



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

**Monografía**  
**Etiopatogenia y manejo terapéutico**  
**del dolor en la osteoartritis en el equino de deportes**

**Ariela Cultrera Rozowski**

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

Profesor guía: Adolfo F. Godoy Pinto

Santiago, Chile  
2019



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

**Monografía**  
**Etiopatogenia y manejo terapéutico**  
**del dolor en la osteoartritis en el equino de deportes**

**Ariela Nicola Cultrera Rozowski**

Proyecto de 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 R.  
Profesor Corrector: Daniela Iragüen C.

.....  
.....  
.....

SANTIAGO, CHILE  
2019

## ÍNDICE

<b>1. Resumen</b>	<b>1</b>
<b>2. Abstract</b>	<b>3</b>
<b>3. Introducción</b>	<b>5</b>
<b>4. Revisión Bibliográfica</b>	
<b>I. Fisiopatología de la Osteoartritis</b>	<b>8</b>
<b>II. Etiopatogenia del Dolor en la Osteoartritis</b>	<b>11</b>
<b>III. Manejo del Dolor en la Osteoartritis</b>	
<b>i. Principales Terapias Utilizadas</b>	<b>15</b>
<b>ii. Terapias Alternativas</b>	<b>19</b>
<b>iii. Terapias Utilizadas en Dolor Neuropático</b>	<b>21</b>
<b>iv. Terapias Complementarias</b>	<b>23</b>
<b>v. Tratamiento Quirúrgico</b>	<b>24</b>
<b>5. Objetivo General y Específico</b>	<b>26</b>
<b>6. Materiales</b>	<b>27</b>
<b>7. Métodos</b>	<b>28</b>
<b>8. Presentación de Resultados</b>	<b>30</b>
<b>9. Discusión</b>	<b>32</b>
<b>10. Conclusión</b>	<b>42</b>
<b>11. Bibliografía</b>	<b>43</b>

## ABREVIACIONES

- AAEP: American Association of Equine Practitioners
- AIES: Antiinflamatorios esteroidales
- AINES: Antiinflamatorios no esteroidales
- AMPA: Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
- APS: Solución de proteína autóloga
- ATP: Adenosín trifosfato
- CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
- COX: Ciclooxygenasa
- DHETs: Ácidos dihidroxieicosatrienoicos
- DLC: Diclofenaco liposomal tópico
- EETs: Ácidos epoxieicosatrienoicos
- ESWT: Terapia de ondas de choque extracorpóreas
- FES: Estimulación eléctrica funcional
- GAG's: Glicosaminoglicanos polisulfatados
- HA: Hialuronato sódico
- IL-1: Interleuquina 1
- IL-6: Interleuquina 6
- IRAP: Proteína antagonista de la interleuquina 1
- mGlut: Receptores metabotrópicos de glutamato
- MMP's: Pro-matriz metaloproteinasas
- MSC's: Células madres mesenquimales
- Nd:YAG: Granate de itrio y aluminio dopado con impurezas de neodimio
- NMDA: N-metil-D-aspartato
- NMES: Estimulación eléctrica neuromuscular
- OA: Osteoartritis
- PGE2: Prostaglandina E2
- PRP: Plasma rico en plaquetas
- sEH: Epóxido hidrolasa soluble
- TENS: Electroestimulación nerviosa transcutánea
- TGF- $\beta$ : Factor transformante de crecimiento beta
- TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa

## RESUMEN

La Osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa multifactorial que puede producirse debido a distintas causas, las cuales promueven la liberación de interleuquina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-  $\alpha$ ) en los sinoviocitos y condrocitos, produciéndose así una compleja cascada de eventos que finalmente estimulan el catabolismo en la articulación y se produce destrucción del cartílago por acción de las pro-matriz metaloproteinasas (MMP's), acompañado de la acción de la prostaglandina E2 (PGE2) que modifica los potenciales de acción de los nociceptores presentes en diversas estructuras articulares. Esta enfermedad se caracteriza por poseer una progresión insidiosa, la cual en un principio se inicia como una sinovitis que posteriormente se vuelve latente, generando fibrilación en el cartílago, hasta finalmente generar daño macroscópico en la articulación. Las estructuras que se encuentran inervadas en la articulación corresponden a la cápsula articular, ligamentos, hueso subcondral, tejido adiposo sub-sinovial y periostio adyacente a los márgenes articulares, las cuales poseen receptores del tipo I, II, III y IV. Al ser una enfermedad en la cual la inflamación puede ser persistente, no se debe descartar la presencia de dolor neuropático, debido a una sobreestimulación de los nociceptores y una posterior disfunción en el sistema somatosensorial. Los tratamientos para la OA son diversos, utilizándose de manera principal los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiinflamatorios esteroideos (AIES), hialuronato sódico (HA) y glicosaminoglicanos polisulfatados (GAG's), sin embargo, en los últimos años, se han descubierto nuevas alternativas terapéuticas como el uso de suero autólogo condicionado y solución de proteína autóloga (APS), cuyas utilidades para manejar el dolor son generalmente obviadas. En equinos, existen también diversos tratamientos para el dolor neuropático que se han comenzado a estudiar recientemente, tales como la gabapentina, ketamina, morfina, tramadol e inhibidores de la epóxido hidrolasa soluble (sEH). También, existen tratamientos complementarios que apoyan el manejo del dolor, como el uso del ultrasonido y terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT). En cuadros avanzados de OA, el tratamiento quirúrgico se convierte en una opción viable para disminuir el dolor. Todas estas alternativas terapéuticas siguen siendo estudiadas en la actualidad para reevaluar su verdadera efectividad en cuanto a la disminución del dolor, sin embargo, aún faltan más

estudios en modelos fidedignos que reflejen con mayor similitud al deportista equino, para así poder contar con una aproximación terapéutica de carácter multimodal no solo enfocada en el avance del cuadro, sino también en el alivio del proceso degenerativo articular.

*Palabras clave:* Osteoartritis, Etiopatogenia del Dolor, Inflamación, Dolor Neuropático, Manejo del Dolor

## ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative multifactorial disease which can occur due to multiple causes. The release of interleukin 1 (IL-1) and tumor necrosis factor alpha (TNF-  $\alpha$ ) from synovial cells and chondrocytes, triggers a complex chain of events that ultimately stimulate catabolism in the joint and destruction of the cartilage by the action of matrix metalloproteinases (MMP's), together with prostaglandin E2 (PGE2), modifying the activation threshold from the existing nociceptors in diverse joint structures. This disease has a slow onset and progress, which begins as a synovitis and becomes latent, generating fibrillation in the cartilage, which deepens generating macroscopical damage. The structures that are innervated in the joint are the joint capsule, ligaments, subchondral bone, sub-synovial adipose tissue and the adjacent periosteum, which possesses type I, II, III and IV receptors. Due to the fact that this is disease where inflammation can be persistent, the presence of neuropathic pain must not be discarded, as over-stimulation of nociceptors and further disfunction in the somatosensory system may be present. Treatments for osteoarthritis are diverse: non steroidal anti-inflammatory drugs, steroidal anti-inflammatory drugs, hyaluronic acid and glycosaminoglycans are the most frequently used, However, during the last years new alternatives have been discovered, such as the use of autologus conditioned serum and autologus protein solution (APS) whose pain treatment utilities are generally obviated. In horses, there are also diverse treatments used for neuropathic pain which have been studied recently, such as gabapentin, ketamin, morphin, tramadol and soluble epoxyde hidrolase (sEH) inhibitors. In addition, there are complementary treatments which support pain treatment, such as the use of ultrasound and extracorporeal shock wave treatment ESWT. In advanced stages of OA, surgical treatments become a viable option for reducing pain. All these therapeutical options are being studied in the present for reevaluating their true effectiveness in reducing pain, though there is still need for trials in reliable models which reflect greater similarities with the horse athlete, in order to have a multimodal therapeutical approximation not just focused in the progression of the disease, but also in the algia of the degenerative joint process.

*Keywords:* Osteoarthritis, Pain Etiopathogenesis,, Inflammation, Neuropathic Pain, Pain Management.

## INTRODUCCIÓN

La Osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa de las articulaciones que afecta a equinos que desarrollan principalmente actividades deportivas o de trabajo. Es una de las causas más comunes de cojera, afectando negativamente el desempeño de dichos ejemplares. La etiopatogenia de la OA puede ser atribuida a distintas causas, tales como traumas directos, traumas de baja intensidad repetitivos en el tiempo, conformación, inmovilización por falta de ejercicio, herraaje inadecuado y la edad del ejemplar. Estas causas pueden repercutir e interactuar unas con otras, finalmente ocasionando daño en el cartílago articular, hueso subcondral y tejido blando propio de la articulación (Schlueter y Orth, 2004), siendo las principales responsables de este daño la interleuquina 1 (IL-1), prostaglandina E2 (PGE2) y las pro-matriz metaloproteinasas (MMP's). En condiciones de normalidad, el tejido articular se encuentra en un equilibrio entre anabolismo y catabolismo, sin embargo, al instaurarse una noxa en la articulación, este equilibrio se pierde y los sinoviocitos secretan dichas citoquinas y mediadores pro-inflamatorios, generando una cascada inflamatoria que finalmente produce daño en la articulación (Van Weeren y Black, 2016).

El dolor en el proceso de OA es detectado por nociceptores, los cuales corresponden a las terminaciones nerviosas de las células nerviosas que detectan las sensaciones de dolor y las transmiten a otras áreas del sistema nervioso central. Los distintos tipos de nociceptor (mecanorreceptores y quimiorreceptores), responden a estímulos mecánicos, térmicos o químicos, tanto externos como provocados por el propio organismo. Estos se encuentran ubicados en la cápsula articular, constando los primeros de fibras A $\delta$  (mielínicas) y C (amielínicas). También existen nociceptores en el tejido adiposo sub-sinovial, ligamentos periarticulares e intra-articulares y en el periostio adyacente a los márgenes de la articulación. Los mecanorreceptores responden ante aumentos de presión, temperatura y movimiento, mientras que los quimiorreceptores responden a mediadores inflamatorios. La inflamación contribuye a la generación del dolor, sensibilizando a los mecanorreceptores pudiendo generar incluso hiperalgesia y/o alodinia (Van Weeren y Black, 2016). La PGE2 es una de las responsable de dicha condición, promoviendo la descarga de impulsos

excitatorios de las fibras nociceptivas presentes en la articulación (Schlueter y Orth, 2004). Contribuyen al dolor en la OA la efusión articular, la fibrosis articular y el fenómeno inflamatorio que se produce intermitentemente durante el curso de la enfermedad (Van Weeren y Black, 2016).

Para establecer un tratamiento en la OA, se debe tener claro todos los eventos de la cascada inflamatoria y los fenómenos que generan dolor y daño articular, los que ocurren en forma progresiva acorde a la etapa de la enfermedad. Esto hace que las características clínicas del dolor no sean siempre iguales, sino que van desde una forma leve e intermitente a presentaciones más severas de mayor intensidad, incluso hasta hacerse permanentes. Todo lo anterior dependerá de la etapa del cuadro y presencia cuantitativa y cualitativa de los mediadores inflamatorios, que progresivamente aparecen en el desarrollo de la enfermedad.

Para lograr un tratamiento exitoso, es fundamental detectar la OA en su fase temprana y así detener su avance progresivo a uno más sostenido, siendo ésta una difícil tarea debido al comienzo insidioso del cuadro. Los fármacos más comúnmente utilizados para el tratamiento de la OA son los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), antiinflamatorios esteroideos (AIES), hialuronato sódico (HA) y glicosaminoglicanos polisulfatados (GAG's) (Goodrich y Nixon, 2006), los cuales poseen efectos inhibidores del ácido araquidónico e inmunosupresores, evitando así la producción de citoquinas y otros mediadores pro-inflamatorios, que serían los que producen dolor en esta enfermedad, sin embargo, éstos no son lo suficientemente efectivos en el control de dolor y por lo tanto, no existe una terapia única que permita manejar el algia de un proceso degenerativo articular.

Generalmente los tratamientos aplicados a pacientes con OA no difieren mayormente según sea el caso particular, y no consideran que los eventos responsables del dolor que ocurren durante el desarrollo de la enfermedad, se van manifestando de acuerdo a la etapa de ésta. Así, no todos los tratamientos que se realizan permiten adecuadamente el control del dolor, siendo éste un aspecto fundamental al momento de establecer el tipo de droga, la posología y el manejo anexo del cuadro, considerando lo anterior, se hace necesario determinar los mecanismos etiopatogénicos del dolor en un cuadro de osteoartritis, de acuerdo a la etapa

de la enfermedad y poder así plantear un enfoque terapéutico específico para dicho proceso y de esta manera hacer un manejo del dolor más eficiente, permitiendo una progresión más lenta del cuadro y así prolongar la vida útil del equino de deporte.

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Fisiopatología de la Osteoartritis

La OA es una enfermedad degenerativa de las articulaciones que afecta a equinos que desarrollan principalmente actividades deportivas o de trabajo. Es una de las causas más comunes de claudicación, afectando negativamente el desempeño de dichos ejemplares. La etiopatogenia de la OA puede ser atribuida a distintas causas, tales como traumas directos, traumas de baja intensidad repetitivos en el tiempo, conformación, inmovilización por falta de ejercicio, herraje inadecuado y la edad (Schlueter y Orth, 2004). Estas causas pueden repercutir e interactuar unas con otras, finalmente ocasionando daño en el cartílago articular, hueso subcondral y tejido blando propio de la articulación (Schlueter y Orth, 2004; Van Weeren y De Grauw, 2010; McIlwraith, 2016). Las estructuras que se ven afectadas en esta enfermedad son el cartílago articular, el hueso subcondral, ligamentos, cápsula articular, membrana sinovial y estructuras peri-articulares. Los condrocitos son encargados del recambio permanente del tejido articular por secreción e interacción de sustancias anabólicas y catabólicas. Cuando se instaura un fenómeno inflamatorio sea cual sea su causa, este equilibrio previamente descrito se altera y predomina el catabolismo (Goodrich y Nixon, 2006; Van Weeren y De Grauw, 2010 McIlwraith, 2016a).

Ante un estímulo injuriante en la articulación, se sobreexpresan receptores para IL-1 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en los condrocitos y sinoviocitos, los cuales estimulan a estas células a sobreexpresar PGE2, MMP's y radicales libres como óxido nítrico, perpetuando la respuesta inflamatoria y produciendo daño a los tejidos circundantes. Por otro lado, los condrocitos secretan proteasas de serina que promueven la conversión de plasminógeno a plasmina, que contribuyen en la degradación de la matriz extracelular (Schlueter y Orth, 2004; McIlwraith, 2016). En respuesta al daño articular, hay activación de leucocitos, éstos desencadenan un fenómeno coagulante con oclusión sanguínea hacia el hueso, generándose así la esclerosis subcondral (Goodrich y Nixon, 2006). El daño que genera la reacción inflamatoria persistente en el cartílago y produce así una alteración en su capacidad de reparación propia (Van Weeren y de Grauw, 2010).

La sinovitis es considerada como un factor primario para la instauración de un cuadro de osteoartritis. Al aumentar la efusión sinovial, la presión negativa normal de la articulación se pierde y por tanto la micro estabilidad de la articulación se ve alterada, iniciándose la secreción de mediadores que contribuyen a la producción de MMP's por parte de los condrocitos. El hueso subcondral también puede ser el responsable de iniciar un cuadro de OA ya sea por esclerosis subcondral o engrosamiento del hueso subcondral, debido a que en ambos casos se produce daño a nivel microscópico o macroscópico, que finalmente altera la estabilidad articular, producen la muerte de osteocitos e inducen la liberación de citoquinas. Daño en otras estructuras tales como ligamentos, meniscos y cápsulas también pueden ocasionar degradación del cartílago articular mediante la liberación de citoquinas (McIlwraith, 2016a). En la Figura 1 se describe un resumen de los factores involucrados en la fisiopatogenia de la OA:

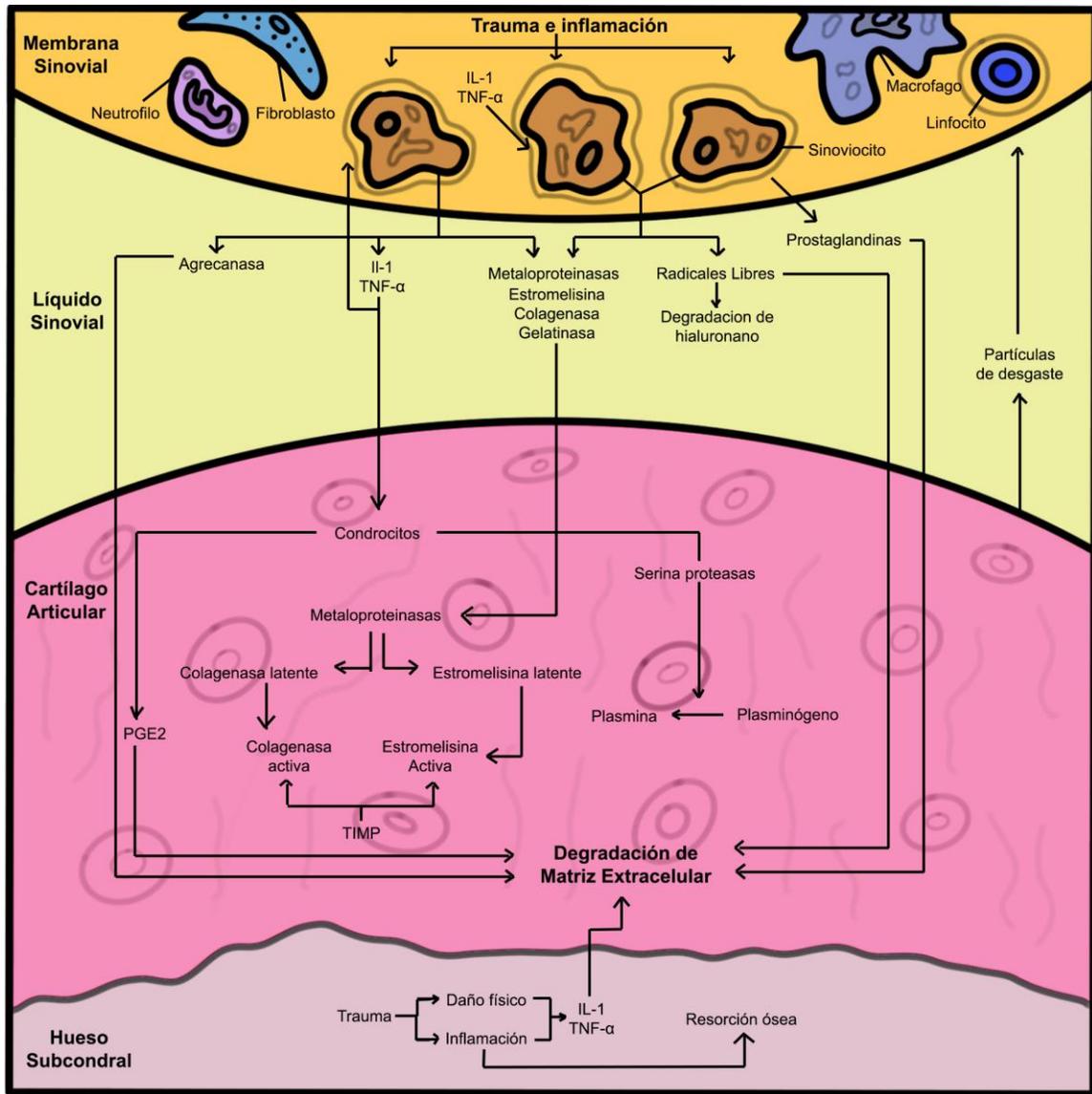


Figura 1: Descripción de la fisiopatología de la OA y factores participantes en la degradación de la matriz extracelular del cartílago articular (*adaptado de McIlwraith, 2016a*).

La OA posee una serie de etapas en la progresión del daño en la articulación y la expresión de signos clínicos. La primera corresponde a la OA latente, donde el deterioro estructural y degeneración tisular del cartílago es inaparente. La segunda corresponde a la OA activada, en la cual el proceso inflamatorio es manifiesto con signos de dolor. La fase final de la OA corresponde a la fase crónica o descompensada, la cual al igual que en la fase aguda se caracteriza por poseer fenómenos inflamatorios y daño de estructuras periarticulares, generando dolor incapacitante (Steinmeyer y Kontinen, 2006). En la fase aguda

de la enfermedad también se produce una disminución en la viscosidad del líquido sinovial producto de la destrucción del ácido hialurónico (Caron, 2011). McIllwraith (2016a), sugiere la existencia de cuatro fases en la progresión de la OA, en la cual la primera consiste en una sinovitis aguda, sin cambios macroscópicos aparentes en la articulación. En la segunda, se presenta una sinovitis latente con inicios de fibrilación superficial en el cartílago. En la tercera, se considera que ya existe una sinovitis y capsulitis de carácter crónico, con fibrilación en las zonas más profundas del cartílago articular. En la cuarta y última fase, ya se observan erosiones gruesas en el cartílago articular que son visibles a nivel macroscópico, acompañadas de fibrosis en la cápsula e incluso de sinovitis activa.

### **Etiopatogenia del dolor en la Osteoartritis**

La fisiopatogenia del dolor consta de distintas etapas, las cuales son la transducción, transmisión, modulación y percepción. En la transducción, los nociceptores, que son fibras especializadas en la detección de noxas que pueden dañar diversos tejidos, juegan un rol primario para la conversión de este estímulo nocivo, en una señal capaz de transmitirse al sistema nervioso central y así permitir una respuesta por parte del organismo. Estas fibras cuentan con transductores ubicados en la membrana celular de sus áreas terminales, los cuales son los encargados de convertir estímulos en una frecuencia del potencial de acción, permitiendo así la liberación de glutamato y péptidos en distintas láminas del asta dorsal de la médula espinal. Los principales tipos de fibras nociceptoras que actúan en la transducción, son las fibras C y las fibras A $\delta$ , las cuales se diferencian por diámetro, velocidad de conducción, activación por diversos estímulos (químicos, mecánicos y térmicos) y caracterización del dolor que generan. Distalmente, las terminaciones nerviosas expresan una variedad de señales moleculares mediante canales iónicos, los cuales son activados endógenamente mediante histamina, serotonina, prostaglandinas, bradiquininas, sustancia P, iones H<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, activando al nociceptor propiamente tal o modulando su umbral de activación, produciendo sensibilización periférica. A su vez, estos mediadores atraen a mastocitos que liberan histamina y leucocitos que liberan citoquinas como IL-1 y TNF- $\alpha$ , produciendo finalmente dolor constante e hiperalgesia (Vardeh y Naranjo, 2017). En la transmisión, este estímulo nociceptivo es conducido hacia el asta dorsal de la médula

espinal, principalmente a las láminas I y II. Las fibras A $\delta$  liberan principalmente glutamato, el cual mediante el receptor Ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA) ionotrópico genera una sensación de dolor instantánea, de carácter agudo y localizado. Por otro lado, las fibras C liberan péptidos como la sustancia P, la cual se une al receptor neurokinina-1, generando una cascada intracelular compleja, que involucra la activación de vías del ácido araquidónico y síntesis de óxido nítrico. En conjunto, estas reacciones pueden generar un estado de hiperexcitabilidad constante, que se traduce en una sensibilización a estímulos que incluso pueden no ser nocivos. La modulación del dolor está a cargo de proyecciones neuronales que descienden desde el tronco encefálico al asta dorsal (Schliessbach y Maurer, 2017).

Al instaurarse una noxa a nivel de los receptores aferentes, células inflamatorias y no inflamatorias liberan mediadores tales como PGE<sub>2</sub>, bradiquinina, adenosin trifosfato (ATP), iones de hidrógeno (H<sup>+</sup>), histamina, serotonina, factor de crecimiento nervioso, TNF- $\alpha$  e interleuquina 6 (IL-6), los cuales producen un incremento en la concentración de iones intracelulares, además de activar quinasas de adenosina monofosfato cíclico y calcio dependientes. Estos eventos disminuyen el potencial de activación y activan factores transcripcionales, finalmente incrementando la excitabilidad aferente. Por lo anterior, las células nerviosas secretan sustancias vasoactivas y pro-inflamatorias, como sustancia P y péptido relacionado con el gen de la calcitonina, perpetuando una retroalimentación positiva al proceso inflamatorio local, lo cual se conoce como inflamación neurogénica. Producto de los potenciales de acción generados en el sitio de injuria, se estimula la sobreproducción de glutamato, activándose receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y receptores metabotrópicos de glutamato (mGlu) a nivel central, los cuales a su vez activan quinasas calcio dependientes y factores transcripcionales, bajando sus potenciales de activación y aumentando su excitabilidad. La activación de factores transcripcionales estimula la liberación de ciclooxigenasa 2 (COX-2), óxido nítrico y PGE<sub>2</sub>, promoviendo la excitabilidad de neuronas de proyección. En conjunto con esta cascada de eventos que promueve la actividad de células excitatorias, el glutamato lleva a la muerte de células inhibitorias, resultando esto en disfunción del sistema nervioso, sin un rol protector o reparativo frente al dolor, lo que finalmente se traduce en dolor neuropático (Guedes,

2017). En la Figura 2 se presentan los eventos y mediadores participantes en la etiopatogenia del dolor neuropático.

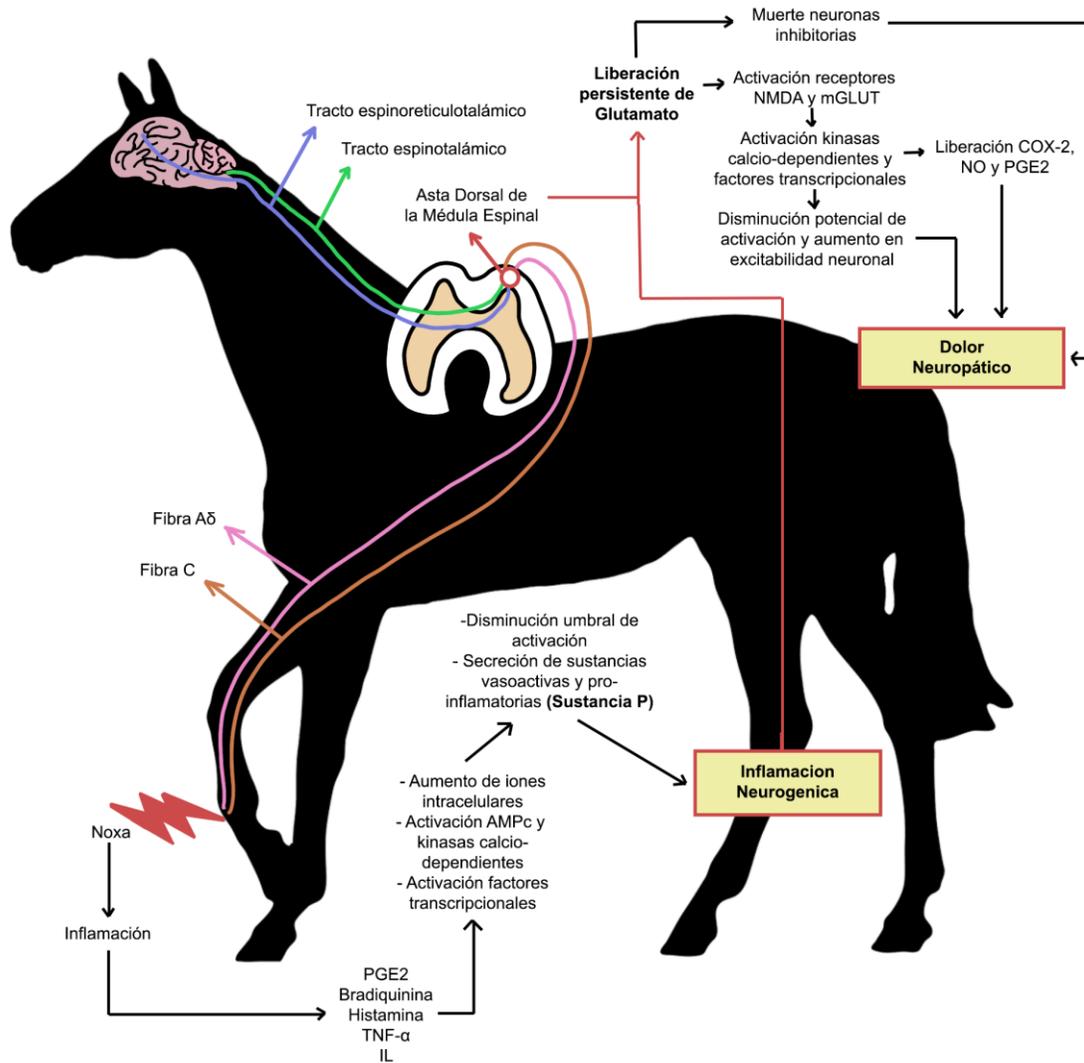


Figura 2: Mecanismos y mediadores participantes en la etiopatogenia del dolor neuropático (Adaptado de Guedes, 2017).

Recientemente se ha descrito que la presencia de ácido lipofosfatídico articular, además de causar degeneración articular, produce desmielinización de fibras nerviosas y dolor, lo cual podría explicar la neuropatía periférica y el inicio de los eventos que gatillan el dolor neuropático en esta enfermedad (Pujol *et al.*, 2018). El ácido lipofosfatídico es uno de los metabolitos lipídicos liberados cuando ocurre daño tisular y está firmemente relacionado en

estados hiperalgésicos, alodinia y dolor neuropático en la medicina humana (Ueda, 2008). Lo primero que ocurre cronológicamente al instaurarse un proceso de osteoartritis es el daño del cartílago, sin embargo, esta estructura es de carácter avascular y aneural, por lo cual una vez que el equino comienza a presentar signos de esta enfermedad, el proceso degenerativo ya se encuentra instaurado. La cápsula articular se encuentra densamente innervada, sin embargo, no es la única estructura que posee nociceptores en la articulación. El hueso subcondral, los ligamentos, los meniscos (Van Weeren y de Grauw, 2010), el tejido adiposo sub-sinovial y el periostio adyacente a los márgenes de la articulación, también son estructuras con dichas fibras nerviosas (Van Weeren y Black, 2016). Se considera que la sinovitis, es un proceso que también contribuye a la sensación de dolor en los cuadros de OA, produciendo ambos efusión articular, inflamación y/o fibrosis, estimulando tanto nociceptores del tipo mecanorreceptores y quimiorreceptores en la cápsula articular. En el tejido articular se pueden encontrar cuatro tipos de receptores aferentes: Tipo I, Tipo II y Tipo III, los cuales son nociceptores del tipo mecanorreceptores, y Tipo IV, los cuales son nociceptores polimodales, ubicados en distintas estructuras ya sea intraarticulares o periarticulares (Van Weeren y de Grauw, 2010). Se describe que en casos de OA avanzada, puede ocurrir crecimiento de fibras nerviosas gatillado por fenómenos angiogénicos, lo cual puede generar estados dolorosos debido a la innervación de estructuras que anteriormente no se encontraban innervadas (Pujol *et al.*, 2018).

Actualmente, existen una variedad de herramientas para determinar la presencia y evaluar el dolor en equinos. Sin embargo, existen diferencias entre individuos y contrastes entre las respuestas a tratamientos analgésicos que deben ser consideradas para su medición, por lo cual, no todas las escalas desarrolladas sirven para todos los pacientes y no existe un método en particular que sea el de elección (Guedes, 2017). No obstante, podemos detectar ciertos cambios conductuales que nos pueden sugerir la presencia de dolor en nuestros pacientes, tales como si el animal claudica o no. Otros signos que pueden ser más sutiles y difíciles de detectar son cambios en la expresión facial, posición del cuello, respuestas a la palpación o a la interacción humana (Sánchez y Robertson, 2014). Las herramientas para la medición del dolor, se pueden categorizar por la medición de variables fisiológicas (frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura, presión arterial, beta-endorfinas y

corticoesteroides), por métodos observacionales e interactivos (postura, sudoración, expresiones faciales, actividad, apetito, fasciculaciones musculares, interacción humana), por métodos objetivos (análisis biomecánico, cinética, cinemática, tecnología de análisis de paso, goniometría, algometría de presión y termografía) y por respuesta al tratamiento (anestesia diagnóstica y respuesta a medicación). Dentro de los métodos observacionales, se utiliza con frecuencia la escala de graduación de claudicación de la *American Association of Equine Practitioners* (AAEP), que establece 5 grados de claudicación, además de métodos funcionales como las pruebas de flexión (Daglish y Mama, 2016).

### **Manejo del Dolor en la Osteoartritis**

#### *Principales Terapias Utilizadas*

El tratamiento de la osteoartritis debe ser implementado lo más tempranamente posible al ser detectado el cuadro, para detener la progresión de la enfermedad y así evitar un futuro deterioro articular por parte de los mediadores inflamatorios participantes. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los antiinflamatorios esteroideos (AIES), además de ser eficaces en la regulación de aquellos mediadores catabólicos que son los responsables de producir daño articular, son de utilidad en el control del dolor por la inhibición de liberación de IL-1 y prostaglandinas, ya sea mediante la inhibición de la fosfolipasa A2 en el caso de los AIES, o de la vía de la cicloxigenasa en el caso de los AINES. Sin embargo, en ambos casos su administración debe ser cuidadosa debido a sus posibles efectos secundarios (Goodrich y Nixon, 2006). Los Corticosteroides, además de inhibir la fosfolipasa A2, inhiben el factor nuclear NF- $\kappa$ B, el cual es una proteína responsable de la producción de citoquinas participantes en procesos inflamatorios, por lo cual poseen un efecto potente que regulan la cascada inflamatoria desde su inicio, generando así un efecto de larga duración. Por otro lado, también poseen propiedades regulatorias de genes de matriz a nivel de colágeno tipo II y agrecano, siendo también una herramienta condroprotectora. La acción analgésica de estos fármacos es indirecta mediante la supresión de la inflamación, sin embargo, no son analgésicos específicos y su efectividad no es la mejor en las fases tardías de la OA, debido a que en estas la degeneración supera a la inflamación en prominencia (Van Weeren y de Grauw, 2010). La acetónida de triamcinolona posee los efectos beneficiosos previamente mencionados, sin embargo, se ha

demostrado que otros corticoides como el acetato de metilprednisolona pueden generar efectos deletéreos (McIlwraith, 2016b). El estanozolol es un derivado sintético de la testosterona, aprobado recientemente en Italia, que en bajas dosis posee efectos condroprotectores. En un estudio, el uso de 5mg de estanozolol intraarticular, mostró una significativa reducción en la claudicación de equinos afectados por OA aguda y crónica, con un 71,43% y 95,73% de efectividad respectivamente (Spadari *et al.*, 2015).

Respecto al uso de AINES, la Fenilbutazona es el fármaco más utilizado para patologías músculo esqueléticas en equinos debido a su alta efectividad (McIlwraith y Frisbie, 2016), sin embargo, faltan investigaciones que comparen el uso de este antiinflamatorio no esterooidal frente a otros. Sumado a esto, un estudio demostró que su uso puede inhibir la síntesis de proteoglicanos en cartílago articular (Van Weeren y De Grauw, 2010).

El Flunixin Meglumine, no es utilizado con frecuencia en patologías musculo esqueléticas, sin embargo, no se ha demostrado que la Fenilbutazona sea superior a este fármaco, por lo cual puede ser considerado como una opción. De todos modos, el uso de estas dos drogas debe realizarse de forma cuidadosa, debido a que pueden provocar reacciones como ulceración gástrica o necrosis papilar renal (Nelson y Goodrich, 2015).

El Carprofeno, ha presentado resultados prometedores en la homeostasis del cartílago articular, sin embargo, faltan estudios que avalen con mayor seguridad sus propiedades (Van Weeren y De Grauw, 2010). A diferencia de otras especies, este fármaco no posee selectividad COX-2 en el equino, sin embargo, puede ser considerado para la terapia del dolor debido a que tiende a acumularse en tejidos inflamados. Sumado a lo anterior, se han comprobado efectos condroprotectores al utilizar este antiinflamatorio (Driessen y Zarucco, 2014).

El Ketoprofeno, posee la propiedad de acumularse en tejidos inflamados, por lo cual puede ser una opción para fases tempranas de la OA, pero debido a su baja biodisponibilidad oral no se recomienda para fases avanzadas (Van Weeren y De Grauw, 2010).

Un fármaco que ha demostrado buenos resultados a nivel articular corresponde al Meloxicam, el cual posee una selectividad COX-2 mayor a otros AINES y genera inhibición de PGE2, bradiquinina y sustancia P en el líquido sinovial, además de disminuir la actividad de las MMP's, por lo cual se evidencia que posee efectos en el predominio catabólico de la enfermedad (Van Weeren y De Grauw, 2010). También, se ha demostrado que su biodisponibilidad oral es cercana al 100% independiente del estado alimentario del individuo y sólo es necesaria una dosis de 0,6 mg/kg al día para observar los efectos deseados (Driessen y Zarucco, 2014).

El Firocoxib, posee una selectividad para inhibir COX-2 mayor que el Meloxicam, y recientemente fue aprobado en Estados Unidos para su uso en enfermedades degenerativas articulares en equinos, mostrando resultados positivos en cuanto a reducción de la claudicación en ejemplares con OA (Ziegler *et al.*, 2017). En un estudio comparativo, no hubo diferencias significativas entre la disminución de claudicaciones en equinos tratados con Firocoxib y Fenilbutazona, por lo cual se podría concluir que su efectividad es similar, destacando que este último es menos específico, por lo cual el Firocoxib es una alternativa para tratar el dolor en la OA (Ziegler *et al.*, 2017). A diferencia de otros AINES, el Firocoxib posee un alto volumen de distribución, el cual corresponde a 1,7 L/kg en comparación al promedio, que corresponde a 0,1-0,3 L/kg. Esta atribución se relaciona a la unión a proteínas plasmáticas: mientras mayor unión a proteínas plasmáticas posee un compuesto, menor capacidad de atravesar membranas posee, Esto permite su acumulación en exudados inflamatorios y la prolongación de sus efectos analgésicos, lo que por otro lado explicarían las características que poseen otros AINES como el Carprofeno y el Ketoprofeno (Knych, 2017).

El uso de vía de administración tópica es una ventaja en los AINES, debido a que al utilizarse de este modo su concentración plasmática disminuye y así se evitan efectos adversos. El Diclofenaco liposomal tópico (DLC) al 1% se absorbe rápidamente por la piel y es eliminado lentamente por el tejido subcutáneo, a diferencia de otras formulaciones en forma de gel, convirtiéndose en una alternativa más efectiva y segura. En un estudio que compara el uso de Fenilbutazona con DLC en equinos con OA inducida

experimentalmente, se comprobó que el uso de este último muestra menores signos de esclerosis carpal y erosión en el cartílago, sin embargo, el uso de Fenilbutazona demostró disminuir en mayor grado la concentración de PGE2 en comparación al uso de DLC, lo cual puede atribuirse a la dosificación utilizada (0,8 ng/mL), que es menor a la de un estudio anterior realizado por Caldwell *et al.* (2004) (80 ng/mL), que sí indicaba que el DLC resultaba efectivo en la disminución de PGE2 en el líquido sinovial (Frisbie *et al.*, 2009a).

Es importante destacar que los efectos adversos al utilizar AINES son dosis dependiente. Los signos que se pueden observar corresponden a ulceración gástrica, ulceración del colon dorsal derecho y necrosis papilar renal. Otros factores que contribuyen también a la aparición de estos efectos son el estado de hidratación del paciente, el nivel de perfusión renal y la prolongación del tratamiento, sumado a esto el nivel de selectividad de ciclooxigenasas del antiinflamatorio a seleccionar, existiendo evidencia que mientras más selectividad hacia COX-2 posea el fármaco, menor probabilidad de manifestarse tienen estos signos (Cole, 2015). Está comprobado en roedores y en humanos que el uso de AINES puede interferir con el proceso de reparación ósea, inclusive con el uso de aquellos que son selectivos COX-2, debido a que esta isoforma es partícipe en la reparación de fracturas. No hay estudios que avalen este hecho en equinos, pero se debe tener en consideración (Knych, 2017). En cuanto a los corticoesteroides, se describen efectos no deseados al sobredosificar, no realizar una asepsia adecuada al administrar (Van Weeren y De Grauw, 2010) o al no otorgar un tiempo de reposo adecuado al paciente. Se ha comprobado que la metilprednisolona acetato genera efectos condrotóxicos en estudios con modelos in vivo e in vitro, por lo cual su uso no se recomienda (McIlwraith, 2010).

El hialuronato sódico (HA), es una alternativa para reducir tanto el dolor mecánico como el dolor producido por estímulos inflamatorios, debido a que posee propiedades que restauran la viscoelasticidad del líquido sinovial e inhibidoras de la quimiotaxis de macrófagos productores de prostaglandinas (Goodrich y Nixon, 2006). Se ha demostrado que el uso de HA endovenoso (40 mg una vez cada 7 días por tres semanas), en un modelo de OA carpal redujo significativamente la claudicación y disminuyó la sinovitis presente en el cuadro, lo

que indica que además de modificar la signología, es un fármaco que ralentiza el curso de la enfermedad. La administración intraarticular de HA, también es utilizada en fases tempranas (sinovitis leve a moderada) por sus efectos condroprotectores, sin embargo, su uso individual no es suficiente para disminuir claudicaciones, por lo cual comúnmente se administra en conjunto con acetona de triamcinolona (Contino, 2018). Dicha combinación de ambos fármacos se testeó en un estudio con 80 equinos con claudicación y no resultó poseer mejores resultados en comparación al uso de acetona de triamcinolona utilizada por sí sola, por lo cual esta combinación debe ser reevaluada (De Grauw *et al.*, 2016).

Otra alternativa son los Glicosaminoglicanos polisulfatados (GAG's), que son condroprotectores que promueven la actividad metabólica de los condrocitos e inhiben la migración leucocitaria, disminuyendo así la producción de citoquinas y prostaglandinas, restaurando el equilibrio anabolismo-catabolismo y evitando la sensación de dolor articular (Goodrich y Nixon, 2006). En la práctica, este fármaco se utiliza vía intramuscular, aunque recientemente se ha comprobado que su uso intraarticular resulta ser efectivo en modelos de OA que presentan sinovitis severa y capsulitis aguda, asociado a fragmentos osteocondrales y exposición del hueso subcondral (McIlwraith, 2009).

### *Terapias Alternativas*

La terapia génica es una alternativa para el tratamiento de la osteoartritis en fases tempranas, al modificar agentes catabólicos o promover agentes anabólicos desde el comienzo de su producción (McIlwraith y Frisbie, 2011). El Suero Autólogo Condicionado estimula la producción de la Proteína antagonista de la interleuquina 1 (IRAP), la cual regula la IL-1 y por tanto evita la posterior cascada de eventos inflamatorios y así la generación de estímulos dolorosos. Este compuesto es comúnmente utilizado en la fase crónica de la enfermedad, sin embargo, según resultados de estudios *in vitro*, el uso de IRAP en fases tempranas de OA ha presentado resultados positivos (Textor, 2011). La IL-1 y el TNF- $\alpha$  regulan la síntesis de MMP's por parte de los sinoviocitos, por lo cual al regularse su expresión, se disminuye la lisis de matriz extracelular y así la destrucción del cartílago (McIlwraith y Frisbie, 2011).

El uso de Plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de la OA es mayormente en base a resultados anecdóticos, y ha sido estudiado más en profundidad en seres humanos. Sus efectos positivos se fundamentan en la alta concentración proteica que poseen las plaquetas, siendo importantes dentro de estos factores anabólicos, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ). Sin embargo, dentro de estas proteínas también podemos encontrar citoquinas moduladoras o pro-inflamatorias. Por otro lado, su efectividad depende de su preparación, su composición y de si se incorporan activadores plaquetarios, siendo de elección el uso de cloruro de calcio o el no utilizar ninguno, debido a que estos pueden generar una reacción inflamatoria en el líquido sinovial. Su uso puede asociarse a fibrosis de la cápsula articular, lo cual se sospecha que es por la presencia de TGF- $\beta$  en el preparado (Frisbie, 2016). Dentro de la misma categoría de los productos autólogos para el tratamiento de la OA, la Solución de proteína autóloga (APS) es una nueva alternativa que ha evidenciado resultados positivos en modelos experimentales y no experimentales de OA, con reducción significativa en la claudicación, ausencia de redistribución de peso en miembros y ausencia de respuesta a pruebas de rango de movimiento de los miembros afectados, lo cual indica una disminución del dolor en los ejemplares tratados, y en comparación al tratamiento con PRP, no se evidencia la aparición de fibrosis de la cápsula articular. Otros puntos que diferencian al APS del PRP es la presencia de proteínas plasmáticas, lo cual produce que el APS posea una concentración más elevada de factores de crecimiento y citoquinas, dentro de las cuales, es importante destacar a la proteína antagonista del receptor de IL-1. Sin embargo, aún faltan estudios en equinos que evidencien efectos condroprotectores o condrogénicos (Bertone *et al.*, 2014).

Las células madres mesenquimales (MSC's) poseen una acción indirecta para el manejo del dolor mediante efectos antiinflamatorios (Whitworth, 2014; Williams *et al.*, 2016; Barrachina *et al.*, 2018; Zayed *et al.*, 2018). Un estudio en el cual se utilizan MSC's alogénicas provenientes de sangre de cordón umbilical, demostró tener resultados exitosos en modelos experimentales, disminuyendo la concentración de monocitos y neutrófilos en el líquido sinovial, lo cual podría sugerir que su uso posee efectos terapéuticos (Williams *et*

*al.*, 2015). En otro modelo experimental de OA, se demostró una disminución del contenido de PGE2 en líquido sinovial al utilizar MSC's de médula ósea (Frisbie *et al.*, 2009b). En conejos, se realizó un estudio en el cual se comprobó además la disminución de TNF- $\alpha$  y MMP's (Whitworth, 2014). Estas células también secretan factores antifibróticos, antiapoptóticos, bactericidas y pro-angiogénicos. Su administración puede ser intraarticular o mediante siembra en el tejido afectado, para ser posicionadas en lesiones focales, y hasta el momento no se han observado reacciones adversas si se administran de forma frecuente, a excepción de una leve reacción inflamatoria que desaparece en aproximadamente 48 horas post-inyección (Barrachina *et al.*, 2018).

#### *Terapias Utilizadas en Dolor Neuropático*

La presencia de dolor neuropático en la mayoría de los casos es presumida en base al historial clínico del paciente y conductas que reflejan dolor, debido a que no se puede discernir la lesión primaria en el sistema somatosensorial. Por la dificultad de su diagnóstico, no se debe descartar en lo absoluto este tipo de dolor y tener siempre en mente la posibilidad de que esté presente. En la medicina veterinaria, para determinar si un paciente posee este tipo de dolor se debe utilizar el descarte mediante tratamiento farmacológico contra el dolor: si el paciente no responde a la terapia, es posible que exista daño a nivel somatosensorial y por lo tanto, se debe considerar el uso de fármacos indicados para esta clase de pacientes. Sin embargo, se debe tener en cuenta que debido a las variadas etiologías del dolor neuropático no existe un tratamiento estándar, por lo cual, el éxito terapéutico depende de cada caso particular. La Gabapentina es considerada como un fármaco de primera opción, seguido de antidepresivos, los cuales no suelen ser utilizados en medicina veterinaria con frecuencia. En conjunto con los fármacos previamente descritos se pueden utilizar opioides, Tramadol, AINES o AIES como terapia multimodal, sin descartar alternativas no farmacológicas (Grubb, 2010).

Se ha observado que la Gabapentina es efectiva en la reducción del dolor en caballos, sin embargo, en un estudio donde se incluyeron caballos con osteoartritis utilizando dosis orales de 5 a 10 mg/kg no se observaron mejoras en la claudicación, lo cual se puede atribuir a una posible baja dosis administrada, la baja biodisponibilidad oral del fármaco y

la corta duración de las pruebas (Caldwell *et al.*, 2015). Se sugiere que esta droga se administre a una dosis de al menos 20 mg/kg, para producir un efecto analgésico relevante contra el dolor neuropático (Driessen y Zarucco, 2014).

Los opioides pueden ser una buena alternativa para el manejo del dolor en combinación con agonistas  $\alpha$ -2, sin embargo, su uso no es muy extendido por sus efectos adversos (agitación, aumento en actividad locomotora, impactación colónica e íleo). No obstante, nuevas investigaciones han surgido en los últimos años, las que indican que estos efectos no deseados desaparecen cuando se prefieren otras vías de administración, como lo es en el caso de la morfina por vía intraarticular, además cuyos efectos analgésicos se prolongan en fases tempranas de la OA comparándola al uso de morfina endovenosa (Hector y Mama, 2009).

Otra alternativa a los opioides corresponde al Tramadol, el cual es un agonista de los receptores  $\mu$  que posee efectos analgésicos similares a los de la morfina, siendo de utilidad para cuadros dolorosos de baja a mediana intensidad. A diferencia de la morfina, no posee efectos indeseados significativos a nivel gastrointestinal, cardiovascular o respiratorio (Dhanjal *et al.*, 2009). Es capaz de disminuir la concentración sérica de TNF- $\alpha$  en pacientes humanos con dolor neuropático, aunque se ha probado en equinos que su efecto antinociceptivo es de carácter transitorio, sumado a esto que su biodisponibilidad oral es baja (Guedes, 2017). Características propias de la especie equina en el metabolismo del citocromo p450 explicarían la baja efectividad de este fármaco, debido a que el O-desmetil tramadol, resultante de la metabolización del tramadol, posee una afinidad mucho mayor por receptores  $\mu$  que su forma no metabolizada (Dhanjal *et al.*, 2009).

La Ketamina, al ser un antagonista del receptor NMDA, posee efectos antinociceptivos al modular la sensibilización a nivel central, por lo cual es de utilidad frente a estados de dolor neuropático (Sanchez y Robertson, 2014). También se describe que generan analgesia mediante la vía monoaminérgica, estimulando la liberación de norepinefrina, dopamina y serotonina (Hector y Mama, 2009). Al usarse en conjunto con opioides y agonistas  $\alpha$ -2, permite reducir la dosis de dichos fármacos y abordar la terapia de manera multimodal.

Recientemente se ha descubierto que también posee un efecto inmunomodulador, por lo cual también puede ser de utilidad en estados inflamatorios. Dosis sub-anestésicas mediante infusión continua (0,8 – 1,5 mg/kg/h), serían efectivas para generar analgesia mediante el control de los mecanismos excitatorios, sin embargo, faltan estudios enfocados en el modelo equino que investiguen el uso de este anestésico disociativo, como herramienta para el tratamiento de enfermedades dolorosas y particularmente su uso como analgésico local, el cual está descrito en seres humanos y roedores (Muir, 2010).

El uso de inhibidores de la Epóxido hidrolasa soluble (sEH) en modelos de dolor neuropático, ha provocado antinocicepción a nivel periférico y central, siendo una alternativa para controlar además dolor inflamatorio (Guedes, 2017). En condiciones normales, la sEH degrada Ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs), los cuales son producto del metabolismo del ácido araquidónico y actúan a nivel del sistema gabaérgico y de opioides endógenos, a Ácidos dihidroxeicosatrienoicos (DHETs), que poseen una actividad biológica mínima. Debido a que la sEH es la enzima principal en degradar EETs, su inhibición mantiene los niveles de EETs y prolonga sus efectos antinociceptivos y antiinflamatorios (Pillarisetti y Khanna, 2015).

### *Terapias Complementarias*

El uso de terapias complementarias juega un rol importante en la implementación de la terapia multimodal y se han visto más respaldadas científicamente en la actualidad (Hector y Mama, 2009). La Electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS) promueve la analgesia mediante la activación de fibras aferentes de gran diámetro en nervios periféricos, lo cual disminuye la nocicepción. Secundariamente, esto puede promover la liberación de opioides endógenos, los cuales promueven el sistema inhibitorio descendiente de la modulación del dolor. Similar a la terapia anterior, la Estimulación eléctrica neuromuscular (NMES), mediante aparatos de estimulación eléctrica funcional (FES), tiene como objetivo grupos musculares de mayor extensión, produciendo alivio del dolor, prevención de atrofia y mejora de la función del atleta. Estos métodos de electroestimulación han mostrado alivio en equinos atletas según relatos anecdóticos, pero lamentablemente faltan estudios en equinos que acrediten su efectividad, puesto a que toda la evidencia recabada en este

aspecto es producto de investigación en seres humanos. El uso del ultrasonido terapéutico, por otro lado, posee más evidencia médico veterinaria, siendo estudiado en perros y asnos. Además de poseer propiedades pro-metabólicas y curativas en ligamentos y tendones, generan analgesia mediante la disminución de la conducción eléctrica en nervios periféricos y la producción de endorfinas y serotonina (Schlachter y Lewis, 2016). Esta terapia complementaria está indicada para cuadros en los cuales existe inflamación aguda, pero el uso de calor local en conjunto con esta terapia está contraindicado, y en cuadros crónicos en los cuales el aumento de la temperatura al interior de los tejidos afectados puede generar beneficios, como relajación muscular y extensión de tejidos blandos (Haussler y King, 2016). El uso de Terapia de ondas de choque extracorpóreas (ESWT) ha demostrado ser efectiva en modelos experimentales de OA, disminuyendo la reacción inflamatoria de la membrana sinovial y la cápsula articular (McIlwraith, 2009), mediante ondas de presión que generan cavitación y el colapso de pequeñas burbujas de gas, produciendo microtrauma que induce neovascularización en el área. Los efectos analgésicos de esta terapia aparecen 4 días post-tratamiento, y permanecen durante 48 horas, sin embargo, no se han demostrado evidencia directa de efectos benéficos en las estructuras articulares afectadas (Schlachter y Lewis, 2016).

#### *Tratamiento Quirúrgico*

El tratamiento quirúrgico es una alternativa a considerar en aquellas situaciones en las cuales existe falla terapéutica y en fases tardías de la OA. La artroscopia, además de ser una herramienta que permite evaluar la progresión y condición en la cual se encuentra la articulación, es de utilidad para la remoción de fragmentos osteocondrales y cartílago dañado que perpetúa la inflamación (Nelson y Goodrich, 2015). Además, durante este procedimiento, el lavado articular puede ser beneficioso debido a la salida de fluido articular que puede contener citoquinas y partículas de desgaste de cartílago, por lo cual se considera que este procedimiento puede ser de utilidad si se encuentran fragmentos osteocondrales en etapas iniciales del cuadro. Sin embargo, su efectividad es dudosa en casos de ruptura de meniscos y cuando se utilizan agujas de alto calibre (Frisbie, 2012). La Artrodesis, es una técnica quirúrgica que se utiliza principalmente para el alivio del dolor en casos de OA severa, estabilizando el miembro afectado mediante la generación de una anquilosis iatrogénica. La fusión de los huesos de la articulación afectada puede ser

quirúrgica, mediante la inyección de sustancias químicas como monoyodoacetato etil alcohol, utilizando láser u otras fuentes de energía y mediante lavado hidrotermal intraarticular (Lischer y Auer, 2012). El método de elección para fijar la articulación afectada depende de si es una articulación de bajo o alto movimiento, siendo de elección la fijación interna en este último caso. Para escoger métodos químicos de fijación, se debe tener precaución con la presencia de comunicaciones anatómicas, con estructuras sinoviales y no sinoviales (Frisbie, 2012). La inyección intraarticular de Etanol, genera proteólisis y neurolysis, generando muerte celular en el sitio administrado, y se ha evidenciado en un estudio en el cual se administra una solución al 70%, la mejora del 65% de los equinos tratados a los 6-9 meses siguientes (Lamas *et al.*, 2011). En aquellos casos de OA que involucran las articulaciones tarsales distales y que son refractarios al tratamiento, la cirugía láser se convierte en una opción para el tratamiento del dolor, debido a que su mecanismo de acción consiste en la desensibilización de los nervios sensoriales capsulares. Los láseres a escoger en este procedimiento corresponden a granate de itrio y aluminio dopado con impurezas de neodimio (Nd:YAG) y de Diodo, debido a que su energía es emitida mediante fibras de cuarzo flexibles que pueden ser insertadas en endoscopios (Sullins, 2012).

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir los mecanismos etiopatogénicos de la generación del dolor en la osteoartritis del equino de deportes y su manejo terapéutico.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1.-** Describir la etiopatogenia de la osteoartritis y distinguir sus etapas en el equino de deportes.
- 2.-** Analizar los mecanismos generadores de dolor en la osteoartritis en el equino de deportes.
- 3.-** Proponer medidas terapéuticas para el manejo del dolor según la etapa de la osteoartritis en el equino de deportes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### MATERIALES

Con el fin de actualizar la etiopatogenia del dolor en la osteoartritis y su manejo terapéutico, se procedió a realizar una búsqueda de material bibliográfico en revistas científicas, bibliotecas virtuales (Catálogo de Bello y Biblioteca Digital de la Universidad de Chile) y libros de ciencias veterinarias. Los motores de búsqueda utilizados corresponden a *ScienceDirect*, *Google Scholar*, *Read by QxMD*, *Wiley Online Library* y Súper Búsqueda de la Universidad de Chile.

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

- *Osteoarthritis*
- Osteoartritis
- *Pain in Osteoarthritis*
- Dolor en la Osteoartritis
- Fisiopatogenia del dolor
- Fases de la osteoartritis
- *Osteoarthritis treatment*
- *Pain Management*

La revisión y filtración de las publicaciones científicas se realizó en base del título, fecha de publicación y autor. Los criterios de selección para la búsqueda de artículos corresponden a:

- Equinos
- Medicina Veterinaria

Los criterios de exclusión para bibliografía corresponden a los siguientes:

- Se excluyeron publicaciones de una antigüedad mayor a los 10 años, con la excepción de publicaciones que contenían información relevante, expuesta de manera que facilite su comprensión o con fines comparativos.

- Se excluyeron aquellas publicaciones que no poseían información atinente para cumplir los objetivos planteados previamente.

## MÉTODOS

En primer lugar, se realizó una búsqueda y recopilación de información respecto a las generalidades de la Osteoartritis en equinos, aspectos generales de la etiopatogenia del dolor y alternativas terapéuticas para el control del dolor en este cuadro clínico. En este último punto, se procedió a revisar publicaciones que describieran los resultados de dichas terapias para comprobar su efectividad. Todos estos aspectos se recopilaron con el fin de determinar cuál es la información actual que se tiene respecto al dolor en la Osteoartritis en equinos de deporte y cuáles son los tratamientos que se están empleando e investigando en paralelo actualmente.

La información obtenida fue recopilada y organizada los siguientes *ítems*, para así facilitar su comprensión y posterior análisis:

- I. Introducción
- II. Fisiopatología de la Osteoartritis: descripción de los mecanismos y mediadores participantes en el proceso de esta enfermedad y cómo se produce el proceso degenerativo del cuadro a partir de estos.
- III. Etiopatogenia del dolor en la Osteoartritis: a partir de la información recopilada en la sección anterior, se describe cómo estos factores participantes influyen en la generación del dolor en el cuadro y de qué modo se mantienen y manifiestan en el tiempo.
- IV. Manejo del dolor en la Osteoartritis: cuáles son las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad y cuáles están emergiendo a través de diversos estudios:
  - a. Principales terapias utilizadas: AINES, AIES, HA y GAG's
  - b. Terapias Alternativas: Suero autólogo condicionado, PRP, APS, MSC's
  - c. Terapia utilizada en dolor neuropático: Gabapentina, Morfina, Tramadol, Ketamina e inhibidores de sEH,

- d. Terapias Complementarias: TENS, NES, Ultrasonido, ESWT
  - e. Tratamiento quirúrgico: Artroscopía y lavado articular, Artrodesis, Cirugía láser
- V. Presentación de Resultados: exposición del material bibliográfico encontrado y utilizado para cumplir con los objetivos de la memoria de título.
  - VI. Discusión: análisis crítico de toda la información recopilada, en la cual se comparan y contraponen posturas de los diversos autores citados en la bibliografía.
  - VII. Conclusiones

Se realizó un análisis crítico de toda la información correspondiente a mecanismos etiopatogénicos del dolor en la osteoartritis y los diversos tratamientos utilizados actualmente, definiendo cuales son las alternativas terapéuticas de utilidad para el manejo del dolor en este cuadro clínico según su progresión. Este análisis crítico está expuesto en la sección correspondiente a la Discusión. Las opciones terapéuticas a seleccionar para este fin fueron escogidas según efectividad de tratamiento, diseño de los estudios utilizados, número de estudios realizados, presencia de efectos secundarios y método de empleo y frecuencia de uso en el tiempo. La selección fue dispuesta en tablas, en las cuales se indica la bibliografía utilizada, número y temas planteados. Los criterios de selección para este fin corresponden a autor, año de publicación y relevancia de la publicación (número de veces citado).

La presentación de resultados corresponde a la exposición del material bibliográfico encontrado y utilizado para cumplir con los objetivos de la memoria de título, sumado a las Conclusiones en cada uno de los aspectos estudiados y analizados, lo que nos permitió comprender a profundidad cuales son los mecanismos participantes en este cuadro clínico y cuáles son las alternativas terapéuticas que podemos escoger, de acuerdo a la información y conclusiones de los autores y publicaciones citadas.

## RESULTADOS

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

- Revistas científicas: 17
- Libros: 8
- Congresos y simposios: 1

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

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

Revista Científica	Número de Publicaciones Citadas
Journal of Pain and Symptom Management	1
American Journal of Veterinary Research	5
Journal of Equine Veterinary Science	2
The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice	9
Veterinary Anesthesia and Analgesia	2
Equine Veterinary Journal	5
The Veterinary Journal	3
Topics in Companion Animal Medicine	1
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics	1
Drug Discovery Today	1
Equine and Comparative Exercise Physiology	1
Advanced Drugs Delivery Reviews	1
Journal of the American Veterinary Medical Association	1

Journal of Orthopaedic Research	1
Osteoarthritis and Cartilage	1
Molecular Pain	1
Research in Veterinary science	1

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

Libro	Número de Capítulos Citados
Diagnosis and Management of Lameness in the Horse	2
Pain Management in Veterinary Practice	1
Equine Surgery	3
Joint Disease in the Horse	5
Equine Internal Medicine E-Book	1
Rodinson's Current Therapy in Equine Medicine	1
Pain Medicine	2
Equine Pharmacology	1

## DISCUSIÓN

En los aspectos investigados en la revisión bibliográfica, existe acuerdo en la información respecto a la fisiopatología de la OA. Como se mencionó anteriormente, solo existe una discrepancia en aquellos autores que le asignan etapas al cuadro de OA. Así, Steinmeyer y Kontinen (2006), señalan tres etapas de la enfermedad, mientras que McIlwraith (2016a), cuatro, lo anterior desde el punto de vista del aspecto visual de la articulación. Sin embargo, el mismo autor describe que, para iniciarse un cuadro de OA, en primer lugar debe ocurrir daño en una o varias estructuras articulares (membrana sinovial, cápsula articular, ligamentos asociados a la articulación, meniscos y hueso subcondral), por lo que indirectamente clasifica a estas cuatro etapas que describe en un antes y un después, nombrándolas como artritis traumática y osteoartritis postraumática. El resto de los autores que describen la enfermedad solo mencionan que es un cuadro degenerativo, enfocándose en las fases terminales de la enfermedad.

La única publicación que se refiere de manera particular al dolor en la OA corresponde a la de los autores Van Weeren y de Grauw (2010), especificando la inervación de los tejidos articulares, la etiopatogenia del dolor y la cascada generada por los mediadores inflamatorios participantes. Los mismos autores recalcan que es necesario estudiar en mayor profundidad estos mecanismos en equinos, debido a que la mayoría de la bibliografía disponible corresponde a estudios realizados en humanos y en otras especies. Otros autores con publicaciones referentes al dolor en equinos (Daglish y Mama, 2016; Guedes, 2017) mencionan a la OA, pero sin entrar en mayor detalle y describiendo los mecanismos del dolor dentro de un carácter general, sin especificar una enfermedad modelo. Respecto a los mediadores participantes en la etiopatogenia del dolor, Van Weeren y de Grauw (2010), mencionan que dentro de la cascada del ácido araquidónico, la vía de las lipooxigenasas puede tener un rol importante en la nocicepción de la OA, aspecto que no es remarcado en ninguna otra publicación referente al tema. Además, los mismos autores destacan una serie de neuropéptidos como el polipéptido vasoactivo intestinal, neuropéptido-Y y somatostatina, sumado a la participación de quininas como la

bradiquinina y las quimioquinas, factores que tampoco son nombrados por los autores citados anteriormente.

En varios recursos bibliográficos se describen una serie de tratamientos para la OA sin enfoque en el dolor que provoca el cuadro. Una publicación realizada por Van Weeren y de Grauw (2010), describe alternativas terapéuticas para tratar el dolor en la OA y las clasifica en farmacológicas, no farmacológicas, sistémicas y locales. No obstante, los autores no clasifican estas alternativas según fase de desarrollo de la OA, debido a que es importante destacar que cada paciente posee respuestas individuales distintas al dolor, sumado a los puntos anteriormente mencionados respecto a la falta de estudios en modelos equinos. Afortunadamente, las medidas terapéuticas más utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad son de utilidad para manejar el dolor (AINES, corticoesteroides, HA, GAG's), pero estas son utilizadas como un protocolo común para los distintos casos individuales que se presentan sin considerar progresión. Es por este punto que recae la importancia de estudiar más a profundidad, qué mediadores son los que participan durante el desarrollo de fisiopatología de la OA, particularmente en el modelo equino, debido a que existe un pensamiento deductivo por parte de los investigadores que variados fármacos utilizados para la OA en seres humanos pueden servir en equinos, recolectando evidencia a partir de experiencias anecdóticas en lugar de realizar estudios.

Respecto al manejo terapéutico de la osteoartritis, más que contraposiciones, existen adiciones al arsenal farmacológico disponible para tratar el cuadro clínico. En aquellas publicaciones que describen el uso de corticoesteroides, la acetónida de triamcinolona es señalada como el que posee una mayor cantidad de propiedades beneficiosas para el tratamiento de enfermedades articulares según Van Weeren y De Grauw (2010), De Grauw *et al.* (2016), McIlwraith (2016b), y Contino (2018). A pesar de su superioridad en comparación a la metilprednisolona y a la betametasona, Contino (2018), describe que la acetónida de triamcinolona puede generar laminitis inducida por esteroides, por lo cual recomienda que su administración sea menor a 45 mg. Es importante destacar que los efectos no deseados que se describen al utilizar corticoides son debido a sobredosificación, inadecuada asepsia al administrar (Van Weeren y De Grauw, 2010), o debido a que no se le

otorga un tiempo de reposo adecuado al atleta equino (McIlwraith, 2010). Sin embargo, este último autor, sí describe en dos ocasiones (McIlwraith 2010, Mcilwraith 2016b), que existen efectos deletéreos al administrar metil prednisolona acetato, por lo cual se recomienda preferir otros glucocorticoides. Mcilwraith (2010), también concluye que el riesgo de laminitis por administración de corticoides no es significativo, debido a la falta de evidencia, pero tal como se mencionó anteriormente, de todos modos el médico veterinario debe administrar estos fármacos ética y responsablemente.

El uso de AINES que son selectivos para inhibir a COX-2 se han preferido a lo largo de los años, esto debido a que son variados los autores que respaldan su utilidad por inhibir a esta enzima que es responsable de fenómenos inflamatorios, sumado a esto, la creencia de que al no inhibir la COX-1, se evita la aparición de eventos no deseados en el tratamiento, debido a que esta enzima regula funciones homeostáticas. Driessen y Zarucco (2014), cuestionan esta tendencia, e incluso indican que al utilizar AINES con baja selectividad COX-2 se lograrían efectos analgésicos, debido a que en los últimos años se ha descubierto que la mantención de estados hiperalgésicos a nivel central es responsabilidad de la isoforma COX-1, mientras que la iniciación de este estado es en parte a la acción la isoforma COX-2. Sin embargo, faltan estudios que evidencien esta teoría en modelos equinos con distintas condiciones de trauma e inflamación, sumado a esto, que esta enunciación es de utilidad para condiciones en las que observamos dolor neuropático. Es por esto, que se debe tener en consideración que la elección de un AINES selectivo o no selectivo COX-2, dependerá de la fase de la OA, siendo de elección en fases tempranas un AINES selectivo COX-2.

La real efectividad de la Fenilbutazona en comparación con otros AINES, es reevaluada por autores como Frisbie *et al.* (2009a), Van Weeren y De Grauw (2010), Nelson y Goodrich (2015) y Ziegler *et al.* (2017), lo cual significa que cada vez su uso es más cuestionado en comparación a otros AINES, a pesar de ser ampliamente utilizada por muchos profesionales del área de la salud equina. Sumado a lo anterior, Cole (2015) menciona que este fármaco puede generar ulceración del colon dorsal derecho incluso al ser utilizado en dosis moderadas. El uso del DLC es relativamente reciente y su efectividad es demostrada

por Caldwell *et al.* (2004) en un modelo de inflamación subcutánea. Sus propiedades condroprotectoras, antiinflamatorias y antinociceptivas, fueron investigadas también por Frisbie *et al.* (2009), sin embargo, la dosis utilizada en dicho estudio fue 100 veces inferior a la del estudio realizado el año 2004, por lo cual los autores atribuyen la concentración de PGE2 en el líquido sinovial a esta subdosificación. No obstante, esta atribución no deja de ser una suposición, por lo cual sus propiedades antinociceptivas deben ser estudiadas a mayor profundidad, considerando las ventajas de la vía de administración del fármaco.

En los últimos años, se han comprobado efectos analgésicos por parte del HA además de sus efectos nutracéuticos, autores como McIlwraith (2009) y Van Weeren y De Grauw (2010) avalan estas propiedades previamente descritas, sin embargo, en publicaciones que exponen sobre fármacos y manejos para el dolor en aspectos generales en el equino, como aquellas de los autores Sanchez y Robertson (2014), Daglish y Mama (2016) y Guedes (2017), el HA no es considerado como una opción, posiblemente debido a su efecto indirecto mediante la disminución de la inflamación y por la falta de estudios realizados de manera correcta que comprueben estos efectos, tal como mencionan Van Weeren y de Grauw (2010). Además, al ser utilizado comúnmente en conjunto con corticoesteroides como acetona de triamcinolona, sus efectos individuales son cuestionados. A raíz de lo anterior, De Grauw *et al.* (2016), comprobó que la combinación de acetona de triamcinolona con HA, no presentó diferencias significativas en comparación al uso del corticoesteroide por sí solo, siendo respaldado por Contino (2018). A diferencia del HA, los GAG's sí son considerados como una opción para manejar el dolor en caballos por Daglish y Mama (2016). Autores como McIlwraith (2009) y Contino (2018) reconocen que es más utilizado por vía intramuscular, pero ambos mencionan que su uso intraarticular es más efectivo en casos de sinovitis aguda, produciendo un potente efecto antiinflamatorio.

Según Textor (2011), el uso de suero autólogo condicionado podría beneficiar a equinos con OA en fases tempranas, aunque dicha afirmación se basa en los resultados de un estudio *in vitro*. Por otro lado, McIlwraith (2009) establece que esta alternativa terapéutica es utilizada generalmente en fases crónicas de la OA. Frisbie (2016), cita un estudio realizado por Frisbie *et al.* (2007), que describe el uso de suero autólogo condicionado en

equinos con OA inducida experimentalmente, presentando resultados positivos y manifestándose una disminución en la claudicación de los individuos pertenecientes al grupo tratado. A pesar de los resultados, los mismos autores consideran que deben realizarse estudios en equinos con OA ocurrida de manera natural o más paulatina, debido a que en el modelo experimental utilizado, la duración del cuadro fue de un total de 70 días, periodo el cual no se asemeja a la realidad. Es por esto que hasta el presente no se puede determinar con seguridad la mejor etapa para el uso del suero autólogo condicionado.

Respecto al uso de MSC's, son pocos los estudios que demuestran sus efectos antiinflamatorios en equinos. En esta revisión se encontraron solo 2 estudios, siendo uno de ellos el estudio realizado por Frisbie *et al.* (2009b), en el cual se demostró una disminución en el contenido de PGE2 en el líquido sinovial de los individuos tratados con MSC's de médula ósea, sin embargo, esto no se vio correlacionado con una disminución en la claudicación, lo que puede significar que la disminución de esta molécula por si sola no es suficiente para una disminución del dolor y se requiere una aproximación multimodal. En este mismo estudio también se utilizó MSC's de tejido adiposo, y se observó que al utilizarlas se produjo un aumento de TNF- $\alpha$  en el líquido sinovial, lo cual es contrario a lo citado por Whitworth (2014). En el estudio realizado por Williams *et al.* (2015), se hipotetizaba que la inyección de MSC's disminuiría los efectos inflamatorios de la administración de lipopolisacáridos intraarticular. Dicha hipótesis fue verdadera, pero lamentablemente al ser un modelo experimental el que se utilizó para este estudio, hasta el momento, no hay manera de saber si el uso de estas células es efectivo en la reducción de fenómenos inflamatorios en modelos equinos no experimentales de OA, tanto en fase aguda como crónica.

Hasta la fecha, no existen publicaciones que indiquen con certeza la presencia de dolor neuropático en los procesos de OA, debido a que es difícil establecer la presencia de daño a nivel somatosensorial y las alternativas para tratar este tipo de dolor, no están descritas dentro de los protocolos más comunes. Esto puede atribuirse a la falta de estudio en modelos equinos y específicamente a pacientes equinos con OA, puesto que aquellos estudios que consideran drogas para el tratamiento de dolor neuropático utilizan pacientes

en su mayoría con laminitis, fenómenos inflamatorios intestinales, dolor periquirúrgico y síndrome de sacudidas de cabeza idiopático, sumado a esto que aun así, existen más estudios en pequeños animales, seres humanos y roedores. Daglish y Mama (2016) y Guedes (2017), consideran la posible presencia de dolor neuropático en los cuadros de dolor musculoesquelético, sugiriendo alternativas farmacológicas que atacan este tipo de dolor en conjunto con otros fármacos comúnmente utilizados.

El estudio realizado por Caldwell *et al.* (2015), utilizando Gabapentina como alternativa para tratar el dolor en paciente con claudicaciones crónicas considera pacientes con OA. Lamentablemente, los resultados no fueron los esperados, posiblemente por la mala dosificación y posología del fármaco, sumado esto al diseño inadecuado del estudio.

El uso de Tramadol, es extendido en varias especies debido a su efectividad y bajos efectos adversos en comparación a los opioides, aunque lamentablemente en equinos, las últimas investigaciones indican que no es una alternativa efectiva para tratar el dolor en esta especie, debido a características metabólicas propias. Guedes (2017), indica que cuando este fármaco es utilizado en dosis de 10 mg/kg, existen riesgos de efectos gastrointestinales, a diferencia de lo que indica Dhanjal *et al.* (2009), posiblemente debido a que en este último estudio se utilizaron dosis menores y una vía de administración distinta (IV), a diferencia del estudio citado por Guedes (2017) (Guedes *et al.*, 2014). Daglish y Mama (2016), también están de acuerdo en que este fármaco no es de elección para tratar el dolor. A diferencia de esto último, Guedes (2017), indica que en combinación con Ketamina, el Tramadol puede ser de utilidad para una aproximación multimodal en el tratamiento del dolor neuropático, debido a que la activación de receptores NMDA generada por hiperalgesia neuropática, disminuye la eficacia de agonistas de receptores  $\mu$ . No obstante, el autor cita una publicación enfocada en medicina humana (Bennett, 2000), por lo cual faltarían estudios en equinos que comprueben esta particularidad en la especie. El autor también cita un estudio (Guedes *et al.*, 2012) en el cual se experimenta con esta combinación de fármacos, en el que se demostró que la Ketamina por sí sola disminuye la concentración de TNF- $\alpha$ , lo cual es contrapuesto por el mismo autor en una publicación posterior (Guedes, 2017), aunque en esta última se refiere a estudios en seres humanos.

Además, en el estudio citado se demuestra disminución del dolor, aunque lamentablemente los pacientes son equinos con laminitis, por lo cual faltan estudios que demuestren la efectividad de este tratamiento en pacientes con OA.

Respecto al uso de la Morfina, Hector y Mama (2009), indican que su uso en fases tempranas prolongan sus efectos beneficiosos, contrario a lo que indican Van Weeren y De Grauw (2010), refiriéndose a la baja posibilidad de convertirse en una alternativa para tratar el dolor en OA, debido a su corta duración de acción.

Los inhibidores de la sEH deben ser considerados como una alternativa para manejar el dolor neuropático según Guedes (2017), autor que también cita un estudio (Guedes *et al.*, 2013) en el cual describe su utilidad en cuadros refractarios a diversos tratamientos. Sin embargo, el estudio fue realizado en equinos con cuadros de laminitis, por lo cual se recalca la necesidad de estudiar este fármaco en equinos con OA, considerando que el estudio previamente mencionado denota resultados sin precedentes en cuadros con dolor neuropático e inflamatorio.

La utilización de terapias complementarias como TENS, NMES y ultrasonido, no están descritas como terapias para el dolor, siendo solo los autores Schlachter y Lewis (2016), quienes describen sus posibles efectos analgésicos. Van Weeren y de Grauw (2010) y Daghli y Mama (2016), enumeran al TENS y al ultrasonido como terapias utilizadas contra el dolor, no obstante, mencionan que sus efectos beneficiosos son anecdóticos y carentes de evidencia en equinos. El uso de ondas de choque extracorpóreas está respaldado por varios autores como terapia complementaria para el dolor (Hector y Mama, 2009; McIlwraith, 2009; Nelson y Goodrich, 2015; Daghli y Mama, 2016; Haussler y King, 2016; Contino, 2018), mientras que por otro lado, Van Weeren y de Grauw (2010), indican que se debe tener precaución con esta terapia complementaria por efectos secundarios. Sin embargo, estos efectos fueron observados en un modelo experimental de OA carpal en equino y en ratas, por lo cual es importante destacar la importancia de realizar más estudios en individuos con OA preexistente.

Autores cuyas publicaciones tratan sobre el dolor en la OA, como Van Weeren y de Grauw (2010), no consideran métodos quirúrgicos como un tratamiento contra el dolor propiamente tal, mientras que Frisbie (2012) y Lischer y Auer (2012), mencionan explícitamente que la artrodesis corresponde a un tratamiento para reducir el dolor en esta enfermedad, sumado a Lamas *et al.* (2011), que menciona implícitamente que la inducción de anquilosis mediante la inyección de etanol también reduce el dolor. Según Frisbie (2012), el pronóstico de la artrodesis en articulaciones de movilidad limitada es razonable, sin embargo, según Lischer y Auer (2012), el éxito de este método y el futuro deportivo del paciente es variable debido a que pueden persistir pequeñas islas de cartílago, por lo cual se debe considerar el factor humano en el éxito de estas metodologías. En el estudio realizado por Lamas *et al.* (2011), se reconocen limitaciones en cuanto al modelo de estudio, como falla en el diseño de grupos control, evaluación minuciosa de grados de claudicación y elección de articulaciones en cuanto a comunicaciones. Es por estos motivos que es imperativo repetir el estudio con las correcciones pertinentes en cuanto al modelo. Sullins (2012) describe que el mecanismo de acción de la cirugía láser para disminuir el dolor corresponde a la desensibilización de nervios, indicando este tratamiento para casos refractarios. Sin embargo, cabe destacar que tal como mencionan Van Weeren y de Grauw (2010) y Van Weeren y Black (2016), la cápsula articular no es la única estructura que se encuentra inervada con nociceptores, por lo cual es posible que este método no sea 100% efectivo, considerando la variada etiopatogenia que puede tener esta enfermedad.

De acuerdo a toda la información que se analizó en esta sección, se clasificaron las alternativas terapéuticas para el manejo del dolor en la OA en la siguiente tabla (Tabla 3). Del punto de vista clínico, se clasificarán las medidas terapéuticas disponibles en OA aguda y en OA crónica, debido a que en la práctica se hace difícil determinar sin exámenes invasivos, tanto como características anatopatológicas, fases intermedias de esta enfermedad. En cuanto la efectividad descrita en esta monografía, esta se refiere a magnitud de respuesta, debido a que en varios estudios citados, el principal signo para demostrar la disminución del dolor corresponde a la disminución o desaparición de claudicación. Se excluyeron aquellos métodos terapéuticos que carecían de la evidencia suficiente, para ser considerados como efectivos en el tratamiento de esta enfermedad y

aquellos que poseen mayor probabilidad de generar efectos no deseados, en comparación a otras alternativas terapéuticas del mismo calibre.

Tabla 3: Clasificación de las terapias utilizadas en el tratamiento del dolor en la OA aguda y en la OA crónica.

	<b>OA Aguda</b>	<b>OA Crónica</b>
<b>Principales Terapias utilizadas</b>	AINES (Carprofeno, Ketoprofeno, Meloxicam, Firocoxib, DLC) Estanozolol AIES (Acetonida de triamcinolona) GAG's	AINES (Meloxicam, Firocoxib, DLC)*+ AIES (Acetonida de triamcinolona)* Estanozolol*
<b>Terapias Alternativas</b>	Suero Autólogo Condicionado APS	
<b>Terapias para dolor Neuropático</b>	Ketamina sEH	Morfina + Ketamina*+ sEH*+
<b>Terapias Complementarias</b>	Ultrasonido ESWT	Ultrasonido* ESWT*
<b>Tratamiento Quirúrgico</b>	Lavado Articular	Lavado Articular Artrodesis Anquilosis por Etanol Cirugía Láser

(): Terapias de mayor utilidad dentro de su categoría. \*: Terapias de utilidad cuando la OA crónica va acompañada de un fenómeno inflamatorio activo. +: Terapias de utilidad en estados de dolor neuropático.

Es importante aclarar que las medidas terapéuticas propuestas en la Tabla 3 están ordenadas según la fase en la cual poseen una efectividad mayor, por lo cual, el hecho que estén clasificadas en una categoría no es excluyente. Además, en aquellos casos en los cuales existen varias alternativas a escoger, tales como en el caso de los AINES y AIES, se escogieron aquellos que poseían menor probabilidad de generar reacciones adversas, considerando además sus propiedades farmacocinéticas y selectividad de ciclooxigenasas en el caso de los primeros. La decisión final de la elección del tratamiento para una terapia contra el dolor está en manos del médico veterinario tratante, debido a que cada caso clínico posee particularidades que pueden o no corresponder en un estándar casuístico o terapéutico de carácter genérico, siendo el primer caso poco probable. También es importante destacar que el éxito terapéutico en la OA depende en gran parte de la detección

y diagnóstico temprano del cuadro, debido a su carácter degenerativo y progresivo, añadiendo también a las opciones terapéuticas medidas que restauren el equilibrio anabolismo-catabolismo en la articulación, es decir, no solo tener un enfoque exclusivo hacia el algia del cuadro, a pesar de que muchas de las terapias anteriormente descritas sean de utilidad para ambos fines.

## CONCLUSIONES

- Existe consenso en cuanto a la generación del daño en la OA, siendo los principales responsables de la cascada de metabolitos injuriantes la IL-1 y TNF- $\alpha$ , para promover la producción de PGE2, MMP's y radicales libres, perpetuándose así la respuesta inflamatoria generadora de injuria y alterándose la capacidad de reparación propia del cartílago.
- Los estímulos dolorosos son detectados por nociceptores presentes en diversas estructuras articulares para ser posteriormente conducidos a través de fibras A $\delta$  y C hacia el sistema nervioso central. Si este proceso se vuelve persistente, se promueve la secreción de sustancias vasoactivas y pro-inflamatorias que pueden generar una desregulación a nivel periférico y central, generándose inflamación neurogénica o incluso dolor neuropático.
- Las medidas terapéuticas para el manejo del dolor y su efectividad dependerán de la etapa que este cursando el cuadro, siendo estas más efectivas mientras más precoz sea el tratamiento de la enfermedad. El abordaje para tratar el dolor en la OA debe ser de carácter multimodal, considerando tanto alternativas farmacológicas como no farmacológicas, considerando que cada caso clínico difiere a los demás, por lo cual no existe una terapia única que permita manejar el algia en un proceso degenerativo articular.
- Es necesario realizar más estudios específicamente en equinos, ya que mucha información referente a los mecanismos del algia en la OA y su abordaje es extrapolado de otras especies.

## BIBLIOGRAFÍA

- **BARRACHINA, L.; ROMERO, A.; ZARAGOZA, P.; RODELLAR, C.; VÁZQUEZ, F.** 2018. Practical considerations for clinical use of mesenchymal stem cells: From the laboratory to the horse. *The Veterinary Journal* 238:49-57.
- **BENNETT, G.** 2000. Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. *Journal of Pain and Symptom Management* 19(1):2-6.
- **BERTONE, A.; ISHIHARA, A.; ZEKAS, L.; WELLMAN, M.; LEWIS, K.; SCHWARZE, R.; BARNABA, A.; SCHMALL, M.; KANTER, P.; GENOVESE, R.** 2014. Evaluation of a single intra-articular injection of autologous protein solution for treatment of osteoarthritis in horses. *American Journal of Veterinary Research* 75(2):141-151.
- **CALDWELL, F.; MUELLER, E.; LYNN, R.; BUDSBERG, S.** 2004. Effect of topical application of diclofenac liposomal suspension on experimentally induced subcutaneous inflammation in horses. *American Journal of Veterinary Research* 65(3):271-276.
- **CALDWELL, F.; TAINTOR, J.; WAGUESPACK, R.; SELERS, G.; JOHNSON, J.; LIN, H.** 2015. Effect of PO Administered Gabapentin on Chronic Lameness in Horses. *Journal of Equine Veterinary Science* 35(6):536-540.
- **CARON, J.** 2011. Osteoarthritis. **In:** Ross, M.; Dyson, S. *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. 2da Edición. Elsevier Saunders. St. Louis, MO, USA. pp. 655-668.
- **COLE, C.** 2015. Pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. **In:** Cole, C.; Bentz, B.; Maxwell, L. *Equine Pharmacology*. 1ra Edición. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ, USA. pp. 76-84.
- **CONTINO, E.** 2018. Management and Rehabilitation of Joint Disease in Sport Horses. *The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 34(2): 345-358.
- **DAGLISH, J.; MAMA, K.** 2016. Pain: Its Diagnosis and Management in the Rehabilitation of Horses. *The Veterinary Clinics of North America. Equine Practice* 32(1):13-29.
- **DE GRAUW, J.; VISSER-MEIJER, M.; LASHLEY, F.; MEEUS, P.; VAN WEEREN, P.** 2016. Intra-articular treatment with triamcinolone compared with triamcinolone with hyaluronate: A randomised open-label multicentre clinical trial in 80 lame horses. *Equine Veterinary Journal* 48(2):152-158.
- **DHANJAL, J.; WILSON, D.; ROBINSON, E.; TOBIN, T.; DIROKULU, L.** 2009. Intravenous tramadol: effects, nociceptive properties, and pharmacokinetics in horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 36(6):581-590.

- **DRIESSEN, B.; ZARUCCO, L.** 2014. Treatment of Acute and Chronic Pain in Horses. **In:** Egger, C.; Love, L.; Doherty, T. Pain Management in Veterinary Practice. 1ra Edición. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, NJ, USA. pp. 323 – 348.
- **FRISBIE, D.; KAWCAK, C.; WERPY, N.; PARK, R.; MCILWRAITH, W.** 2007. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. American Journal of Veterinary Research 68(3):290-296.
- **FRISBIE, D.; MCILWRAITH, W.; KAWCAK, C.; WERPY, N.; PEARCE, G.** 2009a. Evaluation of topically administered diclofenac liposomal cream for treatment of horses with experimentally induced osteoarthritis. American Journal of Veterinary Research 70(2):210-215.
- **FRISBIE, D.; KISIDAY, J.; KAWCAK, C.; WERPY, N.; MCILWRAITH, W.** 2009b. Evaluation of adipose-derived stromal vascular fraction or bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis. Journal of Orthopaedic Research 27(12):1675-1680.
- **FRISBIE, D.** 2012. Surgical Treatment of Joint Disease. **In:** Auer, J; Stick, J. Equine Surgery. 4ta Edición. Elsevier Saunders. St. Louis, MO, USA. pp. 1123-1130.
- **FRISBIE, D.** 2016. Biologic therapies. **In:** McIlwraith, W.; Frisbie, D.; Kawcak, C.; Van Weeren, R. Joint Disease in the Horse. 2da Edición. Elsevier Saunders. St Louis, MO, USA. pp. 229-235.
- **GOODRICH, L.; NIXON, A.** 2006. Medical treatment of osteoarthritis in the horse—a review. The Veterinary Journal 171(1):51-69.
- **GRUBB, T.** 2010. Chronic neuropathic pain in veterinary patients. Topics in Companion Animal Medicine 25(1):45-52.
- **GUEDES, A.; MATTHEWS, N.; HOOD, D.** 2012. Effect of ketamine hydrochloride on the analgesic effects of tramadol hydrochloride in horses with signs of chronic laminitis-associated pain. American Journal of Veterinary Research 73(5):610-619.
- **GUEDES, A.; MORISSEAU, C.; SOLE, A.; SOARES, J.; ULU, A.; DONG, H.; HAMMOCK, B.** 2013. Use of a soluble epoxide hydrolase inhibitor as an adjunctive analgesic in a horse with laminitis. Veterinary Anaesthesia and Analgesia 40(4):440-448.
- **GUEDES, A.; KNYCH, H.; SOARES, J.; BROSANAN, R.** 2014. Pharmacokinetics and physiological effects of repeated oral administrations of tramadol in horses. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics 37(3):269-278.
- **GUEDES, A.** 2017. Pain management in horses. The Veterinary clinics of North America: Equine Practice 33(1):181-211.

- **HAUSSLER, K.; KING, M.** 2016. Physical Rehabilitation. **In:** McIlwraith, W.; Frisbie, D.; Kawcak, C.; Van Weeren, R. Joint Disease in the Horse. 2da Edición. Elsevier Saunders. St Louis, MO, USA. pp. 243-269.
- **HECTOR, R.; MAMA, K.** 2009. Recognizing and treating pain in horses. **In:** Reed, S.; Bayly, W.; Sellon, D. Equine Internal Medicine-E-Book. 3ra Edición. Elsevier Saunders. St Louis, MO, USA. pp. 138-157.
- **KNYCH, H.** 2017. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Horses. The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice 33(1):1-15.
- **LAMAS, L.; EDMOND, J.; HODGE, W.; ZAMORA-VERA, L.; BURFORD, J.; COOMER, R.; MUNROE, G.** 2011. Use of ethanol in the treatment of distal tarsal joint osteoarthritis: 24 cases. Equine Veterinary Journal 44(4):399-403.
- **LISCHER, C.; AUER, J.** 2012. Arthrodesis Techniques. **In:** Auer, J; Stick, J. Equine Surgery. 4ta Edición. Elsevier Saunders. St. Louis, MO, USA. pp. 1130-1147.
- **MCILWRAITH, W.** 2009. Osteoarthritis (Degenerative Joint Disease) – An Update. **In:** Proceedings of the 11<sup>th</sup> International Congress of the World Equine Veterinary Association. Guarujá, Brazil. 24-27 Septiembre 2009. Equine Veterinary Association. pp. 1-5.
- **MCILWRAITH, W.** 2010. The use of intra- articular corticosteroids in the horse: What is known on a scientific basis?. Equine Veterinary Journal 42(6):563-571.
- **MCILWRAITH, W.; FRISBIE, D.** 2011. Gene Therapy. **In:** Ross, M.; Dyson, S. Diagnosis and Management of Lameness in the Horse. 2da Edición. Elsevier Saunders. St. Louis, MO, USA. pp. 671-673.
- **MCILWRAITH, W.** 2016a. Traumatic Arthritis and Posttraumatic Osteoarthritis in the horse. **In:** Joint Disease in the Horse. 2da Edición. Elsevier Saunders. St Louis, MO, USA. pp. 33-49.
- **MCLWRAITH, W.** 2016b. Intraarticular Corticosteroids. **In:** McIlwraith, W.; Frisbie, D.; Kawcak, C.; van Weeren, R. Joint Disease in the Horse. 2da Edición. Elsevier Saunders. St Louis, MO, USA. pp. 202-214.
- **MCILWRAITH, W.; FRISBIE, D.** 2016. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. **In:** McIlwraith, W.; Frisbie, D.; Kawcak, C.; Van Weeren, R. Joint Disease in the Horse. 2da Edición. Elsevier Saunders. St Louis, MO, USA. pp. 192-201.
- **MUIR, W.** 2010. NMDA receptor antagonists and pain: ketamine. The Veterinary Clinics of North America. Equine practice 26(3):565-578.

- **NELSON, B.; GOODRICH, L.** 2015. Treatment of Joint Disease. **In:** Sprayberry, K; Robinson, E. Robinson's Current Therapy in Equine Medicine. 7ma Edición. Elsevier Saunders. St. Louis, MO, USA. pp. 798–805.
- **PILLARISETTI, S.; KHANNA, I.** 2015. A multimodal disease modifying approach to treat neuropathic pain–inhibition of soluble epoxide hydrolase (sEH). *Drug Discovery Today* 20(11):1382-1390.
- **PUJOL, R.; GIRARD, C.; RICHARD, H.; HASSANPOUR, I.; BINETTE, M.; BEAUCHAMP, G.; MCDUGALL, J.; LAVERTY, S.** 2018. Synovial nerve fiber density decreases with naturally-occurring osteoarthritis in horses. *Osteoarthritis and Cartilage* 26(10):1379-1388.
- **SANCHEZ, L.; ROBERTSON, S.** 2014. Pain control in horses: what do we really know?. *Equine Veterinary Journal* 46(4):517-523.
- **SCHLACHTER, C.; LEWIS, C.** 2016. Electrophysical therapies for the equine athlete. *The Veterinary Clinics of North America. Equine practice* 32(1):127-147.
- **SCHLIESSBACH, J.; MAURER, K.** 2017. Pharmacology of pain transmission and modulation. **In:** Yong, J.; Nguyen, M.; Nelson, E.; Urman, R. Pain medicine. Springer international publishing. Cham, Suiza. pp. 29-31.
- **SCHLUETER, A.; ORTH, M.** 2004. Equine osteoarthritis: a brief review of the disease and its causes. *Equine and Comparative Exercise Physiology* 1(4):221-231.
- **SPADARI, A.; RINNOVATI, R.; BABBINI, S.; ROMAGNOLI, N.** 2015. Clinical evaluation of intra-articular administration of stanozolol to manage lameness associated with acute and chronic osteoarthritis in horses. *Journal of Equine Veterinary Science* 35(2):105-110.
- **STEINMEYER, J.; KONTTINEN, Y.** 2006. Oral treatment options for degenerative joint disease - presence and future. *Advanced Drug Delivery Reviews* 58(2):168-211.
- **SULLINS, K.** 2012. Lasers in Veterinary Surgery. **In:** Auer, J; Stick, J. Equine Surgery. 4ta Edición. Elsevier Saunders. St. Louis, MO, USA. pp. 165-181.
- **TEXTOR, J.** 2011. Autologous biologic treatment for equine musculoskeletal injuries: platelet-rich plasma and IL-1 receptor antagonist protein. *The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice*, 27(2):275-298.
- **UEDA, H.** 2008. Peripheral mechanisms of neuropathic pain–involvement of lysophosphatidic acid receptor-mediated demyelination. *Molecular Pain* 4(1):11-23.
- **VAN WEEREN, P.; DE GRAUW, J.** 2010. Pain in osteoarthritis. *The Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 26(3):619-642.

- **VAN WEEREN, P.; BLACK, W.** 2016. Musculoskeletal disease in aged horses and its management. *The Veterinary Clinics of North America. Equine practice* 32(2):229-247.
- **VARDEH, D.; NARANJO, J.** 2017. Anatomy and physiology: Mecanisms of nociceptive transmission. **In:** Yong, J.; Nguyen, M.; Nelson, E.; Urman, R. *Pain medicine*. Springer international publishing. Cham, Suiza. pp. 26-28.
- **WHITWORTH, D.; BANKS T.** 2014. Stem cell therapies for treating osteoarthritis: prescient or premature?. *The Veterinary Journal* 202(3):416-424.
- **WILLIAMS, L.; KOENIG, J.; BLACK, B.; GIBSON, T., SHARIF, S.; KOCH, T.** 2016. Equine allogeneic umbilical cord blood derived mesenchymal stromal cells reduce synovial fluid nucleated cell count and induce mild self-limiting inflammation when evaluated in an lipopolysaccharide induced synovitis model. *Equine Veterinary Journal*, 48(5):619-625.
- **ZAYED, M.; ADAIR, S.; URSINI, T.; SCHUMACHER, J.; MISK, N.; DHAR, M.** 2018. Concepts and challenges in the use of mesenchymal stem cells as a treatment for cartilage damage in the horse. *Research in veterinary science* 118:317-323.
- **ZIEGLER, A.; FOGLE, C.; BLIKSLAGER, A.** 2017. Update on the use of cyclooxygenase-2-selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 250(11):1271-1274.

