



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

“ADMINISTRACIÓN DE AINES, AGENTES NUTRACÉUTICOS O  
CÉLULAS MADRE MESÉNQUIMALES AUTÓLOGAS Y HETERÓLOGAS  
EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS EN EL PERRO  
DOMESTICO: UNA REVISIÓN”

# TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

PRESENTA:

**GABRIELA CORAL AVALOS VALLADARES**

**ASESORES:**

Dr. en C. Pedro Sánchez Aparicio  
M.V.Z Stephanie Flansburg Cruz  
Dr. en C. José Mauro Victoria Mora



Toluca, México Noviembre de 2021

Administración de AINEs, agentes nutracéuticos o células madre mesénquimales autólogas y heterólogas en el tratamiento de la osteoartritis en el perro doméstico: una revisión

TÍTULO

ADMINISTRACIÓN DE AINES, AGENTES NUTRACÉUTICOS O CÉLULAS  
MADRE MESÉNQUIMALES AUTÓLOGAS Y HETERÓLOGAS EN EL  
TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS EN EL PERRO DOMÉSTICO: UNA  
REVISIÓN

## ÍNDICE

### Tabla de contenido

<b>RESUMEN .....</b>	<b>vi</b>
<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>REVISIÓN DE LITERATURA.....</b>	<b>2</b>
<b>1. Articulaciones.....</b>	<b>2</b>
<b>2. Osteoartritis en el perro .....</b>	<b>4</b>
2.1. Causas que generan la OA .....	5
<b>3. Dolor asociado a OA .....</b>	<b>5</b>
<b>4. Manejo del dolor asociado a OA.....</b>	<b>7</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>11</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO .....</b>	<b>12</b>
<b>LÍMITE DE ESPACIO.....</b>	<b>14</b>
<b>LÍMITE DE TIEMPO.....</b>	<b>15</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
<b>Capítulo 1.- Anatomía y fisiología de las articulaciones .....</b>	<b>16</b>
1.1. Cartilago articular .....	16
1.2. Huesos-cartilago.....	17
1.3. Propiedades del cartílago .....	24
<b>Capítulo 2.- Dolor .....</b>	<b>25</b>
2.1. Dolor.....	25
2.2. Farmacología aplicada al dolor .....	26
<b>Capítulo 3.- Osteoartritis en el perro doméstico.....</b>	<b>27</b>
3.1.- Clasificación de la OA .....	29
3.2.- Fisiopatología de la OA y factores biomecánicos .....	31
3.3.- Clasificación del grado de OA y los modelos animales.....	35
3.4.- Diagnostico de la OA.....	37
<b>Capítulo 4.- Tratamientos para la osteoartritis en el perro doméstico.....</b>	<b>38</b>
4.1.- Tratamiento no farmacológico .....	38
4.2.- Anti-inflamatorios no esteroidales.....	39
4.3.- Antiinflamatorios esteroidales.....	43

Administración de AINEs, agentes nutraceuticos o células madre mesénquimales autólogas y heterólogas en el tratamiento de la osteoartritis en el perro doméstico: una revisión

4.4.- Vitamina D.....	44
4.5.- Suplementos .....	45
4.5.1.- Glucosamina y el sulfato de condroitina .....	45
4.5.2.- Perna canaliculus o Mejillón de labios verdes.....	48
4.5.3.- Lípidos insaponificables de aguacate y soya .....	49
4.5.4.- S-adenosil-L-metionina.....	49
4.6.- Células madre mesénquimales autólogas .....	50
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>54</b>
<b>LITERATURA CITADA .....</b>	<b>56</b>

### ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Nombre	Página
1	Articulación sinovial sana y con artritis	19
2	Molécula de agregado agregacán	20
3	Cartílago articular clínicamente sano	23
4	Rodilla de perro doméstico	23
5	Vías implicadas en la nocicepción	26
6	Esquema representativo de la osteoartritis en perros y humanos	31
7	Proyección de la rodilla canina	34
8	Membrana de fosfolípidos	40
9	Estructura molecular de los ácidos grasos Omega-3	47
10	Célula madre mesenquimal	52

### ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro	Nombre	Página
1	Factores que contribuyen a la degradación del cartílago articular	33
2	Clasificación de los AINEs en base a su selectividad hacia COX-1 y COX-2	42
3	AINEs y su eficacia	43

### ÍNDICE DE FOTOGRAFÍAS

Foto	Nombre	Página
1	Ubicación geográfica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México	14

## RESUMEN

La Osteoartritis (OA) es una enfermedad crónica progresiva dolorosa de las articulaciones, caracterizada por la sinovitis y por la degradación, engrosamiento y esclerosis del cartílago articular resultando en lesión del hueso subcondral, que en sus etapas finales causa incapacidad de movimiento.

Capaz de afectar al humano y a los animales, como son los equinos y los perros, en ambos casos ocurre sin distinción de sexo o raza, aunque los principales factores son edad y sobrepeso, además de la predisposición genética. A nivel hospitalario se presentan un alto porcentaje de pacientes diagnosticados con OA, los cuales reciben un tratamiento convencional basado en fármacos de tipo antiinflamatorios de origen no esteroideo (AINEs), los cuales pueden ser administrados solos o incluso en combinación con algún suplemento alimenticio entre los que destacan la glucosamina y el sulfato de condroitina, con la característica de que se administran por periodos prolongados de tiempo. Cabe señalar que los AINEs administrados por periodos prolongados pueden causar efectos adversos por la inhibición de cicloxigenasas.

En esta tesina se realizó una revisión bibliográfica sobre la OA en perros domésticos con la intención de poder obtener información que este relacionada a la administración de AINEs, agentes nutracéuticos o células madre mesenquimales autólogas y heterólogas en el tratamiento de la OA en perros. Se consultaron las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SpringerLink. Las búsquedas de artículos en estas bases de datos permitieron usar la técnica de investigación documental de Carlos Bosch para redactar diferentes capítulos que conforman la tesina. Como parte de los hallazgos, se sabe que la OA en perros provoca desgaste del cartilago articular, dolor e inflamación, estos pacientes presentan dolor grave, movilidad reducida y su calidad de vida disminuye. Hay diferentes tratamientos farmacológicos entre los que destacan los AINEs, los cuales permiten controlan el proceso de la inflamación y el dolor. Pero debido a la duración de los tratamientos y a los efectos adversos ocasionados por estos

fármacos y por la duración del tratamiento, en los últimos años se han considerado tratamientos alternativos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes, entre los que destacan las células madre y agentes nutracéuticos. En este sentido, las células madre resultan ser un tratamiento novedoso para esta enfermedad, y con ausencia de efectos secundarios. Estos tratamientos tienen la capacidad de reparar el daño tisular formando células del mismo tipo, además que ayudan a remodelar las estructuras dañadas. Su efectividad está comprobada científicamente, cuyos pacientes tratados mostraron una disminución importante de cojera y dolor, mostrando un aumento de movimiento.

## INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos de América, la prevalencia de la osteoartritis (OA) en perros es de alrededor un 20% para perros adultos y del 80% en perros gerontes cuya edad es mayor a los 8 años de edad (Railland *et al.*, 2012). De acuerdo a McIlwraith, 2015 la OA es causante de varias anomalías de tipo mecánicas que en conjunto causan la degradación de las articulaciones afectadas, además de degeneración progresiva del cartílago articular y del hueso subcondral. Inicialmente la enfermedad causa degeneración del cartílago articular y de los huesos desencadenando en un proceso de inflamación y dolor. En el ámbito de la medicina veterinaria, hasta nuestros días no hay cura conocida para esta enfermedad, por esta razón, los enfoques terapéuticos actuales básicamente tienen una dirección que consiste en la prevención de la enfermedad o bien en el retraso de los cambios estructurales y funcionales ocasionados por la OA. Los tratamientos farmacológicos incluyen el uso de anti-inflamatorios no esteroidales (AINEs), nutraceuticos o suplementos dietéticos y fármacos esteroides. En este sentido, el uso de células madre representa una nueva alternativa para el tratamiento de la OA en perros. Pocos son los trabajos que han demostrado que la terapia con células madre para el tratamiento de degeneraciones articulares induce la actividad de cicatrización de los tejidos dañados. Se sabe que las células madre tienen la capacidad de modular el sistema inmune para disminuir las respuestas patológicas preservando al mismo tiempo la capacidad para combatir la enfermedad. Acorde a la información anterior, el objetivo de este trabajo, consiste en recopilar información reciente relacionada a la administración de AINEs, agentes nutraceuticos o células madre mesenquimales autólogas y heterólogas en el tratamiento de la osteoartritis en el perro doméstico.

## REVISIÓN DE LITERATURA

### 1. Articulaciones

De manera general son las uniones entre dos o más huesos. Algunas articulaciones normalmente no se mueven, como las localizadas entre los huesos del cráneo. Otras permiten una amplitud de movimiento compleja. La configuración de una articulación determina el grado y dirección de movimiento posible. Por ejemplo, las articulaciones del hombro, de forma esférica encajada en una concavidad, permiten rotación interna y externa así como movimientos hacia delante, hacia atrás, y laterales de los brazos. Las articulaciones en bisagra de las rodillas, el codo, los dedos de la mano, y los dedos del pie permiten solo doblar (flexión) y estirar (extensión).

En anatomía, la articulación con movimiento libre con cavidad articular dentro de una cápsula ligamentosa se le denomina articulación diartrodial. Las articulaciones diartrodiales permiten la unión a dos o más huesos así como la realización de movimientos. La articulación diartrodial está compuesta de huesos con terminaciones que están cubiertas de cartílago hialino (articular), cavidad articular, cápsula articular, ligamentos y también líquido sinovial. La cápsula articular y los ligamentos proporcionan estabilidad a las superficies articulares. De acuerdo a Sutton *et al.* (2009) la cápsula articular se divide en capsula fibrosa externa y membrana sinovial o sinovium interna. La membrana sinovial es una estructura especializada que tapiza la cara interna de las articulaciones diartrodiales, las vainas de los tendones y las bolsas articulares. Consta de una capa íntima superficial (compuesta de uno a cuatro estratos de sinoviocitos fibroblásticos y macrofágicos) y una capa profunda. Está vascularizada e inervada. Fabrica el líquido articular que lubrica y nutre al cartílago avascular, y regula la presión y la temperatura local. También participa en la defensa y la respuesta inmunitaria intraarticular. Los sinoviocitos macrofágicos fagocitan y eliminan los desechos y

las partículas intraarticulares. En condiciones normales, la membrana sinovial posibilita el movimiento indoloro de la articulación diartrodial (Bazille *et al.*, 2018). Se han identificado diferentes componentes articulares, cartílago articular, condrocitos, proteoglicanos, colágeno, cápsula sinovial y hueso subcondral (Madry *et al.*, 2010). El cartílago articular se encuentra en los extremos de los huesos, está localizado en las articulaciones y su función es la de reducir la fricción y ofrecer una superficie articular lubricada para reducir el desgaste articular. Se caracteriza por ser un tejido conjuntivo avascular, aneural y alinfático. Desde el punto de vista histológico tiene varias zonas, por ejemplo la zona superficial o tangencial, zona transicional, zona radial, zona calcificada y no calcificada (Lorenz y Richter, 2006). Respecto a los condrocitos, éstos son el único tipo de células presentes en el cartílago, poseen alta sensibilidad y responden rápidamente a estímulos mecánicos y bioquímicos. Son células que pertenecen al tejido del cartílago, poseen unos componentes esenciales para que la matriz celular se encuentre realizando su función de contener a cada parte que interviene en la célula. Esos componentes mencionados son el colágeno y un tipo de proteína, conocido como proteoglicano. Sus dos funciones principales son degradar y reparar la matriz extracelular (Grujic y Nade, 2009). En relación a los proteoglicanos, estos son producidos en los condrocitos, específicamente en el aparato de Golgi. Este conformado por una proteína central en una articulación, la gran mayoría de los proteoglicanos están enlazados a la proteína llamada ácido hialurónico. La principal función es la de comunicador de las células con el exterior. Y son moléculas que se encuentran en la piel de forma natural y que tienen la capacidad de restaurar las células de la epidermis mejorando su apariencia, especialmente su hidratación, elasticidad y firmeza. El colágeno es una proteína constituyente de los tejidos conjuntivos, como piel, tendones y hueso; es la proteína más abundante del organismo y desde hace más de 40 años, Prockop y Guzmán determinaron que se caracteriza por su notable resistencia ya que una fibra de 1 mm de diametro puede soportar de 10 a 40 kg. El colágeno es el mayor

componente de la matriz, las fibras se encuentran formando fibras y fibrillas, hay diferentes tipos de colágeno, desde el tipo I hasta el tipo XI, siendo el tipo II quien esta presente hasta en un 90% del cartílago (Martell-Pelletier *et al.*, 2008). El término colagenosis se reserva para aquellas afecciones que implican una alteración molecular del colágeno, entre las que cabe citar el escorbuto, diferentes tipos del síndrome de Ehlers-Danlos, la dermatosparaxis (enfermedad de los ovinos). De acuerdo a Sutton *et al.* (2009), la cápsula sinovial esta constituida por el sinovium, que se ubica entre a cavidad sinovial y la capa articular fibrosa. Existen 3 tipos de células sinoviales, sinovocitos tipo A, tipo B y células dendríticas El hueso subcondral comprende el tejido subarticular y ejerce 2 principales funciones entre ellas la absorción del estrés y el mantenimiento de la forma articular (Madry *et al.*, 2010).

## **2. Osteoartritis en el perro**

Corresponde a una enfermedad degenerativa muy frecuente en animales siendo los perros adultos los más susceptibles, la OA causa pérdida progresiva de la función articular, deterioro del cartílago articular, formación de osteofitos, remodelación del hueso y alteraciones en los tejidos periarticulares que incluyen líquido sinovial, hueso subcondral, cápsula articular, músculos, tendones y ligamentos (Johnstone *et al.*, 2008). Aunque la OA comienza como una inflamación leve en las articulaciones, con el paso del tiempo, el cartílago articular se degenera y les produce a los pacientes un significativo dolor además de un crecimiento anormal de los huesos. Esta enfermedad es la causa principal de dolor crónico y claudicación en perros gerontes (Hielm *et al.*, 2011). La OA puede afectar cualquier articulación, contribuir a una reducción de la actividad física y de la calidad de vida en perros de todas las razas, edades y tamaños. Las razas grandes y gigantes manifiestan el padecimiento de forma más rápida y sus signos son más severos (Rychel, 2010). La OA puede clasificarse en primaria y

secundaria, la primaria es de origen idiopático, probablemente por eventos desencadenados por defecto en la biosíntesis del cartílago articular, observado con el paso de la edad. La OA secundaria se desencadena a raíz de la aplicación de fuerzas anormales sobre una articulación normal, o por fuerzas normales sobre una articulación anormal (Johnstone *et al.*, 2008).

## 2.1. Causas que generan la OA

Fundamentalmente hay dos tipos de condiciones que conducen a OA en el perro, las congénitas y las adquiridas. En las condiciones congénitas se manifiestan artropatías congénitas severas que existen en el perro joven y pueden conducir a osteoartritis secundarias: como son Osteocondritis dissecans (OCD), Displasia de codo (incluye OCD), Displasia de cadera y Luxación congénita de patéla. Respecto a las condiciones adquiridas, se puede citar que hay alteraciones del aparato locomotor, que el animal adquiere a lo largo de su vida y como consecuencia se puede afectar la integridad del cartílago articular.

## 3. Dolor asociado a OA

El dolor es el signo más frecuente asociado con la OA (Fox y Millis, 2010) y para tener una descripción menos subjetiva del dolor se han empleado escalas para medir el dolor:

- Escala de Likert Keele: sin dolor, medio, moderado, severo y extremo.
- Escala visual análoga: una línea de 10 cm limitada por puntos al inicio y al final; la inicio no hay dolor y al final hay dolor extremo.
- Escala gráfica numérica: es más exacta que las escalas anteriores y esta puede arrojar resultados más exactos. Es una línea de 10 cm dividida en 16 cuadros y numerados del 1 al 16.
- Escala de graduación grafica: es la combinación de la escala de linkert, la

división media, moderada y severa.

- Escala continua análoga cromática: a base de sombra de blanco a negro es una escala de grises.
- Escala de caras con dolor: con cara feliz sin dolor, cara inconforme cuando es intermedio y cara hasta llorando cuando el dolor es alto.

Lamont (2008), había definido al dolor como un evento sensitivo que involucra al sistema nervioso periférico y central, aunado a una experiencia no placentera que surge y afecta recíprocamente los procesos conscientes más altos. Años posteriores la International Association for the Study of Pain (IASP) definió al dolor como una experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada con daño tisular real o potencial (Hellyer *et al.*, 2007; Restrepo *et al.*, 2007; Grubb, 2010). El dolor provocado por la OA puede ser expresado de diferentes formas, por ejemplo levanta una patita para caminar, trata de no apoyarla del todo o claudica, evita subirse a lugares que antes acostumbraba, el perro se muestra poco cómodo o inquieto cuando quiere acostarse, se lame compulsivamente las extremidades, dedica más tiempo de lo usual a descansar e incluso demuestra dolor o incomodidad cuando se les tocan las patas. En síntesis, puede haber claudicación en el miembro afectado, disminución en la actividad física y en la interacción con otros animales de compañía y con miembros de la familia, renuencia al movimiento, atrofia muscular en el miembro afectado, disminución del apetito, agresión, incremento de la tensión corporal cuando se les manipula en el área afectada, agitación, elevación de parámetros fisiológicos y vocalizaciones (Hellyer *et al.*, 2007). Este tipo de dolor y la discapacidad pueden convertirse en un ciclo vicioso en el paciente. El dolor articular asociado con la OA es muy común entre los animales de compañía como los perros, gatos y caballos. Produce una alteración en la motilidad y en la realización de actividades y se asocia con dolor espontáneo o inducido. En los perros, la OA es una patología que posiblemente afecta a un cuarto de la población. Se considera muy similar a la de los humanos y

con ello un potencial modelo espontáneo de enfermedad (duSert 2014). El dolor articular redundante en una reducción del ejercicio resultando en atrofia muscular. El hecho de que el paciente ejerza menor apoyo muscular de la articulación acentúa el estrés sobre la cápsula articular, los ligamentos y el cartílago articular. Los daños que sufre este último están asociados a la liberación de mediadores inflamatorios, con la posible reducción del umbral nociceptor e hiperalgesia. Estímulos mínimos de los tejidos periarticulares provocarán dolor, haciendo que el paciente utilice menos la articulación y acrecentando la debilidad y atrofia muscular. Justamente por estas características, resulta necesario interrumpir el círculo vicioso a través del tratamiento de la OA (Johnstone, 1997) independientemente del tipo de fármaco o de la terapia elegida.

#### **4. Manejo del dolor asociado a OA**

Las terapias farmacológicas usadas en perros domésticos tienen como objetivo principal garantizar el control del dolor a fin de mejorar la movilidad de las extremidades torácicas y pélvicas, garantizar el bienestar del paciente veterinario y evitar el sufrimiento causado por la OA. Aunque la mayoría de información es basada en medicina humana, esta información es extrapolada a la medicina veterinaria. Desde el punto de vista de la práctica clínica es mejor una aproximación de control multimodal del dolor provocado por esta enfermedad que la monoterapia, debido a que los distintos medicamentos funcionan en distintos puntos en la ruta del dolor, disminuyen las dosis efectivas y disminuye el riesgo de provocar los efectos secundarios (Lamont *et al.*, 2010). El sustento médico para el tratamiento de OA es sin lugar a duda el manejo analgésico. La única clase de fármacos aprobados por la US Food and Drug Administration Center for Veterinary Medicine son los analgésicos no esteroideos (AINEs) de los cuales muchos de ellos son aprobados por dicha organización. En este sentido, los AINEs son agentes antiinflamatorios cuyo objetivo consiste en inhibir la enzima

ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX), que catalizan la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos. Aunque la enfermedad no se detiene o se revierte, estos analgésicos ejercen un papel importante sobre la paliación del padecimiento (Johnstone y Fox, 1997). También existen otros tipos como el factor de anticrecimiento neuronal y antagonistas del receptor de la prostaglandina E<sub>4</sub> (piprant), entre otros los cuales están en desarrollo. Gran cantidad de los productos inflamatorios liberados en el desarrollo de la OA son resultado de daño de la membrana celular, con el metabolismo subsecuente de ácido prostanoico. Muchos de estos productos están involucrados con la producción del dolor (Omoigui, 2007). El resultado del metabolismo del ácido prostanoico por la vía de la COX es la producción de endoperoxidasas inestables como la prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>), la prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) y la producción de ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico por la vía de la lipooxigenasa (LOX). Otras enzimas actúan sobre la PGG<sub>2</sub> y PGH<sub>2</sub> para participar en la síntesis de los tromboxanos, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> y radicales de O<sub>2</sub>. Trumble *et al.* (2004), Inducieron una OA experimental en perros, reportaron correlación entre los niveles de PGE<sub>2</sub> con la presencia de dolor y claudicación. El metabolismo del ácido hidroperoxieicosatetraenoico da como resultado la formación de leucotrieno A<sub>4</sub>, que posteriormente se convierte a leucotrieno B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>.

El leucotrieno B<sub>4</sub> es un potente quimiotáctico y aparentemente contribuye con la producción de radicales de O<sub>2</sub> y la liberación de proteinasas lisosomales. Los macrófagos y sinoviocitos liberan citoquinas, las cuales incrementan la síntesis de prostaglandinas y metaloproteinasas por el sinovium y disminuye la síntesis de PG por los condrocitos. Las prostaglandinas y leucotrienos no causan dolor directamente, pero causan hiperalgesia, disminuyen los umbrales de nocicepción y potencializan los efectos de la bradiquinina, histamina y serotonina (Johnstone y Fox, 1997). En perros existen terapias locales o intrarticulares que se usan a menudo, y muchas drogas como los análogos de la capsaicina están en desarrollo. Existe mucha evidencia para la eficacia de los AINEs, modulación

dietética a través de la suplementación con los ácidos omega-3 (Vandeweerd *et al.*, 2012), manejo del peso y el ejercicio. Hay terapia adyuvante farmacológica a base de amantadina (Lascelles *et al.*, 2010), gabapentina y tramadol.

La rehabilitación física a base de ejercicio y otras modalidades físicas son técnicas que se emplean de forma común. En los perros el recambio articular quirúrgico se usa para corrección a nivel de cadera, rodilla y codo. La combinación de esteroides y de inmunosupresores como terapia se usa en el manejo del dolor articular mediado por la inmunidad.

## **JUSTIFICACIÓN**

La OA en el perro doméstico es una enfermedad crónica degenerativa de las articulaciones sinoviales que afectan a todas las edades, razas y sexos. La OA en el perro doméstico se da principalmente como consecuencia de enfermedades ortopédicas del desarrollo como displasia de cadera, displasia de codo, osteocondrosis disecante, degeneración no traumática de ligamento cruzado craneal y por tanto se considera una anomalía de aparición precoz y de larga duración. Las articulaciones más afectadas son la cadera, la rodilla y el codo. La mayoría de los pacientes diagnosticados con OA reciben tratamiento con AINEs solo o en combinación con algún suplemento alimenticio como la glucosamina y el sulfato de condroitina por largos periodos de tiempo. Sin embargo, estos tratamientos solo retrasan los cambios estructurales y funcionales relacionados a la OA y no son capaces de revertir el daño que ya está presente en la articulación. El uso prolongado de AINEs se ha asociado a efectos adversos en tracto gastrointestinal, principalmente al desarrollo de úlcera gástrica, por lo que, es necesario desarrollar nuevas alternativas de tratamiento para esta enfermedad. Las células madres representan una opción prometedora para el tratamiento de la OA en perros domésticos. Se ha demostrado que es capaz de inducir la actividad de cicatrización en animales con diversas formas de OA. En este sentido, se considera necesario recopilar información reciente relacionada a la administración de AINEs, agentes nutraceuticos o células madre mesenquimales autólogas y heterólogas para conocer cómo este tipo de tratamientos mejora la evolución de la osteoartritis en esta especie doméstica.

## **OBJETIVOS**

- General.

Realizar una revisión bibliográfica sobre osteoartritis en el perro doméstico con información reciente relacionada a la administración de AINEs, agentes nutraceuticos o células madre mesénquimales autólogas y heterólogas en el tratamiento.

- Específicos.

- Describir el estado actual de los tratamientos para la OA.
- Sintetizar la evidencia científica actual sobre el uso de AINEs y agentes nutraceuticos en el tratamiento de OA.
- Actualizar a Estudiantes de Medicina Veterinaria y M.V.Z.s sobre el uso de AINEs y agentes nutraceuticos en el tratamiento de OA.
- Describir los efectos secundarios relacionados a los AINEs, agentes nutraceuticos o células madre en el tratamiento de la OA.
- Analizar la viabilidad del uso clínico de células madre en el tratamiento de la OA.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

- Material Para Consulta.

Internet

Base de Datos (PubMed, Medline, Redalyc y Scopus)

Artículos Científicos.

Normas Oficiales Mexicanas.

Software Microsoft Office Excel, Word

- Material de escritorio.

Computadora

Impresora

Cartuchos

Papel y lápiz

Marcador

Goma

Hojas de registro

Libreta

- Metodología para desarrollo de revisión bibliográfica cualitativa:

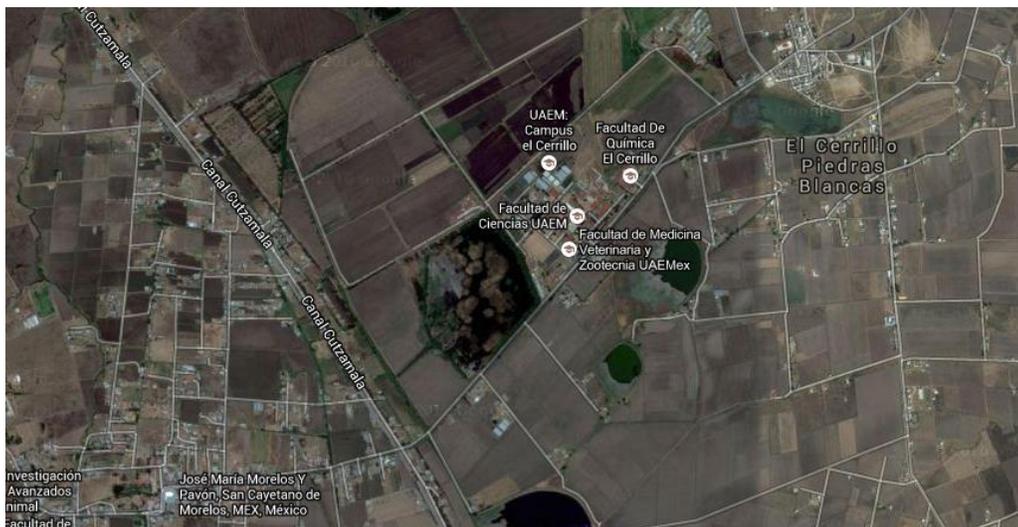
Se ingreso a internet a través de google, para acceder a las bases de datos electrónicas PubMed, ScienceDirect y SpringerLink con la intención de realizar una búsqueda de información sobre el tema de OA. Las palabras clave que se utilizarón para ésta búsqueda fueron: canine, osteoarthritis, treatment y mesenchymal stem cells. Se incluyeron artículos de investigación originales, siempre y cuando el objetivo principal de la investigación fuese evaluar los efectos de las células madre mesenquimales (MSCs) autólogas o heterólogas en el

tratamiento de la OA en el perro doméstico y si habían sido publicados en años recientes. Los resultados de cada investigación se analizaron tomando en cuenta el tamaño de la muestra, la presencia o ausencia de un grupo control y la evidencia estadística que presenten con respecto a la eficacia del tratamiento para la OA en perros domésticos.

Para el análisis de la información se utilizó la técnica de investigación documental Carlos Bosch, (2008) la cual consistió en realizar la recolección de la información, selección, organización, vaciado y redacción, presentando la información en los capítulos siguientes Anatomía y fisiología de las articulaciones, Osteoartritis canina y Tratamientos para la osteoartritis canina. Los documentos organizados fueron clasificados por fecha, cada uno para extraer lo más relevante de lo investigado por cada autor (es).

## LÍMITE DE ESPACIO

La presente revisión, se realizó en las instalaciones de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México ubicado en el Cerrillo Piedras Blancas, Municipio de Toluca, Estado de México a una latitud norte de 19° 17' 29" de latitud norte y a los 99° 39' 38" de longitud oeste.



**Fotografía 1.** Vista satelital de la ubicación geográfica de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México.

## LÍMITE DE TIEMPO

### Cronograma de actividades.

<b>Actividades por realizar</b>	<b>Mes 1</b>	<b>Mes 2</b>	<b>Mes 3</b>	<b>Mes 4</b>	<b>Mes 5</b>	<b>Mes 6</b>
Identificación y manejo de las bases de datos para la identificación de literatura primaria.	X					
Elaboración de palabras clave.	X					
Compilación de información de carácter científico.	X					
Clasificación de la información.		X				
Análisis de la información.		X	X			
Redacción de la tesina.			X	X		
Trámites en el departamento de titulación de la FMVZ.				X	X	
Trámites de autorización de examen ante los H.H. Consejos Académico y de Gobierno.					X	
Obtención del título.						X

## RESULTADOS

### Capítulo 1.- Anatomía y fisiología de las articulaciones

#### 1.1. Cartilago articular

Chevalier y Richette (2005) realizaron un trabajo sumamente extenso sobre el aparato locomotor, en el cual describieron las características del cartílago articular normal, su anatomía, fisiología, metabolismo y envejecimiento. Dentro de sus ideas más importantes sobre el tema destaca la siguiente síntesis: el cartílago articular normal es un tejido altamente especializado caracterizado por sus propiedades mecánicas, se interpone entre dos superficies óseas, es un tejido avascular que carece de inervación, se nutre a partir de moléculas del líquido sinovial que atraviesan su superficie, está formado por un solo tipo celular, los condrocitos, y por una matriz extracelular. La matriz extracelular, separada de la célula, consiste en una red densa de fibras entrelazadas de colágeno de tipo II (marcador de la diferenciación del condrocito), cuya disposición varía desde la superficie hacia la profundidad. Dentro de la red de colágeno de tipo II se encuentran macroagregados de proteoglicanos hidrófilos. En la periferia inmediata del condrocito hay una zona de pH ácido con abundantes moléculas puente que, por un lado, se fijan a los receptores de membrana y, por el otro, a las moléculas matriciales. Entre los receptores de membrana, las integrinas actúan como mecanorreceptores indispensables para las funciones de supervivencia de la célula. Cualquier modificación de las integrinas y/o de la zona pericelular provoca, de entrada, cambios metabólicos y fenotípicos del condrocito. La función principal del cartílago articular es facilitar el movimiento de una articulación en cualquier circunstancia mecánica. El cartílago reviste las epífisis óseas y se puede comparar con un amortiguador de bajo coeficiente de fricción y alta resistencia a las fuerzas de compresión.

## 1.2. Huesos-cartilago

Los huesos poseen la capacidad de unirse entre sí a nivel de las articulaciones, sitio en el cual puede haber una unión firme de los huesos, mientras que, en otras, se suscita cierto grado de movimiento. Se puede hablar sobre tres tipos de articulaciones, diartrosis (sinovial), anfiartrosis (cartilagosas) y sinartrosis (fibrosas). Respecto a las primeras de ellas, éstas actúan como amortiguadores que absorben los cambios de presión en el cuerpo durante el movimiento, las rodillas, codos y carpos son solo algunos ejemplos de éstas en el caso particular del perro doméstico. Dichas articulaciones son las más numerosas del organismo y las que facilitan los movimientos, están formadas por los extremos de dos o más huesos cubiertos por cartílago hialino y rodeados por una cápsula articular, tal como se muestra en la figura 1. Dyce *et al.* (2010), señalaron que, en este tipo de articulaciones, los huesos cuentan con una separación, este espacio se encuentra en su totalidad lleno de líquido sinovial, el cual recibe por nombre cavidad articular. Lo anterior porque las superficies de los huesos que articulan no se encuentran unidas por tejido conectivo fibroso o cartílago, se conoce que las articulaciones sinoviales cuentan con un mayor rango de movilidad respecto a las articulaciones fibrosas o cartilagosas. El movimiento sin fricción en las articulaciones clínicamente sanas se logra gracias a la combinación de una superficie lisa de cartílago articular y la lubricación proporcionada por el líquido sinovial. Es importante señalar que en las articulaciones se lleva a cabo un proceso de amortiguación, el cual es proporcionado por una combinación de estructuras en las que se incluyen el cartílago articular, hueso subcondral y tejidos blandos; de este último caso, es preciso citar la cápsula articular y ligamentos (McIlwraith, 2015).

A nivel de una articulación sinovial, cada hueso cuenta con una superficie articular cubierta de cartílago articular que en mayor proporción es del tipo hialino, aunque en algunas áreas es posible que haya fibrocartílago o tejido fibroso denso. El cartílago articular es el encargado de que no haya roces en las articulaciones

cuando hay movimiento gracias a que es suave y resistente (Dyce *et al.*, 2010). Gracias a su elasticidad y grado de compresión, el cartílago articular puede cumplir cabalmente con la función de un buen y correcto amortiguador. Cabe señalar que la función amortiguadora de las articulaciones se ejerce principalmente a nivel de tejidos blandos y huesos. En este sentido, cualquier enfermedad que afecte el hueso o el tejido blando ya sean fracturas o inflamación, interferirá con la absorción de impactos (McIlwraith, 2015). En el caso particular del perro, el cartílago articular cuenta con unos pocos milímetros de espesor y acentúa la curvatura del hueso subyacente, siendo más grueso a nivel del centro de las superficies convexas y alrededor de la periferia de las superficies cóncavas (Dyce *et al.*, 2010).

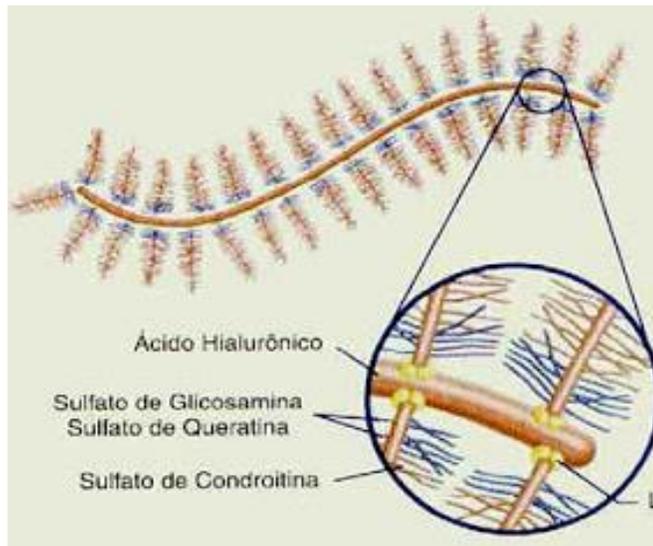
En relación al cartílago articular normal, este es considerado como ausente de inervación, avascular y obtiene oxígeno y nutrimentos a través de un proceso de difusión en tres áreas, que corresponden al líquido sinovial, vasos sanguíneos de los tejidos en la periferia del cartílago y vasos sanguíneos en la médula subyacente. El proceso de difusión es asistida por la porosidad de la matriz del cartílago, el cual absorbe y libera fluidos a medida que el cartílago se comprime durante el movimiento (Dyce *et al.*, 2010). Este proceso de insensibilidad en una lesión articular puede progresar mucho antes de que el propietario del animal de compañía se dé cuenta del problema. Este tejido tiene una capacidad limitada de curación y de reparación intrínseca. Por esta razón, la preservación del cartílago articular es de suma importancia para la salud de las articulaciones (Fox *et al.*, 2009). Se nutre por imbibición a partir del líquido sinovial.



**Figura 1.** Dyce *et al.*, 2010.  
Articulación sinovial sana y con artritis.

El mecanismo de acción de los diversos fármacos prescritos para el tratamiento de la OA en el perro doméstico es acorde al conocimiento y las bases fisiológicas que se tienen respecto a la composición del cartílago articular (McIlwraith, 2015). El cartílago articular se compone de condrocitos y una matriz extracelular especializada; esta esta constituida por diversos componentes moleculares, entre ellos las fibrillas de colágeno tipo II, agregán que es un proteoglicano específico de cartílagos y agua. Las fibrillas de colágeno tipo II representan hasta el 60% del peso seco del cartílago articular y las moléculas de agregán comprenden aproximadamente el 35% del peso seco del cartílago articular, mientras que el agua representa el 80% del peso en húmedo del cartílago articular. Izadifar *et al.* (2012), señalaron que cada molécula de agregán esta constituida por una proteína central o de núcleo, la cual es el origen de gran cantidad de cadenas laterales de glicosaminoglicanos (GAGs), mismas que se encuentran unidas por un enlace covalente hacia la proteína central. La mayoría de las articulaciones esta constituida por estas GAGs, entre las que destacan el sulfato de condroitina y el queratán sulfato. En relación a las moléculas de agregán, éstas forman agregados de tamaño relativamente grande, donde cada molécula de agregán se une

mediante enlaces de tipo no covalentes a una molécula de ácido hialurónico como se muestra en la figura 2. McIlwraith (2015), citó que los GAGs son cadenas de azúcares que tienen cargas negativas y se repelen entre sí, pero atraen el agua. Dado que el colágeno es una molécula cargada positivamente, los GAGs están atrapados dentro de un marco de colágeno que los contiene. La pérdida de proteoglicanos o la descomposición del colágeno significa que el cartílago articular no puede funcionar correctamente.



**Figura 2.** Buckwalter, 1997.  
Molécula de agregado agregacán.

El cartilago articular normal muestra una superficie blanca de tipo translúcida, motivo o razón por la cual se le da el nombre de hialino, es lisa y brillante. El grosor de cada articulación es muy variable (Izadifar *et al.*, 2012). Un cartílago en crecimiento se caracteriza por poseer un condrocito en proceso de maduración celular de tipo activo y complejo que culmina en la osificación endocondral. A nivel del cartílago articular existen cuatro zonas o capas, éstas son la zona superficial, zona media, zona profunda, y zona calcificada. Gillogly *et al.* (1998, citado en Izadifar *et al.*, 2012) señalaron que la densidad celular disminuye desde la zona superficial hasta la zona profunda, y la morfología de los condrocitos inicia en una forma discoidal aplanada a nivel de la zona superficial, continua con una forma de

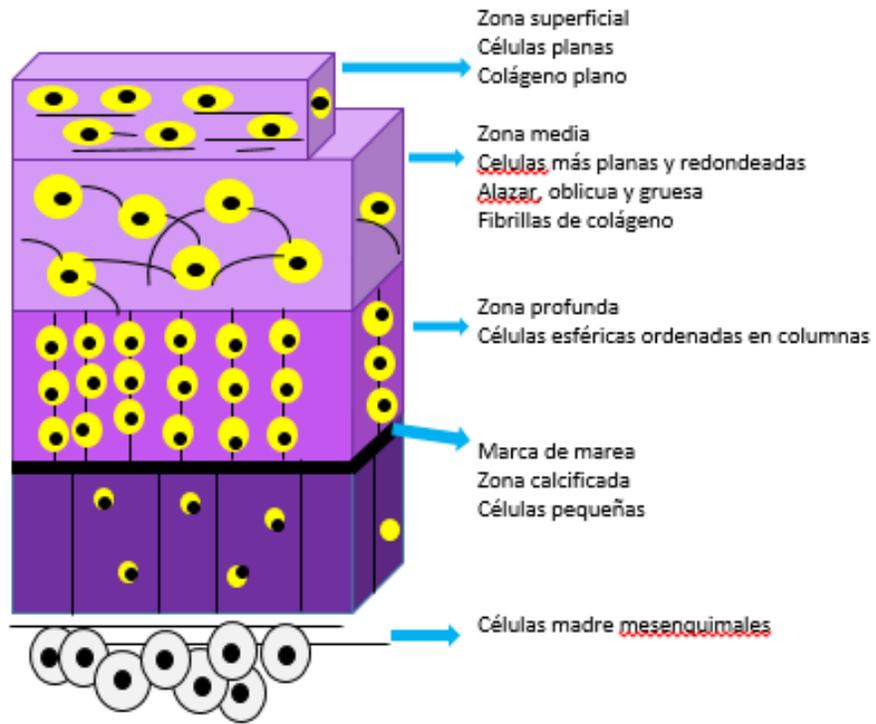
tipo esférica a nivel de la zona media, y culmina con una forma ligeramente alargada en la zona profunda. La zona calcificada proporciona una transición entre el cartílago hialino y el hueso subcondral, dentro de esta zona la matriz extracelular del cartílago se mineraliza y el colágeno de tipo II se substituye por colágeno tipo X (Athanasίου *et al.*, 2009; Izadifar *et al.*, 2012).

La capa o zona superficial se caracteriza por condrocitos pequeños y planos de aspecto fibroblástico, que podrían corresponder a precondrocitos (Dowthwaite *et al.*, 2004). Las fibras colágenas se disponen en sentido paralelo a la superficie y la zona contiene fibronectina en abundancia, pero los proteoglicanos son relativamente escasos. A raíz de la disposición de la red de fibras de colágeno, es un área que resiste a las fuerzas de tensión. La zona media o intermedia corresponde al 40-45 % de la altura total de condrocitos gruesos y esféricos; la red de fibras colágenas no sigue una dirección concreta. La capa o zona profunda o radial mantiene un 40-45 % de la altura total de condrocitos ordenados en pequeñas columnas a lo largo de las gruesas trabéculas de colágeno, dispuestas a su vez en sentido perpendicular a la superficie, donde la concentración de proteoglicanos es elevada (Betts, 2013). Esta última descansa sobre la llamada capa calcificada que corresponde al 5-10 % de la altura total que se adosa a la lámina ósea subcondral. Es una zona pobre en proteoglicanos y las fibras de colágeno se disponen en forma radiada, aunque no guardan continuidad con las fibras colágenas del hueso subyacente. Allí la concentración de calcio es elevada. La capa calcificada del cartílago está separada de la zona profunda por una línea de demarcación basófila y ondulada (tide-mark para los anglosajones), que forma una barrera que impide el ingreso de los vasos del hueso subcondral, pero no de algunas sustancias (Chevalier y Richette, 2005).

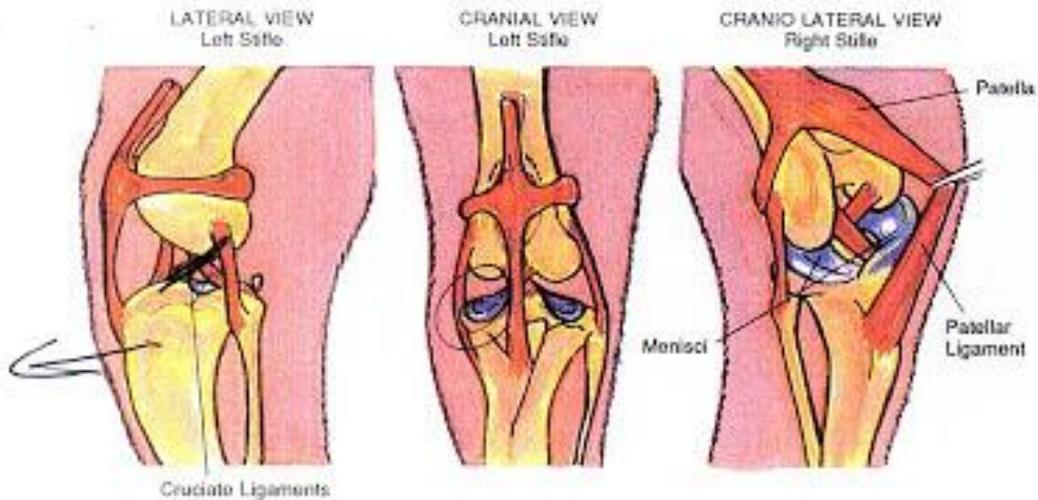
La cápsula articular se compone de una capa fibrosa externa y una membrana sinovial interna, estas estructuras son importantes debido a que ambas garantizan la estabilidad de una articulación. La capa fibrosa externa se adhiere alrededor de los márgenes de la superficie articular y presenta engrosamiento a nivel local para

poder desarrollarse y recibir el nombre de ligamentos. La capa fibrosa y los ligamentos están constituidos por terminaciones nerviosas propioceptivas (Dyce *et al.*, 2010). Los ligamentos son fuertes bandas de tejido conectivo fibroso que fortalecen la articulación y permiten cierto grado de movimiento, pero evitan movimientos excesivos o anormales (Betts, 2013). Los ligamentos se clasifican en función a su relación con la cápsula articular fibrosa como intracapsulares o extracapsulares. Un buen ejemplo de ligamentos extracapsulares son los ligamentos colaterales, que mantienen la estabilidad de las articulaciones del menudillo, carpo, codo y rodilla. Los ligamentos cruzados son el mejor ejemplo de ligamentos intracapsulares (McIlwraith, 2015); estos ligamentos mantienen la integridad de los compartimentos femorotibiales de la articulación de la rodilla (Figura 3).

La membrana sinovial es una lámina vascular y sensible de tejido conectivo que a diferencia de las membranas mucosas, no tiene una cubierta continua de células. La parte celular produce el componente lubricante del líquido sinovial, los GAGs, mientras que los otros componentes se derivan del plasma sanguíneo. El líquido sinovial consiste de un trasudado de plasma que proviene de los vasos sanguíneos sinoviales, suplementado con moléculas de alto peso molecular, ricas en polisacáridos y en hialuronato, las cuales son producidas por los sinoviocitos tipo B. Los sinoviocitos tipo A son fagocitos que eliminan los residuos del líquido sinovial. El líquido sinovial normal es un ultra-filtrado de plasma viscoso, que no tiene factores de coagulación ni células (Denton, 2012). El líquido sinovial tiene la función de lubricar y nutrir el cartílago articular. Éste reduce la fricción de manera que no hay desgaste en las articulaciones sanas y ayuda a nutrir el cartílago articular y cualquier estructura intraarticular (Dyce *et al.*, 2010) (Figura 4).



**Figura 3.** Avalos C. 2021. Cartílago articular clínicoicamente sano.



**Figura 4 .** Farina, 2012. Rodilla del Perro Doméstico.

### **1.3. Propiedades del cartílago**

Respecto a las propiedades generales del cartilago, se conoce que el cartílago articular facilita el deslizamiento de las superficies óseas gracias a un coeficiente de fricción extremadamente bajo. El cartílago es resistente, elástico y está lubricado. En cierto modo, actúa como amortiguador y así absorbe las presiones que recibe. La base ósea sobre la que se apoya (hueso subcondral) desempeña también un papel importante en las funciones de resistencia y deformabilidad. La composición y la estructura del cartílago explican sus propiedades biomecánicas. Se habla de un tejido elástico y resistente, lo que explica su deformabilidad y su resistencia a la compresión. La capacidad elástica se explica por la hidrofilia de los proteoglicanos, que permite el movimiento de vaivén de las moléculas de agua ante cargas mecánicas cíclicas. La rigidez del sistema se mantiene por efecto de una red de fibras de colágeno de tipo II (Chevalier y Richette, 2005).

El cartílago tiende a envejecer, para entender este proceso, se debe recordar que este posee estrechas relaciones entre su desgaste y la aparición de artrosis (Mitrovic, 1987). El cartílago que envejece puede convertirse en el origen de una artrosis. No por ello el cartílago en proceso de envejecimiento es sinónimo de cartílago artrósico y esta relacionado con la edad y muchos otros factores que determinan la manifestación de la enfermedad (Betts, 2013).

Algunas articulaciones tienen discos o meniscos intracapsulares cuyas estructuras son fibrocartilaginosas las cuales se encuentran entre los huesos que articulan y tienen varias funciones dependiendo de su localización (Figura 1). El disco de la rodilla en los perros funciona como amortiguador entre los huesos, ayudando a absorber el impacto cada que el animal camina. Al igual que en la articulación temporomandibular, un disco articular tiene la capacidad de suavizar los movimientos entre los huesos de las articulaciones. Algunas articulaciones sinoviales también tienen una almohadilla de tejido adiposo que puede servir como un amortiguador entre los huesos (Betts, 2013).

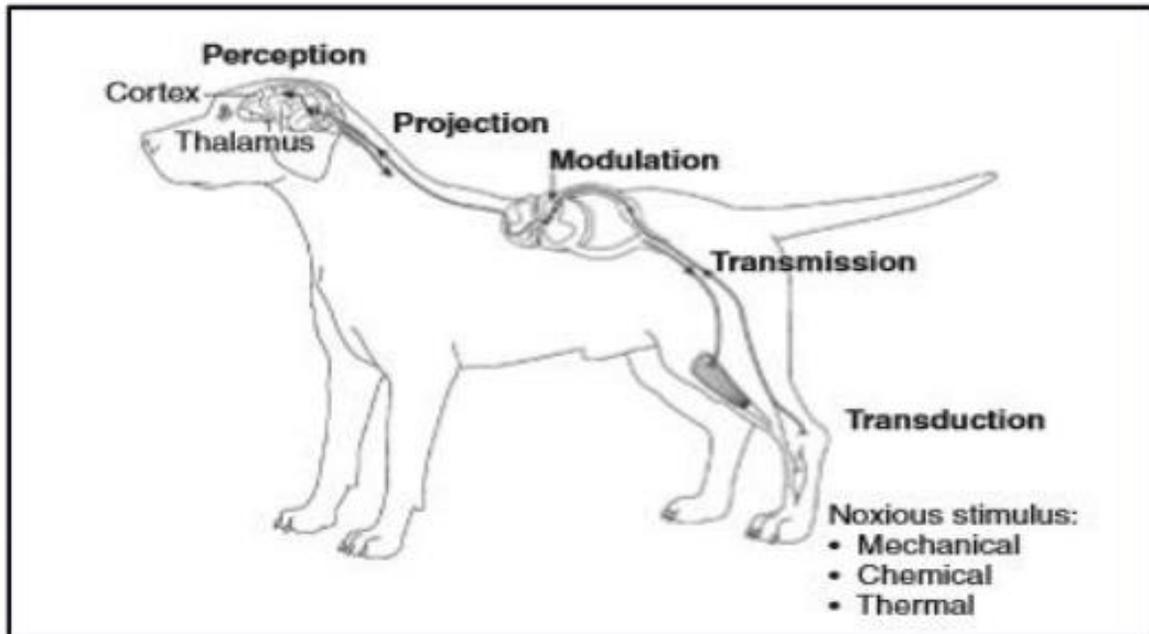
## Capítulo 2.- Dolor

### 2.1. Dolor

En el ámbito del área médica, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define dolor como “*una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño potencial a tejidos, o descrito en términos de dicho daño*” (IASP, 2019). En medicina veterinaria existe cierto grado de dificultad para establecer y precisar este concepto. Sneddon *et al.*, (2014) indicaron que aquellos animales que presentan una experiencia dolorosa, aprenderán a evitar ese estímulo nocivo y demostrarán cambios sustanciales con la intención de auto protegerse y reducir el daño, facilitando su recuperación.

El entendimiento del proceso del dolor, su percepción y neurobiología, han permitido identificar ciertos elementos sensoriales, emocionales, cognitivos conductuales y sociales (Vats *et al.*, 2020). No obstante, sigue siendo una experiencia nociva continúa de tipo subjetiva al cambiar entre pacientes, tal como lo señala la IASP (2019). A la fecha, se conocen los mecanismos involucrados en el arco nociceptivo, entre los que destacan la transducción, transmisión, modulación, proyección y percepción (Lindley, 2021) (Figura 5). Dong-Ho *et al.* (2017) señalaron que los animales tienen la capacidad de sufrir como e incluso, en varios países del mundo, se sido establecido leyes cuya base es el bienestar animal y evitar el dolor (McKune *et al.*, 2015).

En síntesis, se puede señalar que el dolor, es un evento de tipo subjetivo e inefable que existirá siempre y cuando un individuo manifieste que algo le duele a través de diferentes formas (Carneiro *et al.*, 2011).



**Figura 5.** Gaynor y Muir, 2015. Vías implicadas en la nocicepción.

## 2.2. Farmacología aplicada al dolor

El manejo farmacológico del dolor en los animales, implican hacer uso de una estrategia donde exista una combinación de distintos grupos de agentes farmacológicos que se encarguen de la modificación de su percepción (González, 2005). Lo anterior, permite que los agentes farmacológicos ejerzan un efecto sobre distintos sitios relacionados a las vías del dolor, reduciendo así las dosis de cada fármaco así como de sus posibles efectos secundarios (Thurston, 2020). De esta manera, se requiere realizar la selección de los fármacos en base a los niveles de dolor y a las necesidades del paciente (Echevarría, 2012), En este sentido, el control del dolor es un aspecto integral del tratamiento médico y quirúrgico. La práctica diaria en el ámbito de la medicina veterinaria señala que el tratamiento del dolor de moderado a severo puede ser tratado para proporcionar analgesia con opioides o AINEs, sin embargo hay estudios que señalan que más del 70% de los médicos tienen falta de conocimientos respecto al correcto uso y prescripción de los opioides. Los AINEs más utilizados resultan ser el carprofeno y

meloxicam, mientras que el opioide más utilizado fue buprenorfina (Gates *et al.*, 2020).

### **Capítulo 3.- Osteoartritis en el perro doméstico**

La OA es una enfermedad que se produce por el deterioro de seis estructuras diferentes como hueso, cartílago, cápsula articular, inervación, irrigación y ligamentos; estas estructuras conforman la articulación y el primer signo clínico es el dolor que en el perro llega a aparecer en un inicio y que se mantiene de manera crónica, la mayoría de estos pacientes diagnosticados con OA avanzada presentan gran destrucción articular (Ramírez, 2017).

La OA avanza con la edad y puede iniciar desde muy temprana edad y se caracteriza por el impedimento para moverse, inflamación, debilidad y reducida movilidad articular.

Los signos clínicos observados por la actividad de síntesis y degradación son los siguientes:

- Inactividad / rigidez
- Claudicación
- Intolerancia al ejercicio
- Atrofia muscular
- Reducción del rango de movimiento
- Crepitación
- Caminar alterado
- Pelo desaliñado (gatos)

En la medicina veterinaria, la OA es la enfermedad articular más común en los perros de edad media y avanzada y se estima que 1 de cada 5 perros sufre esta patología, aproximadamente el 45% de los perros domésticos es de raza grande.

Varios tipos de lesiones primarias pueden conducir al desarrollo de la OA, pero la fisiopatología molecular de la enfermedad es la misma. En perros, las causas más comunes para el desarrollo de la OA son displasia de cadera, osteocondrosis, fragmentación del proceso coronoides medial, luxación patelar y rotura del ligamento cruzado craneal (Plickert *et al.*, 2013). La OA en los perros domésticos se caracteriza por la degeneración progresiva del cartílago articular, los huesos y los nervios quedan expuestos, lo que causa dolor e inflamación.

En una rodilla normal la cápsula articular es una porción fibrosa cubierta internamente por una delgada capa llamada membrana sinovial, involucrada en la producción de líquido sinovial cuya función es nutrir al cartílago y a los ligamentos intra articulares. El cartílago brinda un movimiento suave a la articulación junto con la lubricación del ácido hialurónico presente en el líquido sinovial del cual se nutre por interacción con los glucosaminoglicanos polisulfatados. Otra forma por la cual el cartílago se sustenta es la difusión de nutrientes a partir del hueso subcondral. Debido a la estrecha relación de estas estructuras, son consideradas como unidad funcional articular y los meniscos contribuyen a la estabilidad rotacional de la misma y alteran la carga soportada por el cartílago articular subyacente.

Los animales afectados presentan dolor y rigidez que afecta su movilidad y calidad de vida, cabe señalar que a la fecha no existe cura para la OA en esta especie. Mientras que el tratamiento y control de esta patología, se basa en el uso de fármacos antiinflamatorios, suplementos dietéticos y cambios en el estilo de vida del paciente.

En los hallazgos patológicos se observan alteraciones relevantes en la actividad celular, aunque hay tendencia a pensar que la OA es una enfermedad degenerativa en los mecanismos de reparación del cartílago. La capacidad para reparar disminuye con la edad y esto puede explicar la asociación de OA con envejecimiento. Como ejemplo, cuando un perro doméstico se rompe el ligamento cruzado craneal hay una marcada respuesta anabólica del cartílago, tal como el

tejido DNA se ve incrementada la producción de componentes de la matriz (Abercrombie *et al.*, 2016).

El proceso de la enfermedad puede ser descrito como la degradación y la pérdida del cartílago articular acompañado por cambios óseos hipertróficos con formación de osteofitos y engrosamiento de la placa subcondral. Los cambios incluyen el cartílago articular y al hueso que lo rodea.

La sinovitis generalmente ocurre y contribuye mucho a la aparición de la signología clínica. Los hallazgos frecuentemente encontrados son la proliferación sinovial, derrame articular y bursitis (Ramirez, 2017).

### **3.1.- Clasificación de la OA**

La OA es una causa común de anomalías locomotoras en perros domésticos; aunque la claudicación y el dolor articular no son hallazgos clínicos comunes en perros con poliartritis, pero debe ser diferencial para todos los perros con dificultad para caminar, así es como se encuentran diferentes tipos de poliartritis como:

#### **1) Inflamatoria**

##### **a) De origen inmunomediado:**

- Artritis erosiva: reumatoide, poliartritis erosiva del Greyhound, poliartritis progresiva crónica erosiva felina.
- No erosiva con multisistemas involucrados: síndromes idiopáticos, poliartritis crónica no erosiva felina.
- Síndromes con asociaciones antigénicas conocidas: Poliartritis inmunomediada (PAIN) con infección remota de la articulación, asociada con enfermedad gastrointestinal, con neoplasia remota de la articulación, inducida por drogas, asociada con vacunas.
- No erosivas con involucro de multisistemas: Lupus eritematosos sistémico, síndrome de poliartritis y polimiositis, síndrome de poliartritis/meningitis, poliartritis nodosa.

Administración de AINEs, agentes nutracéuticos o células madre mesénquimales autólogas y heterólogas en el tratamiento de la osteoartritis en el perro doméstico: una revisión

- Síndrome de IMPA no erosivo por raza: fiebre de Shar Pei, poliartritis de Akita Japones.

**b) De origen infeccioso:**

- Quirúrgica o penetración de un cuerpo extraño.
- Hematógena (rara en gatos).
- Artritis por *Borrelia burgdorferi*.
- Artritis por *Rickettsia spp.*
- Artritis por *Mycoplasma spp.*
- Artritis por *Chlamidia spp.*
- Artritis fúngica.
- Artritis viral

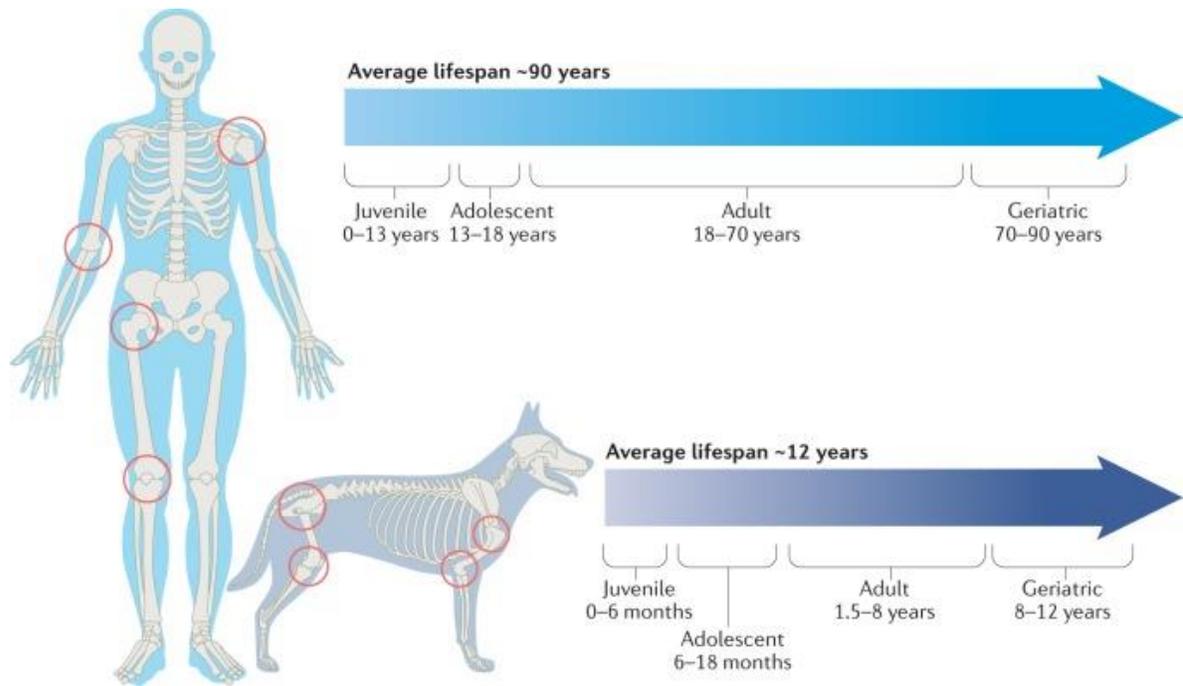
**c) Inducida por cristales: (raras en perros y gatos)**

- Hidroxiapatia.
- Fosfato del calcio.
- Urato de sodio.

**2) No inflamatoria o degenerativa:**

- a) OA idiopática primaria.
- b) OA idiopática secundaria.
- c) Traumática.
- d) Coagulopatía.

Aunque el proceso exacto no ha sido aclarado a detalle, a la evidencia experimental sugiere que el factor inicial de OA puede iniciarse de los traumatismos que pertenecen a factores mecánicos o anomalías biológicas.



**Figura 6.** Meeson *et al.*, 2019.

Esquema representativo de la osteoartritis en perros y humanos.

Como se aprecia en el esquema, las ubicaciones más comunes de la osteoartritis en perros incluyen la rodilla, la cadera, el hombro y el codo, que se muestran con su equivalente homólogo en humanos. El promedio de vida de un perro de raza grande es de ~ 12 años, con un tiempo proporcionalmente más largo en la vejez que en una vida humana típica.

### 3.2.- Fisiopatología de la OA y factores biomecánicos

En las enfermedades articulares degenerativas, tales como la OA, las alteraciones en la función mecánica están asociadas con cambios en la estructura y la bioquímica del cartílago articular (Desrochers *et al.*, 2012). En condiciones normales, la matrix extracelular del cartílago articular se somete a un proceso de remodelación dinámica en la que existen bajos niveles de degradación y de síntesis, de modo que, se mantiene el volumen del cartílago. En pacientes con OA

las enzimas que degradan la matriz, principalmente las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), se expresan en exceso, cambiando este balance a favor de la degradación, lo que resulta en la pérdida de colágeno y proteoglicanos del cartílago articular (Ling, 2012). Los sinoviocitos y condrocitos secretan tanto MMPs como sus inhibidores (Cuadro 1). En los pacientes con OA la síntesis de MMPs es mucho mayor y la cantidad de inhibidores producidos no es suficiente para mantener un equilibrio adecuado.

Los factores biomecánicos juegan un papel significativo en la salud de las articulaciones diartrodiales, debido a una fuerza alterada en las articulaciones asociada a la obesidad, mala alineación, traumatismo o inestabilidad articular, es un factor de riesgo crítico en la degeneración articular. El ejercicio y la pérdida de peso, han sido demostrado que promueve el efecto benéfico en articulaciones osteoarthriticas. Es recomendable caminar con correa a pacientes osteoarthriticos diariamente para incrementar su actividad. Además se ha demostrado que si se reduce la ingesta calórica (25%) en el perro, la displasia de cadera y la severidad de la OA, disminuye la prevalencia.

La obesidad es el primer factor de riesgo para la enfermedad articular que es directamente modificable; el tejido adiposo es una fuente local y sistémica de inflamación.

**Cuadro 1.** Ling, 2012; Fox, 2015.  
Factores que contribuyen a la degradación del cartílago articular.

<b>Factor</b>	<b>Acciones</b>
Ciclooxigenasa 2 (COX-2)	Estimula la producción de prostanoides.
Prostaglandina E2 (PGE <sub>2</sub> )	Juega un papel importante en la inflamación.
Óxido nítrico (ON)	Promueve la degradación del cartílago, la inhibición de la síntesis de matriz cartilaginosa y la apoptosis de los condrocitos.
Interleucina-1 (IL-1)	Aumenta la producción de prostaglandinas y ON, induce la síntesis de MMPs, suprime la síntesis de colágeno tipo 2 y proteoglicanos, induce la apoptosis de los condrocitos.
Sintetasa de ON (SiON)	Estimula la producción de ON.
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )	Aumenta la secreción de prostaglandinas, COX-2 y SiON, promueve la degradación del cartílago.
Agrecanasa	Degrada las moléculas de agregado de agregán.
Metaloproteinasas de matriz (MMPs)	
• Colagenasas	Degrada el colágeno nativo en la región de la triple hélice.
• Estromelisinias	Degrada el colágeno tipo II, III, IV, IX, y X, proteoglicanos, fibronectina, laminina, y elastina.
• Gelatinasas	Hidroliza la gelatina.

Las lesiones traumáticas, la carga anormal y las enfermedades degenerativas de las articulaciones pueden causar defectos en el cartílago articular. Izadifar, Chen y

Kulyk (2012) clasifican las lesiones del cartílago como lesiones condrales (afectan al cartílago articular), lesiones osteocondrales (afectan al cartílago articular y el hueso subcondral), y microfracturas (no son visibles macroscópicamente pero afectan la red de colágeno y pueden conducir a una mayor destrucción de la matriz). Debido a la incapacidad del cartílago articular para repararse a sí mismo, el foco de daño inicial conduce a la distribución anormal del peso durante el movimiento y al aumento de la tensión mecánica sobre el cartílago sano circundante, lo cual expande gradualmente el área de daño articular. Durante los años, esto conduce a una erosión gradual de la capa de cartílago articular, lo que resulta en la OA (Izadifar, Chen y Kulyk, 2012). En las etapas finales de la OA el cartílago articular es totalmente destruido, lo que expone el hueso subcondral (Figura 5), resulta en dolor y disminución del movimiento articular.



**Figura 7.** Newton y Nunamaker, 1985. Proyección de la rodilla canina. Proyección medio lateral (A) y proyección cráneo-caudal (B) de la rodilla derecha de un perro diagnosticado con osteoartritis. 1. Hay osteofitos presentes en el aspecto proximal de la tróclea femoral. 2. Aspectos proximal y distal de la patela. 3. Cóndilos femorales. 4. Tibia proximal. 5. Esclerosis de la tibia proximal.

La OA en el perro doméstico tiene un componente genético considerable y se considera una enfermedad poligénica. Los genes asociados con el desarrollo de la

OA tienden a estar relacionados con el proceso de desarrollo embrionario de las articulaciones sinoviales. Las mutaciones en estos genes pueden causar la OA, así como determinar la edad de aparición de la enfermedad, la articulación o articulaciones afectada(s) y la gravedad de la enfermedad. El inicio precoz de la OA es causado por mutaciones los genes que codifican las proteínas que forman la matriz extracelular del cartílago articular. Por otro lado, las mutaciones que causan anomalías estructurales menos graves se asocian a la aparición tardía de la enfermedad. Sandell (2012), menciona que las mutaciones en las moléculas que regulan aspectos sutiles del desarrollo y la estructura articular conducen a la aparición tardía de la OA.

### **3.3.- Clasificación del grado de OA y los modelos animales**

Esta propone la graduación de la OA con base en hallazgos histológicos (Madry, 2013):

- **Grado 1.-** Superficie intacta con presencia de apoptosis y necrosis del condrocito, el potencial terapéutico es mayor.
- **Grado 2.-** Pérdida de la continuidad de la superficie y pérdida de la matriz extracelular de la superficie cartilaginosa, el potencial terapéutico es mayor.
- **Grado 3.-** Fisuras verticales en la superficie que llegan a la zona media, su potencial terapéutico es medio.
- **Grado 4.-** Erosión de la superficie con erosión profunda, con un potencial terapéutico bajo.
- **Grado 5.-** Denudación o eburnación de la superficie articular con potencial terapéutica nulo.
- **Grado 6.-** Deformación del hueso subcondral con un potencial terapéutico nulo.

**Cook *et al.*, 2010 clasifican la OA de la siguiente manera:**

- **OA inicial:**

1. Fibrilación microscópica del cartílago en la zona superficial, puede proceder a discontinuidades locales.
2. La pérdida de proteoglicanos en el tercio superficial del cartílago resulta en un grado menos de elasticidad.
3. La muerte del condrocito es evidente, principalmente junto a las fisuras que se están desarrollando provocando discontinuidad focal de la zona superficial.
4. La matriz se rompe (fibrilación profunda).

- **OA media:**

1. La matriz se rompe, extendiéndose a la zona media, grietas verticales que afectan las estructuras de fibra de colágeno. La carga repetitiva en el proceso degenerativo de la OA causa las lesiones primarias de la región subcondral, como microfisuras, fisuras, canales vasculares o neovascularización.
2. Le sigue la erosión del cartílago por delaminación y excavación.

- **OA avanzada:**

1. Cuando el cartílago está totalmente erosionado hasta el nivel del cartílago calcificado o hasta la placa de hueso subcondral.
2. Hay microfisuras de hueso subcondral que inducen al intento de tener una reparación fibrocartilaginosa de la superficie desnudada.

Los modelos de OA inducidos experimentalmente están disponibles en muchas especies animales, tanto pequeñas como grandes (Little y Zaki, 2012). Los trabajos de los años setenta y ochenta establecieron los cambios clínicos, bioquímicos e histopatológicos inducidos por la sección transversal del ligamento cruzado en las articulaciones de la rodilla del perro (modelo Pond-Nuki) (Stockwell *et al.*, 1983) o por la menistectomía medial en conejos (Moskowitz *et al.*, 1973). Este trabajo anunció la introducción de modelos de OA inducidos quirúrgicamente

en especies pequeñas genéticamente tratables como ratones y ratas. Debido a que son pequeños, fáciles de albergar y relativamente económicos, estos modelos de roedores sin duda han contribuido a importantes avances en nuestra comprensión de los mecanismos básicos de la enfermedad (Little y Zaki, 2012). Sin embargo, los modelos de roedores han demostrado ser malos predictores de la eficacia o toxicidad de los fármacos en ensayos para OA (Malfait y Little, 2015). Los modelos suelen ser inducidos químicamente o quirúrgicamente; sin embargo, se ha cuestionado la veracidad de los cambios articulares que ocurren después de la administración de papaína intraarticular o yodo acetato monosódico, y muchos investigadores han concluido que el uso de OA inducida químicamente debe limitarse a estudios de dolor articular (Vincent *et al.*, 2012). Por tanto, la desestabilización de la articulación quirúrgica es el modelo más empleado. Aunque el valor de estos modelos cambian rápidamente no debe subestimarse, las enfermedades que ocurren naturalmente en los animales de compañía reflejan más de cerca las complejas variaciones genéticas, fisiológicas y ambientales que ocurren en la OA humana.

### **3.4.- Diagnóstico de la OA**

Debe abordarse por diagnóstico orientado a problemas con un mínimo de información de historia y de examen físico para obtener una lista de problemas y así formar un plan diagnóstico hasta llegar al diagnóstico definitivo.

- Examen físico. - Crepitación, rango de movimiento, dolor, derrame e inestabilidad articular.
- Historia clínica y anamnesis. - duración del problema, inflamación, incremento, cambios de apetito, variación del clima, consumo de agua.
- Examen ortopédico y neurológico.
- Goniometría.
- Paneles de claudicación.
- Imagenología.

- Radiología. - osteofitosis, entesofitosis, quistes subcondrales, aumento de tejido blando.

## **Capítulo 4.- Tratamientos para la osteoartritis en el perro doméstico.**

Nelson (2018) realizó una revisión sobre el tratamiento no farmacológico y de tipo farmacológico incluyendo distintas vías de administración. En este sentido, este capítulo abordará enfoques de tratamiento, que incluyen opciones no farmacológicas como reducción de peso y ejercicio en razas de talla mediana y grande con sobrepeso, y terapias farmacológicas administradas por vía tópica, oral e intraarticular.

### **4.1.- Tratamiento no farmacológico**

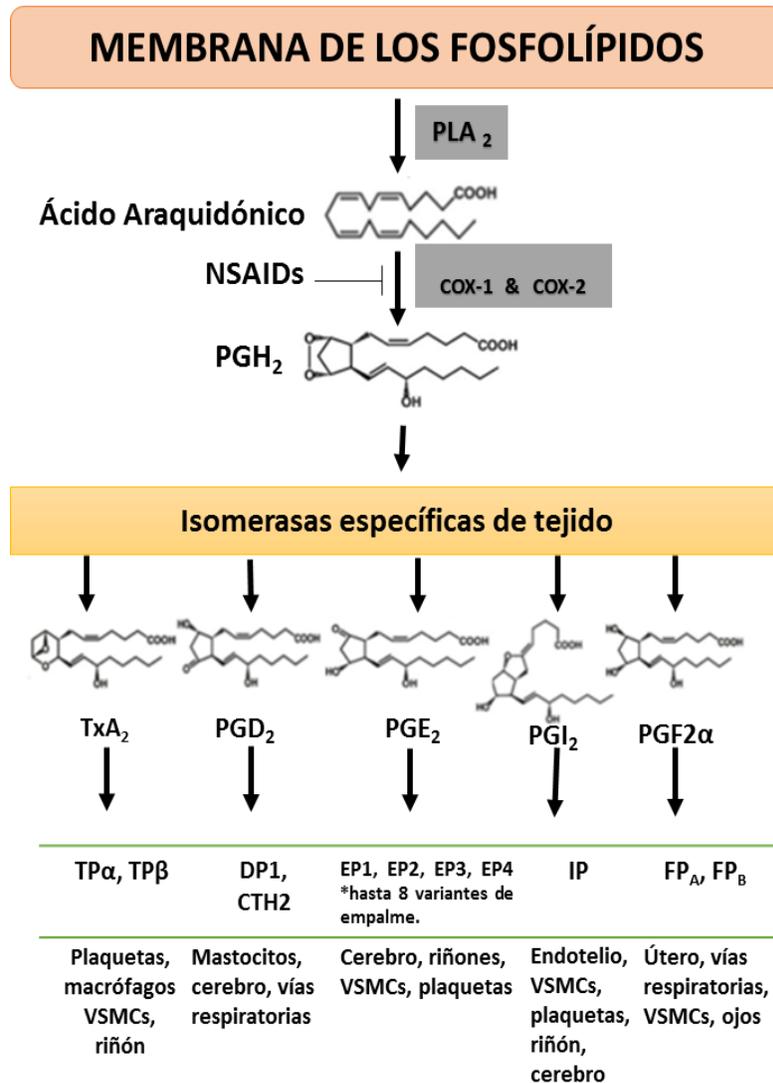
Los tratamientos actuales para la OA están principalmente enfocados al alivio de los signos y no existe hoy en día una terapia eficaz para controlar la progresión de esta enfermedad. La compleja naturaleza multifactorial de la OA ha sido limitada a nuestra comprensión (Li-Zhi, *et. al.* 2012).

En los últimos años, se ha reforzado la importancia de lograr una reducción en el peso corporal de perros de talla mediana y grande con sobre peso, además del aumento en la actividad física para reducir la signología y el estado funcional de los pacientes con OA. Como ejemplo y traspolado a la medicina humana, hubo un programa de 18 semanas fuera de Australia, a cargo de la Healthy Weight for Life, la cual inscribió a 1383 personas con una edad media de 64 años y un índice de masa corporal (IMC) inicial de 34 kg / m<sup>2</sup> (el 82% eran obesos). Casi todos (94%) de los inscritos perdieron al menos el 2,5% de su peso inicial y 1/3 perdió más del 10%. Los investigadores observaron una relación dosis-respuesta entre el cambio en KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) y el porcentaje de cambio de peso, concluyendo que se necesitaba una pérdida de al menos el 7,7% del peso inicial para lograr una diferencia mínima clínicamente importante en la función WOMAC (derivada del KOOS) (Atukorala *et al.*, 2016). En este sentido

podría pensarse en transpolar parte de dichos hallazgos al área de las pequeñas especies en perros domésticos, por lo cual surge la necesidad de realizar un estudio en el cual se sometan a perros en etapa geriátrica con sobrepeso a un programa de ejercicio para la reducción de su peso a fin de evaluar las mejoras sobre los parámetros de la signología evaluable. Un estudio publicado en el Journal of the American Medical Association informó mejoras en varias medidas relevantes para la OA en una cohorte de 2200 personas después de la cirugía bariátrica. La mediana del IMC antes de la cirugía en este grupo fue de 46 kg / m<sup>2</sup>; El 70% tuvo un seguimiento de 3 años en el que la pérdida de peso media fue del 30% del valor inicial, acompañado de mejoras significativas en el dolor y la función de rodilla y cadera por WOMAC. La mayoría de estos pacientes tuvieron mejorías clínicamente significativas en el dolor corporal, la función física y la capacidad para caminar, aunque el porcentaje de pacientes con mejoría en el dolor disminuyó entre uno y tres años después de la operación (King *et al.*, 2016).

#### **4.2.- Anti-inflamatorios no esteroidales.**

Los signos más frecuentes de la OA en el perro doméstico son dolor, claudicación, inflamación y dificultad de movimiento. El dolor y la inflamación están mediadas por prostanoïdes, incluyendo las prostaglandinas y los tromboxanos. Las prostaglandinas juegan un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis, pero también median mecanismos patológicos, incluyendo la respuesta inflamatoria (Ricciotti *et al.*, 2011). Cuando la inflamación está presente, los fosfolípidos de la membrana celular se convierten en ácido araquidónico (un ácido graso insaturado de 20 carbonos) por la acción de la fosfolipasa A. Luego las isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2) convierten el ácido araquidónico en prostaglandina H<sub>2</sub>, que a su vez se convierte en tromboxano A, prostaglandina E<sub>2</sub>, prostaciclina, prostaglandina D<sub>2</sub> o prostaglandina F<sub>2α</sub> por enzimas específicas de tejido (Figura 6).



**Figura 8.** Ricciotti, E., & Fitzgerald, 2011. Membrana de fosfolípidos. Vía de biosíntesis de los prostanoideos. PLA<sub>2</sub>: Fosfolipasa A<sub>2</sub>, TxA<sub>2</sub>: Tromboxano A<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>: Prostaglandina D<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>: Prostaglandina E<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>: Prostaciclina, PGF<sub>2α</sub>: Prostaglandina F<sub>2α</sub>.

La COX-1 se expresa constitutivamente en la mayoría de las células y es la fuente principal de prostanoideos en el organismo. Los prostanoideos sirven funciones de mantenimiento, como la protección del epitelio gástrico. La expresión de COX-2 es inducida por estímulos inflamatorios, hormonas, y factores de crecimiento. COX-2 es la fuente más importante de prostanoideos durante la inflamación y en

enfermedades proliferativas tales como el cáncer. Sin embargo, ambas enzimas contribuyen a la generación de prostanoïdes autorreguladores y homeostáticos, y ambas pueden contribuir a la liberación de prostanoïdes durante la inflamación (Ricciotti *et al.*, 2011).

PGH<sub>2</sub> es producida por las dos isoformas de COX y es el sustrato común para una serie de enzimas isomerasas y sintetisas específicas de tejido que producen PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>alfa y TXA<sub>2</sub>. El perfil de la producción de prostanoïdes se determina por la expresión diferencial de estas enzimas dentro de las células presentes en los sitios de inflamación. Por ejemplo, los mastocitos generan predominantemente PGD<sub>2</sub> mientras que los macrófagos producen principalmente PGE<sub>2</sub> y TXA<sub>2</sub>. Pueden ocurrir alteraciones en el perfil de la síntesis de prostanoïdes después de la activación celular. Mientras que los macrófagos en reposo producen más TXA<sub>2</sub> que PGE<sub>2</sub>, esta relación puede cambiar para favorecer la producción de PGE<sub>2</sub> en presencia de lipopolisacáridos bacterianos (Figura 6).

Los AINEs, como el carprofeno, ibuprofeno y el ácido acetil salicílico bloquean la acción de las ciclooxigenasas y su biosíntesis. Debido a que la enzima COX-1 juega un papel importante en la producción de prostaglandinas endógenas en la mucosa gástrica y tiene funciones homeostáticas importantes, los AINEs tienen varios efectos secundarios potenciales, incluyendo el desarrollo de las úlceras gástricas. Por otra parte, dado que la COX-2 regula principalmente la síntesis de prostanoïdes inflamatorios, los AINEs que inhiben selectivamente la COX-2 tienen menos efectos secundarios (Cuadro 2). Sin embargo, no se debe suponer que la completa inhibición de la COX-2 no tiene efectos secundarios potenciales porque existen datos experimentales que sugieren que la COX-2 puede ser expresada constitutivamente en diversos órganos, incluyendo el cerebro, la médula espinal, los ovarios y los riñones (Asghar *et al.*, 2014; Edwards, 2014; Héту y Riendeau, 2005; Zidar *et al.*, 2008).

Existe una tercera isoforma de la COX, conocida como ciclooxigenasa-3 (COX-3). Esta se deriva del gen que codifica la ciclooxigenasa-1, pero es estructural y

funcionalmente distinta. Se estableció que su papel es a nivel de la producción de la fiebre, el dolor a nivel central y no a nivel de la inflamación. Al evaluar los medicamentos que producen inhibición farmacológica se identificó al paracetamol como el más selectivo hacia esta isoforma (Pradilla-Vega, 2004).

Todos los hallazgos que se obtienen tanto en medicina veterinaria como en medicina humana generarán la necesidad de obtener tratamientos alternos o no convencionales para el tratamiento de esta patología a fin de tener la menor cantidad de efectos adversos en los sistemas antes mencionados (Cuadro 3).

**Cuadro 2.** Edwards, 2014; Riviere y Papich, 2009. Clasificación de los AINEs en base a su selectividad hacia COX-1 y COX-2.

<b>Selectividad hacia COX-2*</b>	<b>Preferencia por COX-2**</b>	<b>No específicos***</b>	<b>Selectividad hacia COX-1****</b>
Firocoxib	Carprofeno	Flunixin de Meglumina	Aspirina
Deracoxib	Celocoxib	Ketoprofeno	
Mavacoxib	Deracoxib	Fenilbutazona	
Robenacoxib	Etodolaco	Ácido Tolfenámico	
Luminacoxib	Meloxicam Nimesulida	Flunixin de Meglumina	

\*Selectivos hacia COX-2: fármacos que inhiben a COX-2 (pero no la COX-1) cuando se usan en la dosis recomendada.

\*\*Preferencia por COX-2: fármacos que inhiben preferentemente a COX-2 a dosis más bajas de las recomendadas por los fabricantes.

\*\*\*No específicos: fármacos que inhiben tanto a COX-1 como a COX-2 cuando se usan en la dosis recomendada.

\*\*\*\*Selectivos hacia COX-1: fármacos que inhiben a COX-1 y no a COX-2 cuando se usan en la dosis recomendada.

**Cuadro 3.** Victoria M. 2020. Aines y su eficacia.

<b>Carprofeno</b>	<b>Meloxicam</b>	<b>Firocoxib</b>	<b>Tepoxalina</b>
Inhibe síntesis de Prostaglandinas-leucotrienos (Eicosanoides)	Potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.	Potente inhibidor de la síntesis de prostaglandinas.	Inhibidor dual, Ciclooxigenasa (5-LOX).
COX-2 selectivo.	COX-2 selectivo.	COX-2 selectivo.	Inhibición equilibrada.
Toxicidad gastrointestinal mínima.	Toxicidad renal y Gastrointestinal baja.	Se administra con y sin alimentos.	Mayor eficacia, con menos efectos colaterales.
Toxicidad hepática idiosincrática	Vida media en perros de 20-30 hrs, con administración diaria.	Tratamientos limitados hasta 90 días.	Reduce la inflamación y dolor en desordenes musculoesqueléticos crónicos en perros.
A dosis terapéuticas no tiene impacto negativo sobre el metabolismo del Cartilago Articular.	No reduce la síntesis de proteoglicanos en cartilago articular.	Tabletas masticables. 5 mg/kg cada 24 hrs.	Protección a la toxicidad Gastrointestinal. Protege la degradación del colágeno en el catabolismo del cartílago.

#### 4.3.- Antiinflamatorios esteroidales.

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas, producidas a partir del colesterol en la corteza de las glándulas suprarrenales. Estos suprimen diversos componentes del proceso inflamatorio; inhiben la fosfolipasa A, disminuyen la síntesis de interleucinas y otras citocinas pro-inflamatorias, suprimen la inmunidad mediada por células, reducen la síntesis del complemento, y disminuyen la producción y la actividad de los leucocitos. Los glucocorticoides son los fármacos antiinflamatorios más eficaces y se usan frecuentemente en la clínica de perros y gatos. Sin embargo, debido a que sus efectos farmacológicos y fisiológicos son tan amplios, el potencial de efectos adversos es considerable (Huebner *et al.*, 2013).

A menudo se recomiendan corticosteroides exógenos como la dexametasona y metilprednisolona para el tratamiento de la OA. El tratamiento con dexametasona

disminuye la inflamación de las articulaciones y la degradación del tejido articular y es un condroprotector (Huebner *et al.*, 2013). Vandeweerd *et al.* (2015), revisaron la evidencia científica actual sobre los efectos de los corticosteroides en el cartílago articular. La revisión incluyó 35 estudios realizados entre el 1965 y el 2014, donde se evaluaron los efectos de los corticosteroides sobre cartílago normal, o sobre el cartílago de articulaciones con OA o sinovitis inducida. Los resultados de esta investigación sugieren que en perros domésticos, el acetato de metilprednisolona y el hexacetónido de triamcinolona tienen efectos beneficiosos en el tratamiento de la OA. En otras especies animales se ha demostrado que el acetato de metilprednisolona es perjudicial, mientras que el acetónido de triamcinolona ejerce efectos positivos. Dvorak *et al.* (2002) reportaron que la administración de dexametasona en perros provoca una disminución significativa en la producción de prostaglandinas, sin embargo, este fármaco no inhibe la producción de IL-1, por lo tanto, incluso cuando se reduce el dolor, los condrocitos no se están protegidos contra los efectos negativos de la IL-1.

#### **4.4.- Vitamina D**

Del 2016 a la fecha, en la medicina humana, hay evidencia de artículos científicos donde aplican la vitamina D como tratamiento para la reducción de los problemas de OA, aunque en medicina veterinaria aún no hay información al respecto, pero los resultados son punta de lanza para innovar en dichos tratamientos. Arden *et al.* (2016), realizaron un ensayo controlado aleatorio con tratamiento a base de vitamina D para la artrosis de rodilla sintomática (n = 474) y con un seguimiento de 3 años no encontró diferencias en el ancho del espacio articular medial radiográfico entre la vitamina D y el placebo, a pesar de los aumentos apropiados en la vitamina D sérica en el grupo de tratamiento. Los autores concluyeron que "la suplementación con vitamina D no tiene ningún papel en el tratamiento de la OA de rodilla.

## **4.5.- Suplementos**

### **4.5.1.- Glucosamina y el sulfato de condroitina**

Las articulaciones funcionan como amortiguadores que absorben los cambios de presión en el cuerpo. El espacio articular contiene el líquido sinovial, que tiene una gran cantidad de GAGs, como el sulfato de condroitina, y ácido hialurónico. Los GAGs están hechos de unidades repetidas de disacáridos, los cuales están compuestos de N-acetilgalactosamina o N-acetilglucosamina combinado con ácido urónico, D-glucurónico o L-idurónico. Por esta razón, uno de los tratamientos más usados para la OA en los perros domésticos, consiste en la administración de suplementos dietéticos llamados nutraceuticos que contengan glucosamina y/o sulfato de condroitina. El tratamiento de la OA también incluye cambios en el estilo de vida del paciente, como modificar el nivel de actividad física y la pérdida de peso, terapia física y fármacos antiinflamatorios. Actualmente los tratamientos para la OA se basan en aliviar el dolor y las molestias en la articulación artrítica y no en corregir la patología subyacente.

Los suplementos comúnmente recomendados para el tratamiento de la OA en perros son la glucosamina y el sulfato de condroitina. Diversos artículos de investigación apoyan la eficacia de estos suplementos en la disminución de los signos clínicos, destacando la cojera y el dolor asociados a la OA en el perro (Comblain *et al.*, 2005); McCarthy *et al.* (2007), determinaron que los perros tratados con glucosamina y sulfato de condroitina durante 70 días, mostraron mejoras estadísticamente significativas en la disminución al dolor, cojera y gravedad de la condición. Sin embargo, la aparición de la respuesta significativa fue más lenta en el grupo de animales tratados con glucosamina y sulfato de condroitina que para los perros tratados con carprofeno. Los mismos investigadores mostraron que la glucosamina altamente purificada y el sulfato de condroitina son agentes condroprotectores eficaces para el tratamiento de la OA en los perros domésticos.

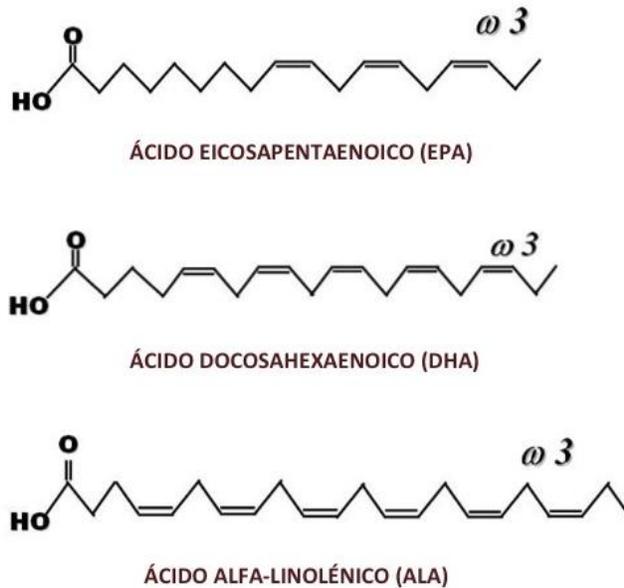
La glucosamina, ya sea en una combinación novedosa con terapia de baño o formulación (N-acetil glucosamina y sulfato de condroitina) posee un beneficio mínimo en estudios realizados recientemente. Otros tres estudios pequeños consideraron nuevos extractos de hierbas y plantas, incluidos *Artemisia annua* (ginghao) y bromelina (extracto de piña) (Kasemsuk *et al.*, 2016).

Hasta la fecha, el mecanismo de acción de la glucosamina y el sulfato de condroitina no es bien conocido. Sin embargo, su acción condroprotectora puede explicarse por un mecanismo dual al actuar como componentes básicos del cartílago y líquido sinovial ya que estimulan el proceso anabólico del metabolismo del cartílago y tienen acción antiinflamatoria que puede retrasar muchos procesos catabólicos inducidos por la inflamación en el cartílago. La glucosamina aumenta la producción de los componentes de la matriz extracelular del cartílago en cultivos celulares de condrocitos, tales como el agregano y el colágeno tipo II. También aumenta la producción de ácido hialurónico, previene la degeneración de colágeno en los condrocitos mediante la inhibición de las reacciones de lipoxidación y oxidación de proteínas, inhibe la síntesis de MMPs, y consecuentemente evita la degradación de proteoglicanos. Además se ha demostrado que inhibe la agreganasa a través de la supresión de las proteínas ligadas al glicosilfosfatidilinositol (Jerosch, 2011).

La glucosamina y el sulfato de condroitina son seguros para su administración en perros domésticos ya que los únicos efectos secundarios a considerar son diarrea ocasional y problemas de coagulación de la sangre (no común). Si un perro es alérgico a los mariscos, la glucosamina no debe ser administrada debido a que estos suplementos pueden tener ingredientes derivados de mariscos (VCA Specialty Animal Group, 2014). Las altas dosis de la glucosamina se han asociado con poliuria y polidipsia en perros. Sin embargo, la causa de estos efectos secundarios no se ha investigado (McCoy y Bryson, 2013).

Respecto al sulfato de condroitina, se ha determinado que aumenta la producción de hialuronato por las células sinoviales, lo que tiene un efecto benéfico sobre el

mantenimiento de la viscosidad del líquido sinovial. Estimula el metabolismo de los condrocitos, lo que conduce a la síntesis de colágeno y proteoglicanos, ambos son componentes básicos del cartílago. Por otra parte, el sulfato de condroitina inhibe las enzimas elastasa y hialuronidasa producidas por los leucocitos que se encuentran a alta concentración en el líquido sinovial de los pacientes con enfermedades reumáticas. El sulfato de condroitina también aumenta la producción de ácido hialurónico por las células sinoviales, lo que mejora la viscosidad y aumenta el volumen del líquido sinovial. En términos generales, esta sustancia inhibe los procesos de destrucción del cartílago y estimula los procesos anabólicos que intervienen en la formación de cartílago nuevo (Jerosch, 2011).



**Figura 9.** Anonimo, 2012. Estructura molecular de los ácidos grasos Omega-3.

Además de mediar de la inflamación, los prostanoideos tienen varias funciones en el cuerpo. Son necesarios para la coagulación adecuada, cicatrización de heridas, la función del sistema inmunológico y protegen la mucosa gástrica. Por esta razón, una dosis excesiva de ácidos grasos Omega-3 puede dar lugar a varios efectos adversos en el tracto gastrointestinal, sobre la cicatrización de heridas y la función plaquetaria. También pueden afectar adversamente la peroxidación lipídica, causar ganancia de peso, alterar la función del sistema inmune, y afectar el control glucémico y la sensibilidad a la insulina (Lenox y Bauer, 2013).

#### **4.5.2.- Perna canaliculus o Mejillón de labios verdes**

El mejillón de labios verdes (GLM por sus siglas en inglés) contenido en algunos alimentos para perros, contiene 61% de proteínas, 13% de carbohidratos, 12% de GAGs, 5% de lípidos (incluidos los ácidos grasos Omega-3), 5% de minerales, y 4% de agua. Los ácidos grasos Omega-3 y los GAGs son los ingredientes clave de este producto. Los ácidos grasos Omega-3 proporcionan un efecto antiinflamatorio y, por lo tanto, reducen el dolor en las articulaciones. Los GAGs son los principales componentes del cartílago articular y del líquido sinovial y sirven como bloques de construcción que promueven la síntesis de cartílago articular. Bui y Bierer (2003), investigaron los efectos del GLM sobre la OA en el perro doméstico. Ellos suplementaron una dieta seca con 0.3% de polvo de GLM por un período de 6 semanas a un grupo de perros y encontraron que hubo una mejoría significativa en el dolor y la hinchazón en el grupo experimental respecto al grupo control. Sin embargo, la crepitación y el rango de movimiento de la articulación no fueron significativamente diferentes entre el grupo experimental y el control. Los hallazgos de Bui y Bierer proporcionan evidencia de que la incorporación de GLM en una dieta seca puede ayudar a aliviar los signos de la OA en perros. Hasta la fecha, no se han asociado efectos secundarios al uso de este suplemento. Bierer (2002), mostró que las siguientes dosis de GLM son eficaces para la reducción de los signos clínicos de la OA; 1000 mg al día para los

perros que pesan más de 34 kg, 750 mg al día para los perros que pesan de 25 a 34 kg y 450 mg al día para los perros que pesan menos de 25 kg.

#### **4.5.3.- Lípidos insaponificables de aguacate y soya**

Los lípidos insaponificables de aguacate y soya (ASU, por sus siglas en inglés) parecen tener propiedades anti-catabólicas que evitan la degradación del cartílago y propiedades anabólicas que promueven la reparación del cartílago estimulando la producción de colágeno y agregados de agregán. A nivel clínico, los ASU reducen el dolor y la rigidez al tiempo que mejoran la función articular, lo que resulta en la disminución del uso de analgésicos (Christiansen, Bhatti, Goudarzi, y Emami, 2014). No se han realizado ensayos clínicos para probar los efectos de este suplemento en perros y gatos. Se necesita más investigación para determinar su eficacia, mecanismo de acción y posibles efectos adversos en estas especies.

#### **4.5.4.- S-adenosil-L-metionina**

La S-adenosil-L-metionina (SAME) se produce en el cuerpo a partir de la metionina. Investigaciones preliminares muestran que la SAME está involucrada en una variedad de funciones corporales, especialmente en el cerebro y el hígado, y que es un co-sustrato involucrado en el traslado de grupos de metilo, transulfuración y aminopropilación. Aunque estas reacciones anabólicas se producen en todo el cuerpo, la mayor parte del SAME se produce y se consume en el hígado. Se conocen más de 40 transferencias de grupo metilo de SAME a diversos sustratos tales como ácidos nucleicos, proteínas, lípidos y metabolitos secundarios. La SAME se sintetiza a partir de trifosfato de adenosina y metionina por la enzima metionina adenosiltransferasa.

Teniendo en cuenta las funciones de la SAME en el hígado y el cerebro, los investigadores han evaluado su posible valor en el tratamiento de las enfermedades mentales y hepáticas.

#### **4.6.- Células madre mesénquimales autólogas**

Debido a que la OA en el perro doméstico es una enfermedad incurable, los enfoques terapéuticos actuales se centran en la prevención o el retraso de los cambios estructurales y funcionales de los tejidos afectados. El uso de los AINEs se asocia con la ulceración gástrica, así como, daños renales y hepáticos, por esta razón, las modalidades alternativas de tratamiento sin estos efectos adversos son altamente deseables. Las células madre representan una nueva alternativa de tratamiento para la OA en los perros domésticos. La terapia con células madre tiene el potencial de reparar el daño tisular causado por la enfermedad. Una célula madre es una célula indiferenciada de un organismo multicelular que es capaz de producir una cantidad indefinida de células del mismo tipo, y de la cual ciertos otros tipos de células surgen a través de la diferenciación. No sólo las células madre forman las nuevas células de una estructura, sino que también participan en la reparación de una estructura dañada o en el proceso de remodelación constante a medida que las estructuras se desgastan con el paso del tiempo (Stem Cells Global Group, 2015).

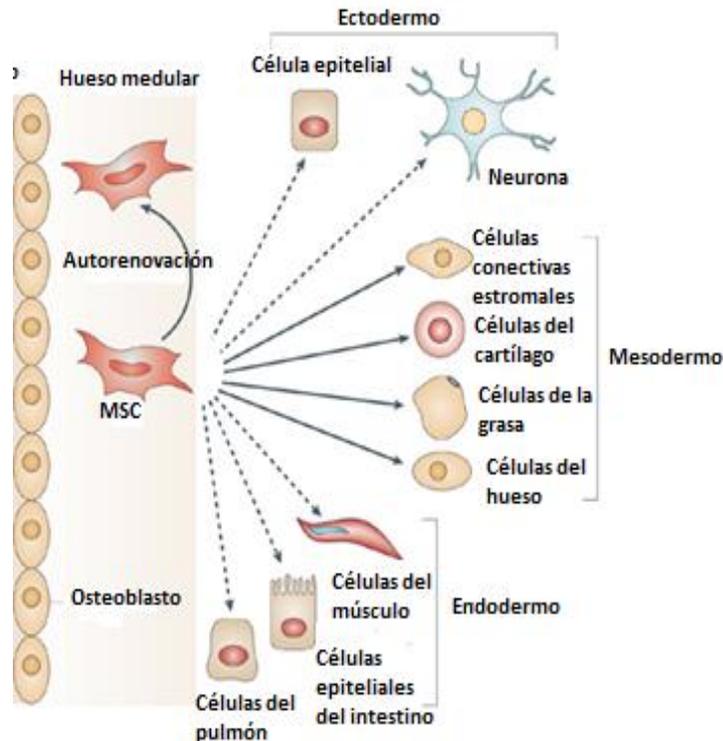
La diferenciación celular es el proceso por el cual una célula cambia de un tipo menos especializado de célula a un tipo de célula más especializada. La diferenciación se produce en numerosas ocasiones durante el desarrollo de un organismo multicelular, a medida que cambia de ser un simple cigoto a un sistema complejo de tejidos y con distintos tipos de células. La diferenciación continúa en la edad adulta donde las células madres adultas se dividen y crean células hijas totalmente diferenciadas durante la reparación de tejidos y durante el recambio celular normal. El proceso de diferenciación celular casi nunca implica un cambio en la secuencia de ADN. Por lo tanto, las células de distintos tejidos pueden tener características físicas muy diferentes a pesar de tener el mismo genoma. Una célula que puede diferenciarse en todos los tipos celulares del organismo adulto se conoce como pluripotente. Estas células se denominan células madres embrionarias en animales y células meristemáticas en las plantas superiores. Una

célula que puede diferenciarse en todos los tipos celulares, incluyendo el tejido de la placenta, se conoce como totipotente. En los mamíferos, sólo el cigoto y los blastómeros que se derivan de este son totipotentes (Global Stem Cells Group, 2015).

Hasta hace poco, los científicos trabajaron principalmente con dos tipos de células madre de animales y seres humanos: las células madre embrionarias y células madre adultas (CMA). Las células madre embrionarias, como su nombre lo indica, se derivan de embriones que se desarrollan a partir de huevos que han sido fertilizados *in vitro*. Una CMA es una célula indiferenciada, que se encuentra entre las células diferenciadas en un tejido u órgano. Las CMA pueden renovarse y diferenciarse para producir todos o algunos de los principales tipos de células especializadas de un tejido u órgano. Las principales funciones de las células madre adultas en un organismo vivo son mantener y reparar el tejido en el que se encuentran (National Institutes of Health, 2015). Las CMA tienen una capacidad mucho menor que las células madre embrionarias para auto-renovarse y diferenciarse. Sin embargo, las células madre adultas son inmunocompatibles con el organismo del cual se extraen, y su uso no está restringido por las preocupaciones éticas asociadas con células derivadas de embriones (Cuervo *et al.*, 2014).

La médula ósea contiene al menos dos tipos de células madre. 1. Células madre mesenquimales (MSCs). Las últimas también llamadas células madre estromales o esqueléticas, constituyen una pequeña proporción de la población de células del estroma en la médula ósea, puede generar hueso y cartílago (Figura 8). 2. Células madre hematopoyéticas que dan lugar a todas las células sanguíneas a través del proceso de hematopoyesis. Estas se derivan del mesodermo y se encuentran en la médula ósea roja, que está contenida en el núcleo de la mayoría de los huesos largos. Las células madre hematopoyéticas dan lugar a los linajes mieloides y linfoides de células sanguíneas. Las células mieloides incluyen monocitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos, eosinófilos, eritrocitos, células dendríticas, y

megacariocitos o plaquetas y las células linfoides incluyen linfocitos T, linfocitos B y células asesinas naturales (National Institutes of Health, 2015).



**Figura 10.** Uccelli, Moretta, y Pistoia, 2008. Célula madre mesenquimal (MSC). Se encuentra en la médula ósea, tiene la capacidad de autorenovarse (flecha curva) o de diferenciarse (flecha recta) en células mesodermales. La capacidad de trans-diferenciación (diferenciación hacia otro tipo de células de otros linajes) se muestra con flechas entrecortadas. La trans-diferenciación *in vivo* no se ha demostrado.

Las MSCs se identificaron por primera vez en la médula ósea, y posteriormente se encontró en diferentes tejidos (Meirelles, 2006). El potencial de diferenciación de las MSCs fue la razón inicial para su uso como agentes terapéuticos en muchas enfermedades, sin embargo, la evidencia científica ha desplazado el énfasis terapéutico hacia las acciones paracrinas de las MSCs (Baraniak y McDevitt, 2010).

Cuando se trasplantan en cartílago enfermo, las MSCs pueden transformarse en condrocitos y ayudar a reparar defectos en el cartílago. Las MSCs se comunican

con las células locales a través de la secreción de una amplia gama de citoquinas y factores de crecimiento, por lo que, pueden promover la migración de células de reparación endógena a los sitios de lesión y suprimir inmunorreacciones (Nöth, Steinert, y Tuan, 2008). En conjunto, estas acciones ayudan a restablecer el equilibrio fisiológico y promover la reparación de tejidos (Tsai, 2014).

En la medicina veterinaria, las MSCs se han utilizado para tratar la OA, lesiones en tendones, fracturas óseas, lesiones de la médula espinal, y enfermedades hepáticas (Ribitsch *et al.*, 2010). La terapia con células madre autólogas en medicina veterinaria implica la extracción de células madre del paciente, a partir de varios tejidos, como el tejido adiposo y su administración subsecuente al paciente (Negro *et al.*, 2007). El hecho de que los rendimientos celulares son mayores a partir del tejido adiposo que de otros reservorios de células madre autólogas, hace que las células madre autólogas derivadas de tejido adiposo (ADMSCs) sean una excelente opción para el tratamiento de la OA y otras enfermedades. Usualmente se aíslan  $1 \times 10^7$  células madres adiposas/estromales de 300 mL de lipoaspirado, con más de 95% de pureza. Las muestras de tejido adiposo subcutáneo pueden obtenerse generalmente bajo anestesia local. Los métodos actuales utilizados para el aislamiento de ADMSCs dependen de la digestión con colagenasas seguido de la separación centrífuga para aislar la fracción vascular del estroma de los adipocitos primarios. Las ADMSCs muestran una morfología similar a los fibroblastos y carecen de las gotas de lípidos intercelulares presentes en los adipocitos (Mizuno, Tobita, y Uysal, 2012).

La terapia de células madre con ADMSCs ha estado disponible comercialmente desde el 2003. Negro *et al.*, (2007) evaluaron este tipo de terapia en perros con OA crónica de la cadera. Los perros tratados con la terapia de ADMSCs presentaron una disminución significativa en la cojera y el dolor, así como un aumento en la amplitud de movimiento en comparación con el grupo control. En 2008, el mismo grupo de investigadores evaluó los efectos de esta terapia en

perros con OA crónica en las articulaciones del codo y encontraron que la cojera, el dolor y el rango de movimiento mejoraron en comparación con el grupo control.

## CONCLUSIONES

Hay concordancia entre los autores citados para en el tratamiento de la OA, aunque no existe una cura para la OA, el tratamiento de AINES es la mejor opción para controlar los signos de esta enfermedad.

Los animales más susceptible a la OA son animales gerontes, obesos, sin distinción de raza o sexo, presentando junto a esta enfermedad; ruptura de ligamento cruzando craneal o luxación patelar.

Los tratamientos solo se enfocan a controlar el dolor e inflamación con agentes farmacológicos como los AINEs, auxiliados con una dieta estricta y un estilo de vida diferente.

Los tratamientos a base de AINES, son eficaces aunque presentan efectos secundarios en los pacientes; sin embargo en pacientes con OA leve son eficaces al 100% sin producir efectos secundarios; por otro lado las células madre resultan ser un tratamiento alternativo y novedoso para el tratamiento de esta enfermedad, aunque su efectividad está siendo comprobada científicamente, este tratamiento tiene la capacidad de reparar el daño tisular formando células del mismo tipo, además que ayudan a remodelar las estructuras dañadas, los pacientes a base de este tratamiento mostraron una disminución importante de cojera y dolor, mostrando un aumento de movimiento.

Además de los tratamientos orales es necesario la pérdida de peso, el ejercicio, y las terapias intraarticulares, para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, sigue existiendo una enorme necesidad de identificar estrategias novedosas para reducir la incidencia y la progresión de esta enfermedad altamente prevalente y debilitante que sigue aumentando en frecuencia en la población mundial.

## LITERATURA CITADA

- Arden NK, Cro S, Sheard S, Dore CJ, Bara A, Tebbs SA, et al. (2016) The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis, the VIDEO study: a randomised controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 24, 858–1866.
- Asghar, W., Jamali, F. (2014). The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review. *Inflammopharmacology Inflammopharmacol*, 23(1), 1–16.
- Athanasίου, K. A., Darling, E. M., y Hu, J. C. (2009). Articular Cartilage Tissue Engineering. *Synthesis Lectures On Tissue Engineering*, 1(1), 1–182.
- Atukorala I, Makovey J, Lawler L, Messier SP, Bennell K, Hunter DJ. Is There a Dose-Response Relationship Between Weight Loss and Symptom Improvement in Persons With Knee Osteoarthritis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1106–1114.
- Baraniak, P. R., y Mcdevitt, T. C. (2010). Stem cell paracrine actions and tissue regeneration. *Regenerative Medicine*, 5(1), 121–143.
- Betts, J. G. (2013). *Anatomy & physiology*. Houston: OpenStax College, Rice University.
- Bierer, T. L., y Bui, L. M. (2002). Improvement of arthritic signs in dogs fed green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). *J Nutr*.
- Bui, L. M., y Bierer, T. L. (2003). Influence of green-lipped mussels (*Perna canaliculus*) in alleviating signs of arthritis in dogs. *Vet Ther.*, 4(4), 397–407.
- Cassidy, A. in *Investigating Interdisciplinary Collaboration: Theory and Practice Across Disciplines* (eds Frickel, S., Albert, M. & Prainsack, B.) 213–236 (Rutgers Univ. Press, 2016).
- Chevalier y Richette. (2005) Cartilago articular normal: anatomía, fisiología, metabolismo y envejecimiento. *Aparato Locomotor*. 38(2):1-13.
- Christiansen, B. A., Bhatti, S., Goudarzi, R., y Emami, S. (2014). Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *Cartilage*, 6(1), 30–44.
- Comblain, F., Serisier, S., Barthelemy, N., Balligand, M., y Henrotin, Y. (2015). Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J. Vet. Pharmacol. Therap. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*.
- Cooperative Extension, USDA National Institute of Food and Agriculture. (2012). Different Types of Omega-3s. <http://articles.extension.org/pages/63899/different-types-of-omega-3s> (18 de abril de 2018).
- Cuervo-Serrato, B., Zaragoza, M. R., Juncosa, J. S., Perez, J. D., Najera, D. L., Ballebo, M. G.,... Poveda, J. C. (2014). Regenerative therapy with mesenchymal stem cells from adipose tissue and plasma rich in growth factors in canine hip osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 22.
- Cuervo, B., Rubio, M., Sopena, J., Dominguez, J., Vilar, J., Morales, M.,... Carrillo, J. (2014). Hip Osteoarthritis in Dogs: A Randomized Study Using Mesenchymal Stem Cells from Adipose Tissue and Plasma Rich in Growth Factors. *IJMS International Journal Of Molecular Sciences*, 15(8), 13437–13460.

- Denton, J. (2012). Synovial fluid analysis in the diagnosis of joint disease. *Diagnostic Histopathology*, 18(4), 159–168.
- Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. (2016) Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 4:Cd007400.
- Desrochers, J., Amrein, M. W., y Matyas, J. R. (2012). Viscoelasticity of the articular cartilage surface in early osteoarthritis. *Osteoarthritis And Cartilage*, 20(5), 413–421.
- Doulabi, A. H., Mequanint, K., y Mohammadi, H. (2014). Blends and Nanocomposite Biomaterials for Articular Cartilage Tissue Engineering. *Materials*, 7(7), 5327–5355.
- duSert, N.P. (2014). Improving the translation of analgesic drugs to the clinic: animal models of neuropathic pain. *Br J Pharmacol*. 171:2951–2963.
- Dvorak, L. D., Cook, J. L., Kreeger, J. M., Kuroki, K., y Tomlinson, J. L. (2002). Effects of carprofen and dexamethasone on canine chondrocytes in a three-dimensional culture model of osteoarthritis. *American Journal Of Veterinary Research*, 63(10), 1363–1369.
- Dyce, K. M., Sack, W. O., y Wensing, C. J. (2010). *Textbook of veterinary anatomy*. St. Louis, MO: Saunders Elsevier.
- Ea H.K., Bazille C., Lioté F. (2018). Histología y fisiología de la membrana sinovial. EM consulte 14-021.
- Echevarría HAT. Preemptive analgesia versus analgesia preventiva. *Rev Cub Anestesiología y Reanimación*. 2012; 11(1): 37–47.
- Edwards, S. H. (2014). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In C. M. Kahn (Ed.), *The Merck veterinary manual* (Online). essay, Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.
- Fox, A. J., Bedi, A., y Rodeo, S. A. (2009). The Basic Science of Articular Cartilage: Structure, Composition, and Function. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*, 1(6), 461–468.
- Fox, S. (2015, August). *If joints could talk: an overview of the evidence behind nutraceuticals*. Lecture. <http://www.vetfolio.com> (25 de octubre de 2016).
- Gates MC, Littlewood KE, Kongara K, Odom TF, Sawicki RK. Cross-sectional survey of anaesthesia and analgesia protocols used to perform routine canine and feline ovariohysterectomies. *Vet Anaesth Analg*. 2020; 47:38–46. doi: 10.1016/j.vaa.2019.06.008.
- Gillogly, S. D., Voight, M., y Blackburn, T. (1998). Treatment of Articular Cartilage Defects of the Knee With Autologous Chondrocyte Implantation. *J Orthop Sports Phys Ther Journal Of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*, 28(4), 241–251.
- Global Stem Cells Group. (2015). Stem cell training. An overview of the development of cellular medicine and the state and of the industry today.
- González MN. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor*. 2005; 12: 112–118.
- Gregory MH, et al. (2012). A review of translational animal models for knee osteoarthritis. *Arthritis*. 2012:764621.
- Grubb, W. N. (2010). Chronic neuropathic pain in veterinary patient. *Topics in companion Animal Medicine*. 25(1): 45-52.

<https://www.em-consulte.com/article/188487/histologia-y-fisiologia-de-la-membrana-sinovial>

- Grujic, L., Nade, S. (2009). Why do joints swell? *Orthop Trauma*; 23(3): 216-218.
- Hellyer P, Rodan I, Brunt J, Downing R, Hagedorn JE, Robertson SA (2007). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Feline Med Surg*; 9(6): 466-480.
- Grubb T. (2010): What do we really know about the drugs we use to treat chronic pain *Top Companion Anim Med*; 25(1): 10-19.
- Hétu, P. O., y Riendeau, D. (2005). Cyclo-oxygenase-2 contributes to constitutive prostanoid production in rat kidney and brain. *Biochem. J. Biochemical Journal*, 391(3), 561–566.
- Hoffman JM, Creevy KE, Franks A, O'Neill DG, Promislow DEL. (2018) The companion dog as a model for human aging and mortality. *Aging Cell*.13:e12737.
- Huebner, K. D., Shrive, N. G., y Frank, C. B. (2013). Dexamethasone inhibits inflammation and cartilage damage in a new model of post-traumatic osteoarthritis. *Journal Of Orthopaedic Research J. Orthop. Res.*, 32(4), 566–572.
- Izadifar, Z., Chen, X., y Kulyk, W. (2012). Strategic Design and Fabrication of Engineered Scaffolds for Articular Cartilage Repair. *Journal Of Functional Biomaterials JFB*, 3(4), 799–838.
- Jerosch, J. (2011). Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *International Journal Of Rheumatology*, 2011, 1–17.
- Johnstone S.A. y Fox S.M. (1997): Mechanisms of action of anti-inflammatory medications used for the treatment of osteoarthritis. *J Am Vet Med Assoc*. 210(10):1486-1492.
- Johnstone SA (1997): Osteoarthritis, joint anatomy, physiology and pathobiology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*; 27(4): 699-723.
- Kasemsuk T, Saengpetch N, Sibmoo N, Unchern S. (2016). Improved WOMAC score following 16-week treatment with bromelain for knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 35:2531–2540.
- King WC, Chen JY, Belle SH, Courcoulas AP, Dakin GF, Elder KA, et al. (2016). Change in Pain and Physical Function Following Bariatric Surgery for Severe Obesity. *Jama*. 315:1362–1371.
- Lamont, L.A. (2008a) Adjunctive analgesic therapy in veterinary medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 38(6): 1187-1203.
- Lascelles, BDX., Gaynor, J.S., Smith, E.S., Roe, S.C., Marcellin-Little, D.J., Davidson, G., Boland, E., Carr J. (2008). Amantadine in a Multimodal Analgesic Regimen for Alleviation of Refractory Osteoarthritis Pain in Dogs. *J Vet Intern Med*. 22:53–59.
- Lenox, C. E., y Bauer, J. E. (2013). Potential Adverse Effects of Omega-3 Fatty Acids in Dogs and Cats. *Journal Of Veterinary Internal Medicine J Vet Intern Med*, 27(2), 217–226.
- Ling, S. M., Bathon, J. M. (2012). Osteoarthritis: pathophysiology. <http://www.hopkinsarthritis.org/arthritis-info/osteoarthritis/oa-pathophysiology/> (1 de noviembre de 2016).

- Little CB, Zaki S. (2012) What constitutes an ‘animal model of osteoarthritis’ – the need for consensus? *Osteoarthr. Cartil.* 20:261–267. doi: 10.1016/j.joca.2012.01.017.
- Liu W, et al. (2003) Spontaneous and experimental osteoarthritis in dog: similarities and differences in proteoglycan levels. *J. Orthop. Res.* 21:730–737.
- Lorenz H, Richter W (2006): Osteoarthritis: Cellular and molecular changes in degenerating cartilage. *Progress in Histochemistry and Cytochemistry*; 40(3): 135-163.
- Madry H, Niek van Dijk C, Mueller-Gerbl M (2010): The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 18(4): 419-433.
- Madry H, Niek van Dijk C, Mueller-Gerbl M (2010): The basic science of the subchondral bone. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 18(4): 419-433.
- Malfait A-M, Little CB. (2015) On the predictive utility of animal models of osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.* 17:225.
- Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier JP, Roughley PJ (2008): Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheum*; 22(2): 351-384.
- McCarthy, g, O’Donovan, J., Jones, B., Mcallister, H., Seed, M., y Mooney, C. (2007). Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *The Veterinary Journal*, 174(1), 54–61.
- McCoy, S. J., y Bryson, J. C. (2013). High-dose glucosamine associated with polyuria and polydipsia in a dog. *J Am Vet Med Assoc.*, 222(4), 431–432.
- McIlwraith, C. W. (2015). Anatomy and physiology of equine joints. <http://csu-cvmb.colostate.edu/academics/clinsci/equine-orthopaedic-research-center/orthopaedic-topics/pages/equine-joints.aspx> (27 de octubre de 2016).
- Meirelles, L. D. (2006). Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. *Journal Of Cell Science*, 119(11), 2204–2213.
- Mitrovic D. (1987) In: *Arthrose : perspectives et réalités*. Paris: Masson. p. 110-7.
- Mizuno, H., Tobita, M., y Uysal, A. C. (2012). Concise Review: Adipose-Derived Stem Cells as a Novel Tool for Future Regenerative Medicine. *Stem Cells*, 30(5), 804–810. <http://www.laboratoriosmicrosules.com/producto/dmsso-gel/>
- Moreau, M., Troncy, E., Castillo, J. R. E. D., Bédard, C., Gauvin, D., y Lussier, B. (2012). Effects of feeding a high omega-3 fatty acids diet in dogs with naturally occurring osteoarthritis. *Journal Of Animal Physiology and Animal Nutrition*.
- Moskowitz RW, et al. (1973) Experimentally induced degenerative joint lesions following partial meniscectomy in the rabbit. *Arthritis Rheum.* ;16:397–405.
- National Center for Complementary and Integrative Health. (2012). S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe): An Introduction. Retrieved. <https://nccih.nih.gov/health/supplements/same> (25 de octubre de 2016).
- National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services. (2015). Stem Cell Basics: Introduction. In *Stem Cell Information*. <http://stemcells.nih.gov/info/basics/pages/basics1.aspx> (24 de octubre de 2016).
- Nelson (2018). Osteoarthritis year in review 2017: clinical. *Osteoarthritis Cartilage*. 26(3):319-325.
- Newton, C. D., y Nunamaker, D. M. (1985). *Textbook of small animal orthopaedics*. Philadelphia: Lippincott.

- Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Luscher TF, Libby P, Husni ME, et al. (2016) Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med.* ;375:2519–2529.
- Nöth, Steinert, y Tuan, 2008.
- Omoigui S (2007): The biochemical origin of pain: the origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 2 of 3 - inflammatory profile of pain syndromes. *Med Hypotheses*; 69(6):1169-78.
- Osteoarthritis Research Society International. (2016) Osteoarthritis: A Serious Disease. Osteoarthritis Research Society International. pp. 1–103.
- Page AE, et al. (2013). Determination of loading parameters in the canine hip in vivo. J. Plickert, H. D., Bondzio, A., Einspanier, R., Tichy, A., y Brunnberg, L.. Hyaluronic acid concentrations in synovial fluid of dogs with different stages of osteoarthritis. *Research In Veterinary Science.* 94(3), 728–734.
- Pradilla-Vega, O.E. (2004). Ciclooxygenasa 3: La Nueva Iso-Enzima En La Familia. *MedUNAB.* 7 (21), 181-184.
- Restrepo, G.C.E., Marrique, V.H., Botero, P.L.F. (2007). Gabapentina y pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio? *Rev Soc Esp Dolor.* 6:432-436.
- Rialland, P., Bichot, S., Moreau, M., Guillot, M., Lussier, B., Gauvin, D. Troncy, E. (2012). Clinical validity of outcome pain measures in naturally occurring canine osteoarthritis. *BMC Vet Res BMC Veterinary Research*, 8(1), 162.
- Ribitsch, I., Burk, J., Dellling, U., Geißler, C., Gittel, C., Jülke, H., y Brehm, W. (2010). Basic Science and Clinical Application of Stem Cells in Veterinary Medicine. *Bioreactor Systems For Tissue Engineering II*, 219–263.
- Ricciotti, E., & Fitzgerald, G. A. (2011). Prostaglandins and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, 31(5), 986–1000.
- Riviere, J. E., y Papich, M. G. (2009). *Veterinary pharmacology and therapeutics: ed. by Jim E. Riviere, Mark G. Papich* (9th ed.). Ames, IA: Wiley-Blackwell.
- Sánchez-Aparicio, P., Ibanovichi-Camarillo, J.A., Victoria-Mora, J.M. 2014. Etimologías Médicas y Farmacológicas de Aplicación Veterinaria. B.M. Editores. 333 p.
- Sandell, L. J. (2012). Etiology of osteoarthritis: genetics and synovial joint development. *Nat Rev Rheumatol Nature Reviews Rheumatology*.
- Saunders LZ. (2000) Virchow's contributions to veterinary medicine: celebrated then, forgotten now. *Vet. Pathol.* ;37:199–207. doi: 10.1354/vp.37-3-199.
- Smith, W.L. (2006). Anti-inflammatory Effects Of Omega 3 Fatty Acid In Fish Oil Linked To Lowering Of Prostaglandin. Federation of American Societies for Experimental Biology. ScienceDaily. <http://www.sciencedaily.com/releases/2006/04/060404085719.htm> (11 de marzo de 2016).
- Stockwell RA, Billingham ME, Muir H. (1983). Ultrastructural changes in articular cartilage after experimental section of the anterior cruciate ligament of the dog knee. *J. Anat.* 136:425–439.

- Sutton S, Clutterbuck A, Harris P, Gent T, Freeman S, Foster N, Barret-Jolley R, Mobashery A (2009): The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis. *Vet J*; 179(1): 10-24.
- Takashima G, Day M. (2014) Setting the One Health agenda and the human-companion animal bond. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* ;11:11110–11120.
- Ternopil State Medical University. Biochemistry of connective tissue. [http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/chemistry/classes\\_stud/en/nurse/bsn/ptn/2/24.%20biochemistry%20of%20connective%20tissue.htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/chemistry/classes_stud/en/nurse/bsn/ptn/2/24.%20biochemistry%20of%20connective%20tissue.htm) (22 de octubre de 2016)
- Thurston A. Anaesthetic management of paediatric and neonatal patients. *Vet Nurse*. 2020; 11(4): 172- 177. doi: 10.12968/vetn.2020.11.4.172.
- Trumble TN, Billingham RC, McIlwraith CW (2004): Correlation of prostaglandin E2 concentrations in synovial fluid with ground reaction forces and clinical variables for pain and inflammation in dogs with osteoarthritis induced by transection of the cranial cruciate ligament. *Am J Vet Res*; 65(9): 1269-1275.
- Tsai, S. Y. (2014). Intra-articular transplantation of porcine adipose-derived stem cells for the treatment of canine osteoarthritis: A pilot study. *World Journal Of Transplantation WJT*, 4(3), 196.
- Uccelli, A., Moretta, L., y Pistoia, V. (2008). Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol Nature Reviews Immunology*, 8(9), 726–736.
- Vandeweerdt, J. M., Zhao, Y., Nisolle, J. F., Zhang, W., Zhihong, L., Clegg, P., y Gustin, P. (2015). Effect of corticosteroids on articular cartilage: have animal studies said everything? *Fundam Clin Pharmacol Fundamental & Clinical Pharmacology*, 29(5), 427–438.
- Vandeweerdt, J.M., Coisnon, C., Clegg, P., Cambier C., Pierson A., Nontoir, F., Saegerman C., Gustin, P., Buczinski. (2012). Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 2012;26:448–456.
- VCA Animal Specialty Group. (2014). Glucosamine and Chondroitin Supplements: What's in A Name? [http://www.vcaspecialtyvets.com/ckfinder/userfiles/files/vcaasg\\_glucosamine\\_and\\_chondroitin\\_supplements.pdf](http://www.vcaspecialtyvets.com/ckfinder/userfiles/files/vcaasg_glucosamine_and_chondroitin_supplements.pdf) (20 de octubre de 2016)
- Vincent TL, et al. (2012) Mapping pathogenesis of arthritis through small animal models. *Rheumatology*.51:1931–1941.
- Yataba I, Otsuka N, Matsushita I, Matsumoto H, Hoshino Y. (2017) Efficacy of S-flurbiprofen plaster in knee osteoarthritis treatment: Results from a phase III, randomized, active-controlled, adequate, and well-controlled trial. *Mod Rheumatol.* ;27:130–136
- Zidar, N., Odar, K., Glavac, D., Jerse, M., Zupanc, T., y Stajer, D. (2008). Cyclooxygenase in normal human tissues - is COX-1 really a constitutive isoform, and COX-2 an inducible isoform? *Journal Of Cellular and Molecular Medicine*, 13(9b), 3753–3763.