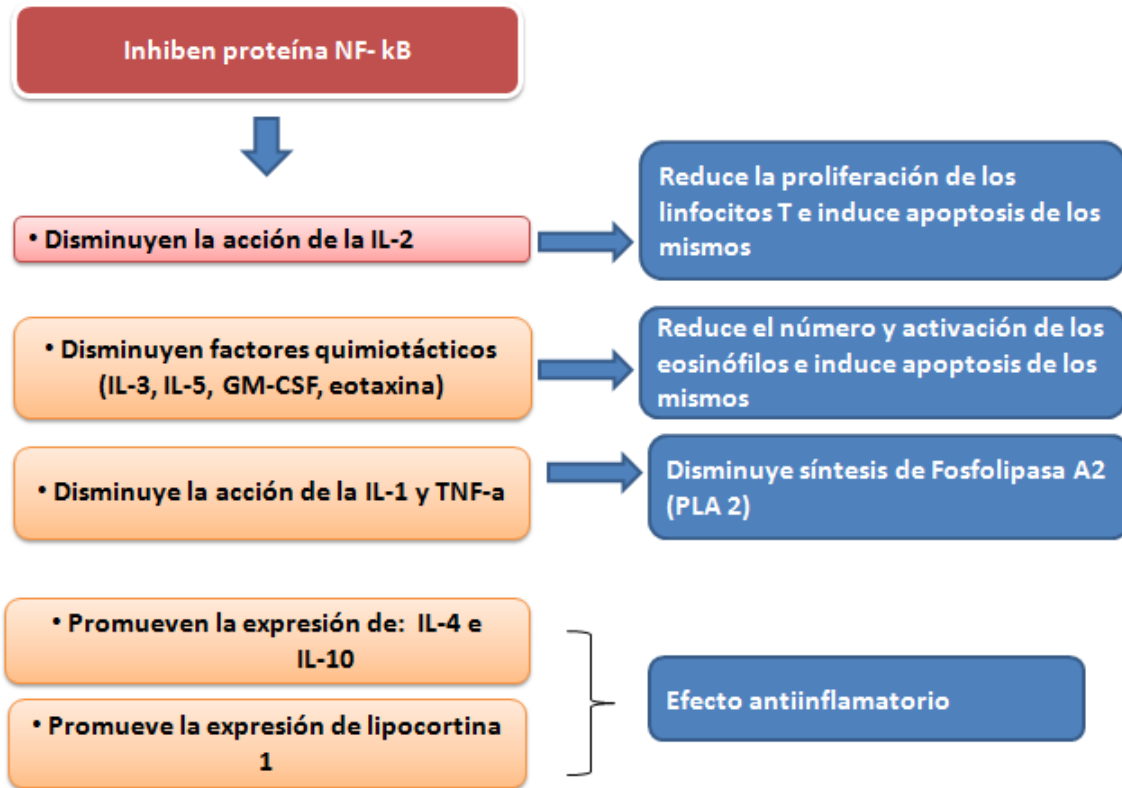


Figura 4. Efecto de los corticoides en la migración de células inflamatorias de la osteoartritis

El inicio de la acción celular de los corticoides es probablemente inmediato, pero la terminación de todos los pasos necesarios para realizar un efecto fisiológico puede tardar desde unas pocas hasta varias horas después de la absorción en la articulación. Los corticoides son entonces eliminados en gran medida por biotransformación a compuestos inactivos en el hígado y se excretan por el riñón. Los corticoides intraarticulares pueden ejercer efectos sistémicos después de la absorción, como lo demuestra la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Los efectos sistémicos pueden ser más importantes cuando en lugar de infiltrar una sola articulación, se realiza en múltiples, ya que la absorción de múltiples articulaciones es mayor que la de una sola articulación (Trotter, 1996; Jaramillo, 2012).

Los efectos farmacológicos de los corticoides se han generalizado y principalmente con la adaptación del organismo a su entorno. Los glucocorticoides afectan a las proteínas,

carbohidratos y el equilibrio de lípidos (metabolismo de las grasas); y también producen los poderosos efectos anti-inflamatorios característicos de este grupo de fármacos. El cortisol es el principal glucocorticoide de origen natural, pero se han desarrollado análogos sintéticos mucho más potentes y específicos. Los mineralocorticoides afectan el equilibrio hidroelectrolítico, de estos la aldosterona es el ejemplo clásico; estos son los responsables de la retención de sodio y agua (Harkins y Carney, 1993). En ausencia de la corteza suprarrenal, la supervivencia es posible, pero sólo bajo condiciones muy rígidamente prescritas. La presencia de las hormonas suprarrenales permite al animal resistir a muchos tipos de circunstancias adversas, en gran medida la supervivencia del organismo (Jaramillo, 2012).

Debido a la importancia central de los corticoides en la adaptación de los organismos de mamíferos a su entorno, muchas empresas farmacéuticas han modificado de forma selectiva la molécula de glucocorticoides básicos para desarrollar análogos de glucocorticoides con más actividad antiinflamatoria y un efecto menor sobre el agua y la retención de sal (Harkins y Carney, 1993; Jaramillo, 2012).

En algunos estudios se han indicado sus efectos estimulantes sobre los GAG y la síntesis de ADN en cultivos celulares de condrocitos equinos, al utilizar dosis fisiológicas de corticoides. Mientras que, el uso de pequeñas dosis de hidrocortisona en condrocitos humanos osteoartríticos, ha demostrado la inhibición de MMPs y del catabolismo de PGCs (Carmona y Giraldo, 2007; Sommer, 2012).

A los glucocorticoides suelen atribuírseles dos mecanismos: uno genómico lento, con latencia y persistencia del efecto por horas o meses, y otro no genómico rápido, de inicio y persistencia fugaz. El primero se debe a proteínas modificadoras de la transcripción génica pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares; y el segundo a moléculas diferentes poco caracterizadas, que actúan a nivel de receptores de membrana (Serra *et al.*, 2012).

En estudios relevantes en el tratamiento de OA con corticoides intraarticulares en humanos, se encontraron 27 ensayos controlados aleatorios con 1767 participantes, con una duración que varió desde dos semanas a un año. Éstos mostraron los siguientes resultados: de 100

pacientes que recibieron corticoides intraarticulares, el 44 % respondieron al tratamiento en el manejo del dolor y consideraron que la mejoría en el dolor fue de alrededor de tres en una escala de 0 (ningún dolor) a 10 (dolor extremo) tras un mes de tratamiento (Juni *et al.*, 2015).

Faúndez *et al.*, (2016) en estudios en humanos realizaron 12 revisiones sistemáticas, que en conjunto incluyeron 41 estudios, donde los autores señalan que la infiltración de corticoides intraarticulares produciría una leve disminución del dolor a corto plazo, con una reducción insignificante del dolor a mediano plazo y podría no llevar a ninguna diferencia en el dolor a largo plazo. Al mismo tiempo la infiltración de corticoides intraarticulares produciría una mejoría insignificante de la funcionalidad, y no tendrían mayores complicaciones asociadas.

3.2 Clasificación de los corticoides de acuerdo a efectos clínicos y terapéuticos

Los corticoides pueden ser clasificados de acuerdo con la magnitud de su efecto biológico y biodisponibilidad farmacológica. La primera característica depende de la base del fármaco (ej: metilprednisolona y betametasona) (Malone, 2002). La biodisponibilidad de los corticoides es determinada por la sal (éster), que acompaña a cada base. Por ejemplo, las sales fosfato o succinato son hidrosolubles, esto hace que la disponibilidad de las bases que acompañan a este tipo de sales sea inmediata y puedan ser empleadas por vía endovenosa. Por otra parte, ésteres como el acetato y la acetonida son muy liposolubles. La biodisponibilidad de las bases que acompañan a estas sales es larga. Su liberación a la circulación dependerá del grado de esterificación del compuesto corticoide en el sitio de la inyección. Sin embargo, intraarticularmente las preparaciones liposolubles de corticoides pueden actuar de manera casi inmediata, puesto que son rápidamente esterificadas. La absorción sistémica de estas sustancias después de la inyección intraarticular es casi imperceptible (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007).

La potencia biológica o la actividad de los corticoides depende de factores como: la dosis total administrada, la duración de la acción y la frecuencia del tratamiento, la velocidad de conversión a metabolitos biológicamente activos, el tamaño de los cristales presentes en la

suspensión y muchas otras variables de las células y los tejidos (Caron, 2005; Jaramillo, 2012).

Recientemente se ha detectado que la respuesta al tratamiento de la OA depende también del tipo de corticoide considerado, es así que se han detectado efectos nocivos con el acetato de metilprednisolona (MPA) (Depo-medrol), pero marcados efectos benéficos con acetona de triamcinolona (Vetalog) y ester de betametazona (Celestone) (Ver tabla 1) (Sommer, 2012)

Tabla 1. Principales corticoides usados en el tratamiento de osteoartritis equina.

Fármaco	Efecto	Dosis	Vida media
Acetato de Metilprednisolona	Dosis altas y repetidas afectan el ambiente celular de la articulación	- 40 a 120 mg/IA (Nunca exceder 200 mg/IA)	Vida media larga de 36 a 72 hrs.
Acetona de triamcinolona	Menor efecto detrimental en cartílago hialino y condroprotector	- 3 a 18 mg/IA (Dosis máxima es de 18 mg/IA)	Vida media corta de 8 a 12 hrs (Efecto duradero)
Betametazona	No produce ni aumento ni disminución la síntesis de PGCs	- 3 a 18 mg/IA (Dosis máxima es de 30 mg/IA)	Vida media muy corta de 8 hrs

- **Acetato de Metilprednisolona:** *In vitro* produce depleción de PGCs a nivel articular, mientras que usado *in vivo* una dosis de este corticoide produce un aumento de la síntesis de PGCs, que administrado a dosis altas y repetidas, afectan el ambiente celular de la articulación. Se ha observado que tiene una vida media larga de 36 a 72 hrs, se puede combinar con HA o GAGs polisulfatados para mejorar su efecto. Su dosis va de 40 a 120 mg/IA y dependerá del tamaño de la articulación, con una dosis máxima de 200 mg/IA (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Otros autores señalan dosificaciones de 40 a 80 mg/IA (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007).

- **Acetonida de triamcinolona:** *In vitro* tiene efectos confusos pero también produce depleción de PGCs, mientras que usado *in vivo* en una articulación produce un aumento en la síntesis de PGCs. A diferencia del MPA tiene una vida media corta de 8 a 12 hrs, pero un efecto biológico duradero. Se puede combinar con HA o GAGs polisulfatados. Su dosis va de 3 a 18 mg/IA y dependerá del tamaño de la articulación, la dosis máxima es de 18 mg (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Otros le dan una posología que va de 3 a 18 mg/IA (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007). La Acetonida de triamcinolona parece tener el menor efecto detrimental en cartílago hialino y pueden ser condroprotectores (Jaramillo, 2012).
- **Betametasona:** *In vitro* produce depleción de PGCs, pero a diferencia de los 2 corticoides anteriores *in vivo* en la articulación no produce ni aumento ni disminución la síntesis de PGCs. Además de lo anterior los esteres de betametasona poseen una vida media muy corta de 8 hrs, su dosis va de 3 a 18 mg/IA y dependerá del tamaño de la articulación, la dosis máxima es de 30 mg/IA (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Otros señalan una posología que va de 3 a 9 mg/IA (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007).

3.3 Efectos adversos del uso terapéutico de corticoides intraarticulares en cuadros de osteoartritis del equino de deporte

Consideraciones

Además de sus propiedades anti-inflamatorias, los corticoides inhiben la síntesis y liberación de varios mediadores solubles, implicados en el desarrollo de las lesiones de OA y sus signos (Jaramillo, 2012).

Los análogos sintéticos de los corticoides naturales, poseen potente actividad antiinflamatoria y son de inyección intraarticular para el alivio local de las lesiones inflamatorias en caballos de competencia. Aparte de aliviar la inflamación y el dolor los corticoides son también anti-anabólicos, lo que puede retrasar la curación del tejido dañado (Jaramillo, 2012).

La duración y la eficacia del tratamiento con corticoides varían con el tipo de preparado que se utiliza, la gravedad de la inflamación y el número de tratamientos con corticoides administrados anteriormente (Harkins y Carney, 1993). Las preferencias individuales de cada médico y las diferentes respuestas de los tejidos, son las explicaciones más comunes para la selección de medicamentos (Caron, 2005; Jaramillo, 2012).

En medicina humana existen consideraciones de uso de corticoides, como se mencionó anteriormente estas drogas poseen efectos adversos y secundarios, si no se usan adecuadamente como por ejemplo lesiones de vasos o nervios adyacentes, lesiones tendinosas, infección de la zona de inyección e irritación de la articulación entre otras (Sandoval, 2014).

Además para realizar una infiltración se deben considerar ciertas normas como: tener conocimiento anatómico de las estructuras articulares y de los tejidos blandos a infiltrar, elegir la vía de acceso más cómoda y segura, marcando si es preciso el punto de entrada, introducir la aguja de manera suave, sin brusquedad, sin realizar movimientos extemporáneos o multidireccionales sin necesidad, no vencer resistencias inesperadas a la introducción de la aguja, si se está en la cavidad articular, aspirar antes todo el líquido sinovial que pueda haber, antes de inyectar el fármaco, cerciorarse mediante aspiración de que no se está en la vía vascular, administrar el volumen no superior al que admita cada articulación (Sandoval, 2014).

Como indicación para la infiltración no administrar volúmenes mayores a:

- 0,5 – 1,5 ml en articulaciones pequeñas.
- 3 ml en articulaciones medianas.
- 5 a 10 ml en articulaciones grandes.

Además de lo anterior se recomienda espaciar las infiltraciones entre 7 días y 1 mes, no infiltrar una misma articulación más de 4 veces al año, ni más de 2 consecutivas si son ineficaces, no infiltrar más de 3 articulaciones en una misma sesión y mantener la articulación infiltrada en reposo 24-48 horas (Sandoval, 2014).

Desventajas del uso de los corticoides intraarticulares

Se han reconocido reacciones adversas de la aplicación de corticoides intraarticulares como:

1) Formación de metaplasia ósea, debido a la inyección inadvertida de esteroides de acción prolongada en los tejidos blandos periarticulares. Estos depósitos de huesos se pueden desarrollar durante varios meses y el resultado en muchos casos es eventual cojera (Jaramillo, 2012).

2) Artritis séptica, consecuencia más grave en inyecciones de corticoides intrasinovial; debido a que los organismos pueden infectar la articulación, ya sea por introducción directa de la inyección o a través del torrente sanguíneo (Jaramillo, 2012).

3) Artropatía por esteroides, que puede ser causada por la inyección repetida de esteroides, y se caracteriza por presentar cambios en el metabolismo del cartílago y un ritmo acelerado de destrucción de las articulaciones y radiográficamente se evidencia avanzada enfermedad articular degenerativa. Para reducir la incidencia de este, puede ser permitiendo el tiempo suficiente de descanso del caballo después de la inyección de esteroides y hacer uso del tratamiento sólo cuando no sean evidentes cambios óseos dentro de la articulación (Jaramillo, 2012).

4) Predisposición a las fracturas fragmentadas del carpo, en el caballo cuando se trabaja bajo la influencia de los corticoides (Jaramillo, 2012).

A pesar de que el uso de corticoides se da desde hace mucho tiempo, la elección de preparación, la dosis y la frecuencia de administración sigue siendo empírica (Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Muchos médicos utilizan actualmente dosis más bajas de las recomendadas, reconociendo que los efectos desfavorables acompañan a las altas concentraciones del medicamento y que los resultados clínicos satisfactorios a menudo se pueden lograr usando dosis más bajas. Varios estudios indican que los corticoides en dosis altas, llevan a una reducción general de la formación de hueso a través de acciones directas en las células óseas (Jaramillo, 2012).

La dosis que se utiliza para una articulación en particular depende de una serie de variables clínicas, incluyendo su volumen, la gravedad de la inflamación y el número de articulaciones que requiera tratamiento. Esto último, es una consideración importante en que las dosis excesivas de corticoides pueden inducir Laminitis (Caron, 2005; Jaramillo, 2012).

Los corticoides reducen la tasa de curación del cartílago articular, cápsula articular, ligamentos y huesos. Por lo tanto, se recomienda un tiempo suficiente para el descanso de al menos 30 días, mientras se estabiliza la articulación. De lo contrario, los cambios degenerativos serán más graves si la terapia intraarticular con corticoides se combina con ejercicio continuo (Harkins y Carney, 1993; Jaramillo, 2012).

En una revisión de casos clínicos, se concluyó que la combinación del ejercicio continuo y corticoides intraarticulares en articulaciones con antecedentes de enfermedad ósea o inestabilidad, causó artropatía inducida por esteroides. Es posible que el ejercicio solo pudiera generar artropatía en una articulación con una lesión traumática. Sin embargo, sería de esperar que el dolor y la inflamación de una lesión impidan al caballo tensionar la articulación lo suficiente para provocar cambios degenerativos severos (Harkins y Carney, 1993; Jaramillo, 2012).

En otro estudio de corticoides intraarticulares y artropatía inducida por ejercicio en el caballo, se llegó a la conclusión de que las dosis normales de los corticoides inyectados en una articulación normal no puede causar artropatía, incluso con el ejercicio intenso, después de las inyecciones de corticoides, articulaciones dañadas deben estar en reposo, para permitir que el contenido de HA se recupere a la concentración normal, y a pesar que la concentración de HA se incrementa con el uso prolongado de corticoides, los efectos catabólicos de estos en la matriz del cartílago aumentan la vulnerabilidad del CA (Harkins y Carney, 1993; Jaramillo, 2012). En ese estudio, incluso la articulación fracturada mantiene la integridad razonable después de la inyección de corticoides y ejercicios suaves, sin embargo, una vez que el ejercicio se hizo intenso la integridad de la articulación se redujo rápidamente. Este hallazgo apoya la observación clínica de que las articulaciones fracturadas, inyectadas inadvertidamente con corticoides se curarán si descansa

correctamente hasta que haya evidencia radiográfica de cicatrización ósea (Harkins y Carney, 1993; Jaramillo, 2012).

Estudios médicos veterinarios más recientes, se han concentrado sobre los efectos de corticoides intraarticulares sobre cambios bioquímicos y morfológicos en CA de equinos, con o sin la adición del efecto del ejercicio y el metabolismo de la matriz del cartílago y la producción de HA en la membrana sinovial bajo la influencia de corticoides. El nuevo concepto es que, los efectos están continuamente en función de factores como el tipo de corticoide empleado, la concentración, la duración o exposición y muchas otras variables de las células y los tejidos. Sin embargo, todavía ronda una considerable controversia sobre el papel global desempeñado por estos medicamentos, en el manejo de enfermedades articulares en equinos (Trotter, 1996; Jaramillo, 2012).

La terapia intraarticular con corticoides se utiliza comúnmente en la práctica equina en la actualidad, para reducir la inflamación y el dolor en la artritis degenerativa y traumática; permitiendo así que muchos caballos puedan completar su formación y competir con éxito. Los estudios han demostrado, sin embargo, que el uso frecuente de algunos corticoides reduce la producción de HA y componentes importantes del cartílago y aumentan la formación de osteofitos en las articulaciones. Esto hace que la superficie articular sea menos resistente y más vulnerable a los traumatismos mecánicos (Jaramillo, 2012).

Después de la inyección de un corticoide en una articulación o vaina del tendón, la región se debe envolver para establecer la contrapresión y para promover la absorción del exceso de líquido. Algunos productos causan inflamación de las articulaciones después de la inyección manifestando calor, dolor e hinchazón, que puede durar unas horas hasta varios días. Esta reacción se piensa que es una sinovitis inducida por los cristales de la suspensión cristalina que se inyectó, pero que generalmente desaparece en 24 a 72 horas (Jaramillo, 2012).

La Laminitis ha sido reportada como una secuela para el uso de corticoides en los caballos. Una posible explicación de este fenómeno es que los corticoides potencian la vasoconstricción digital causada por las catecolaminas, que resulta en disminución de la circulación de las láminas, postulándose esto como un factor importante en la patogénesis

de la Laminitis, encontrándose más asociada al uso de triamcinolona que otros corticoides (Harkins y Carney, 1993). En ocasiones los esteroides causan realmente una Laminitis aguda por mecanismos desconocidos, pero posiblemente a través de la potenciación de vasoconstrictores como la 5-HT (receptores de serotonina) y Noradrenalina en la circulación del casco. Cuando se utiliza para tratar el dolor y la inflamación de la Laminitis aguda, su uso debe ser restringido a las primeras 24 horas de este síndrome. Algunos médicos ahora consideran que los esteroides están contraindicados, en todas las formas de Laminitis (Higgins, 1999; Jaramillo, 2012).

No se debe inyectar una articulación con un corticoide sin previo examen de rayos X. Las inyecciones intraarticulares de corticoides, permiten a un caballo utilizar una articulación que cuenta con amplios cambios patológicos, causando más cambios degenerativos (Jaramillo, 2012).

Los efectos nocivos de los corticoides intraarticulares en el cartílago articular, se enumeran a continuación, estos efectos se potencian a mayor número de inyecciones, dosis más alta y se agravan con el tiempo y el ejercicio intenso, entre los que se encuentran los siguientes (Jaramillo, 2012).

- La inhibición de la síntesis y deposición de sulfato de condroitina y glucosaminoglicanos.
- Separación de proteoglicanos y colágeno.
- Disminución de las proteínas y la síntesis de matriz.
- La matriz de apariencia hialina se convierte en fibrosa.
- Aglutinación de colágeno.
- Alteración en la forma celular de condrocitos.
- Inhibe la proliferación celular de condrocitos.
- Condrocitos aumentan la citotoxicidad.

- Pérdida de condrocitos.
- Superficie de deterioro como edema, picaduras, trituración, úlceras y erosiones.
- La inhibición del metabolismo del CA.
- Necrosis del CA.
- Adelgazamiento del CA.
- Disminución del crecimiento y reparación del cartílago.
- Formación de quistes en CA.
- Destrucción del CA.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la información actual sobre el rol que cumplen los corticoides intraarticulares para el tratamiento de la osteoartritis en el equino de deporte.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.** Describir el efecto de los corticoides en el manejo de la etiopatogenia de la osteoartritis en el equino de deporte.
- 2.** Clasificar los distintos tipos de corticoides de acuerdo a sus efectos clínicos y terapéuticos según tipo, duración y dosis, en cuadros de osteoartritis en el equino de deporte.
- 3.** Establecer de acuerdo a la información disponible los efectos adversos provocados por el uso terapéutico de corticoides intraarticulares en cuadros de osteoartritis del equino de deporte.

MATERIALES

Búsqueda de información:

Para la realización de este proyecto de memoria de título, se procedió a la búsqueda de información bibliográfica desde la biblioteca virtual de la Universidad de Chile; Catálogo Bello, publicaciones en libros y revistas científicas, además de sitios especializados en práctica veterinaria como por ejemplo www.ivis.org. Junto a lo anterior complementariamente, se utilizarán los siguientes buscadores de Internet: PubMed, Google Scholar, Science Direct, Scielo.org y Medline.

Para la búsqueda de información se utilizaron las siguientes palabras claves:

- ✓ Osteoartritis/ *Osteoarthritis*
- ✓ Cartílago articular/ *Articular cartilage*
- ✓ Articulación equina/ *Equine articulation*
- ✓ Patogenia osteoartritis/ *Osteoarthritis pathogenesis*
- ✓ Tratamiento osteoartritis/ *Osteoarthritis treatment*
- ✓ Corticoides intraarticulares para osteoartritis/ *Intraarticulars corticosteroids for osteoarthritis*
- ✓ Corticoides/ *Corticosteroids*
- ✓ Efecto molecular de los corticoides/ *Molecular effect of corticosteroids*
- ✓ Mecanismos de acción de los corticoides/ *Mechanisms of action of corticosteroids*
- ✓ Artropatía por corticoides/ *Arthropathy by corticoids*

La revisión y filtro de los artículos publicados se realizo sobre la base de título, fecha y publicación. Los criterios de selección para la búsqueda de artículos serán:

✓ Osteoartritis

✓ Corticoides

✓ Equinos

Criterios de exclusión:

1. Se excluyó la información de publicaciones que no era atinente para cumplir con los objetivos específicos planteados previamente.
2. Se excluyeron publicaciones que no estén en español y/o inglés por la dificultad de traducir correctamente la información.

MÉTODOS

Recopilación de antecedentes:

Primero se realizó una recopilación de la información existente sobre la osteoartritis en equinos de deportes y el efecto que tiene el uso de corticoides intraarticulares en cuanto a su efecto molecular y mecanismo de acción, todo con el fin de tener una mayor comprensión del cuadro y el papel que cumplen los corticoides en el tratamiento de éste.

Organización de antecedentes y Redacción:

Se organizó la información recopilada y se comenzó el proceso de redacción del proyecto, la revisión bibliografía se estructuró de la siguiente manera:

1. **Anatomía- fisiología articular:** se analizó brevemente como está compuesta y cómo funciona la articulación del equino en normalidad.
2. **Aspectos clínicos y patológicos de osteoartritis:** se analizó la etiopatogenia del cuadro, los mecanismos involucrados y como se perpetúa el cuadro finalmente.
3. **Tratamiento osteoartritis:** enfocado en el uso de corticoides y como estos actúan desde el punto de vista de los mecanismos de acción y efecto molecular.

3.1 Efecto de los corticoides en la etiopatogenia de osteoartritis.

3.2 Clasificación de los corticoides de acuerdo a efectos clínicos y terapéuticos

3.3 Efectos adversos del uso terapéuticos de los corticoides en osteoartritis.

Resultados: Se exponen los resultados tras la búsqueda bibliográfica, donde se muestra de forma desglosada y detallada.

Discusión: los documentos fueron revisados y ordenados, con esto se procedió a un análisis de la información recopilada contraponiendo autores o complementando estudios según fuera el caso, respecto de cómo usar los corticoides de forma apropiada en cuadros de OA equina, con ello se determinó que si bien es prácticamente un consenso la recomendación del uso de estos fármacos en estos cuadros, muchos no mencionan los potenciales riesgos asociados al uso de estas drogas.

Conclusiones: finalmente se exponen los resultados de esta investigación que presenta las conclusiones, respecto a cada uno de los objetivos específicos planteados, donde se hace énfasis en que los corticoides se usaron, se usan y se seguirán usando en el tratamiento de la OA equina, teniendo buenos resultados al usarse de forma adecuada, proponiendo un protocolo de uso a fin de maximizar los efectos positivos de su uso y minimizar los adversos.

RESULTADOS

El origen del material bibliográfico utilizado fue:

- Artículos de revistas científicas: 8
- Libros: 7
- Tesis de pregrado: 3
- Páginas web: 2

En un inicio se buscó información en aproximadamente 43 fuentes bibliográficas, pero las que finalmente fueron utilizadas fueron solo 20. La información obtenida se detalla y desglosa en la siguiente tabla (ver tabla 2):

Tabla 2. Presentación de distintos enfoques en las referencias encontradas y las utilizadas.

	Revistas científicas	Libros	Tesis	Páginas web	Total
Efecto de los corticoides	7	5	2	2	16
Clasificación de los corticoides	2	3	1	0	6
Efectos adversos de los corticoides	0	4	2	0	6
Total utilizadas	8	7	3	2	20

Finalmente se utilizaron un total de 20 fuentes de información, luego de filtrarlos bajo los criterios de inclusión. Cabe especificar que muchas de las fuentes bibliográficas utilizadas contenían información útil para más de un objetivo, por ejemplo para el efecto de los corticoides fueron usadas 7 revistas y 2 para la clasificación de corticoides, pero una de

esas revistas fue útil para cumplir ambos objetivos es decir una revista fue contada tanto como cumplir el primer objetivo y el segundo objetivo, por ello el total de revistas usadas fue 8 y no 9, pues una de la revistas se encuentra siendo usada 2 veces, por lo anterior la suma de fuentes usadas **por objetivo** no coincide con el total de fuentes usadas (siendo esta el número efectivo de fuentes usadas), pues muchas de las fuentes bibliográficas fueron usadas en más de un objetivo. Cabe destacar la mayor cantidad de artículos relacionados al efecto de los corticoides en el tratamiento de la OA equina por sobre los otros objetivos planteados. La principal fuente de información bibliográfica referente al efecto biológico, clasificación y efectos adversos de los corticoides corresponde a revistas científicas, seguida de libros. La gran mayoría de las fuentes consultadas se refiere al efecto biológico de los corticoides, mientras que en un número mucho menor existen publicaciones donde se aborda la clasificación y los efectos adversos de los corticoides.

DISCUSIÓN

El uso de corticoides intraarticular en el tratamiento de la osteoartritis del equino de deporte, se justifica de un punto de vista práctico aun cuando no existe un criterio uniforme, de la manera en cómo deben ser usados, basándose esto último más que nada en la experiencia personal y empírica del médico tratante. El problema de lo anterior, radica en los riesgos asociados al uso de estos fármacos, si no se administran en forma apropiada.

Existe un consenso entre los autores en que la osteoartritis o enfermedad degenerativa articular se produce por diversas situaciones, pudiendo afectar animales de cualquier raza, sexo, edad, actividad y también afectar a cualquier articulación, por lo que es muy difícil de prevenir debido a sus causas multifactoriales, finalmente este cuadro es una de las principales causas de invalidez en equinos de deporte (Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

También existe consenso en que el tratamiento de la OA no sólo debe ser dirigido a contrarrestar su signología clínica, es necesario promover la reparación o disminuir la destrucción del cartílago articular (Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012; Sommer, 2012). Desafortunadamente al ser un cuadro de tipo crónico-degenerativo, no tiene un tratamiento curativo, continuamente se buscan nuevas opciones terapéuticas como lo es el uso de células madre, PRP, entre otros. Con regularidad se prescribe reposo, fisioterapia física, nutracéuticos, ácidos grasos, HA, glicosaminoglicanos polisulfatados y pentosan polisulfato, que potencialmente podrían promover el anabolismo del cartílago y retrasar la progresión del deterioro articular. Nuevamente existe un consenso en que las sustancias mencionadas anteriormente no poseen efecto anti-inflamatorio (Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo 2012; Sommer; 2012).

El tratamiento clásico y que más resultados entrega en cuanto a la mejoría clínica de pacientes con OA, ha sido básicamente sintomático mediante el uso de fármacos AINES y/o de corticoides intraarticulares (Trotter, 1996; Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo; 2012; Sommer 2012).

La gran mayoría de los autores defienden el uso de corticoides intraarticulares en el tratamiento de esta enfermedad, a pesar de que antiguamente se creía que estos sólo

prestaban alivio sintomático, pero un empeoramiento del cuadro en el largo plazo, sin embargo, se ha demostrado que utilizados en dosis adecuadas producen efectos benéficos (Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012; Sommer, 2012). Además depende del tipo de corticoide usado, es así que se han detectado efectos nocivos con el acetato de metilprednisolona (Depo-medrol), pero marcados efectos benéficos con acetona de triamcinolona (Vetalog) y ésteres de betametazona (Celestone) (Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

Las dos grandes familias de antiinflamatorios son los AINEs y los corticoides, estos últimos tienen un efecto más potente y efectivo, pues realizan su acción al inicio de la cascada inflamatoria inhibiendo la PLA2, la que es precursora del ácido araquidónico del cual se producen COXs y LOs, en cambio los AINEs solo inhiben a las COXs, dándole a los corticoides una acción más completa que los AINEs, los efectos anti-inflamatorio y analgésico de estas sustancias están relacionados con la estabilización de la membrana celular, mediada por los receptores (Goodrich y Nixon 2006; Sommer, 2012).

En cuanto al efecto que tienen los corticoides en la etiopatogenia de la OA equina, es importante señalar que existe un consenso entre los autores en la importancia de los corticoides para mediar los procesos inflamatorios, aunque existen algunas discrepancias sobre cuál es el principal mecanismo para controlar la inflamación, de migración de células inflamatorias o de la inhibición de prostaglandinas. La importancia de lo anterior radica en que si bien la OA, se considera un cuadro degenerativo, está comprobado que guarda un componente inflamatorio (Carmona y Giraldo, 2007).

La bibliografía actual respalda en forma clara, el efecto que tienen los corticoides en los mecanismos fisiológicos de la inflamación, siendo uno de los principales la inhibición del movimiento de las células inflamatorias (incluyendo neutrófilos y monocitos-macrófagos), al lugar de la inflamación, además los corticoides también influyen en el aspecto humoral de la inflamación (Jares y Pignataro, 2002; Jaramillo 2012; Sommer, 2012).

Muchos autores señalan, que los corticoides tienen mayores efectos sobre los procesos celulares que sobre los humorales y sobre el movimiento, más que sobre la función de los leucocitos (Jares y Pignataro, 2002; Jaramillo, 2012). La forma en que los corticoides

logran inhibir el movimiento de las células inflamatorias esta mediado por receptores celulares específicos, que se encuentran en el citoplasma de los tejidos que responden a los esteroides, presumiblemente por difusión pasiva. Estos receptores para corticoides se han encontrado en neutrófilos, linfocitos y eosinófilos (McIlwraith, 2004; Jaramillo, 2012).

Sin embargo, existe un gran número de evidencia que apoya la creencia de que la inhibición de la generación de metabolitos pro-inflamatorios (prostaglandinas) del ácido araquidónico, es el principal mecanismo de la acción anti-inflamatoria de los corticoides y no la inhibición de la migración de células inflamatorias (Jares y Pignataro, 2002; McIlwraith, 2004; Jaramillo, 2012). El alivio del dolor se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, en particular mediante la supresión de la PLA2 y de la expresión de COX-2, dos enzimas claves en la cascada del ácido araquidónico (Jaramillo, 2012; Sommer, 2012). Por lo anterior, la inhibición de la producción de prostaglandinas, podría ser la mayor influencia y acción de los corticoides en la inflamación (Goodrich y Nixon 2006; Sommer, 2012). La evidencia señala que los efectos inhibitorios de los corticoides sobre la producción de prostaglandinas, son más profundos sobre los monocitos-macrófagos que sobre los neutrófilos (McIlwraith, 2004; Jaramillo, 2012). No obstante, está demostrado que algunas prostaglandinas también presentan un efecto anti-inflamatorio propio, lo que complica aún más la delimitación completa sobre el modo de la acción anti-inflamatoria de los corticoides (Trotter, 1996; Jares y Pignataro, 2002; Jaramillo, 2012).

Se menciona que el uso intraarticular de MPA genera disminución del volumen de líquido sinovial, aumento de la viscosidad, mejora la formación del coágulo de mucina, disminuye los niveles de proteína y la concentración de fosfatasa ácida, además algunos trabajos recientes *in vitro* han demostrado los efectos protectores de la acetona de triamcinolona, especialmente en las articulaciones de alto movimiento (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012).

Algunos autores, señalan un efecto quizás no tan conocido o difundido de los corticoides que es inhibir la síntesis y liberación de varios mediadores solubles, implicados en el desarrollo de las lesiones de OA y sus signos (Jaramillo, 2012). Estos agentes inhiben la síntesis de enzimas degradativas, como las MMPs y otras proteinasas relacionadas, así

como mediadores solubles implicados en el proceso fisiopatológico de la enfermedad (Caron, 2005; Jaramillo, 2012; Sommer, 2012).

En cuanto a la clasificación de los corticoides, es el punto que menos debate genera entre los distintos autores citados, no existiendo mayores discrepancias al respecto en cómo se clasifican. Señalan que los corticoides pueden ser clasificados de acuerdo con la magnitud de su efecto biológico y biodisponibilidad farmacológica. Se indica que el efecto biológico depende de la base del fármaco y la biodisponibilidad es determinada por la sal (éster), que acompaña a cada base (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007). Cuando la sal que acompaña a la base es hidrosoluble la biodisponibilidad de las bases será inmediata. Mientras que, si la sal es liposoluble, la biodisponibilidad de las bases que acompañan a estas sales es larga. Sin embargo, en este caso estos fármacos se aplican en forma intraarticular y las preparaciones aunque sean con sales liposolubles pueden actuar de manera casi inmediata, puesto que son rápidamente esterificadas (Carmona y Giraldo, 2007).

Los autores mayoritariamente están de acuerdo, al señalar que la potencia biológica o actividad de los corticoides depende de factores como: la dosis total administrada, la duración de la acción, la duración y la frecuencia del tratamiento, la velocidad de conversión a metabolitos biológicamente activos, el tamaño de los cristales presentes en la suspensión y muchas otras variables de las células y los tejidos (Caron, 2005; Jaramillo, 2012).

En la práctica clínica equina frente a cuadros de OA, sólo se utilizan tres corticoides, no existiendo mayores discrepancias en cuanto a sus efectos, pero sí algunas diferencias menores en cuanto a la dosificación de cada fármaco (Ver tabla 3), algunos autores señalan en cuanto al acetato de metilprednisolona una dosificación que va de 40 a 120 mg/IA, con una dosis máxima de 200 mg (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Mientras que otros autores, señalan que la dosis va de 40 a 80 mg/IA (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007). Resulta importante esto último, dado que este fármaco presenta efectos nocivos en la articulación al ser utilizado en dosis altas y repetidas, sin embargo algunos autores le dan dosificaciones un 33% más altas que los

otros. En tanto la acetona de triamcinolona, algunos autores indica que su dosis va de 6 a 18 mg/IA, la dosis máxima es de 18 mg (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Mientras que, otros señalan que la dosis va de 3 a 18 mg/IA (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007). Finalmente la betametasona, tiene una dosis que va de 3 a 18 mg/IA, se señala que la dosis máxima es de 30 mg (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Otros autores indican una posología que va de 3 a 9 mg/IA (Malone, 2002; Carmona y Giraldo, 2007). Finalmente todos coinciden en que la acetona de triamcinolona, parece tener el menor efecto detrimental en cartílago hialino y puede poseer efectos condroprotectores (Jaramillo, 2012).

Tabla 3. Diferencias en dosificaciones de corticoides intraarticulares

Corticoide	Dosis	Dosis	Dosis Máxima
Acetato de Metilprednisolona	40 a 120 mg/IA	40 a 80 mg/IA	No exceder los 200 mg/IA
Acetona de triamcinolona	6 a 18 mg/IA	3 a 18 mg/IA	18 mg/IA
Betametasona	3 a 18 mg/IA	3 a 9 mg/IA	30 mg/IA

Lo anterior resulta muy importante sobre todo en el caso del acetato de metilprednisolona, donde se observan grandes diferencias en las dosificaciones pudiendo ser perjudicial su uso en dosis altas (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012).

En cuanto a los efectos adversos que posee el uso de corticoides intraarticulares en la OA equina, si bien existe consenso en la efectividad del tratamiento con corticoides, algunos autores señalan que si bien estas drogas pueden ser utilizadas en el tratamiento de la OA con buenos resultados en cuanto al alivio sintomático, entre otros beneficios, estas también

reducen la tasa de curación del cartílago articular, cápsula articular, ligamentos y huesos (Harkins y Carney, 1993; Jaramillo, 2012). Además de lo anterior, es importante considerar que las dosis excesivas de corticoides pueden inducir Laminitis (Caron, 2005; Jaramillo, 2012). Por lo tanto, si bien los autores anteriormente nombrados recomiendan el uso de corticoides en el tratamiento de la OA, hacen énfasis en que los animales tratados, deben tener tiempo suficiente para el descanso de 30 días como mínimo. De lo contrario, los cambios degenerativos serán más graves, si la terapia intraarticular con corticoides se combina con ejercicio continuo (Jaramillo, 2012). Aunque existen otros, que señalan que aunque se produzca dicho periodo de descanso, igualmente se producirá la artropatía, donde el ejercicio intenso, potenciará la velocidad de progresión del cuadro (Trotter, 1996; Jaramillo, 2012).

Los autores coinciden en que los corticoides deben ser usados con precaución, debido a que como fue mencionado previamente, reducen la tasa de curación de los tejidos. La potencia biológica o la actividad de los corticoides depende de factores como: la dosis total administrada, la duración, la frecuencia del tratamiento, la velocidad de conversión a metabolitos biológicamente activos, el tamaño de los cristales presentes en la suspensión y muchas otras variables de las células y de los tejidos. La eficacia del tratamiento con corticoides, varía con el tipo de preparado que se utiliza, la gravedad de la inflamación y el número de tratamientos con corticoides administrados anteriormente (Caron, 2005; Jaramillo, 2012). El principal inconveniente o problema, que ocasiona que aparezcan los efectos adversos de los corticoides intraarticulares, es que la elección de corticoides a utilizar se basa en preferencias individuales y las diferentes respuestas de los tejidos, también la elección de preparación, la dosis y la frecuencia de administración sigue siendo empírica (Caron, 2005; Jaramillo, 2012).

Los autores coinciden en que la dosis que se utiliza para una articulación en particular depende de una serie de variables clínicas, incluyendo su volumen, la gravedad de la inflamación y el número de articulaciones que requiera tratamiento. Lo anterior, es un problema dado que en una revisión de varios trabajos se concluyó que la combinación del ejercicio continuo y corticoides intraarticulares en articulaciones con antecedentes de enfermedad ósea o inestabilidad, causó artropatía inducida por esteroides, lo que pudo ser

producido por la inyección repetida de corticoides, ya que esto causa cambios en el metabolismo del cartílago articular y destrucción del mismo (Jaramillo, 2012). Además de lo anterior existen estudios que indican que el uso de corticoides intraarticulares a altas dosis genera otros cuadros como laminitis, por lo mismo, muchos autores coinciden que los corticoides están contraindicados en todas las formas de esta enfermedad (Harkins y Carney, 1993; Caron, 2005; Jaramillo, 2012).

Además de artropatías y laminitis causados por la infiltración con corticoides, también existen otros problemas como la formación de metaplasia ósea, debido a la inyección inadvertida de esteroides de acción prolongada en los tejidos blandos periarticulares, resultando en muchos casos en cojera (Jaramillo, 2012). Además, siempre existe el riesgo de causar artritis séptica, debido a que los microorganismos pueden infectar la articulación, por ejemplo por la introducción directa de la aguja (Jaramillo, 2012).

Anteriormente se mencionó que algunos de los efectos adversos, pueden ser evitados dando un periodo de descanso de al menos un mes posterior a la infiltración con corticoides, no obstante otros estudios médico veterinario, mencionan que los cambios bioquímicos y morfológicos en cartílagos articulares de equinos, se producen con o sin la adición del efecto del ejercicio (Trotter, 1996; Jaramillo, 2012). El concepto actual, es que los efectos están continuamente en función de factores como, el tipo de corticoide empleado, la concentración, la duración o exposición y muchas otras variables de las células y los tejidos (Trotter, 1996; Caron 2005; Jaramillo, 2012). Finalmente, no se puede dejar de mencionar que un problema importante de las infiltraciones, es que permiten a un caballo utilizar una articulación que cuenta con amplios cambios patológicos, causando más cambios degenerativos (Jaramillo, 2012). Los efectos nocivos de los corticoides intraarticulares en el cartílago articular, se potencian a mayor número de inyecciones, dosis más altas y se agravan con el tiempo y el ejercicio intenso. Lo anterior causa separación de proteoglicanos y colágeno, disminución de las proteínas y la síntesis de matriz, aglutinación de colágeno, alteración en la forma celular de condrocitos, inhibe la proliferación celular de condrocitos, disminuye el crecimiento, reparación y destrucción del cartílago articular, entre otros (Jaramillo, 2012).

En cuanto a los corticoides utilizados en la práctica clínica, al que más efectos adversos se le han atribuido, es al MPA, que administrado a dosis altas y repetidas afectan el ambiente celular de la articulación (Harkins y Carney, 1993; Trotter, 1996; Caron, 2005; Carmona y Giraldo, 2007; Jaramillo, 2012). Mientras que la acetónida de triamcinolona, parece tener el menor efecto detrimental en el cartílago hialino (Jaramillo, 2012). Adicionalmente, algunos recientes trabajos *in vitro* han demostrado los efectos protectores sobre el cartílago articular de la acetónida de triamcinolona, lo que ha contribuido a la recomendación de que su uso es ideal, especialmente en las articulaciones de alto movimiento (McIlwraith, 2010; McIlwraith, 2011; Jaramillo, 2012).

Además existen algunas opiniones sobre la administración de corticoides a dosis "bajas", con el fin de evitar la aparición de estos efectos adversos, algunos autores señalan que disminuyen los efectos negativos de la MPA usándola a dosis bajas, con base en los estudios de valoración *in vitro*, señalan que es probable que tengan los mismos efectos, pero que una mayor concentración de MPA (equivalente a 100 mg en carpo medio), es necesaria para inhibir el catabolismo en comparación con los efectos anabólicos en el cartílago articular (Jaramillo, 2012). Por lo anterior algunos médicos veterinarios, consideran que las dosis bajas son clínicamente efectivas, pero esto último se basa solo en sus experiencia personal, sin tener un respaldo científico que indique que los corticoides utilizados a dosis bajas sean clínicamente efectivos (McIlwraith, 2010; McIlwraith, 2011; Jaramillo, 2012).

El tratamiento de la OA equina es complejo, es una enfermedad multifactorial, por lo cual se debe ser enfático en que cualquier tratamiento sólo demorara o detendrá momentáneamente la progresión del cuadro, pero siendo actualmente imposible curarla o revertir la progresión del mismo. La infiltración intraarticular con corticoides puede ser acompañada de otras terapias como el uso de nutraceuticos, PRP, HA, entre otros, dando diversos resultados con mayor o menor éxito.

CONCLUSIONES

- Si bien la Osteoartritis o enfermedad degenerativa articular se considera un cuadro crónico- degenerativo, está documentado que existe un componente inflamatorio que ayuda a la instalación y progresión del cuadro, por lo que los corticoides juegan un rol importante en el tratamiento de éste, debido a que inhiben el inicio de la cascada de la inflamación, bloqueando tanto la vía de las ciclooxigenasas como de las lipooxigenasas.
- Los corticoides se clasifican de acuerdo con la magnitud de su efecto biológico que depende de la base del fármaco y biodisponibilidad que es determinada por la sal (éster) que acompaña a cada base. La potencia biológica de los mismos depende de la dosis, la duración de la acción, frecuencia del tratamiento, velocidad de conversión a metabolitos biológicamente activos, tamaño de los cristales presentes en la suspensión, entre otras.
- Se ha demostrado que los corticoides usados en forma correcta tienen un efecto benéfico en el tratamiento de la osteoartritis, sin embargo, ya que el manejo de estos es principalmente realizado en forma empírica, la mayoría de los efectos adversos generados del uso de estas drogas se deben principalmente a la aplicación de dosis altas, repetidas y sin un periodo de reposo post infiltración adecuado. Dentro de estos se reportan artropatías esteroidales, metaplasia ósea o de tejidos blandos y artritis séptica.
- Toda la bibliografía y los datos empíricos señalan que lo ideal es que las infiltraciones con corticoides en articulaciones con OA se realicen usando la dosis más bajas posibles, lo menos frecuente y establecer posterior a cada infiltración, un periodo de descanso de la actividad deportiva de al menos 30 días, de lo contrario el cuadro no hará más que empeorar.
- Existe consenso en que el corticoide de elección para el tratamiento de la osteoartritis en el equino es la acetónida de triamcinolona, usada en dosis de 3 a 18 mg/IA según el tamaño de la articulación, ya que tiene el menor efecto detrimental en cartílago hialino, además posee efectos condroprotectores.

BIBLIOGRAFÍA

- **BERTONE, A.** 2007. Fisiología articular: respuestas al ejercicio y el entrenamiento, Medicina y Cirugía en los Equinos de Deporte. Inter-médica. Buenos Aires, Argentina. 173-183 p.
- **CARMONA, J; GIRALDO, C.** 2007. Fisiopatología y tratamiento convencional de la osteoartritis en el caballo. Revista Medicina Veterinaria y Zootecnia. 1(1): 60-67.
- **CARON, J.** 2005. Intra-Articular Injections for Joint Disease in Horses. Veterinary clinics of North America: Equine Practice. 21(1): 559-573.
- **CHIKANZA, I.; KOZAKI, D.; CHERNAJOVSKY, Y.** 2003. The molecular and cellular basis of corticosteroid resistance. Journal of Endocrinology. 179(1): 301-310.
- **FAÚNDEZ, J.; COTORAS, P.; IRARRÁZAVAL, S.** 2016. ¿Son efectivos los corticoides intraarticulares en artrosis de rodilla?. [en línea]. <<http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6599>>. [consulta: 03- 01- 2018].
- **GOODRICH, L.; NIXON A.** 2006. Medical treatment of osteoarthritis in the horse. (Abstract). The Veterinary Journal. 171(1):51-69.
- **HARKINS, D; CARNEY, J.** 1993. Clinical use and characteristics of the corticosteroids. Veterinary clinics of North America: Equine Practice. 9(1): 543-559
- **HIGGINS, A.** 1999. The equine manual. WB Saunders Company. Philadelphia, United States. 1134 p.
- **JARAMILLO, A.** 2012. Enfermedad articular degenerativa (artropatía por corticoides). Monografía para optar al título profesional de médico veterinario.

Facultad de Ciencias Pecuarias, Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales.
Bogotá, Colombia. 52- 73 p.

- **JARES, E.; PIGNATARO, O.** 2002. Mecanismos moleculares de acción de los corticoides. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 33(1): 9-10.
- **JUNI, P.; HARI, R.; RUTJES, A.; FISCHER, R.; SILLETA, M.; REICHENBACK, S.; DA COSTA, B.** 2015. Intra-articular corticosteroid for knee osteoarthritis. [en línea].
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005328.pub3/abstract>.
[consulta: 20- 12- 2017].
- **MALONE, E.** 2002. Managing chronic arthritis. Veterinary Clinics of the America: Equine Practice. 18(1): 411-437.
- **MARIEB, E.** 2005. Anatomie et physiologie humaines. [Imagen]. Paris, Francia. Pearson Education. 2(1): 237.
- **MCLLWRAITH, C.** 2004. Enfermedades de las articulaciones, los tendones, los ligamentos y las estructuras relacionadas. Adams y Stashak: Claudicaciones en equinos. Editorial Inter-Medica. Buenos Aires, Argentina. 5(1): 483-525 p.
- **MCLLWRAITH, C.** 2010. The use of intra-articular corticosteroids in the horse: What is known on a scientific basis?. Equine Veterinary Journal. 42(1): 563-569
- **MCLLWRAITH, C.** 2011. Diagnosis and management of lameness in the horse. Elsevier. United States. 2(1): 840- 852 p.
- **SANDOVAL, M.** 2014. Beneficio de la infiltración de acetato de triamcinolona en enfermedades musculoesqueléticas. Memoria para optar al título profesional de médico y cirujano. Centro Universitario de Oriente, Universidad San Carlos de Guatemala. Chiquimula, Guatemala. 14-17 p.

- **SERRA, H.; ROGANOVICH, J.; RIZZO, L.** 2012. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Revista Medicina Buenos Aires*. 72(2): 160.
- **SOMMER, N.** 2012. Avances en osteoartritis equina revisión bibliográfica. Memoria para optar al título profesional de médico veterinario. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Austral. Valdivia, Chile. 1-18 p.
- **TROTTER, G.** 1996. *Joint disease in the horse*. WB Saunders Company. Philadelphia, United States. 237-253 p.