

ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA CANINA: CONSIDERACIONES SOBRE EL MANEJO MÉDICO TERAPÉUTICO. ¿SON LOS CONDROPROTECTORES UNA ALTERNATIVA?

M. C. Brusa^{1,2}, F. O. Boccia^{1,3}

¹Cátedra Patología Quirúrgica y Podología. ²Servicio Central de Cirugía. ³Cátedra de Clínica de Pequeños Animales. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata.

RESUMEN: La enfermedad articular degenerativa (EAD) de los caninos es una artropatía que reconoce diversas etiologías y afecta animales de todas las edades. La EAD de origen secundario, desarrollada a partir de displasia (coxo-femoral, húmero-radio-cubital), inestabilidad articular por ruptura ligamentosa y aquellas seniles, son las formas clínicas que prevalecen ampliamente en los caninos. Manifestada la enfermedad, el tratamiento médico se orienta fundamentalmente a mitigar el dolor, mejorar la amplitud de los movimientos articulares y retrasar la aparición de las lesiones degenerativas producidas durante la progresión de la artropatía, en procura de una mejor calidad de vida. Los analgésicos y antiinflamatorios esteroides y no esteroides son las drogas que tradicionalmente han constituido, junto con dieta y medidas fisioterápicas, el principal arsenal terapéutico disponible para actuar contra la EAD. En los últimos años se ha difundido la utilización de drogas que permitirían detener el curso y en algunos casos revertir las lesiones propias de la enfermedad. Agrupados bajo la denominación general de "condroprotectores", su mecanismo de acción y efectividad son controversiales. Las características de la EAD y la falta de un modelo experimental que reproduzca fielmente a la enfermedad, hace difícil la tarea para determinar el valor terapéutico de estos agentes.

PALABRAS CLAVE: Condroprotectores, caninos, displasia, artrosis, enfermedad articular degenerativa.

CANINE DEGENERATIVE JOINT DISEASE: SOME ASPECT OF THIS MEDICAL TREATMENT. ARE CHONDROPROTECTIVES AN EFFECTIVE ALTERNATIVE?

ABSTRACT: Degenerative Joint Disease (DJD) in canines is a multifactorial condition affecting dogs in all age groups. Secondary DJD as a result of elbow dysplasia, joint instability, rupture of ligaments are of frequent occurrence. Once the disease has been diagnosed, treatment is mainly directed to alleviate pain and discomfort, improve joint movement and delay its evolution. Analgesics, steroids and nonsteroids anti-inflammatories are the drugs of choice, together with diet and physiotherapy. Lately, chondroprotective agents have been reported as been able to stop and, in some cases reverse the articular lesions. The ways they act and their efficacy remain controversial. The characteristics of DJD and the lack of an experimental model to accurately reproduce it render the determination of their therapeutic value very difficult.

KEY WORDS: chondroprotective, canines, dysplasia, arthrosis, degenerative joint disease.

Fecha de recepción: 25/08/99

Fecha de aprobación: 18/05/00

Dirección para correspondencia:

M.C. Brusa, Cátedra Patología Quirúrgica y Podología. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata CC 296 (B1900AVW) La Plata, Argentina. Tel/Fax: (0221) 4257980 E-mail: mbrusa@fcv.medvet.unlp.edu.ar

INTRODUCCIÓN

La enfermedad articular degenerativa (EAD) u osteoartritis (OA) es una artropatía crónica de presentación frecuente en el perro y en el gato. Ataca al hombre y a otras especies y se han encontrado datos que comprueban su existencia en los animales prehistóricos como el dinosaurio (1).

Estudios recientes han dilucidado algunos aspectos de esta patología, como es la relación entre las lesiones anatómicas- signos clínicos y el avance en el esclarecimiento de la etiopatogenia. Sin embargo, los diferentes tratamientos clínicos son motivo de controversia, siendo los más modernos los que promueven discusión referente a su mecanismo de acción, vías de administración y efectividad de los mismos frente a una enfermedad que en la gran mayoría de los casos sigue un curso de inexorable cronicidad hasta inutilizar por completo la articulación afectada.

LA ENFERMEDAD

La *denominación* de esta afección debe ser también considerada. En la actualidad, la EAD sustituye cada vez con más frecuencia a la más antigua denominación OA. No obstante, esta última todavía se está utilizando.

Las denominaciones EAD y OA, no representan, a nuestro criterio, las más afortunadas. La EAD, indica puntualmente el aspecto degenerativo del cartílago articular, pero no contempla la existencia de componentes inflamatorios (discutido en la patogenia de la degeneración articular) y donde la sinovitis se considera parte de esta enfermedad. La inflamación sinovial, que es responsable de varios de los signos clínicos de la EAD juega un rol importante al actuar acelerando el catabolismo del cartilago (2, 3).

Por el lado de la OA, el término es inadecuado, ya que el sufijo "itis" indica inflamación, lo que no es una característica predominante de la afección. Por costumbre se utiliza generosamente, debido a que el término esta bien "atrincherado" en la literatura científica, por lo que en adelante se utilizarán indistintamente ambos términos.

Las *causas* de esta enfermedad pueden ser primarias o secundarias. Las primeras son las producidas en animales que han realizado actividad física en exceso, asociado con el envejecimiento. (4) El término idiopática está reemplazando al de primaria, debido a que la causa específica no ha sido identificada (5).

Actualmente se aceptan dos formas generales o caminos por los cuales una articulación evoluciona hacia la EAD. El primer camino involucra especialmente a un cartilago defectuoso con alteraciones en sus características biológicas, permi-

tiendo directa o indirectamente el desarrollo de EAD. El segundo mecanismo, considerado ampliamente prevalente, se basa en fuerzas físicas que actúan anormalmente sobre un cartilago normal y sumándose a esto una cascada de procesos enzimáticos que degradan directamente la matriz cartilaginosa y desarrollando inapropiados procesos de reparación del mismo (6).

Las cargas mecánicas son indudablemente importantes en la regulación de la actividad metabólica del condrocito y es esencial para el mantenimiento de las características y propiedades normales de la matriz. La magnitud y frecuencia de una fuerza afecta de maneras muy diferentes la actividad de condrocito, ya sea incrementando o disminuyendo la producción de macromoléculas propias de la matriz, como así también favoreciendo la síntesis de sustancias que aumentan la degradación del cartilago (7).

La EAD secundaria es mucho más frecuente y se produce como secuela postraumática o seguida a desórdenes en la estabilidad (esguince, ruptura de ligamento cruzado craneal, etc.) y/o incongruencia articular provocada por enfermedades ortopédicas (osteocondritis disecante, displasias, falla en la unión de los centros de osificación, cierre prematuro del cartilago de conjunción, etc.), o afecciones congénitas, como acondroplasia o defectos de conformación o posturas de los miembros.

Como consecuencia de estas causas se producen cambios biomecánicos y bioquímicos que alteran los componentes de la articulación (8). Podría decirse que es un desorden de las articulaciones sinoviales caracterizada por una deficiente reparación y eventual degeneración del cartilago hialino con neoformación ósea de los bordes articulares, esclerosis subcondral y un bajo y variable grado de inflamación sinovial (9). Comienza con un deterioro del cartilago articular, con fisuras y pérdidas cartilaginosas, especialmente en zonas donde sufren mayor presión, para luego producirse sinovitis, esclerosis del hueso, engrosamiento de la cápsula articular y formación de osteofitos (10).

Los cambios histoquímicos se caracterizan por la alteración de las funciones sintéticas de los condrocitos, reducción del tamaño de las fibras colágenas, liberación de proteoglicanos de las redes de contención y aumento en el contenido de agua de la matriz, contribuyendo de esta manera al deterioro del cartilago articular. Los proteoglicanos no solo se reducen en cantidad sino que al mismo tiempo varían su proporción de glucosaminoglicanos, aumentando el contenido de sulfato de keratano y disminuyendo el sulfato de condroitina, perdiendo de tal manera sus pro-

propiedades elásticas (11, 12). Seguidamente se produce liberación de mediadores inflamatorios, enzimas y otras sustancias, especialmente citoquinas, que exacerban la destrucción cartilaginosa e inducen una sinovitis química, con la consiguiente hipertrofia e hiperplasia de las células sinoviales. La excesiva producción de líquidos y/o fallas en la absorción de los mismos son la causa de la distensión de la cápsula articular, la cual termina engrosándose y desarrollando osteofitos, preferentemente a lo largo de su inserción ósea (13, 14).

Características clínicas: En principio se debe considerar si la EAD es primaria o secundaria a otros desórdenes articulares (displasia de cadera, ruptura de los ligamentos cruzados, etc.). Al inicio, algunos animales no presentan síntomas, o bien son leves a moderados, en ocasiones intermitentes, para luego hacerse continuos y de evolución lenta y progresiva (4, 14).

La edad promedio de los perros con EAD primaria es de 11 años y en su mayoría están afectados bilateralmente.

Con cierta frecuencia pueden estar involucradas varias articulaciones, siendo la forma senil la de presentación más común y pudiendo aparecer, en menor incidencia, a consecuencia de una poliartritis inmunomediada (4).

Características signológicas: dolor, puesto de manifiesto por claudicación variable, más notable cuando recién comienza a caminar o se exagera con el ejercicio. El profesional lo pone de manifiesto al realizar los movimientos pasivos, los cuales se hallan limitados. En ocasiones, la anquilosis es muy importante; la tumefacción puede ser notable o solamente detectable a la palpación o comparándola con la homóloga, de consistencia dura puede presentar zonas fluctuantes por distensión de los fondos de saco.

Al principio y según la etiología, se puede detectar inestabilidad articular y en casos avanzados, por destrucción del cartílago articular y/o por la presencia de osteofitos, se aprecia crepitación, signo éste que no es constante.

La EAD es acompañada muchas veces por atrofia muscular. En general, el perro tiende a estar acostado, se muestra reacio a jugar con otros animales, a subir y bajar escaleras. Cuando el dolor es intenso puede dejar de comer.

Diagnóstico: se confirma mediante radiografía simple. El estudio radiográfico es cambiante y depende de la causa y de la cronicidad de la EAD, pudiendo mostrar estrechamiento, desaparición o deformación de la interlínea articular, tumefacción y engrosamiento de los tejidos blandos y en casos avanzados, esclerosis subcondral, osteofitos que se desarrollan en los puntos de inserción de la cápsula articular y con menor frecuencia for-

maciones óseas en la unión del hueso con los ligamentos (entesofitos) (Foto 1).



Foto 1. Enfermedad Articular Degenerativa (EAD) de la rodilla. Se observa la presencia de entesofitos en áreas de inserción capsular y ligamentosa (A), osteofitos pericondrosales sobre el borde del cartílago articular (B), osteosclerosis subcondral (C) y calcificación intraarticular (D) (Cortesía del Servicio de Radiología, FCV. UNLP).

Photo 1. Degenerative Joint Diseases (DJD). Lateral view of stifle. Note the entesophytes at areas of both ligament and capsular insertion (A), perichondral osteophytes at the edges of articular cartilage (B), subchondral bone sclerosis (C) and intrarticular calcification (D) (by courtesy of Service of Radiology, FCV.UNLP).

No siempre las manifestaciones clínicas se correlacionan con lo definido radiológicamente. Animales que presentan escasos signos clínicos muestran cambios degenerativos radiográficos importantes, mientras que en otros perros que muestran claudicaciones severas, sus hallazgos radiológicos son de relativa importancia.

A veces es necesario mejorar la imagen con radiografía de aumento, radiografía de estrés o artrografía. Otros métodos menos usados por sus altos costos son, la tomografía computada y la resonancia magnética. Actualmente la artroscopia, como método diagnóstico y de tratamiento, ocupa un espacio cada vez más importante (15).

MANEJO TERAPÉUTICO

La EAD puede tratarse en forma médica o quirúrgica. El manejo médico de la EAD no debe

retrasar la ejecución de los procedimientos quirúrgicos que puedan corregir aquellos problemas primarios generadores de la enfermedad. (16)

El tratamiento médico clásico de la enfermedad persigue como objetivos fundamentales la atenuación del dolor, el aumento de la movilidad articular, el retraso en la progresión del daño a las estructuras cartilagosas y en definitiva mejorar la calidad de vida del paciente, complementándose con medidas de tipo dietéticas para poder controlar el peso como así también de orden ambiental que procuren el entorno más adecuado a la condición del paciente.

El sobrepeso y el ejercicio intensivo y o discontinuo son factores predisponentes del proceso (17). Los perros obesos realizan mayores esfuerzos articulares, deteriorando el cartilago articular y empeorando la enfermedad. Es importante establecer un programa consistente en dietas con una adecuada reducción de las calorías ingeridas, con controles de peso en forma periódica y además, ejercicios limitados a paseos con correa, que no solo favorecen la reducción del peso sino que mejoran la actividad articular y evitan la atrofia muscular. Otro aspecto de la fisioterapia es la natación que influye para mantener el tono muscular y ligamentoso y previene la fibrosis periarticular. Muchas veces con estas medidas se disminuyen ostensiblemente los signos clínicos propios de la afección.

En cuanto a la terapia medicamentosa que complementa a las anteriores medidas, está representada en su gran mayoría por drogas de acción antiinflamatoria y analgésica que actúan fundamentalmente en forma sintomática y por ende no garantizan la curación de la enfermedad (Tabla 1).

Tabla 1 Drogas utilizadas en el tratamiento de la EAD canina.

Table 1. Drugs used in the treatment of canine DJD

Drogas	Dosis	Frecuencia
Ácido acetilsalicílico	10-25 mg/kg	8 h
Meloxican	0,1-0,5 mg/kg	24 h
Carprofeno	2,2 mg/kg	24 h
Piroxican	0,1-0,3 mg/kg	24 h
Ketoprofeno	1 mg/kg	24 h
Dexametasona	0,1-5 mg/kg	12 - 24 h

Los anti inflamatorios ejercen su acción en diferentes niveles de la cascada inflamatoria, provocando la inhibición en la producción de prostaglandinas, leucotrienos, proteasas séricas, metaloproteasas y factor de necrosis tumoral. Cuando se los utiliza es importante recordar que las dosis

recomendadas para humanos generalmente exceden ampliamente a las terapéuticas para perros y gatos (18), como así también muchos anti inflamatorios están contraindicados en caninos y felinos debido a sus efectos tóxicos.

Los corticoides (AIE) actúan muy alto en la cascada inflamatoria, ejerciendo su acción principalmente a nivel del ácido araquidónico e impidiendo así la formación de mediadores químicos, teniendo un efecto anti inflamatorio potente y disminuyendo rápidamente los signos clínicos de esta enfermedad, fundamentalmente el dolor y la tumefacción, pero sin lograr efectos curativos. En la mayoría de los pacientes la administración vía oral o parenteral prolongada puede provocar efectos indeseables, como los sistémicos muy conocidos, además de profundizar las lesiones del cartilago articular al disminuir la síntesis de proteoglicanos (18). Las infiltraciones de corticoides (AIE) intra articular, algunas de difícil acceso y no exentas de complicaciones, tienen una rápida acción anti inflamatoria pero, igualmente, profundizan el deterioro del cartilago.

Los corticoides (AIE) no son los agentes más aptos ni recomendados para el tratamiento de la EAD. Considerados por unos como una terapia alterna (19) y por otros como último recurso cuando diferentes drogas no han dado resultado (20), estando de acuerdo que deben ser administrados en dosis bajas y durante un corto tiempo.

Los anti inflamatorios no esteroides (AINEs), del mismo modo que los corticoides, se indican especialmente para calmar el dolor, debido a su acción antiinflamatoria y a sus efectos analgésicos de acción central y local.

Los AINEs son, en este sentido bastante eficaces y por lo tanto los más utilizados para esta enfermedad, así mismo no son carentes de efectos adversos, algunos de ellos con alto nivel de toxicidad (21).

Estos agentes actúan, en el proceso inflamatorio, en el escalón siguiente al que lo hacen los corticoides. Su acción farmacológica consiste en inhibir la ciclooxigenasa, enzima responsable de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, que juegan un rol muy especial como mediadores del proceso inflamatorio, aumentando también la percepción al dolor.

Los polimorfonucleares, los linfocitos, los macrófagos y las células de la membrana sinovial, son las células que liberan prostaglandinas en la inflamación articular (22).

Hay dos formas de ciclooxigenasa la COX-1 y la COX-2, siendo esta última la forma inducible relacionada con la inflamación. Los AINEs actúan sobre ambas, al hacerlo sobre la COX-2 disminuyen la inflamación y al reducir la COX-1, que es la

forma endógena y cuya función es mantener la homeostasis, provocan toxicidad (23).

Los mayores efectos adversos se deben a la gran recirculación enterohepática que se produce durante el metabolismo de estas drogas, aumentando el tiempo de vida media en sangre y potenciando los efectos perjudiciales, tales como las úlceras y gastroenteritis hemorrágicas, toxicidad renal, tendencia a las hemorragias y disminución o inhibición del metabolismo del cartílago articular (24).

Los AINEs más utilizados son: aspirina, acetaminofeno, piroxicam, meloxicam, ketoprofeno, carprofeno y etodolac.

La aspirina es la más usada y la más económica aunque no es «condroprotectora». Para reducir los efectos colaterales digestivos pueden emplearse aspirinas bufferadas.

El piroxicam es un poderoso antiinflamatorio pero debe usarse con precaución debido a que origina frecuentes trastornos gastrointestinales, el mismo concepto debe aplicarse al ketoprofeno, en cambio el meloxicam tiene menor grado de toxicidad (18, 25).

El carprofeno pertenece al grupo derivado del ácido carboxílico e inhibe a COX-1 y COX-2 en forma similar a otros AINEs (26). Tiene efectos antiinflamatorios, analgésicos y antipiréticos, habiendo mostrado su eficacia para aliviar los signos clínicos de caninos con EAD (27). A diferencia de otras drogas de su grupo (ibuprofen, ketoprofen, naproxen) las complicaciones típicas asociadas con la administración de las mismas parecen ser mínimas con respecto al daño de la mucosa gastroduodenal y sin evidencia de provocar lesiones renales, aún utilizando dosis diez veces superiores a las recomendadas terapéuticamente (28).

El acetaminofeno o paracetamol puede utilizarse como analgésico asociado a la codeína.

La mayoría de los AINEs son condrodegenerativos ya que de alguna manera alteran la homeostasis del cartílago. In vitro, se ha probado que el piroxicam es condroprotector porque impide la degradación del mismo (2, 29).

La indometacina, usada corrientemente en medicina humana, todavía no es recomendada para los animales. El naproxeno causa serias complicaciones en el perro (28). El flunixin meglumine (ampliamente utilizado en equinos) produce en el perro principalmente analgesia visceral (30).

El etodolac tiene toxicidad más limitada que los mencionados anteriormente, pero aún no está disponible en nuestro país.

CONDROPROTECTORES

En los últimos años han surgido una serie de agentes terapéuticos para el tratamiento de la

OA en pequeños animales. Recientemente la ILAR (Liga Internacional de Lucha contra el Artritis Reumatoidea) ha establecido dos categorías para agrupar a las drogas que ejercen su acción lentamente durante el transcurso de la enfermedad osteoarticular crónica.

Considerando sus efectos encontramos por un lado al grupo de drogas que «actúan sintómicamente» (SYSADOAs), ya sea aliviando el dolor o mejorando la movilidad y función articular.

El otro grupo de drogas de dicha clasificación nuclea una serie de agentes considerados como «modificadores de la enfermedad» (DMOADs). La terapia con estos últimos intenta prevenir, retrasar o revertir las lesiones del cartílago afectado por EAD. Así mismo se ha sugerido como término alternativo para su denominación el de «drogas condromoduladoras o condroprotectores» (31).

Entre las SYSADOAs encontramos al ácido hialurónico y entre los DMOADs a los proteoglicanos, glucosaminoglicanos polisulfatados (PSGA), condroitin sulfato (CS) y pentosan polisulfato (PPS), el cual no se encuentra en nuestro país.

La acción de estos agentes es controversial. Los PSGA tienen efecto inhibitorio sobre las citoquinas y metaloproteinasas que son las causantes de la degradación del colágeno y proteoglicanos tanto del cartílago y hueso (32), a la vez que se han mostrado capaces de incrementar la síntesis de proteoglicanos, colágeno y ácido hialurónico.

El CS es un nutriente que tiene efectos anabólicos sobre el cartílago y en estudios in vitro logra inhibir la degradación de este (33).

A pesar de la gran cantidad de datos registrados, muchos de ellos puntuales y difíciles de valorar dentro del enorme proceso enzimático, bioquímico y citológico que supone la EAD, no se han realizado estudios suficientes para determinar el mecanismo de acción de cada uno de estos compuestos y suponiendo que producen acciones múltiples, más allá de aportar elementos nutrientes o de lubricación para el cartílago (34).

Se sugiere que los PSGA estimulan la síntesis de proteoglicanos por parte de los condrocitos existentes, pero no la multiplicación de los mismos, por lo que su acción está condicionada a la cantidad de células presentes (35).

Hay muchos reportes que muestran el incremento en la concentración de ácido hialurónico en el líquido sinovial de humanos, cerdo y caballos que recibieron PSGA, aunque no hay registros similares referidos a los caninos.

Huber y col hacen referencia que los PSGA inhiben a dos de las principales enzimas causantes de la enfermedad degenerativa como son cathepsina y hialuronidasa, responsables junto con

otras metaloproteinasas (citoquinas) de la degradación de la matriz cartilaginosa (36).

Es probable que los PSGA contribuyan también a disminuir la sinovitis en los estadios iniciales de la enfermedad (37).

Efectividad:

La efectividad de estos agentes para reducir el dolor y aumentar la movilidad articular de los perros con EAD está avalada por innumerables reportes clínicos, pero no existen evidencias científicas claras que los respalden como «modificadores de la enfermedad» (38).

A pesar del amplio uso clínico no hay estudios controlados que muestren la eficacia del tratamiento con PSGA sobre las manifestaciones anatómo patológicas que naturalmente ocurren en la enfermedad articular degenerativa de los caninos (39).

Un requerimiento fundamental para efectuar una prueba clínica, es partir de una definición explícita y reproducible de la condición que va a ser evaluada. Al presente no ha sido estandarizada una definición con las características mencionadas, aplicable para EAD. La carencia de la misma permite múltiples interpretaciones tanto del estado de la enfermedad como de los resultados de la evaluación de las distintas modalidades terapéuticas. En medicina veterinaria tampoco se han validado los sistemas de evaluación tal como ocurre en medicina humana (40).

La modificación de signos considerados como los más importantes o representativos de EAD se utilizan para valorar el resultado de la aplicación de las diferentes drogas, siendo los principales: *dolor, función articular o amplitud de movimientos, cambios radiográficos, demostración de marcadores bioquímicos, visualización artroscópica e imágenes de resonancia magnética* (41).

Al hacer la evaluación de resultados es importante recordar cual es la acción terapéutica de la droga en estudio. Para el caso de los AINEs y SYSADOAs, se puede conjeturar sobre la base de las modificaciones del *dolor o disfunción*. En cambio para los DMOADS es necesaria una evaluación de años después de iniciada la terapia para reconocer los beneficios de la misma, centrándola con especial atención en las características o condiciones del cartílago articular. En la práctica clínica de pequeños animales no es factible medir las alteraciones del espacio interarticular tal como se describe en forma temprana en los humanos (42). No existe actualmente una medida de evaluación respecto de la pérdida de cartílago articular utilizando la *radiografía* simple y solo en un futuro podría esperarse el uso de la *resonancia magnética* para tal finalidad (40).

En cuanto a los marcadores bioquímicos de EAD, uno de los mayores obstáculos en su búsqueda es la falta de un criterio unificado para el juzgamiento de las técnicas utilizadas y el valor relativo de cada una de las moléculas investigada dentro del proceso global. Otro inconveniente es que el incremento en los cambios de la matriz cartilaginosa que ocurre en los primeros estadios de la EAD pueden liberar una cantidad de marcadores en el líquido sinovial cuando aún no hay evidencias de enfermedad articular, ni siquiera detectables por artroscopía o necropsia; por lo que, en ciertos casos, una articulación normal no podría ser diferenciada de una enferma con la seguridad necesaria para concluir una prueba científica (43).

Vías de administración

Estos productos pueden ser administrados por diferentes vías. Tanto las vías como las dosis, frecuencia en la administración y duración del tratamiento son variables, dependiendo de sus componentes y existiendo diferentes protocolos de aplicación.

Los PSGA se aplican I M o I A

El CS por vía S C o I M

El CS por vía Oral

El GA por vía Oral

Las PPS es el único de origen vegetal y puede aplicarse tanto por vía sub cutánea, intramuscular u oral.

La inyección intra articular no ha mostrado diferencias en los resultados clínicos respecto de la aplicación intramuscular, estando bien documentado que la primera aumenta el riesgo de aparición de una artritis séptica (44).

Basados en pruebas de excreción fecal, el 87% de la GA y el 70% del CS administrados oralmente son absorbidos en el intestino (38).

La observación que los mejores resultados terapéuticos se alcanzan cuando el tratamiento se inicia tan pronto como haya sucedido el trauma que pudiera dar origen a la enfermedad hace que su uso se recomiende antes que se manifiesten los cambios degenerativos (36).

Efectos secundarios:

Los efectos secundarios más destacados se refieren a las alteraciones hematológicas.

EL CS provoca cambios en los valores hematológicos y modifica la hemostasia, siendo marcada especialmente en los test de función plaquetaria, aunque en animales sanos no se acompaña de signología clínicamente evidente (45).

En cuanto a los PSGA también tienen actividad heparinoide, activando parcialmente la pro-

trombina, tromboplastina, aumentando así el tiempo de sangrado. Este hecho puede ser verificado, según la dosis aplicada, entre los 15 min y las 12 a 24 h (46).

Efectos similares ocurrirían con el uso de PPS, siendo sus efectos, en todos los casos, dosis dependiente (38).

En los últimos tiempos, el descubrimiento de acciones terapéuticas sobre otros órganos, por ejemplo su aplicación en úlceras crónicas de córnea de caninos, han abierto el espectro en el campo de la investigación de estas sustancias, yendo más allá de los originalmente acotados al tejido osteoarticular (47). Consecuentemente podrían descubrirse o surgir con el tiempo otros efectos secundarios aún no observados.

Los pocos efectos secundarios demostrados pueden deberse a la carencia de otros o la falta de manifestaciones con significación clínica de los desórdenes que estos puedan producir.

DISCUSIÓN

La demostración del mecanismo de acción y la eficacia de los diferentes productos denominados condroprotectores (rotulados comercialmente como antiartrósicos, antirreumáticos, regeneradores de cartilago, etc.) y utilizados para el tratamiento de la EAD en caninos, es un tema conflictivo y por el momento de difícil respuesta. Son varios los aspectos que no permiten concluir definitivamente sobre el verdadero valor de los mismos en la terapéutica.

De los estudios clínicos de las drogas utilizadas en caninos con EAD, las respuestas al tratamiento son difíciles de cuantificar ya que estas son primariamente medidas por criterios subjetivos y semiobjetivos. Entre ellas, tanto las evaluaciones de la magnitud del dolor o la amplitud del movimiento articular pueden estar afectadas por el comportamiento o la falta de cooperación del animal (39).

Una de las pruebas que avalan el uso de estos agentes y que muchas publicaciones citan como referencia, es la realizada por Lust G. (48) para la cual utilizó cachorros de entre 6 semanas y 8 meses predispuestos o en estadios iniciales de displasia de cadera. Esta experiencia puede considerarse de valor relativo dado que la misma no ha sido repetida por otros autores.

En otro estudio llevado a cabo en perros, a los cuales se les seccionó el ligamento cruzado craneal como método para inducir EAD, investigadores de la Universidad de Wisconsin no pudieron demostrar el efecto condroprotector de los PSGA (37).

Pruebas realizadas en equinos intervenidos quirúrgicamente por distintas afecciones del car-

tílagos articular, pusieron en evidencia que el uso postoperatorio inmediato de PSGA está contraindicado por inducir la formación de tejido cicatricial de características histológicas más pobres comparadas con aquellas que desarrollan si estos agentes no son administrados en ese momento (49). En este sentido, no existen datos que descarten que hechos como el mencionado anteriormente no puedan suceder en los caninos.

Un estudio terapéutico de Altman R. reveló que la administración de PSGA a un modelo con lesiones preexistentes de enfermedad degenerativa no restauraron la función normal de la articulación aunque sí redujeron significativamente las lesiones asociadas con la enfermedad articular (36).

En los últimos años se vienen realizando esfuerzos importantes en la búsqueda de modelos (50) y marcadores bioquímicos para monitorear los estadios de la enfermedad y así determinar el verdadero efecto o alcance terapéutico de estas drogas (43, 51).

De acuerdo a los reportes publicados, los mejores resultados clínicos se obtuvieron cuando estas drogas fueron utilizadas de manera preventiva o en estadios iniciales de la enfermedad, aunque sin estar debidamente aclarado en todos los casos si los mismos se complementaron con otras medidas terapéuticas.

Otros autores recomiendan su administración sustentados en el hecho que la misma permite disminuir las dosis o la dependencia de los agentes anti inflamatorios, para el tratamiento de sostén de la enfermedad (52).

CONCLUSIONES

La EAD no presenta estadios claramente diferenciados, pero es indudable que la misma comienza con lesiones poco significativas hasta llegar, lentamente, a severos estados degenerativos. Quienes preconizan la utilización de los "condroprotectores", afirman que sus efectos son marcadamente benéficos cuando se los administra en el comienzo o previo al inicio detectable de la enfermedad y se está de acuerdo que siendo éstos capaces de limitar la sinovitis, actuarían positivamente frenando el curso de la enfermedad. No obstante se puede considerar que estas drogas no constituyen un hallazgo que produzcan modificaciones sustanciales. Por tal motivo no se descarta el uso de estos agentes como alternativa terapéutica, pero sin creer que sus efectos sean superiores a los obtenidos por aquellos otros de acción sintomática no condrodestructivas.

No es aconsejable su administración en forma indiscriminada, debiendo tomar precauciones en pacientes con trastornos de la coagulación y

en aquellos de baja edad por las alteraciones que pudieran causar sobre las fisis de los huesos largos.

La incongruencia e inestabilidad articular propia de la displasia, ya sea de cadera o codo, son dos de los factores mecánicos que alimentan el curso de la EAD y solamente un procedimiento quirúrgico podría corregir esta situación, por lo que los autores creen que cualquier terapia médica es por sí sola ineficaz para modificar dichas condiciones.

Debido a las características propias de la enfermedad y a la imposibilidad o la falta de un modelo experimental que se ajuste plenamente a la misma, no se puede determinar la real valía de los agentes denominados modificadores de la enfermedad, ya que ningún estudio pudo ser perfectamente diseñado (40).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodman G.P. Primer on the rheumatic diseases. JAMA 1973, 244 (78): 122-124
2. Pelletier J.P., Pelletier J.M. and Malesud C.J. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cartilage metabolism in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. In Lewis AJ and Furst DE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Mechanisms and clinical Uses. 2nd ed. 1994 New York Marcel Dekker Inc. p 5-25
3. Todhunter R.J, Yeh LA, Sheldon A, Grisanzio L, Walker SL, Burton-Wurster N, Lust G. Effects of stromelysin activity on proteoglycan degradation of canine articular cartilage explants. Am Jour Vet Res. 1995 56, (9): 1241-1247
4. Telley LP, Smith FWK. La consulta veterinaria en 5 minutos. Caninos y felinos. Ed Intermédica Buenos Aires 1998
5. Lipowitz AJ. Degenerative joint disease. In Slatter D: Textbook of small animal surgery. Saunders Co. 2nd ed. Philadelphia 1993
6. Sipe JD, Martel-Pelletier J, Otterness IG, Pelletier JP. Cytokine reduction in the treatment of joint conditions. Med of Inf. 1994, 3: 243-256
7. Urban JPG. The chondrocyte: a cell under pressure. British Journal of Rheum. 1994 33: 901-908
8. Farquhar T, Bertram J, Todhunter J, Burton-Wurster N, Lust G.: Variation in composition of cartilage from the shoulder joints of young adult dogs at risk for developing canine hip dysplasia. JAVMA 1997 210 (10): 1483-1485
9. Innes J. Diagnosis and treatment of osteoarthritis in dogs. In Practice 1995 17, (3): 102
10. Johnston SA. Osteoarthritis: joint anatomy, physiology and pathobiology. Vet Clin of North Am Small Animal Pract. 1997 27, (4): 699-723
11. Goldton RT, Hoskins JD. Geriatria y gerontología del perro y el gato. Intermédica 1997
12. O'Birne EM, Blancuzzi V, Wilson DE, Malesud Ch. Elevated substance P and accelerated cartilage degradation in rabbit knees injected with interleukin-1 and tumor necrosis factor. Arthritis Rheum. 1990, 33: 1023-1028
13. Schrader SC, Prieur WD, Bruses S. Diagnosis: historical, physical and ancillary examinations. In Olmstead M.L. Small animal orthopedics. Mosby St Louis 1995
14. Hay CW, Chu Q, Budsberg S, Clayton M, Johnson K. Synovial fluid interleukin 6, tumor necrosis factor and nitric oxide values in dogs with osteoarthritis secondary to cranial cruciate ligament rupture. Am Jour Vet Res 1997, 58 (9): 1027-1032
15. Van Bree HJJ, Van Ryssen B. Diagnostic and surgical arthroscopy in osteochondrosis lesions. Vet Clin of North Am Small Animal Practice 1998, 28 (1): 161-187
16. Willer R. Degenerative joint disease in dogs. Part 3. Canine Practice 1996, 21 (3): 21-24
17. Richardson DC, Schoenherr WD, Zicker SC. Nutritional management of osteoarthritis. Vet Clin of North Am Small An Prac 1997, 27 (4): 883-911
18. Hulse D. Treatment methods for pain in the osteoarthritic patient. Vet Clin of North Am. Small An Prac. 1998, 28 (2): 361-375
19. Ross G. Degenerative joint disease in dogs. Part 4. Canine Practice. 1996, 212 (4): 19-24
20. Gelfand L. Degenerative joint disease in dogs. Part 1. Canine Practice. 1996, 21 (1): 6-10
21. Johnston SA, Fox SM. Mechanism of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. JAVMA 1997, 210 (10): 1486-1492
22. Schrader SC. Joint diseases of the dog and cat. In Olmstead M.L.. Small animal orthopedics. Mosby St Louis 1995
23. Mitchell JA, Larkin S, Williams TJ. Cyclooxygenase 2: regulation and relevance in inflammation. Biochem Pharm 1995, 50 (1): 535-540
24. Frey HH, Reih B. Pharmacokinetics of naproxen in the dog. Am Jour Vet Res 1981, 42 (1): 615-617
25. Cross AR, Budsberg SC, Keefe TJ. Kinetic gait analysis assessment of meloxicam efficacy in a sodium urate-induced synovitis model in dog. Am Jour Vet Res 1997, 58 (6): 626-631
26. Fox SM, Johnston SA. Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs. JAVMA 1997, 210 (10): 1493-1498.
27. Holtsinger RH, Parker RB, Beale BS, Mansell JP, Bailey AJ. The therapeutic effects of carprofen (Rimadyl-V) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. Vet Comp Orth Traum. 1992. 5: 140-144
28. Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, Lincoln JD, Toombs JP, Whitehair JG, Lentz EL. Randomized controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. JAVMA. 1995, 206 (6): 807-811.
29. Boothe D. Degenerative joint disease in dogs. Part 3. Canine Practice. 1996, 21 (3): 21-24
30. Hansen BD. Analgesic therapy. Com Small Animal.

Jul 1994. pág 866-871

31. Trotter GW. Polysulfated glycosaminoglycan. In Mc Ilwraith CW, Trotter GW. Joint disease in the horse. Saunders Co. Philadelphia. 1996.
32. Landoni F. Estudio de la farmacocinética y farmacodinamia de flunixin meglumine en un modelo experimental de artritis en caninos. Comunicación personal
33. Mc Namara PS, Barr SC, Lippiello L. Effects of an oral chondroprotective agent on cartilage metabolism and canine serum. In Proceedings of the VOS. 1997.
34. Hardie EM. Manejo médico de la osteoartritis. Simposio Pfiser XXIII Congreso WSAVA. Buenos Aires. 1998
35. Steinmeyer J, Burton-Wurster N, Lust G. Effects of three antiarthritic drugs on fibronectin and keratan sulfate synthesis by cultured canine articular cartilage chondrocytes. *Am Jour Vet Res.* 1992, 53: 2077
36. Huber ML, Bill RL. The use of polysulfated glycosaminoglycan in dogs. *Comp Cont Educ Small Animal* 1994, 16 (4): 501-505.
37. Todhunter RJ, Lust G. Polysulfated glycosaminoglycan in the treatment of osteoarthritis. *JAVMA* 1994, 204 (8): 1245-1251.
38. McNamara PS, Johnston SA, Todhunter RJ. Slow-acting, disease-modifying osteoarthritis agents. *Vet Clin of Nort Am: Small Animal Practice.* 1997, 27 (4): 863-881
39. de Haan JJ, Goring RL, Beale BS. Evaluation of polysulfated glycosaminoglycan for the treatment of hip dysplasia in dogs. *Vet Surg.* 1994, 23: 177-181.
40. Budsberg SC. Outcome assessment in clinical trials involving medical management of osteoarthritis in small animals. *Vet Clin of Nort Am: Smal Animal Practice.* 1997, 27 (4): 815-823.
41. Theiler R, Ghosh P, Brooks P. Clinical, biochemical and imaging methods of assessing osteoarthritis and clinical trial with agents claiming "Chondromodulating" activity. *Osteoart and Cart.* 1994, 2: 1-23
42. Dacre J.E, Huskisson EC. The automatic assessment of knee radiography in AO using digital image analysis. *Brit Jour Rheum.* 1989, 28: 506-510.
43. Rorvik AM, Grondahl AM. Markers of osteoarthritis. A review of the literature. *Vet Surg.* 1995, 24: 255-262.
44. Altman R, Dean D, Muñoz O, Howell D. Prophylactic treatment of canine osteoarthritis with glycosaminoglycan polysulfuric acid ester. *Arthritis Rheum.* 1989, 32: 759-766
45. Mc Namara PS, Barr SC, Erb H. Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days. *Am Jour Vet Res.* 1996, 57 (9): 1390-1394.
46. de Haan JJ, Beale BS, Clemmons RM, Clark L. The effects of polysulfated glycosaminoglycan (Adequan) on activated partial thromboplastin time, prothrombin time, complete blood count, biochemical profile and urinalysis in cats. *Vet Comp Orth Traum.* 1994, 7: 77-81.
47. Wynn Jones E, White G. The current status of the clinical use of polysulfated glycosaminoglycan in the USA. *Jour Eq Vet Sc.* 1996, 16 (2): 53-57.
48. Lust G, Williams AJ, Burton-Wurster N, Dean DD, Howell DS. Effects of intramuscular administration of glycosaminoglycan polysulfates on signs of incipient hip dysplasia in growing pups. *Am Jour Vet Res.* 1992, 53: 1836-1843.
49. Todhunter RJ, Minor RR, Wootton JA, Sheldon JA, Mac Namara PS. Effects of exercise and polysulfated glycosaminoglycan on the repair of articular cartilage defects in the equine carpus. *Jour Ort Res.* 1993, 11 : 782-795.
50. Marshall KW. Bilateral canine model of osteoarthritis. *Jour Rheum.* 1996, 23 (2): 344-350
51. Arican M, Carter SD, Bennett D. Osteocalcin in canine joint diseases. *Br Vet Jour.* 1996, 152: 411-423
52. Moore MG. Promising responses to a new oral treatment for degenerative joint disorders. *Canine Practice.* 1996, 21 (2): 7-11.