



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrado

**USO DE LA DIACEREINA EN CANINOS CON
OSTEOARTROSIS:
ESTUDIO CLINICO Y SEROLOGICO.**

Valentina Victoria Di Sevo Mallo

TESIS DE MAESTRIA EN SALUD ANIMAL

URUGUAY

2017



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrado

**USO DE LA DIACEREINA EN CANINOS CON
OSTEOARTROSIS:
ESTUDIO CLINICO Y SEROLOGICO.**

Valentina Victoria Di Sevo Mallo

Dra. Daniela Izquierdo

Directora de tesis

Dra. Paula Pessina

Co-Director de tesis

Dr. Gonzalo Suarez

Co-Director de tesis

2017

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE DEFENSA DE TESIS

Prof. Agregado Dr. Alejandro Benech
Universidad de la Republica
Presidente de Mesa

Prof. Adjunto Dra. Nadia Crosignani
Universidad de la Republica

Dr. Javier Corral
Universidad de Buenos Aires.

2017



**FACULTAD DE VETERINARIA
Programa de Posgrados**

**ACTA DE APROBACIÓN DE TESIS
DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL**

“Uso de la diacereína en caninos con osteoartrosis: Estudio clínico y serológico”

Por: Dra. Valentina Victoria DI SEVO MALLO

Directora de Tesis: Dra. Daniela Izquierdo

**Codirectores de Tesis: Dra. Paula Pessina
Dr. Gonzalo Suárez**

Tribunal

Presidente: Dr. Alejandro Benech

Segundo Miembro: Dra. Nadia Crosignani

Tercer Miembro: Dr. Francisco Javier Corral

Fallo del Tribunal: APROBADO CON MENCIÓN

**Salón de Posgrados
Viernes 17 de noviembre de 2017**



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA
Postgrados Académicos y Especializaciones

El Tribunal considera que la Dra. Valentina Di Sevo ha realizado un excelente trabajo de tesis con una buena redacción escrita y una correcta revisión bibliográfica.

El trabajo experimental fue riguroso y acorde a los objetivos planteados.

Los resultados obtenidos son muy interesantes y un gran aporte para la investigación del dolor crónico en la enfermedad articular degenerativa.

La defensa oral de la Tesis fue muy clara demostrando conocimiento actualizado del tema, independencia de criterio y gran solvencia en la defensa de su trabajo. Por lo anteriormente expresado el Tribunal por unanimidad califica el trabajo de Tesis de la Dra. Valentina Di Sevo: "Uso de la diacereína en caninos con osteoartritis: Estudio clínico y serológico", como APROBADO CON MENCIÓN.

A large, stylized handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke.

Dr. Alejandro Benech

Presidente del Tribunal

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer en primer lugar a la Dra. Ana Meikle, quien me contacto y me incentivo para continuar con mis estudios luego de obtener mi título de grado, y de quien siempre sentí el apoyo académico.

A mi tutora, Daniela Izquierdo, que por su optimismo y confianza fue que logramos completar este trabajo. A Paula y Gonzalo, mis co-tutores quienes me acompañaron y ayudaron con este trabajo, además de los consejos y enseñanzas que me entregaron. A la Dra. Nadia Crosignani, quien desde que me puse en contacto con ella, sin conocerme no ha hecho más que estirarme la mano para ayudarme en todo lo que ha estado a su alcance. Con sus conocimientos, con sus contactos, pero sobre todo con su estímulo y confianza.

Agradecer también a la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) quien financio la realización del estudio. A la Comisión de Investigación y Desarrollo Científico (CIDEC) y a la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) quienes colaboraron también con su financiamiento. Al Laboratorio Novophar S.A. quien dono la diacereína para ser utilizada y al Laboratorio Elabscience quien colaboro en el financiamiento de los kits utilizados para determinación de la interleuquina.

Mis sinceros agradecimientos con el Dr. Carlos Soto, Director de Hospital quien permitió realizar este estudio utilizando las instalaciones y al área de imagenología, especialmente con el Dr. Álvaro Rodríguez quien realizo las radiografías de todos los pacientes; así como también al Laboratorio de Análisis Clínicos. A los funcionarios de locomoción de facultad de Veterinaria, especialmente a Ernesto; y principalmente a Graciela Cossio quien nos “dono” sus animales para utilizar como pacientes, sin ninguna condición más que “ayudarlos a tener mejor calidad de vida”. Los agradecimientos también para los propietarios del resto de los pacientes, quienes se comprometieron a realizar y finalizar el estudio.

A Shirley Rizzo, a quien conocí durante el proyecto y donde encontré una amiga. Otro pilar para que el trabajo saliera adelante. Eternamente agradecida con la Veterinaria Avisena, personas excelentes que me han apoyado durante toda esta etapa y que considero mi segunda familia. A todos mis amig@s que compartimos los cursos juntos, apoyándonos y acompañándonos durante toda esta etapa y a los docentes que considero mis “referencias”.

Agradecer a mi familia, que gracias a ella soy quien soy hoy en día, de donde aprendo los valores y la importancia del apoyo, la contención, la amistad y el trabajo en equipo. Y a Nicholas, sobre todo, quien me apoyo y me alentó a realizar este viaje y quien me estimula a superarme a cada día.

TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
AGRADECIMIENTOS	i
TABLA DE CONTENIDOS	ii
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	v
LISTA DE ABREVIACIONES	vi
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
1.INTRODUCCIÓN	1
2.ANTECEDENTES	3
2.1.Generalidades de la Osteoartrosis	3
2.1.1.Patogenia	4
2.1.2.Citoquinas	5
2.1.2.1.Interleuquina 1	6
2.2.Signos clínicos	7
2.2.1.Dolor	8
2.2.2.Patofisiología del dolor crónico	9
2.2.3.Determinación del dolor	9
2.2.3.1.Escalas multidimensionales	10
2.2.3.2.Escalas análogas visuales	11
2.2.3.3.Escalas descriptivas simples	11
2.2.3.4.Escalas con un <i>score</i> numérico	11
2.3.Displasia de cadera	11
2.4.Diagnóstico	12
2.5.Tratamiento	13
2.6.Diacereína	14

2.6.1.Generalidades	14
2.6.2.Farmacocinética	15
2.6.3.Farmacodinamia	16
2.6.4.Efectos secundarios	16
2.6.5.Usos clínicos	17
3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
4.HIPÓTESIS	19
5.OBJETIVOS	19
6.MATERIAL Y MÉTODOS	20
6.1.Instalaciones e infraestructura	20
6.2.Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los pacientes	20
6.2.1.Criteros de inclusión	20
6.2.2.Criterios de exclusión	20
6.2.3.Criterios de eliminación	20
6.3.Estudio clínico	21
6.4.Estudio radiológico	21
6.5.Evaluación de los propietarios	22
6.6.Estudio de laboratorio	22
6.7.Análisis estadístico	23
7.RESULTADOS	24
7.1.Estudio clinico mediante escalas descriptivas simples	24
7.1.1.Evaluacion del dolor	24
7.1.2.Evaluacion de la claudicación	25
7.2.Estudio radiológico	26
7.3. Evaluación de los propietarios por medio de escalas análogas visuales y multidimensionales	28
7.3.1.Evaluacion por escala análoga visual de dolor	28

7.3.2.Evaluacion por escala análoga visual de locomoción	29
7.3.3.Evaluacion por medio de "HCPI".....	29
7.3.4.Evaluacion mediante la escala "QOL".....	30
7.4.Estudio de laboratorio	31
8.DISCUSIÓN	33
9.CONCLUSIONES	40
10.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	41
Anexo I	53
Anexo II	60
Anexo III	61
Anexo IV	62
Anexo V	64
Anexo VI	66
Anexo VII	68
Anexo VIII	69
Anexo IX	70
Anexo X	71
Anexo XI	71

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Figura 1: Esquema circular de la progresión de la OA, tomando en cuenta todas las causas posibles.

Figura 2: Evolución radiológica durante el tratamiento con diacereína de los dos pacientes que mostraron diferencia en sus valores durante el tratamiento con diacereína 90 días vía oral.

Cuadro I: Características de los pacientes y localización de la osteoartrosis.

Cuadro II: Resultados de la determinación de dolor obtenidos luego de la evaluación del médico veterinario por medio de una escala de descriptiva simple, durante 90 días de administración de diacereína vía oral.

Cuadro III: Resultados obtenidos mediante el exámen de claudicación realizado por el médico veterinario en perros con OA durante la administración de diacereína durante 90 días.

Cuadro IV: Resultados obtenidos a partir de la evaluación por el propietario del nivel de dolor a través de EAV, durante 90 días de tratamiento con diacereína de caninos con OA.

Cuadro V: Representación de los resultados obtenidos mediante la evaluación de la locomoción por parte del propietario utilizando EAV durante 90 días de tratamiento con diacereína.

Cuadro VI: Resultados obtenidos mediante la evaluación con la escala multidimensional "HCPI" por parte de propietarios de caninos con OA que recibieron diacereína vía oral durante 90 días.

Cuadro VII: Resultados obtenidos mediante la evaluación con la escala multidimensional Yazbek-Fantoni "QOL" por parte de propietarios de caninos con OA que recibieron diacereína vía oral durante 90 días.

Cuadro VIII: Resultados de los valores obtenidos de parámetros bioquímicos del funcional hepático, función renal, hemograma e interleuquina 1 β medidos al inicio y final del tratamiento con diacereína vía oral a caninos con OA.

LISTA DE ABREVIACIONES

OA	Osteoartrosis
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
IL	Interleuquina
TNF α	Factor de Necrosis Tumoral alfa
MMP	Matriz metaloproteasas
NO	Oxido Nitrico
IGF-1	<i>Insulin growth factor-1</i>
COX	Ciclooxigenasa
IL-1ra	Antagonista de los receptores de IL-1
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
ACR	Colegio Americano Reumatología
EULAR	Liga Europea contra el Reumatismo
SMOADs	<i>Symptomatic Modyfing Osteoarthritis Drugs</i>
SySADOA	<i>Symptomatis Slow Action Drugs Osteoarthritis</i>
DMOAD	<i>Disease Modifiers Osteoarthritis Drugs</i>
PRAC	Comité para la Evaluación de Riesgos de Fármaco-vigilancia europeo
OARSI	<i>Osteoarthritis Research Society International</i>
ESCEO	Sociedad Europea para los Aspectos Económicos y Clínicos de la Osteoporosis y Osteoartritis
UdelaR	Universidad de la República
HCPI	Helsinki Chronic Pain Index
QOL	Quality Of Life
CHEA	Comisión Honoraria Experimentación Animal
ALT	Aspartato Alanil Transferasa

AST Aspartato Amino Transferasa

FAS Fosfatasa Alcalina Serica

RESUMEN

La osteoartrosis es una enfermedad osteoarticular que se caracteriza por producir una inflamación crónica a nivel de la articulación, provocando la liberación de citoquinas proinflamatorias, siendo la interleuquina-1 una de las más importantes. Los signos clínicos más comunes son la dificultad para incorporarse, claudicación y renuencia a caminar en casos avanzados a causa del dolor, lo cual interfiere de forma negativa en la calidad de vida. Los tratamientos están orientados a aliviar el dolor, y enlentecer la degeneración articular, con medicaciones seguras para el individuo. Es por ello, que el objetivo del trabajo es caracterizar el alivio del dolor crónico causado por la osteoartrosis en perros medicados diariamente con diacereína por vía oral. Para ello fueron seleccionados 8 caninos mayores de 4 años de edad con diagnóstico radiológico de osteoartrosis en alguna de sus articulaciones (coxo-femoral, rodilla y codo), a los cuales se los sometió a un tratamiento oral con la droga durante 90 días consecutivos y se los evaluó con controles cada 30 días de forma clínica y radiológica por medio de escalas simples y descriptivas, a la vez que se les extrajo sangre para controlar la bioquímica sanguínea y evaluación de los niveles de interleuquina-1 beta. En cada control, el propietario también entregaba su evaluación por medio de escalas multidimensionales y análogas visuales. Los resultados obtenidos mediante la evaluación del clínico veterinario no brindaron diferencias significativas al finalizar el tratamiento comparado con el día inicial ($p=0.15$), sucediendo lo mismo con la evaluación radiológica (donde solamente 2 del total de los animales presentaron variación en su *score* final). Sin embargo, las evaluaciones por parte de los propietarios mediante escalas multidimensionales validadas arrojaron diferencias significativas en la evaluación del dolor crónico producido por osteoartrosis marcándose ya a los 60 días de tratamiento ($p=0.042$ *HCPI*) con la droga, manteniendo la misma tendencia ($p=0.058$ *HCPI*; $p=0.074$ *QOL*) a los 90 días del tratamiento sin producir efectos secundarios de importancia relevante ni variaciones significativas en la bioquímica sanguínea ni en los valores de Interleuquina 1 β ($p=0.369$). Es esperable que las demás escalas no evidenciaran resultados semejantes, ya que no son sensibles para la determinación de este tipo de dolor. En vista de los resultados obtenidos se puede decir que la diacereína es una droga que puede utilizarse en la terapia analgésica para la osteoartrosis con buen margen de seguridad durante 90 días.

Palabras claves: osteoartrosis; diacereína; dolor; interleuquina-1; caninos.

ABSTRACT

Osteoarthritis is an osteoarticular illness that is characterised by producing chronic inflammation of the joints, which causes a release of proinflammatory cytokines of which interleukin being one of the most serious. The most common clinical symptoms are: difficulty to stand up, inability and reluctance to walk in the more serious cases because of pain, which has a negative effect on the quality of life. The treatments are aimed at relieving the pain and slowing down the deterioration of the joints through appropriate, secure medication. This is why the aim of this investigation is to characterise the relief of the chronic pain caused by osteoarthritis in dogs which are orally dosed daily with diacerein. To carry this out, a selection was made: 8 dogs over the age of 4 who had been radiological diagnosed as having osteoarthritis in some of their joints (hips, knees and elbows). They then underwent an oral treatment with the drug for 90 consecutive days and had tests carried out every 30 days – both clinical and radiological – using simple and descriptive scales. There were also blood tests carried out to control their blood biochemically and evaluate their interleukin-1beta levels. Along with each control the dog's owner also gave an evaluation through multidimensional scales and visual analogues scales. The results obtained through the evaluation of the veterinary clinician did not provide significant differences at the end of the treatment compared to the initial day ($p = 0.15$), as did radiological evaluation (where only 2 of the animals presented variation in their final score). However, evaluations by owners using validated multidimensional scales showed significant differences in the assessment of chronic pain produced by osteoarthrosis, after 60-days drug treatment ($p = 0.042$ HCPI), also maintaining the same tendency ($p = 0.058$ HCPI, $p = 0.074$ QOL) at 90-days of treatment without producing significant side effects or significant variations in blood biochemistry or Interleukin 1β values ($p = 0.369$). It is expected that the other scales will not show equivalent results, since they are not sensitive for the determination of this type of pain. In view of the results obtained it can be said that diacerein is a drug that can be used in analgesic therapy for osteoarthrosis with good margin of safety for 90 days. It is not expected that the other scales should show similar results as they are not sensitive in the determination of this type of pain. With the obtained results and the fact that no serious side-effects were visible during the 90-day treatment nor were there any significant alterations in the settings of blood biochemical tests. It can be affirmed that diacerein is a drug which can be used in pain therapy for Osteoarthritis with a good margin of security for 90 days.

Key words: osteoarthritis; diacerein; pain; interleukin-1; dogs.

1. INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA) puede definirse como una enfermedad multifactorial, que produce degeneración articular caracterizada por pérdida del cartílago, hipertrofia del hueso subcondral y cambios en la membrana sinovial (Mankin, 1989; Fox & Millis, 2010). No debe considerarse una enfermedad sencilla, ya que se ven afectadas múltiples estructuras articulares que repercuten directamente en la calidad de vida y sobrevida del paciente. Normalmente cuando el propietario nota cambios conductuales y/o funcionales (pocas ganas de jugar o correr, inactividad, o dificultad para trasladarse), el animal ya posee un grado avanzado de la enfermedad, demostrado en la clínica con una pérdida de la funcionalidad articular y dolor. Un método comúnmente utilizado para evidenciar cambios a nivel articular es la radiografía, aunque no siempre las imágenes proporcionadas tienen correlación con el grado de dolor (Mankin, 1989; Innes et al, 2004; Clarke & Bennett, 2006; Farrell et al, 2007).

Es considerada una de las principales causantes de dolor crónico en caninos con una incidencia cada vez mayor a nivel mundial. El dolor crónico, es muy difícil de detectar en el examen clínico, ya que puede ser enmascarado por la liberación de hormonas de estrés durante el examen y por la naturaleza de su inconsistencia (Hielm-Bjorkman et al, 2011; Epstein et al, 2015). Por este motivo es necesario el uso de escalas multidimensionales validadas para su determinación. Partiendo de la base que el dolor crónico es progresivo (Waters & Sierpina, 2006) se debe tener en cuenta este concepto a la hora de realizar tratamientos, ya que comúnmente resulta frustrante para el veterinario, así como para el propietario cuya expectativa va más allá de nuestro objetivo. En pacientes con dolor crónico, el tratamiento debe estar enfocado a mejorar la calidad de vida, lo cual implica disminuir el impacto del dolor en la vida diaria, mejorando el relacionamiento del paciente con la familia, evitar la continua pérdida de funcionalidad a causa del “no uso” de las articulaciones, ayudando al paciente a tener una vida activa permitiéndole realizar actividades que se ven limitadas por producirles dolor.

Los tratamientos farmacológicos actuales para la OA pueden dividirse en tres tipos: de rápida acción, los cuales están enfocados a tratar la sintomatología, principalmente con la utilización de antiinflamatorios no esteroides (AINEs). Si bien estos son potentes antiinflamatorios de acción rápida, se conoce que, a largo plazo provocan trastornos a nivel digestivo, renal y en la coagulación sanguínea. Un segundo grupo de drogas son clasificadas como fármacos de acción lenta, encontrando los condroprotectores y los moduladores de citoquinas. Estas drogas requieren de un período prolongado para comenzar a actuar, pero pueden ser administrados durante un largo período sin manifestarse efectos secundarios. Dentro del grupo de moduladores de

citoquinas se encuentra la diacereína, derivado alcaloide que tiene efectos analgésicos y antiinflamatorios. Conocida desde 1980 para el tratamiento de la OA, dio lugar a un nuevo campo de investigación. Según varios estudios en humanos, esta droga tiene la capacidad no solo de detener la degeneración articular sino también de repararla (Pelletier et al, 2000; Dougados et al, 2001; Akhter et al, 2015). En animales existe poca bibliografía donde se utilice la diacereína para el tratamiento de la OA (Marcolongo et al, 1988; Nguyen et al, 1994; Kitadai et al, 2006; Nganvongpanit et al, 2014). Por este motivo, el siguiente trabajo apunta a contribuir en la terapéutica para la OA canina evaluando la respuesta al tratamiento oral con diacereína durante 90 días en caninos mayores de 4 años de edad, con presencia confirmada de osteoartrosis a nivel radiológico, que asistieron al Hospital de pequeños animales de la Facultad de Veterinaria UdelaR.

2. ANTECEDENTES.

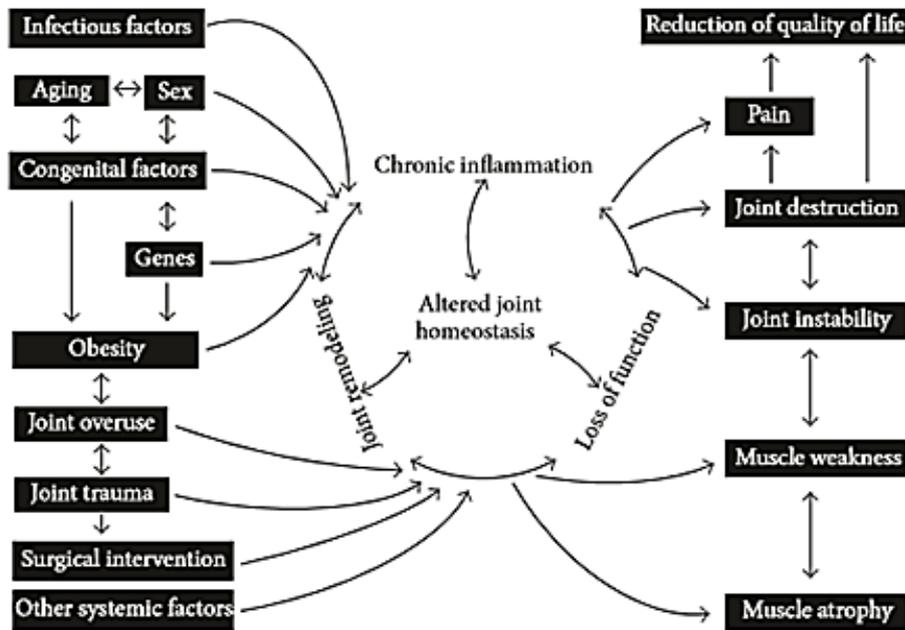
2.1. Generalidades de la Osteoartrosis.

La OA es una enfermedad músculo-esquelética que se presenta con una alta prevalencia en perros y gatos (Johnston, 1997; Fox & Millis, 2010), provocando disminución en la actividad física y en la calidad de vida (Wojdasiewicz et al, 2014). En Estados Unidos es considerada la principal causa de dolor crónico en perros (Kellgren & Samuel, 1950).

Se define como una artropatía degenerativa que afecta a todos los componentes de la articulación, produciendo una marcada alteración en la estructura, composición y funcionamiento del cartílago articular, hipertrofia del hueso subcondral y cambios en la membrana sinovial (Mankin, 1989; Fox & Millis, 2010, Scanzello & Goldring, 2012). Es considerada una condición inflamatoria, porque se producen cambios en la permeabilidad del tejido sinovial, aunque éstos son mucho menos marcados cuando los comparamos con los cambios producidos en la artritis reumatoidea (Yuan et al, 2003).

Puede clasificarse como primaria o secundaria dependiendo la causa, siendo la primaria consecuencia de la vejez y la secundaria como respuesta a fuerzas anormales en una articulación normal (trauma, inestabilidad, obesidad), o fuerzas normales en articulaciones alteradas (por incongruencia articular, trauma previo, inflamación o alteraciones del desarrollo) (Martinez & Coronado, 1997; Fox & Millis, 2010). Existen varios factores que juegan un rol importante en el proceso de la OA, tales como factores infecciosos, envejecimiento, sexo, factores congénitos, obesidad, trauma articular, intervenciones quirúrgicas u otros factores sistémicos. Éstos actúan directamente sobre la homeostasis articular, provocando inflamación crónica, remodelación articular y pérdida de función. Todo esto, conlleva a la reducción de la calidad de vida, ligado al dolor por destrucción de las estructuras articulares, inestabilidad articular, atrofia y/o debilidad de las masas musculares (Figura 1) (Wojdasiewicz et al, 2014). La OA primaria (o idiopática) es poco común en perros (Steffey & Todhunter, 2011), pero muchas artropatías pueden afectar al perro joven y provocar OA secundaria (Martinez, 1997) tales como displasia de codo, displasia de cadera (Lust, 1997), osteocondritis disecante (Martinez, 1997), proceso ancóneo no unido (Fox et al, 1996) y luxación rotuliana (Remedios et al, 1992).

Figura 1. Esquema circular de la progresión de la OA, tomando en cuenta todas las causas posibles.



Adaptado de: Wojdasiewicz et al, 2014.

2.1.1 Patogenia

La degeneración articular a causa de la OA provoca pérdida progresiva del cartílago articular y alteraciones en los demás componentes articulares (Buckwalter et al, 2005).

El cartílago hialino, componente fundamental de la articulación, está compuesto por tres zonas diferentes, basándose en la organización condrocítica, la orientación de las fibras de colágeno y la distribución de proteoglicanos. La tangencialidad de las fibras de colágeno en la capa superficial soportan altas tensiones de tracción, resistiendo así deformaciones y distribuyendo la carga de forma pareja sobre la superficie articular. La pérdida de esta capa superficial altera la biomecánica del cartílago (Grieson et al, 1982). Con la progresión de la enfermedad, el avance en la fibrilación dará como resultado la presencia de estrés anormal provocando fisuras en las capas profundas, extendiendo las lesiones al hueso subcondral. Al mismo tiempo, y con la cronicidad de la enfermedad, se produce engrosamiento de la cápsula articular, esclerosis subcondral, formación de cistos y osteofitos a lo largo de la articulación, aumento del flujo sanguíneo metafisario e

inflamación sinovial variable; provocando una disminución del rango de flexión y pérdida de la función (Mankin, 1989; Mankin & Brandt, 1997; Brandt et al, 2006).

La liberación de fragmentos libres de cartílago serán, en gran parte, el responsable del inicio de una sinovitis, provocando la liberación de mediadores químicos como la interleuquina y factor de necrosis tumoral alfa (IL y TNF α), prostaglandinas, liberación de radicales libres de oxígeno, liberación de enzimas proteolíticas, deterioro en la síntesis de colágeno y proteoglicanos, depósitos de inmunocomplejos y microcristales, e inflamación sinovial (Boniface et al, 1988; Gosh & Smith, 1993).

Importantes marcadores de inflamación asociados con OA han sido identificados en humanos y en perros e incluyen IL-1, TNF, IL-6, metaloproteinasas (MMPs), sustancia P, Prostaglandina E2 y óxido nítrico (NO). En el líquido sinovial de pacientes con OA además de encontrar un aumento de los marcadores inflamatorios se produce un leve aumento en el número de células mononucleares, inmunoglobulinas y complemento (Kontinen et al, 1994; Kirker-Head et al, 2000; Schmidt-Rohlfing et al, 2002). Está estudiado que, la IL -1 y el TNF juegan un importante rol en el metabolismo del cartílago una vez que se producen cambios por OA, promoviendo la degradación de la matriz del cartílago y la supresión de su reparación (Wood et al, 1983; Tetta et al, 1990).

2.1.2 Citoquinas

El grupo de citoquinas proinflamatorias es el más importante de los componentes que participan en la patogénesis de la OA. Ellas son responsables en su mayoría, por la pérdida de homeostasis de los tejidos que conforman la articulación, por promover procesos catabólicos y destructivos (Wojdasiewicz et al, 2014). Son proteínas de vida corta, que pueden actuar de forma local o sistémica y, que en cantidades elevadas resultan tóxicas para el organismo. Son sintetizadas por las células del sistema fagocítico mononuclear que se denominan "centinela" una vez que son activadas. Estas células secretan una mezcla de citoquinas y otras moléculas que estimulan la inflamación. Originariamente han sido clasificadas en familias en base a su origen celular y principal actividad biológica (Tizard, 2009).

Estas citoquinas pueden clasificarse como anabólicas, catabólicas, anti-catabólicas y moduladoras, basadas en su acción de regular la función del condrocito en la superficie articular (Nikahaval et al, 2013). Aquellas clasificadas como anabólicas actúan en el crecimiento y factores de diferenciación en condrocitos para incrementar la actividad de síntesis (TGF β , IGF1), mientras que las catabólicas, inducen células específicas a producir más productos de degradación de la matriz (IL-1, IL-6, TNF α , entre otras), siendo estas citoquinas controladas y reguladas por las anti-catabólicas (IL-4, IL-10, IL-1ra, entre otras) (Olee et al, 1999; Van den Berg, 1999). Cuando estas moléculas son liberadas en cantidades suficientes provocan una

respuesta de inflamación aguda con fiebre y alteraciones patológicas (Tizard, 2009).

Entre las citoquinas proinflamatorias comprometidas en OA, la IL-1 β y TNF son consideradas las que cumplen el rol más importante. IL-1 β aparenta estar asociada con la destrucción del cartílago y TNF con la conducción de la cascada inflamatoria. Estas dos citoquinas inducen la producción de un gran número de factores catabólicos e inflamatorios en pacientes con OA. Los niveles de ambas se han visto elevados en fluido sinovial, membrana sinovial, hueso subcondral y el cartílago bajo condiciones de OA (Martel-Pelletier et al, 2005). Ellas pueden actuar independientemente o en conjunto con otras citoquinas para iniciar y propagar la respuesta inflamatoria, y de esta forma provocar mayor destrucción que trabajando por si solas (Henderson & Pettipher, 1989; Page et al, 1991).

Las TNF son una gran familia de citoquinas secretadas por los macrófagos o linfocitos T que pueden llegar a destruir células tumorales. Son reguladoras de la activación celular y se producen al principio de la inflamación, siendo el TNF α el mediador clave de la inflamación aguda. Su acción es amplificar la respuesta inflamatoria promoviendo la síntesis de IL-1, óxido nítrico (NO) sintasa y ciclooxigenasa (COX) por los macrófagos. El TNF activa a los macrófagos para incrementar su propia síntesis junto con la IL-1. Puede destruir algunas células tumorales y células infectadas por virus, pero en grandes dosis puede provocar shock séptico. Sin embargo, aún no está claro si sirve como un marcador clave de OA por su inconsistencia en su expresión en líquido sinovial en articulaciones sanas y afectadas por OA (Saverschnig et al, 2014). Las ILs funcionan como mediadores entre los linfocitos y otros leucocitos (Tizard, 2009). Tanto la IL-6 como la 10 se han visto incrementadas en pacientes con OA, pero su aumento se relaciona más con los estadios tempranos de la enfermedad (Imamura et al, 2015). La IL-1 β es considerada una de las principales comprometidas en la patogénesis de la OA, ya que induce reacciones inflamatorias y efectos catabólicos por sí sola, así como en combinación con otros mediadores. Además, ha demostrado estar asociada con la severidad de la OA, mostrando niveles de expresión mayores en comparación con individuos sanos (Nikaval et al, 2013; Saverschnig et al, 2014).

2.1.2.1 Interleuquina 1

La interleuquina-1 (IL-1) es una citoquina pro inflamatoria sintetizada en la articulación por los condrocitos, osteoblastos, células que conforman la membrana sinovial, y células mononucleares durante una respuesta inflamatoria (Goldring, 2000). Ellos liberan dos glicoproteínas: IL-1 α e IL-1 β . La IL-1 α actúa solamente sobre las células alteradas que están en contacto directo con el macrófago porque permanece en la célula; mientras que la IL-1 β es una pro-proteína de gran tamaño, producida en 10 a 15 veces más cantidad que la IL-1 α y que cumple un rol importante en el mecanismo de destrucción del cartílago articular (Tizard, 2009), inhibiendo la hipertrofia de los condrocitos y el inicio de la calcificación de éstos (Kato et al, 1993). En

estudios con cultivos celulares, tratamientos con IL-1 β reducen la expresión de colágeno tipo II en condrocitos aislados de diferentes especies (Chadjichristos et al, 2003; Shakibaei et al, 2005). Los efectos supresores de IL-1 β en la síntesis de proteoglicanos en condrocitos de ratas demostró ser mediado por la supresión de la enzima β 1,3glucuronyltransferasa I, siendo esta clave en la biosíntesis de glucosaminoglicanos ligados al núcleo proteico de los agreganos (Gouze et al, 2001). Durante el proceso de una enfermedad, la IL-1 β puede aumentar o disminuir en el suero, y aparenta tener un período limitado de tiempo en el que puede ser detectada (Prachar et al, 2013).

Es una citoquina sintetizada por la célula como un precursor biológico inactivo, que es activada por la enzima caspasa-1 (ó convertidora de IL-1). En humanos se demostró que esta enzima altamente selectiva es sintetizada y expresada por la membrana sinovial y por el cartílago en niveles muy elevados durante el proceso de OA (Saha et al, 1999) y la diacereína ha demostrado disminuir los niveles de esta enzima (Pelletier et al, 2003). La IL-1 se une a receptores específicos de membrana tipo I y tipo II. En condiciones de OA, los receptores tipo I se encuentran marcadamente aumentados en los condrocitos y fibroblastos sinoviales, potenciando su actividad (Martel-Pelletier et al, 1992; Sadouk et al, 1995) produciéndose al mismo tiempo un déficit en los niveles del antagonista natural IL-1R (IL-1ra) (Pelletier et al, 1995) promovido además por la producción aumentada de NO (Pelletier et al, 1996).

2.2. Signos clínicos

El principal signo clínico es el dolor, caracterizado por ser moderado a severo dependiendo el grado de OA, y que aparece cuando se ven afectadas otras estructuras articulares y periarticulares, además del cartílago (Mathews, 2000). La fuente de dolor es multifocal, ya que se ve provocado por la estimulación directa de la cápsula articular y receptores óseos por citoquinas inflamatorias y procesos degenerativos; la estimulación física por distensión de la cápsula articular (efusión); pérdida de estabilidad y por las cargas anormales sobre el hueso subcondral. En humanos, se piensa que la OA es responsable del incremento de la presión intraósea pudiendo contribuir al dolor crónico, particularmente al dolor nocturno (Arnoldi et al, 1980). En los inicios de la enfermedad puede manifestarse con el movimiento y en forma nocturna o incluso ser asintomático, haciéndose cada vez más persistente e intenso a medida que progresa la enfermedad, provocando signos notorios de malestar exacerbados con el movimiento y la carga de peso. En fases avanzadas está muy ligado a la limitación del movimiento y la deformación articular por presencia de inflamación local de diversos grados, crepitación, formación de entesofitos y osteofitos provocando pérdida de la funcionalidad (Arnoldi et al, 1980; Farrel et al, 2007).

El dolor se evidencia a través de cambios comportamentales y claudicación de él/los miembro/s afectado/s. Signos importantes de dolor crónico incluyen posturas y movimientos anormales, cambios en el relacionamiento social y conductas de alerta, vocalizaciones, temblores, cambios en el nivel de actividad, mordidas o lamidos en áreas dolorosas o en miembros posteriores y disminución del apetito (Muir & Gaynor, 2009; Hielm-Bjorkman, 2014). Presentan intolerancia al apoyo del miembro, o en caso de verse afectado más de uno pueden incluso rehusarse a caminar o realizar ejercicios suaves, lo que conlleva al compromiso en la calidad de vida (Hellyer et al, 2007; Farrel et al, 2007). Dependiendo del grado de afectación de las estructuras periarticulares será el grado de claudicación que se manifieste, aunque la respuesta al estímulo nociceptivo es muy variable entre individuos (Arnoldi et al, 1980; Hellyer et al, 2007). Existen varias escalas de claudicación, pero las más comúnmente utilizadas la diferencian en 5 grados, tomando como normal el 0 y el 4 como de peor pronóstico, donde no hay soporte de carga por el miembro afectado (Roy et al, 1992; Mich & Hellyer, 2010).

2.2.1. Dolor

El dolor en los animales se define como “una experiencia de distres asociado con un daño al tejido actual o potencial con componentes sensoriales, emocionales cognitivos y sociales” (Williams & Craig, 2016). El dolor puede producir consecuencias fisiológicas deletéreas de gravedad y un futuro daño al estatus fisiológico del paciente (Wiese & Muir, 2005). Es una experiencia subjetiva que puede ser acompañada por sentimientos de miedo, ansiedad y pánico. El dolor se puede clasificar en varios tipos, dependiendo la duración y la etiología. El dolor nociceptivo o agudo referido al dolor fisiológico, adaptativo o protector; es el resultado de eventos que ocurren de manera abrupta y es relativamente breve, por ejemplo el dolor provocado por venopunción, abrasiones o traumatismos. El dolor inflamatorio, provocado por lesión tisular o cambios químicos que ocurren alrededor de los nociceptores; el dolor idiopático o funcional que ocurre en ausencia de lesión nerviosa o de tejido detectable; el dolor neuropático provocado por una lesión primaria o disfunción del Sistema Nervioso; y el dolor crónico, que es aquel que persiste aún finalizada la lesión en el tejido original y el tiempo de recuperación normal. Esta característica clasifica al dolor crónico como una enfermedad por sí misma, ya que persiste en el tiempo más allá del curso usual de una enfermedad aguda. También puede estar asociado con un proceso patológico crónico, provocando un síndrome de maladaptación a la enfermedad, persistiendo durante meses o años, como ocurre en la OA (Hellyer et al, 2007; Klinck & Troncy, 2016; Moses, 2017). La OA es altamente reconocida como causa común de dolor crónico en perros (Fox, 2010) y en Reino Unido la incidencia es del 92,1% de la población canina que lo padece (Bell et al, 2014).

2.2.2. Patofisiología del dolor crónico

El dolor crónico es provocado por alteraciones estructurales y funcionales de las vías del dolor. El hueso subcondral contiene fibras nerviosas no mielinizadas que incrementan en número con la OA; y el aumento de presión sobre él resulta en una estimulación directa sobre esos nociceptores (Reimann & Christensen, 1977). Los mecanismos neuronales incluyen desinhibición y potencialización a largo plazo en el cordón espinal y la corteza (Ji et al, 2013). El principal contribuyente en la generación del dolor crónico es la sensibilización del sistema de señalización del dolor. Este tipo de sensibilización central es un tipo de plasticidad del Sistema Nervioso Central (SNC) . Elementos no neuronales como glías y células del sistema inmune son parte de la transición desde el dolor agudo al dolor crónico (Mifflin & Kerr, 2014). De hecho el dolor crónico ha sido categorizado como una “gliopatía” o desregulación de la función glial (Ji et al, 2013). La susceptibilidad al dolor crónico es una compleja relación entre predisposición genética y factores medioambientales (Brooks & Tracey, 2005; Lee & Tracey, 2013). Debido al rol importante que cumple este tipo de dolor en la OA, es imprescindible saber cuales son las formas para evaluarlo.

2.2.3. Determinación del dolor.

El dolor debe ser considerado el quinto signo vital (Mathews, 2000). Dolor crónico es individual, dinámico y difícil de determinar claramente en la clínica por la naturaleza maladaptativa y la inhabilidad que presenta el animal de autoreportarse. Esto afecta y hace complejo el manejo. Por lo cual, su diagnóstico hoy en día depende de cambios conductuales funcionales y de respuestas a tratamientos (Grubb, 2010). En humanos, el dolor crónico se reconoce como una experiencia compleja e individual, que no puede ser descrita simplemente utilizando escalas simples (unidimensionales) que solo reconocen severidad (Vetter, 2007). Por lo tanto, los métodos utilizados para determinarlo deben ser una combinación entre varios métodos para evaluar la calidad de vida, mediante conductas, relacionamiento y actividad diaria, complementando información obtenida por parte del clínico y del propietario a través de cuestionarios que deben ser respondidos para ayudar a completar el diagnóstico, mediante las denominadas “escalas multidimensionales” (Mich & Hellyer, 2010; Moses, 2017). El mayor problema que existe hoy en día es la falta de un “*standard oro*” para determinar dolor en los animales, principalmente al hablar de dolor crónico. Las características que debe cumplir una escala para ser ideal, es que debe ser validada, confiable y sensible. La validación le da calidad a la escala, significando que es capaz de medir lo que tiene que medir (Carmines & Zeller, 1979; Streiner & Norman, 1995). Para obtenerla debe pasar por una serie de pruebas, además de la aprobación por un comité compuesto por profesionales expertos en el tema. La confiabilidad se refiere al grado en que cada medida realizada da como resultado el mismo

score, cada vez que se mide. Repetibilidad (o también llamado estabilidad, confiabilidad temporal o confiabilidad intra-observacional) es cuando se realiza un test, en intervalos de tiempo, y todas las medidas dan consistentes. La sensibilidad al cambio o respuesta de una escala refleja la capacidad del instrumento de medir cambios en grados de dolor sobre el tiempo en respuesta a intervenciones clínicas (Streiner & Norman, 1995). Varios tipos de escalas han sido utilizadas para determinar dolor en perros. Ellas incluyen escalas descriptivas simples, escalas numéricas, escalas análogas visuales (VAS) y escalas multidimensionales o de dolor variable (Hielm-Bjorkman et al, 2003; Mich & Hellyer, 2010).

2.2.3.1 Escalas multidimensionales.

Este tipo de escalas se basan en cuestionarios con respuestas cortas (si o no) o múltiple opción, donde se evalúa el estado físico, fisiológico y la interacción con el entorno del individuo. Estos cuestionarios se entregan a aquellas personas más cercanas al animal, que en la mayoría de los casos es el dueño, ya que se considera es con quién se comporta de forma natural. Son escalas que toman en cuenta todas las dimensiones del dolor, no solo severidad, sino que toma en cuenta también el componente sensorial y afectivo. Una de las escalas multidimensionales que cumple con estas características específicamente para la evaluación del dolor crónico en perros es el *Helsinki Index Chronic Pain* (HCPI). Es una escala que consiste en 11 preguntas referentes a la conducta, locomoción, ganas de jugar o saltar, y la conducta del perro; cuyo rango va de 0 a 44, donde valores individuales de 0 a 1 en cada pregunta indica normal, valores de 2, 3 y 4 indican dolor y severidad ascendente. Perros saludables usualmente tienen valores entre 0 y 6, donde valores entre 7 y 35 han sido obtenidos en perros con dolor crónico. Sin embargo, animales saludables pueden indicar valores por encima de 11, asumiendo que un score individual de 1 es considerado normal. Sin embargo, se debe tener en cuenta que valores entre 6 y 11 son ambiguos, pudiendo presentarse en animales con dolor o sin él (Hielm-Bjorkman et al, 2003; Hielm-Bjorkman et al, 2009; Molsa et al, 2013) (*Anexo VI*). Otra escala validada es la *quality of life scale* (QOL), escala relacionada con la calidad de vida para perros con signos de dolor crónico secundario a cáncer. Consiste en 12 preguntas con 4 posibles respuestas para cada una, obteniéndose un valor de 0 a 3 por pregunta y un total de 36 puntos. La escala indica que cuanto menor el valor, más problemas o peor es el funcionamiento. Al igual que HCPI, este cuestionario es acerca del comportamiento que presenta el animal, el estado físico y las interacciones con el dueño (Yazbek & Fantoni, 2005) (*Anexo VII*). Además de todo ello, se debe tener en cuenta que cada escala debe ser específica de especies e incluso de razas, además debe tenerse en cuenta el ambiente, el desarrollo y la edad del animal, y tener en cuenta el factor genético que existe a la hora de percibir o demostrar el dolor de cada

individuo. Las escalas que existen en veterinaria hasta el momento son todas subjetivas (Mich & Hellyer, 2010).

2.2.3.2 Escalas análogas visuales

Las escalas análogas visuales (VAS) son un método para determinar subjetivamente la intensidad del dolor. Consiste en una línea recta, horizontal de 100 mm de largo, representando el espectro de dolor, desde lo mínimo hasta lo máximo posible. El observador (puede ser el propietario, veterinario u otra persona) marcará una línea perpendicular en el lugar de la recta donde mejor represente el estado doloroso del animal (Mathews, 2000; Mich & Hellyer, 2010; Pelligand & Mora, 2016). Estas escalas son ampliamente utilizadas en estudios de veterinaria (Hielm-Bjorkman et al, 2003; Yazbek & Fantoni, 2005).

2.2.3.3 Escala descriptiva simple

Es un sistema de clasificación semi-objetivo que consiste típicamente en 4 o 5 categorías o descripciones de la intensidad de dolor. A cada categoría se le asigna un número. Se basa en la observación del animal y no en un procedimiento realizado. La ventaja es la facilidad de usarlo y que no se ve afectado por la agudeza visual; la desventaja es que no es sensible, existen solo cuatro o cinco categorías para elegir y, se puede sobreestimar o desestimar el grado de dolor y efecto de los analgésicos (Mich & Hellyer, 2010; Pelligand & Mora, 2016).

2.2.3.4 Escalas con un score numérico

Es un sistema de puntuación semi-objetivo que comprende varias categorías para evaluar el paciente, incluyendo definiciones descriptivas de dolor para cada categoría, lo que implica la evaluación de ciertos aspectos del paciente que pueden pasarse por alto (aparición de los ojos, parámetros fisiológicos, interacción con el medio). La ventaja es que comprende una evaluación más profunda del paciente donde se determina el confort del animal y, además, es un método fácil para tabular un score de dolor. La desventaja que presentan es la pobre descripción de las preguntas y respuestas, la inespecificidad de especies y falta de exactitud (Mich & Hellyer, 2010; Pelligand & Mora, 2016).

2.3. Displasia de cadera y OA

La displasia de cadera representa una de las enfermedades ortopédicas con más alta incidencia en caninos caracterizada por una alteración común del desarrollo que consiste en varios grados de laxitud articular, remodelación

progresiva de las estructuras de la cadera y subsecuente desarrollo de OA. Cualquier tamaño de perro puede ser afectada por esta patología, pero es más comúnmente diagnosticado en razas grandes y gigantes (Tsai & Murphy, 2006; Syrcle, 2017). En un estudio de Bellumori et al (2013) se determinó un porcentaje similar de displasia entre animales puros de razas y cruza, de la misma forma que Hou et al en 2010 y en 2013 han demostrado que no existe predilección de razas para esta patología.

Existen dos situaciones donde los animales manifiestan los signos clínicos. Generalmente en los pacientes jóvenes se evidencia entre los 4 y 12 meses de edad (Riser et al, 1985; Piermattei et al, 2006), y cuando se manifiesta en los adultos (mayores de 12 meses), es comúnmente porque los signos primarios no fueron evidenciados por los propietarios o el veterinario de referencia en la etapa anterior. Cuando esto sucede, los signos clínicos presentes son debido a la degeneración articular progresiva producida por la displasia y no por la laxitud y subluxación articular. La laxitud articular es considerado el mayor factor de riesgo que lleva a la producción de fuerzas anormales y su desarrollo subsecuente de OA durante o después de la madurez (Syrcle, 2017).

El rango de movilidad articular puede verse disminuido debido a osteofitos, fibrosis capsular, subluxación o luxación corregida (Farrell et al, 2007). El ejercicio moderado puede incluso exacerbar la enfermedad ya presente (Beraud et al, 2010).

2.4. Diagnóstico

El diagnóstico clínico es fundamental en conjunto con la historia clínica revelada por el propietario. Además, como método para confirmar la presencia de osteoartrosis se pueden utilizar: la radiología, artrotomía y artroscopía. La artroscopía ha probado ser un método fiable y preciso, aunque la información brindada puede no ser de relevancia clínica y puede tender a sobre diagnosticar, siendo además necesaria la anestesia general (Akerblom & Sjöström, 2007); y es por eso que se considera la histopatología el “método de oro” para determinar presencia, extensión y severidad de la OA (Cook et al, 2010). Ocasionalmente se ha documentado una inflamación de bajo grado en individuos adultos normales, sin presencia clínica de OA, pero el estudio histopatológico demostró que si había presencia clara de un grado de OA (Pessler et al, 2008). La radiología es el método de diagnóstico más frecuentemente utilizado en medicina veterinaria (Theiler et al, 1994) y por este motivo, se han utilizado varios sistemas de clasificación para cuantificar los cambios producidos por esta patología (Vasseur & Berry, 1992; Gordon et al, 2003; Innes et al, 2004; Lazar et al, 2005). Estos cambios pueden incluir: efusión articular, osteofitosis, entesofitosis, mineralización intra-articular, esclerosis subcondral, formación de cistos subcondrales y estrechamiento del

espacio articular (Mankin, 1989; Innes et al, 2004). Los índices radiológicos de osteoartrosis no siempre tienen una buena correlación entre la OA y los niveles de dolor (Clarke & Bennett, 2006; Mongil et al, 2006; Farrell et al, 2007). La ausencia de signos radiológicos no excluye de cambios patológicos moderados a severos en la articulación (Akerblom & Sjöström, 2007; Farrell et al, 2007) por lo tanto, si se presentan signos leves de enfermedad articular, ya es un fuerte indicador de enfermedad en curso (Todhunter et al, 2003; Akerblom & Sjöström, 2007).

Radiológicamente, a nivel de la articulación coxo-femoral, la incidencia comúnmente utilizada es la ventro-dorsal con ambos miembros estirados. Esta incidencia brinda información acerca de la congruencia articular y detecta signos de OA (Ginja et al, 2010). Las lesiones primarias de OA en la articulación coxo-femoral son la erosión del cartílago perifoveal, hipertrofia del ligamento redondo de la cabeza femoral, efusión sinovial y sinovitis y ninguna de ellas son observables radiológicamente (Todhunter et al, 2003); por lo tanto, el diagnóstico debe ser clínico, exploratorio y radiológico (Mongil et al, 2006).

2.5. Tratamiento

El mayor objetivo en el tratamiento de la OA es reducir o incluso detener la progresión de cambios estructurales, para mejorar la calidad de vida y reducir el dolor (Hulse, 1998; Hinton et al, 2002; Rintelen et al, 2006). Teniendo en cuenta que la OA es una enfermedad de la articulación en general, y que la etiología es múltiple, debemos considerar los tratamientos de igual forma. Por lo tanto, estos pueden ser divididos en farmacológicos o no farmacológicos (Zhang et al, 2005). El tratamiento no farmacológico ni quirúrgico consiste en control de peso, ejercicios diarios para mantener la masa muscular y evitar la atrofia de las mismas; la pérdida de peso en pacientes obesos provoca un alivio a nivel articular a causa del estrés ejercido sobre la articulación (Messier et al, 2004; Christensen et al, 2007).

En humanos y otras especies animales es común utilizar la terapia intra-articular con corticosteroides, ácido hialurónico o plasma rico en plaquetas, entre otros. Las opciones quirúrgicas son varias, entre ellas el lavado articular, artroscopia, artrotomía, osteotomía, artroplastia y artrodesis (Morgado et al, 2005; Dzaja & Syed, 2015). A pesar de todo ello, la terapia más comúnmente utilizada es la sintomática, y su objetivo se basa en recuperar la función, aliviar los síntomas y enlentecer la progresión de la enfermedad buscando obtener buena calidad de vida (Mongil et al, 2006; Rintelen et al, 2006; Moe et al, 2007). La respuesta a la terapia analgésica y su posterior retiro es un método válido para reconocer el dolor crónico, particularmente en pacientes que enmascaran los signos o a cuyos propietarios se les dificulta determinar el nivel de dolor que tiene su mascota (Hielm-Bjorkman et al, 2011).

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) clasifican el tratamiento farmacológico utilizado para la OA en dos grupos: Fármacos que modifican la sintomatología (*Symptomatic Modyfing OA Drugs (SMOADs)*), los cuales a su vez se dividen en dos grupos: drogas de acción rápida (AINEs, glucocorticoides IA) y drogas de acción lenta (*Symptomatis Slow Action Drugs OA (SySADOA)*); y fármacos que actúan modificando la enfermedad (*Disease Modifiers OA Drugs (DMOADs)*). Hoy en día no existe ninguna medicación que se clasifique dentro de este último grupo.

En la década de los 90, los fármacos de acción lenta (SySADOA), obtuvieron un creciente interés ya que con ellos se obtiene una reducción de la sintomatología clínica (cronológicamente diferente a los AINEs), e incluso la reducción de la degradación de cartílago con un amplio rango de seguridad (Dougados et al, 2001; Reginster et al, 2001), y un prolongado efecto residual una vez detenido el tratamiento (Lequesne et al, 1994). Dentro de este grupo se encuentran el sulfato de glucosamina, el condroitín sulfato, diacereína, estrato de soja, palta y ácido hialurónico, entre otros. Estas drogas tienen un efecto positivo en la salud y el metabolismo de los condrocitos y sinoviocitos (Beale, 2004). Ellos a su vez, se dividen en precursores de la matriz del cartílago (condroprotectores) y en moduladores de citoquinas (diacereína) según su mecanismo de acción (ACR; EULAR).

Hoy en día se buscan tratamientos que actúen directamente sobre los agentes responsables de provocar el inicio de la degradación de la matriz. En modelos animales se ha logrado demostrar que bloqueando IL-1 o su actividad resulta efectivo en la prevención de la destrucción del cartílago (Smith et al, 1999; Yaron et al, 1999). Es por ello que al actuar la diacereína bloqueando esta interleuquina, está siendo de gran interés para el estudio de nuevos tratamientos para la OA.

2.6. Diacereína

2.6.1 Generalidades

La diacereína es una droga lanzada al mercado por primera vez en Italia en la década de los 70', desarrollada inicialmente para el tratamiento de cálculos renales por Charles Friedman (1980), por su capacidad de quelar iones metálicos, especialmente calcio. Hoy en día es utilizada para el tratamiento de la OA, clasificada dentro del grupo de drogas de acción lenta (SySADOA). Ha sido comercializada en Francia a partir de 1992 para uso humano (Nicolas et al, 1998) y en España a partir del año 2002 bajo diferentes nombres comerciales (Artrizan®, Glizolan®, entre otros) (AEMPS; 2013). Sin embargo, en el 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos de Fármaco-vigilancia europeo (PRAC) realizó una revisión del balance riesgo-beneficio de la diacereína, concluyendo como desfavorable, recomendando suspender la

comercialización en la Unión Europea, luego de la presencia de varios casos de diarrea severa y hepato-toxicidad asociados a la droga (AEMPS; 2013). A partir de marzo del 2014 se reconsideró la evaluación, ya que los síntomas clínicos asociados con la diacereína no eran exclusivos por la droga, aprobándose la comercialización con ciertas restricciones (AEMPS; 2014). En el mismo año, la OARSI re-aprobó en sus recomendaciones actualizadas para el manejo no quirúrgico de la OA a la diacereína (McAlindon et al, 2014) y en el 2016, una revisión de la Sociedad Europea para los Aspectos Económicos y Clínicos de la Osteoporosis y Osteoartritis (ESCEO) estableció que el balance riesgo-beneficio de la diacereína para el tratamiento sintomático de la OA de rodilla en humanos es positivo (Pavelka et al, 2016).

2.6.2 Farmacocinética

La diacereína es un alcaloide con estructura antraquinónica de bajo peso molecular. Su fórmula química es 9, 10-dihidro-4, 5-bis (acetiloxi)-9,10dihidro-9,10-dioxo-2-antraceno ácido carboxílico (Martel Pelletier et al, 1998). Su metabolito activo es la reína y se la puede encontrar en la naturaleza en las plantas del género *Cassia*, presentando una moderada actividad antiinflamatoria y analgésica (Spencer & Wilde, 1997). En humanos y animales luego de ingresar al organismo después de su administración oral, se metaboliza (diacetilándose) completamente en reína, su metabolito activo, antes de alcanzar la circulación sistémica, sin dejar rastros de diacereína en fluidos biológicos (Franchi-Micheli et al, 1983; Magnard et al, 1993; Sanchez et al, 2003). Un 80 % de la reína es metabolizada en el hígado en dos metabolitos y, tanto el 20 % de reína libre como los dos metabolitos (60% glucuronido de reína y 20% sulfato de reína) son eliminados vía renal, con una vida media aproximadamente de 10 hs. Tiene una buena absorción que se ve incrementada en un 24% con las comidas, y se reduce al asociarse con antiácidos. En el líquido sinovial, la reína alcanza concentraciones parecidas al plasma (1-10µmol/l), siendo éstas suficientes para que se produzca el inicio de la inhibición de la IL-1, la cual ha sido reportada alrededor de los 10-100 nmol/l (Nicolas et al, 1998). Según un estudio realizado en humanos con cirrosis hepática vs pacientes sanos para testar la toxicidad de la droga, se concluyó que no es necesario disminuir la posología ya que las diferencias farmacocinéticas encontradas entre ellos no fueron significativas (Magnard et al, 1993), a diferencia de los pacientes con disfunción renal, a los cuales se les recomienda disminuir la dosis de mantenimiento a un 50% (Debord et al, 1994).

2.6.3. Farmacodinamia

Su acción es antagonizar los efectos de la IL-1. Esto lo logra inhibiendo su producción y actividad tanto *in vitro* como *in vivo* y disminuyendo la actividad

colagenolítica (Franchi-Micheli, 1983; Pelletier et al, 1998; Yaron et al, 1999). Además se ha comprobado que disminuye significativamente la síntesis de IL-1 β por la membrana sinovial en humanos con OA (Martel-Pelletier et al, 1998), y disminuye la producción de caspasa-1 por el cartílago (Moldovan et al, 2000). Actúa también inhibiendo la producción de radicales libres de oxígeno (Mian et al, 1987; Pelletier et al, 1998) y reduciendo la migración fagocítica de macrófagos, observado en peritoneo de ratones (Mian et al, 1989; Mazieres et al, 1993). La diacereína y la reína tienen afinidad similar a la IL con los receptores de membrana específicos a dosis terapéuticas, pero a su vez provoca una disminución en el número de receptores (Martel-Pelletier et al, 1998). Esta droga ha demostrado efectos benéficos en el cartílago por su acción antiinflamatoria, previniendo y reduciendo macro y microscópicamente lesiones en el tejido articular en humanos y disminuyendo la secreción estimulada por IL-1 de agregasas y metaloproteasas, evitando de esta forma la lesión del cartílago por dichas enzimas (Carney, 1996; Bendele et al, 1996; Sanchez et al, 2003; Pujol et al, 2008).

Varios estudios han demostrado que la diacereína puede compararse de igual manera a los AINEs respecto al alivio del dolor y recuperación de la función durante el período de tratamiento (Marcolongo et al, 1988; Nguyen et al, 1994). Su acción ha demostrado ser superior en el período de seguimiento de los pacientes por tener un efecto de transportador (*carryover*) determinando su permanencia a largo plazo en el organismo (Marcolongo et al, 1988; Lequesne et al, 1994). Una de las características que la hace pertenecer al grupo de drogas de acción lenta (SYSADOA), es que su efecto no se aprecia antes de las 4 semanas de tratamiento (Mazzaro et al, 1989; Nguyen et al, 1994) y por este motivo es que se puede utilizar asociada con otros analgésicos, como por ejemplo los AINEs (Tamura et al, 2002).

Contrario a la acción de los AINEs, la diacereína no afecta las COXs ni inhibe la síntesis de prostaglandinas, por lo cual, no se han evidenciado lesiones gastrointestinales con su uso prolongado, ni lesión renal; por lo que la postula como una opción muy segura para tratamientos a largo plazo (Pomarelli et al, 1980; La Villa et al, 1989; Petrillo et al, 1991; Pelletier et al, 1998; Pelletier et al, 2000; Dougados et al, 2001; Sanchez et al, 2003; Alvarez-Soria et al, 2008; Nganvongpanit et al, 2013).

2.6.4. Efectos secundarios.

Los efectos secundarios pueden ser leves o moderados. En humanos, debido a que la reína tiene efecto laxante y estimulante de la motilidad intestinal se obtiene como principal efecto secundario la diarrea o ablandamiento de la materia fecal. Se manifiesta en las primeras semanas por lo que se recomienda disminuir la dosis a la mitad en estos casos y luego de dos semanas continuar con la dosificación normal (Nguyen et al, 1994; Pelletier et

al, 2000; Dougados et al, 2001). El segundo efecto adverso más frecuente es el cambio de coloración de la orina (la cual adquiere un tinte amarillento-marrón, relacionado con la estructura de la molécula) careciendo de importancia clínica. Prurito, eczemas y exantema fueron otros efectos secundarios presentados en humanos, pero de considerable menor importancia (Pelletier et al, 2000; Dougados et al, 2001).

En el estudio de Brandt et al en 1997, en caninos, se observó a una dosis de 20 mg/kg dos veces por día presencia de materia fecal blanda. En otro estudio (Carney 1996) y a la mitad de la dosis diaria se observó diarrea e incluso vómitos. En un estudio más reciente (Nganvongpanit et al, 2014) vieron que administrando una dosis de 100 mg/día a perros menores de 25 kg, se producía diarrea (25%) y decoloración de la orina (58%); en cambio con la mitad de la dosis diaria los porcentajes se redujeron notoriamente (17 y 33% respectivamente).

2.6.5. Usos clínicos

En humanos, Dougados et al (2001) demostraron que la diacereína es capaz de enlentecer el deterioro progresivo de la articulación coxo-femoral en pacientes con OA, con alta seguridad en su administración durante largo tiempo. Según Pelletier et al (2000) la diacereína puede utilizarse a corto y largo plazo en el tratamiento de signos y síntomas de OA de rodilla, con gran seguridad. Actualmente, en un estudio realizado por Akhter et al (2015) donde probaron la diacereína en 90 pacientes y evaluaron la eficacia de la droga durante 6 meses con VAS, se concluyó que es una droga efectiva para el tratamiento del dolor en OA de rodilla.

Permy et al en 2015 trataron conejos con diacereína con OA de rodilla, observando disminución en la inflamación y en las alteraciones a nivel de la superficie articular del cartílago. Comparando con los animales del grupo control no se observaron diferencias significativas. En caninos, trabajos experimentales como el de Brandt et al (1997) observaron en un modelo acelerado de OA, la disminución en el volumen de la efusión articular y la actividad de la colagenasa en comparación con el grupo control, aunque los resultados obtenidos no fueron significativos. Smith et al en 1999 en un estudio donde evaluaron la diacereína para el tratamiento de un modelo acelerado de osteoartrosis por rotura de ligamento cruzado craneal de la rodilla, concluyeron que se reduce significativamente la severidad de los cambios morfológicos provocados por la OA en comparación con el grupo placebo. Por otro lado, Kitadai et al (2006) evaluaron la acción de la diacereína administrada durante 4 meses para tratamiento de lesiones producidas por un implante metálico a nivel coxo-femoral durante 6 meses, sin demostrar resultados significativos entre los grupos control y tratamiento. El único estudio publicado hasta el momento donde se evaluó en caninos la eficacia clínica de la diacereína en un modelo espontáneo de OA fue el de Nganvongpanit et al (2014) donde se demostró que no existe diferencias entre tratamientos de 50 o 100 mg diarios para tratar el dolor provocado por la OA en animales menores de 25 kgs, que un tratamiento mayor a 6 meses no es

necesario por su efecto de *carryover* y que no previene los cambios radiológicos.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hoy en día, la cercana relación que el humano tiene con las mascotas es tal, que pasan a considerarse un miembro más de la familia. Por este motivo, patologías que provocan dolor crónico y disminución en la calidad de vida despiertan un gran interés y preocupación por parte de los propietarios. Una de ellas es la osteoartritis, la cual es una enfermedad crónica y progresiva que presenta una alta prevalencia a nivel mundial en caninos, modificando la conducta y actividades diarias afectando la calidad de vida del animal por provocar dolor. Hasta el momento, no existe ningún tratamiento que logre detener el proceso de la enfermedad, y el tratamiento común es el uso de antiinflamatorios, principalmente los no esteroideos. Una de las desventajas de ellos, es que su uso a largo plazo provoca efectos secundarios de tal magnitud que pueden comprometer la vida del paciente. Además, por tratarse de un dolor de característica crónica, llega un punto en que los antiinflamatorios no tienen el efecto que deseamos. Por lo tanto, es necesario investigar otros fármacos que actúen diferente, logrando detener el proceso de la OA, al mismo tiempo que se trata el dolor.

4. HIPÓTESIS.

El tratamiento con diacereína por vía oral durante 90 días en perros con osteoartrosis provoca alivio del dolor crónico causado por esta patología, mejorando la calidad de vida del animal, además de reducir los valores de IL-1 β en suero sanguíneo sin alterar negativamente los parámetros bioquímicos.

5. OBJETIVOS.

Objetivo General

Caracterizar el alivio del dolor crónico causado por la osteoartrosis en perros medicados diariamente con diacereína por vía oral.

Objetivos Específicos

- Evaluar la acción de la administración oral diaria de diacereína durante 90 días en perros con osteoartrosis mediante el examen clínico utilizando *scores* de dolor y de claudicación.
- Evidenciar radiológicamente si la administración oral diaria de diacereína durante 90 días en perros modifica la progresión de la osteoartrosis.
- Determinar los niveles séricos de IL-1 β en caninos con osteoartrosis que reciben diariamente diacereína y evaluar la seguridad del tratamiento mediante parámetros clínicos (renales, hepáticos, hemograma completo).
- Evaluar la presencia de dolor crónico mediante el uso de escalas validadas en los perros con osteoartrosis que reciben el tratamiento diario con diacereína durante 90 días.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Instalaciones e infraestructura

El estudio se realizó en las instalaciones del Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR en el período comprendido entre 2014 y 2016. Participaron profesionales veterinarios del Departamento de Pequeños Animales especialistas en traumatología, técnicos del área de imagenología, del laboratorio de análisis clínicos de la Facultad y del laboratorio de endocrinología y metabolismo animal. El protocolo de investigación fue aprobado por la Comisión Honoraria de Experimentación Animal (CHEA) con número de expediente 111130-000759/14.

6.2. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de los pacientes

6.2.1 Criterios de inclusión.

Se seleccionaron pacientes caninos, sin predilección de raza o sexo, mayores de 4 años de edad y con un peso mayor a los 22 kgs. de peso vivo, derivados a la consulta de ortopedia cuyo motivo de consulta fue trastorno locomotor presentando dolor compatible con OA en una o más de sus articulaciones coxofemorales, húmero-radio-cubital y fémoro-tibio-rotuliana; con confirmación radiológica y que al momento de la primera evaluación no estuvieran recibiendo ninguna medicación que actuara como analgésico o antiinflamatorio.

6.2.2 Criterios de exclusión.

No fueron consideradas hembras gestadas, ni animales que presentaran valores de urea-creatinina y/o funcional hepático fuera del rango normal o enfermedad gastrointestinal severa. También fueron descartados animales que estuvieran tomando medicaciones que pudieran enmascarar una evaluación ortopédica.

6.2.3 Criterios de eliminación.

Animales que durante el transcurso del estudio presentaran alteraciones en los parámetros bioquímicos de forma que comprometiera la vida del paciente, se evidenciaran efectos secundarios de gravedad, el propietario no cumpliera con el protocolo indicado, no se llevara al paciente a los controles o los estudios radiológicos no fueran completados.

6.3. Estudio clínico

En el estudio clínico se evaluó cada animal individualmente, al día de ingreso (D0) y cada 30 días hasta completar los 90 días de tratamiento. El examen ortopédico consistió en observar la marcha en línea recta, en una superficie regular no resbaladiza, de frente y perfil, ida y vuelta, cubriendo todos los ángulos posibles. Posteriormente en el examen estático, se colocó al paciente en la mesa de un decúbito y luego del otro, evaluando todas las articulaciones de los cuatro miembros, comenzando por los miembros que no denotan alteración en la marcha o no fuera el miembro problema. Se realizó flexión y extensión en cada dedo, flexión y extensión forzada del carpo y movimientos de varus y valgus. Palpación profunda de radio y ulna, continuando con evaluación del rango de movimiento del codo, determinando la presencia de crepitación o dolor, especialmente a la extensión forzada. Se realizó la palpación profunda del húmero en toda su extensión y se evaluó la articulación del hombro en flexión, extensión, rotación interna y externa y con movimientos de abducción y aducción y palpación de la escápula; palpación profunda del tendón del bíceps y flexión del hombro con extensión del codo para revelar presencia de dolor en esa estructura. Los miembros posteriores fueron evaluados comenzando por los dedos (al igual que en los miembros anteriores), continuando por la región del tarso con flexión, extensión y posición de varus y valgus; a nivel de la rodilla, palpación de la cara medial y lateral, comparando con el miembro homólogo en busca del “refuerzo medial” (deformación en más firme medial asociado con rotura de ligamento cruzado), evaluación de la rótula en busca de luxación, flexión, extensión, prueba de “compresión tibial” y movimientos de cajón (movimientos craneales y caudales de la tibia en relación al fémur). Movimientos de extensión y flexión, dorsales y laterales de la articulación coxo-femoral, con la otra mano sobre la articulación, manteniendo una fuerza axial para posteriormente abducir el fémur. La evaluación de la columna vertebral fue realizada con el animal en estación, realizando palpación profunda de la musculatura paravertebral y entre los cuerpos vertebrales buscando dolor. El mismo examen clínico fue realizado en cada control, registrando los resultados obtenidos en la ficha clínica (Anexo 1). El grado de dolor diagnosticado se registró según la escala descriptiva simple, de la misma forma que la determinación de la claudicación. Ambas escalas consisten en brindar un puntaje para cada categoría. Una puntuación de 1 indica que el animal no presenta dolor/clusión, y un puntaje de 5 indica que el animal presenta dolor/clusión muy severo/a. Los puntajes intermedios varían según las categorías intermedias (2-leve; 3-moderado; 4-severo). Las escalas pueden visualizarse en el anexo 2 y 3. Posteriormente se procede a realizar el estudio radiológico de la articulación afectada.

6.4. Estudio radiológico.

Una vez culminado el examen clínico-ortopédico, los pacientes fueron derivados al servicio de Imagenología, para realizar el estudio radiológico digital de la/s articulación/es afectadas. La posición adoptada para el estudio de la articulación coxo-femoral fue en decúbito dorsal, con extensión de los miembros posteriores y una ligera rotación medial de los miembros, utilizando

una incidencia ventro-dorsal con técnica de 32-37 KV a 24 mA/seg. Para la evaluación de las articulaciones del codo, se realizó una incidencia dor-so-palmar en extensión a 62 KV en 5 mA/seg y otra latero-lateral con el codo flexionado en 90 grados, a 57 KV a 5 mA/seg. Para las radiografías de las rodillas, se realizó una incidencia dorso-plantar con la articulación en extensión con 65 KV a 5 mA/seg y otra latero-lateral con la rodilla en flexión de 90 grados a 60 KV con 5 mA/seg. El estudio radiológico además de ser realizado el día 0, fue realizado de la misma forma en cada control del animal (llamados "momento" D0, D30, D60, D90). Posteriormente, tres técnicos radiólogos del área de imagenología evaluaron cada una de ellas, sin tener en conocimiento la historia clínica del animal ni a quien pertenecía cada una, basándose en las escalas detalladas en los anexos 4, 5 y 6. Una vez obtenidos todos los resultados, fueron analizados los promedios para cada característica, y aquella que dio la peor valoración fue tomada en cuenta para su análisis final. Cabe resaltar que no se realizó sedación de ninguno de los animales que fueron sometidos a los estudios radiológicos.

Una vez confirmada la presencia de OA radiológicamente y que los animales ingresaban al estudio, se indicó el inicio de la administración oral diaria de diacereína (50 mg por día, dosis total). Se indicó al propietario que la administración se realizara siempre junto con el alimento.

6.5. Evaluación de los propietarios

Previamente al ingreso del paciente al estudio, se le fue entregado al propietario una carta de conformidad con el protocolo de administración del medicamento asumiendo la responsabilidad de asistir a los controles necesarios para ingresar al estudio; el cual era aprobado mediante su firma. El día de inicio, al igual que en los siguientes controles (D0; D30; D60; D90) fueron entregadas dos escalas multidimensionales, que consistieron en preguntas relacionadas a la vida cotidiana del paciente, con respuesta de opción sencilla para la evaluación de dolor crónico (anexo 7 y 8) y dos escalas visuales análogas donde según su parecer, indicaban en qué momento se encontraba su mascota en cuanto al dolor y la claudicación (Anexo 9), donde se constató la apreciación por su parte acerca del dolor que su animal tiene en la rutina y su vida cotidiana. Las escalas eran completadas idealmente previo al análisis clínico, mientras el propietario se encontraba en la sala de espera.

6.6. Estudio de Laboratorio

Se tomaron muestras de sangre por venopunción de la vena cefálica al inicio del tratamiento (D0) y en cada control (D30, D60 y D90), con un ayuno mínimo de 8 horas, para el estudio de los parámetros bioquímicos (urea-creatinina, ALT/AST, FAS, proteínas totales, albúmina, colesterol y bilirrubina) y hemograma. Una fracción de suero obtenido se almacenó en tubos *ependorf* a -20°C para posterior determinación de IL-1 β .

Las concentraciones de todos los analitos mencionados fueron analizadas por espectrofotometría (Vitalab Selectra). Se utilizaron kits comerciales Wiener Lab, Rosario, Argentina. Los coeficientes de variación intra-ensayo para los controles comerciales (nivel 1 y 2) para todos los analitos fueron menores al 5%.

La concentración de IL-1 β en suero se determinó utilizando un kit comercial específico para caninos de ELISA, inmunoensayo enzimático de tipo sándwich (Interleukin 1- β eta, Elabscience Biotechnology Ltd, Hubei, China). El rango de detección del kit fue 31.25 a 2000 pg/mL, con una sensibilidad de 18.75 pg/mL. Todas las muestras del ensayo se corrieron en una única placa y la lectura se realizó a 450 nm. El coeficiente de variación intraensayo fue menor al 12%. Un *pool* de suero canino proveniente de perros clínicamente sanos se utilizó para realizar la puesta a punto de la técnica y como control para la determinación de la IL-1 β . Todas las muestras del ensayo se corrieron en una única placa y la lectura se realizó a 450 nm. El coeficiente de variación intraensayo fue menor al 12%.

6.7. Análisis Estadístico

Los resultados se expresaron como media, \pm desvío estándar (DE) o mediana y rango, según la naturaleza de los datos (continuos u ordinales). La variable en estudio Tiempo se contrastó para verificar las diferencias entre el inicio del tratamiento (D0) y las subsiguientes evaluaciones (D30, D60 y D90). Para los datos continuos se aplicó el Test de Student para muestras pareadas y para los datos ordinales el Test de Wilcoxon. El nivel de significancia para los diferentes test fue de 0.05%. Los datos se analizaron utilizando el programa R (R Development Core Team, 2012).

7. RESULTADOS

Ingresaron al estudio un total de 8 pacientes, de los cuales 7 fueron analizados ya que uno de ellos fue eliminado por no completar todos los criterios de inclusión. Los pacientes que participaron del trabajo presentaron edades entre 5 y 12 años y un peso de 25 a 37 kg. (Ver Cuadro I).

Cuadro I: Características de los 7 pacientes caninos a los que se les administro diacereina 50 mg diarios una vez por día via oral durante 90 días y localización de la osteoartritis.

Paciente	Peso (kg.)	Raza	Edad (años)	Sexo	Localizacion de OA.
Mateo	35	Labrador Retriever	12	M	Coxo-femoral
Gorda	28	Cimarrón	5	H	Coxo-femoral
Nerviosita	30	Mestizo	8	H	Coxo-femoral
Peluda	28	Mestizo	8	H	Coxo-femoral
Benito	25	Border Collie	6	M	Coxo-femoral
Carlos	31	Greyhound	10	M	Coxo-femoral
Onix	37	Rottweiler	12	H	Coxo-femoral

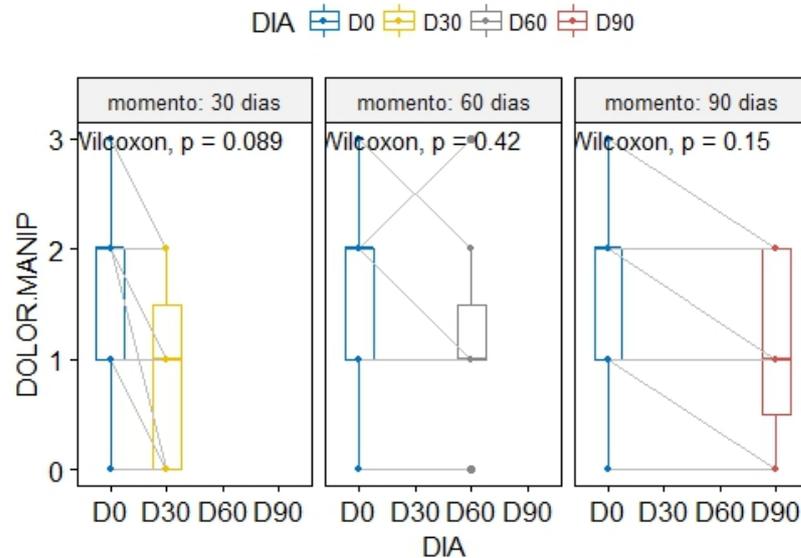
Kg.= Kilogramos; M= Macho; H= Hembra

7.1 Estudio clínico mediante escalas descriptivas simple.

7.1.1 Evaluación del dolor.

Los resultados de la determinación del dolor obtenidos por el médico veterinario se esquematizan en el Cuadro II.

Cuadro II: Resultados de la determinación de dolor obtenidos luego de la evaluación de 7 caninos con osteoartrosis por el médico veterinario por medio de la escala descriptiva simple de Mich & Hellyer, 2010, durante 90 días de tratamiento con diacereina 50 mg una vez por vía oral.



Dolor Manip.= Dolor a la manipulación; D0= Día 0; D30= Día 30; D60= Día 60; D90= Día 90

El cuadro II demuestra que a los 30 días de administrado el fármaco, se observa una tendencia a disminuir el dolor. Esa tendencia está marcada por el 57% de los pacientes (4/7), mientras que en la población restante (3/7) los valores no se modifican. Sin embargo, al aplicar el test de Wilcoxon para la evaluación de los datos ordinales no fueron observadas diferencias significativas en ninguno de los controles respecto al día inicial.

7.1.2 Evaluación de la claudicación.

Los resultados obtenidos mediante la evaluación por parte del médico veterinario de la claudicación se esquematizan en el Cuadro III.

Cuadro III: Resultados de la determinación de claudicación obtenidos luego de la evaluación de 7 caninos con osteoartrosis por el médico veterinario por medio de la escala descriptiva simple de Hardie 2010, durante 90 días de tratamiento con diacereina 50 mg una vez por día via oral.

CLAUDICACIÓN	D0	D30	D60	D90
Carlos	1	1	1	1
Peluda	1	1	1	1
Mateo	1	2	1	1
Onix	2	2	1	0
Benito	0	0	0	1
Gorda	1	1	1	1
Nerviosita	1	0	1	1

D0= Dia 0; D30= Dia 30; D60= Dia 60; D90= Dia 90

En el análisis de los resultados obtenidos respecto a la evaluación de la claudicación se puede observar que todos los pacientes mantienen el puntaje inicial a los 90 días de comenzado el tratamiento, excepto dos (2/7) pacientes. Uno de ellos es "Onix", que comienza su *score* radiológico un un valor de 2 (indicando claudicación moderada), finalizando con un valor de 0 (lo cual indica ausencia de claudicación). "Benito", sin embargo, comienza el estudio con ausencia de claudicación (valor "0") finalizándolo a los 90 días con un valor de 1 (claudicación leve). Dicho sea de paso, fue en el único control que presento claudicación.

7.2 Estudio radiológico.

A continuación, se muestran las imágenes de los estudios radiológicos de dos pacientes que presentaron variaciones en sus puntajes del grado de OA (Figura 2).

Figura 2: Evolución radiológica de 2 caninos con osteoartrosis que mostraron diferencia en sus valores según la escala descriptiva simple de Kealy et al, 1997 durante el tratamiento con diacereína día durante 90 días.

BENITO



Día 0

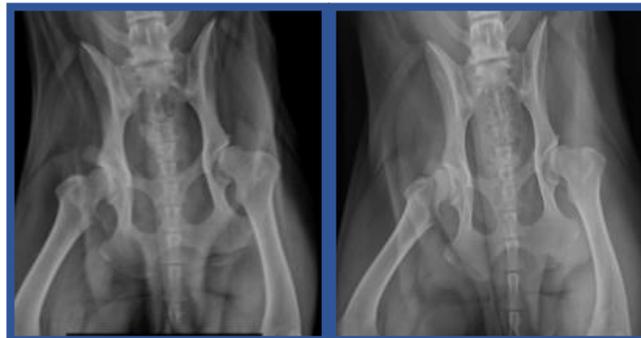
Día 30



Día 60

Día 90

GORDA



Día 0

Día 30



Día 60

Día 90

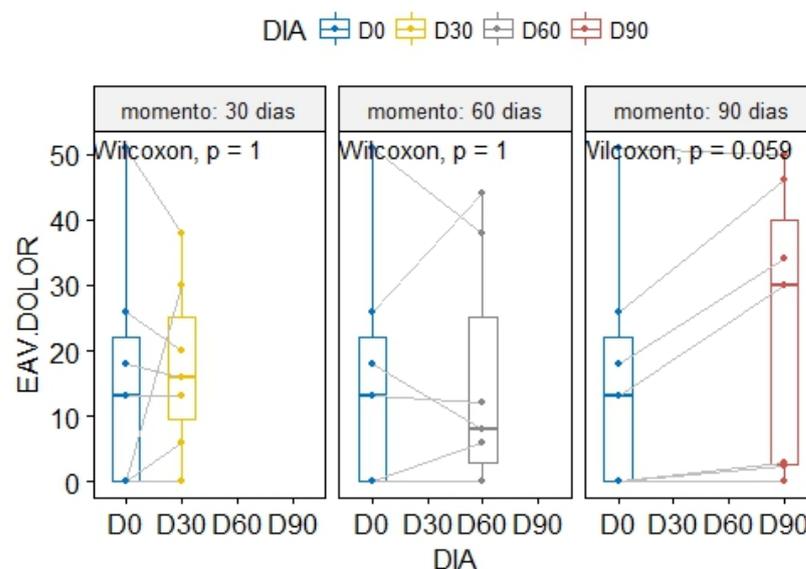
La puntuación obtenida por “Benito” en la evaluación de su OA por medio de las imágenes radiológicas fue 3/3 (correspondiendo a una OA severa) durante todo el período de evaluación, excepto en el último control que obtuvo una evaluación de 1/3 (indicando OA leve). “Gorda” sin embargo, comenzó con una puntuación indicativa de OA moderada (2/3) finalizando con OA leve (1/3). El resto de las evaluaciones no demostraron cambios, y pueden apreciarse en el Anexo IX.

7.3 Evaluación de los propietarios por medio de escalas análogas visuales y multidimensionales.

7.3.1 Evaluación por escala análoga visual de dolor (EAV).

A continuación, se presenta en el Cuadro IV los resultados obtenidos mediante la evaluación por parte de los propietarios del dolor crónico por medio de EAV de dolor.

Cuadro IV: Resultados obtenidos a partir de la evaluación por el propietario a través de EAV del nivel de dolor en 7 caninos con osteoartrosis que recibieron diacereína vía oral 50 mg una vez al día durante 90 días



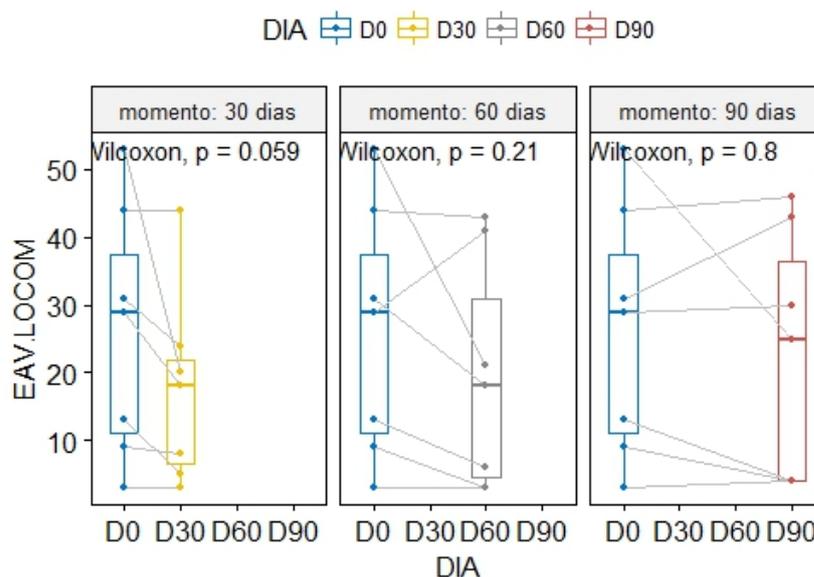
D0= Dia 0; D30= Dia 30; D60= Dia 60; D90= Dia 90

Observando el cuadro, se aprecia a los 90 días una tendencia a aumentar el valor otorgado, indicando un agravamiento del dolor. Sin embargo, el análisis estadístico revela que los resultados obtenidos durante todos los controles no fueron significativos, por lo tanto no hay variaciones en el grado de dolor.

7.3.2 Evaluación por escala análoga visual de locomoción.

El siguiente cuadro (V) presenta los resultados obtenidos por los propietarios en la evaluación de la locomoción por EAV.

Cuadro V: Representación de los resultados obtenidos mediante la evaluación de la locomoción por parte del propietario utilizando EAV en 7 caninos con osteoartrosis que recibieron 50 mg de diacereína vía oral una vez al día durante 90 días.



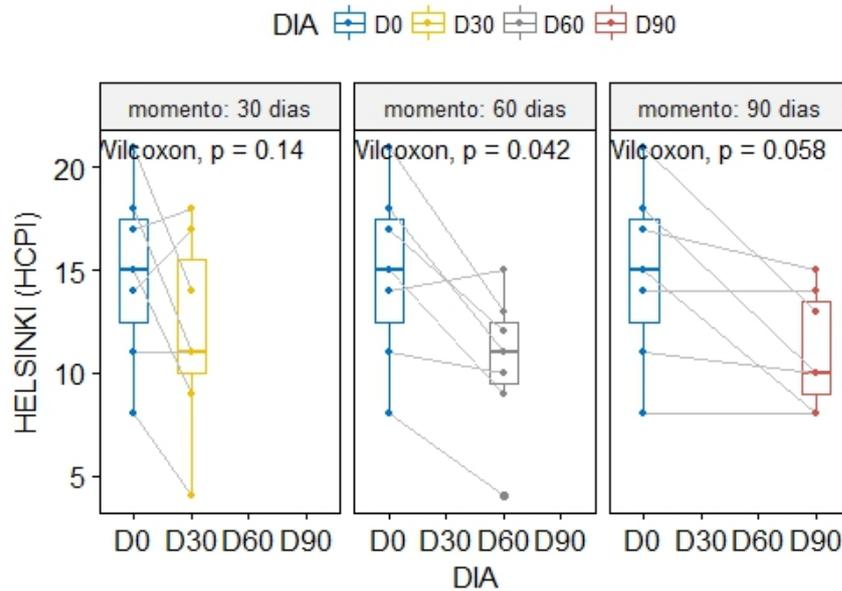
D0= Dia 0; D30= Dia 30; D60= Dia 60; D90= Dia 90

A los 30 días de tratamiento con la diacereína, puede observarse que en 5 de 7 pacientes existe una tendencia a disminuir los valores otorgados comparándolo con el valor al día 0. Al día 60, solamente 4 de 7 pacientes mantienen esos valores por debajo del día inicial. Sin embargo, aplicando el test de Wilcoxon revela que los resultados en ninguno de los controles revelan variaciones significativas.

7.3.3 Evaluación por medio de "HCPI".

Según se puede observar en el Cuadro VI, los resultados obtenidos mediante el "HCPI" demostraron claramente alivio significativo del dolor en los pacientes a los 60 días de tratamiento ($p=0.042$). A los 90 días se puede observar que esa tendencia se mantiene ($p=0.058$) ya que 5/7 pacientes presentan valores inferiores a los basales. De forma individual se puede decir que tres de ellos (43% del total) disminuyeron su score con una variación superior al 30% (38%, 44% y 47%), mientras que otros dos pacientes también presentaron variaciones, pero de un porcentaje inferior (12 y 9%, respectivamente).

Cuadro VI: Resultados obtenidos mediante la evaluación con la escala multidimensional "HCPI" por parte de propietarios de 7 caninos con OA que recibieron 50 mg de diacereína vía oral una vez al día durante 90 días.

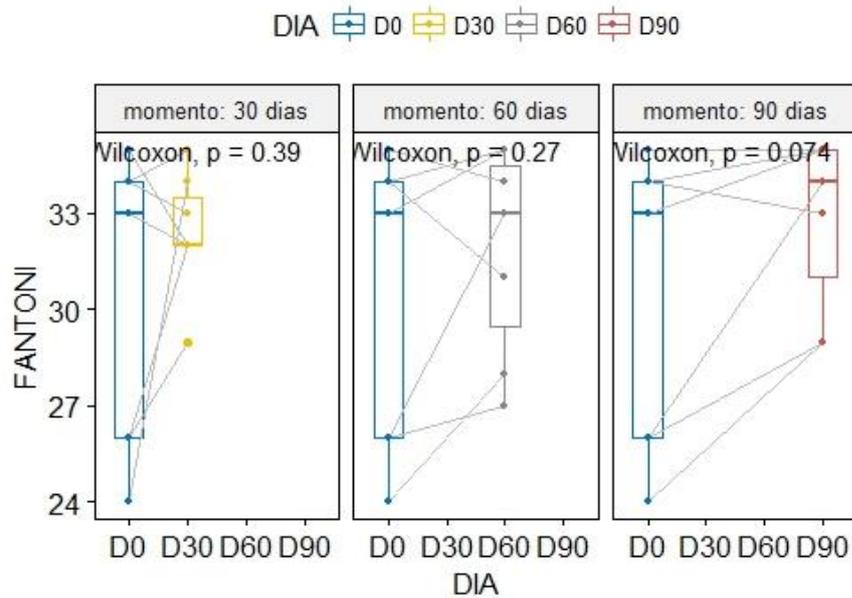


D0= Dia 0; D30= Dia 30; D60= Dia 60; D90= Dia 90; Helsinki (HCPI)= Valores del "Helsinki Chronic Pain Index"

7.3.4 Evaluación mediante la escala "QOL"

Los resultados obtenidos por esta escala demostraron una clara tendencia ($p=0.074$) a aumentar sus scores de mejoría de la calidad de vida, demostrado por 5/7 pacientes (71%) a los 90 días del tratamiento (Cuadro VII).

Cuadro VII: Resultados obtenidos mediante la evaluación con la escala multidimensional Yazbek-Fantoni "QOL" por parte de propietarios de 7 caninos con OA que recibieron 50 mg de diacereína vía oral una vez por día durante 90 días.



D0= Dia 0; D30= Dia 30; D60= Dia 60; D90= Dia 90; Fantoni= Valores de la escala "Quality of Life"

7.4 Estudio de laboratorio

Ninguno de los pacientes presento variaciones en los valores de los parámetros bioquímicos estudiados. La bioquímica sanguínea, así como los valores de interleuquina 1 β se mantuvieron estables, sin presentarse modificaciones fuera del rango normal que fuese significativo (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de los valores obtenidos de parámetros bioquímicos del funcional hepático, función renal, hemograma e interleuquina 1 β medidos al inicio y final del tratamiento con 50 mg de diacereína por vía oral una vez por día durante 90 días a 7 caninos con OA.

Parametros	D0	D90	Test Student	Valor referencia
Urea mg/dl	31.1 \pm 9.4	26.7 \pm 10.5	0.591	21-60
Creatinina mg/dl	1 \pm 0.1	0.9 \pm 0.2	0.235	0.1-0.2
Albumina g/dl	3.1 \pm 0.2	3.1 \pm 0.4	0.968	2.30-4.00
Proteinas totales g/dl	6.7 \pm 0.4	6.7 \pm 0.4	0.911	5.4 a 7.6
AST IU/L	24 \pm 5.4	25 \pm 4.5	0.486	5 a 65
ALT IU/L	35.5 \pm 24.4	32 \pm 35.7	0.501	5 a 65
FAS IU/L	134 \pm 36.5	107 \pm 44.8	0.842	hasta 200
Bilirrubina total mg/dl	0.1 \pm 0.1	0.1 \pm 0.1	0.714	0.0 a 0.5
Colesterol mg/dl	179.5 \pm 57.1	192 \pm 53.1	0.4	150 a 275
Interleuquina 1 β	158.8 \pm 789.7	120.8 \pm 870.9	0.369	
Globulos blancos /ul	9610 \pm 2116	9700 \pm 2113	0.106	6000 a 17000
Neutrofilos/ul	7770 \pm 1398	6018 \pm 1389	0.731	3000 a 11400
Linfocitos/ul	2388 \pm 1174	1966 \pm 680	0.313	1000 a 4800
Monocitos/ul	94 \pm 104	163.5 \pm 177	0.425	150 a 1350
Eosinofilos/ul	1039 \pm 866	800 \pm 798	0.277	100 a 750
Basofilos/ul	0 \pm 0	0 \pm 50.8	0.391	raro
Linfocitos %	21 \pm 12	19 \pm 5.3	0.547	12 a 30
Monocitos %	1.0 \pm 0.8	2 \pm 3.7	0.123	3 a 10
Granulocitos %	66 \pm 11	71.5 \pm 10	0.173	60 a 77
Eritrocitos x10 ⁶ /ul	6.5 \pm 1.1	6.5 \pm 1.0	0.894	5.5 a 8.5
Hemoglobina g/dl	15 \pm 2.0	14.4 \pm 3.1	0.905	12 a 18
Hematocrito %	44 \pm 7.9	43.7 \pm 8.7	0.926	37 a 55
VCM fl	67 \pm 3.6	68.5 \pm 6.2	0.91	60 a 77
HCM pg	22.2 \pm 1.4	22.2 \pm 2.6	0.369	19.5 a 24.5

D0: Dia 0; D90= Dia 90; mg/dl= miligramos/decilitro; g/dl= gramos/decilitro; IU/L= Unidades Internacionales/Litro; ul= Microlitro; %= porcentaje; fl= femtolitros; pg= picogramos.

Cabe destacar, que la administración de la diacereina en los 7 pacientes no produjo efectos secundarios graves. Se registro simplemente en 1/7 materia fecal más blanda durante la primera semana de tratamiento, y en 2/7 pacientes se observó la coloración de la orina más oscura, mantenido durante todo el tratamiento.

8. DISCUSIÓN

La osteoartrosis es una enfermedad osteoarticular de alta prevalencia en perros (Jonsthor, 1997; Fox & Millis, 2010) que afecta negativamente la calidad de vida (Wojdasiewicz et al, 2014). Es una enfermedad progresiva, que actúa sobre todos los componentes de la articulación, provocando una pérdida del cartílago, hipertrofia del hueso subcondral y cambios en la membrana sinovial, afectando la biomecánica normal (Mankin, 1989; Buckwalter et al, 2005; Waters & Serpina, 2006; Fox & Millis, 2010; Scanzello & Goldring, 2012) y provocando dolor. Es considerada la principal causa de dolor crónico en perros a nivel mundial (Hielm-Bjorkman et al, 2011; Epstein et al, 2015), evidenciado a través de cambios comportamentales, posturas y movimientos anormales, además de lamidos en la zona e incluso, disminución del apetito (Muir & Gaynor, 2009; Hielm-Bjorkman, 2014). En Uruguay, no existen registros que indiquen cuál es la prevalencia de esta enfermedad en los perros. Sin embargo, la casuística en el Hospital de la Facultad de Veterinaria UdelaR, donde se llevó a cabo el estudio, fue de 198 animales en el período de realización del trabajo (Agosto 2014 y Julio 2016), lo cual es un valor considerable. En este período, solamente siete (7) pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, logrando completarlo. De estos animales, el rango de edad fue de 5 a 12 años, todos mayores de 4, como lo indican Fox & Millis (2010) y Wojdasiewicz et al (2014). El rango de peso de los pacientes con los que trabajamos fue de entre 25.0 a 37.2 kgs. Como criterios de inclusión seleccionamos un peso por encima de los 22 kgs. ya que según Tsai & Murphy (2006) y Syrcle en 2017 los animales de tamaño grande a gigantes son los que presentan mayor incidencia de osteoartrosis. Se maneja libremente la diversidad de razas en nuestro estudio, ya que está descrito por Hou et al (2010; 2013) y Bellumori et al (2013) que no existe predilección de razas para esta patología, sino quizás una falta de diagnóstico en otras razas no tan frecuente de manifestarse.

Debido al "n" pequeño de nuestro estudio, se decide exponer los resultados clínicos de forma individual. La evaluación clínica de los pacientes fue realizada únicamente por un médico veterinario, para disminuir la subjetividad individual, ya que las escalas utilizadas descriptivas para clasificar el grado de dolor y locomoción son semi-objetivas (Roy et al, 1992; Mich & Hellyer, 2010; Pelligand & Mora, 2016). La evaluación fue realizada siguiendo los pasos de la ficha clínica de ortopedia (Anexo 1) y el examen clínico-ortopédico según lo describe Fox & Millis (2010). En función a los resultados de la determinación del dolor, evaluación del rango de flexión articular, y la claudicación se evaluó la evolución del paciente. Los resultados obtenidos fueron pobres, ya que no demostraron diferencia significativa, por lo tanto no se encontró mejoría en los diferentes momentos de evaluación del paciente. En la escala de evaluación de la claudicación por parte del veterinario, solo en el 14% de los pacientes (correspondiendo a solo un individuo) varió su valor con respecto al inicio, obteniendo un score de valoración inicial de 2, correspondiendo a una calificación de moderada, a terminar el estudio con una evaluación de 0, correspondiendo a la ausencia de claudicación. Como se dijo anteriormente,

al ser una patología caracterizada por presencia de dolor crónico (Kellgren & Samuel, 1950), la determinación y evaluación de este tipo de dolor es muy difícil por el clínico, ya que se manifiesta en actividades cotidianas y en la calidad de vida del paciente, donde el propietario es quien mejor puede diagnosticarlo (Molony & Kent, 1997; Muir & Gaynor, 2009; Mich & Hellyer, 2010; Hielm-Bjorkman, 2014). Las escalas descriptivas simple y de *score* simple no son las adecuadas, ya que tienden a una cierta subjetividad por el evaluador, y no son sensibles, por lo que se puede desestimar o sobreestimar la evaluación (Mich & Hellyer, 2010; Pelligand & Mora, 2016), y más aún por la naturaleza del dolor crónico. Por lo tanto, es de esperar que en nuestro trabajo las escalas no arrojen resultados significativos. Aun así, son escalas utilizadas en algunos estudios como el de Nganvonpavit et al (2014) donde evalúan la eficacia clínica de la droga en casos de osteoartrosis. El rango de movilidad y flexión articular va a depender del grado de osteoartrosis en el cual se presenta el individuo al comenzar el trabajo. La osteoartrosis da lugar a la formación de osteofitos y entesofitos, los cuales influyen directamente en la biomecánica normal de la marcha, y no siempre tiene que estar de la mano con la presencia de dolor (Farrell et al, 2007). Por lo tanto, a la hora de evaluar un tratamiento según el grado de claudicación en un animal con osteoartrosis, es difícil descartar estos factores pre-existentes.

Uno de los estudios considerados más fidedignos para confirmar la presencia de OA y su grado son los estudios radiológicos (Akerblom & Sjöström, 2007). Este el método más comúnmente utilizado según lo afirma Theiler et al, en 1994 y el más económico en relación a otros métodos existentes. Para ello, existen diferentes escalas para calificar el grado de osteoartrosis dependiendo la articulación que se quiera evaluar (Vasseur & Berry, 1992; Kealy et al, 1997; Gordon et al, 2003; Innes et al, 2004; Lazar et al, 2005; Carmona et al, 2006) para poder controlar la evolución del cuadro. Estas escalas numéricas, a la cual se le asigna a cada número una característica o categoría, registra la presencia de osteofitosis, entesofitosis, mineralización intra-articular, esclerosis subcondral, formación de cistos subcondrales y estrechamiento del espacio articular (Mankin, 1989; Innes et al, 2004). Hasta el momento en medicina veterinaria, no existen escalas objetivas (Mich & Hellyer, 2010), pero para evaluar el grado de osteoartrosis en nuestros pacientes se tomo en cuenta el promedio de las evaluaciones de los tres especialistas. El estudio de Dougados et al (2001) donde evaluaron 484 pacientes humanos con osteoartrosis en cadera de tres años de duración, afirma que la diacereína es capaz de enlentecer los cambios radiológicos producidos por esta patología. Sin embargo, en un estudio en caninos, el trabajo de Nganvonpavit et al (2014) donde también evalúa la acción de la diacereína como único tratamiento en los cambios radiológicos por OA pero durante 3 a 6 meses demostró que no previene de los cambios fisiopatológicos. Estos resultados son similares a los que nosotros obtuvimos, ya que no se observaron cambios en la evaluación de cinco de siete pacientes durante todo el tratamiento. Solamente en dos de ellos la evaluación de los radiólogos fue a favor de una mejoría en el *score* radiológico. Uno de ellos presentaba un valor inicial de 3, correspondiendo a

un grado severo, finalizando el estudio con un valor de 2, el cual corresponde a una osteoartrosis moderada; mientras que el segundo paciente paso de una clasificación inicial de osteoartrosis moderada, a finalizar el estudio con un valor indicativo de osteoartrosis leve. Si bien en nuestro estudio no se observaron valores que indiquen una progresión de la osteoartrosis, el hecho de no evidenciar mayor destrucción osteoarticular radiológicamente nos está hablando de que posiblemente no hubo progresión de la enfermedad. También podemos asumir, que 90 días es poco tiempo para observar cambios a nivel radiológico, ya sean positivos o negativos.

La determinación del dolor crónico no es fácil, y su tratamiento aún menos. Comúnmente es sub-diagnosticado por el desconocimiento de su diagnóstico y abordaje (Grubb, 2010). Además la susceptibilidad y la respuesta al estímulo nociceptivo está dirigida por la predisposición genética y factores medioambientales, por lo cual existe una gran variación entre los individuos (Arnoldi et al, 1980; Brooks & Tracey, 2005; Hellyer et al, 2007; Lee & Tracey, 2013). Según Vetter (2007) este tipo de dolor no es posible de evaluar simplemente con escalas de *score* simple, ya que solo son capaces de reconocer severidad y no calidad de vida. Por esta razón, el propietario es el más indicado en responder si su mascota presenta este tipo de dolor o no (Mich & Hellyer, 2010; Moses, 2017). Es por ello que incluimos en el estudio dos tipos de escalas multidimensionales que abarcan amplios aspectos de la rutina diaria del paciente, a ser evaluadas por los propietarios. Desde el momento de inicio del estudio, HCPI ya está determinando dos grupos dentro de la población de nuestros pacientes. Un grupo en el cual se diagnostica presencia de dolor crónico (aquellos animales que presentan valores por encima de 12) y un grupo en el cual los valores representados se encuentran en el rango de duda entre presencia y ausencia de dolor (7 a 11) (Anexo 10). Esto demuestra la delgada línea que existe entre la susceptibilidad, temperamento y demostración del dolor por parte del paciente y la captación o recepción por parte del propietario. No hay suficiente información disponible que proponga un valor preciso para evaluar los cambios mínimos obtenidos por la escala en función a la presencia o no de dolor crónico. Por lo tanto, se utiliza como punto de corte valores que fueron definidos en un estudio previo de valoración de la escala (Hielm-Bjorkman et al, 2009) para determinación de este tipo de dolor (Carmines & Zeller, 1979; Streiner & Norman, 1995; Hielm-Bjorkman et al, 2003; Molsa et al, 2013). Analizando los resultados obtenidos por el HCPI, se puede apreciar que ya a partir de los 60 días de tratamiento con la diacereína hay respuesta positiva de los animales a la medicación. Incluso a los 90 días también se observa esta respuesta, evidenciándose una tendencia a disminuir los valores obtenidos comparando con el día inicial. Si observamos a nivel individual, hay cinco (5/7) animales que responden favorablemente, y mantienen esa respuesta favorable hasta el final del estudio. Analizando los resultados obtenidos en el HCPI, se puede ver que las preguntas que mayor variación mostraron a lo largo del tratamiento en el grupo de nuestros pacientes fueron las relacionadas al movimiento activo (preguntas 7 y 11) y al acto de acostarse (las preguntas 8 y 9) (Hielm-

Bjorkman et al, 2009). Estas variaciones son de esperar, ya que corresponden a actividades cotidianas que se ven modificadas en animales con dolor crónico, y principalmente debido a OA a nivel coxofemoral. La HCPI es la única escala validada para presencia de dolor crónico por OA en caninos, por lo cual podemos asegurar que sus resultados son confiables. De la misma forma, si evaluamos los resultados individuales obtenidos durante el transcurso del estudio, se puede observar que cinco de los siete pacientes respondieron al tratamiento desde el primer control, manteniéndose hasta finalizar el estudio. Los otros dos pacientes nunca respondieron. Aquí se debe tener en cuenta que no todos los pacientes con dolor crónico responden de la misma forma frente al mismo tratamiento, por lo que tal vez en esos pacientes el fármaco no tiene el mismo efecto que en los otros cinco.

A su vez, realizando una comparativa evaluando también los resultados con otra escala multidimensional "QOL" para la detección del dolor crónico, observamos que esta solamente confirma la tendencia a los 90 días de mejorar la calidad de vida en 5/7 pacientes, algunos de ellos confirmados ya por HCPI. QOL es una escala validada para dolor crónico (Yazbek & Fantoni, 2005) pero producido secundariamente a cáncer en caninos, por lo que puede ofrecer resultados no confiables ya que no está validada para la enfermedad que queremos estudiar.

Por otro lado, también le fueron entregados al propietario escalas análogas visuales para complementar la evaluación de dolor, las cuales son ampliamente utilizadas en diversos artículos para evaluación del dolor por OA (Pelletier et al, 2000; Dougados et al, 2001; Hielm-Bjorkman et al, 2003; Yazbek & Fantoni, 2005; Akhter et al, 2015). Sin embargo, estas escalas, tanto de locomoción como de dolor no arrojaron resultados significativos. Solamente la escala análoga visual de locomoción demostró una tendencia a disminuir sus valores, observado en 5 pacientes, pero en el resto de los controles no se evidenció diferencia con respecto al día 0. Para evaluar locomoción hay que tener en cuenta que, si esta se presenta por alteración mecánica a causa de osteofitos, engrosamiento capsular y entesofitos (alteraciones crónicas) no se observaría modificada la marcha del animal, excepto se le suma un componente de dolor. Por lo tanto, es de esperar que estas escalas no hayan brindado resultados esperables en nuestro trabajo ya que no son escalas unidimensionales por lo que no son capaces de reconocer las múltiples dimensiones que se deben evaluar a la hora de enfrentarse a dolor crónico.

La diacereína, al ser una droga metabolizada por el hígado y eliminada a través del riñón (Nicolas et al, 1999) es de fundamental importancia conocer sus efectos frente a administraciones durante un tiempo prolongado del fármaco y al ser indicada en pacientes adultos a gerontes se debe considerar la presencia de alguna posible alteración en el funcionamiento de estos dos órganos fundamentales. En humanos los estudios se contradicen, ya que no hay evidencia certera de la alteración en su vida media frente a afecciones hepáticas tales como cirrosis (Magnard et al, 1993), mientras que otros

aconsejan disminuir la dosis en pacientes con alteración del clearance renal (Debord et al, 1994). En estos últimos años, una re-evaluación del riesgo-beneficio de su uso en casos de OA en humanos del año 2016 la aconseja (Pavelka et al) Sin embargo en animales, no hay bibliografía que demuestre prolongación en la vida media de sus metabolitos activos y/o disminución del *clearance* renal por insuficiencia de estos órganos. Por lo tanto, en nuestro trabajo se evaluó durante el período de tratamiento la presencia de alteraciones en los parámetros de referencia del funcionamiento renal, hepático, y del hemograma, los cuales no han demostrado diferencias significativas indicando alguna alteración por su ingesta. Estos resultados coinciden con los de Smith et al (1999), Brandt et al (1997) Nganvonpavit et al (2014) y Nganvonpavit et al (2013) donde recomiendan la administración de la droga durante largos períodos por su amplio margen de seguridad. Esto es una gran diferencia encontrada en relación con los NSAIDs, las cuales son antiinflamatorios de común uso para cuadros de OA, que predisponen a alteraciones a nivel digestivo como presencia de úlceras, diarrea y vómitos, además de trastornos en la coagulación y alteración renal pudiendo llevar a insuficiencia cuando se las administra por períodos prolongados (dependiendo la selectividad del fármaco son la gravedad de los efectos secundarios) (Pomarelli et al, 1980; La Villa et al, 1989; Petrillo et al, 1991; Pelletier et al, 1998; Pelletier et al, 2000; Dougados et al, 2001; Sanchez et al, 2003; Alvarez-Soria et al, 2008). Existe poca bibliografía que evalúe el beneficio de la diacereína en caninos con osteoartritis inducida (Carney, 1996; Brandt et al, 1997; Smith et al, 1999; Kitadai et al, 2006) o con osteoartritis espontánea mediante un estudio clínico (Nganvonpavit et al, 2014) En este último trabajo, determinaron que el efecto era el mismo si le administraban 50 mg o 100 mg diarios totales a un intervalo de 24 hs, a pacientes con un peso menor de 25kgs. Teniendo en cuenta ello, y la recomendación de Nicolas et al en 1998 indicando su administración junto con alimentos para incrementar su absorción, se decidió indicar a los propietarios la dosificación diaria con 50 mg oral una vez por día junto con los alimentos. Relacionando los pesos de los pacientes que ingresaron al estudio y calculando las dosis de la diacereína por animal administrada el rango de dosificación vario entre 1.4 y 2.0 mg/kg, sin presentar relación alguna la dosis y la respuesta al tratamiento según la evaluación obtenida por "HCPI". Este es el primer estudio clínico registrado donde evalúa el efecto de la diacereína en caninos de peso igual o mayor a 25 kgs. Hay otros trabajos en caninos (Brandt et al, 1997; Carney, 1996; Kitadai et al, 2006) donde recomiendan dosis mayores, pero muchas veces asociadas a efectos secundarios de mayor gravedad (Nganvonpavit et al, 2014).

Tanto en los humanos como en animales esta descrito como principal efecto secundario la diarrea o ablandamiento de la materia fecal por la propiedad laxante de la reina y estimulante de la motilidad intestinal, manifestándose en las primeras dos semanas de administración (Nguyen et al, 1994; Carney, 1996; Brandt et al, 1997; Pelletier et al, 2000; Dougados et al, 2001). Sin embargo, en el estudio de Nganvonpavit et al del 2014 se ha descrito en

primer lugar la coloración de la orina y luego la presencia de materia fecal blanda. En nuestro caso coincide con la bibliografía específica, ya que solamente uno de los pacientes presentó materia fecal más blanda, sin necesidad de tener que disminuir la dosis y además la orina más coloreada (amarronada-oscura) se presentó en dos de los 7 pacientes. Esto se consideró un efecto secundario de poca gravedad (Nicolas et al; 1998; Pelletier et al, 2000; Dougados et al, 2001).

Frente a condiciones de OA, se encuentran dos marcadores inflamatorios aumentados que son de suma importancia: la IL-1 y TNF alfa. Este último es inconsistente, y su aumento se produce principalmente en estadios inflamatorios agudos, por lo que no sirve para utilizar como marcador de OA (Saverschnig et al, 2014). A diferencia de la IL-1 β que ha mostrado aumentar sus niveles en condiciones patológicas de OA y mantenerse elevadas en relación a animales sanos (Nikaval et al, 2013; Saversching et al, 2014). No se considera la determinación de los valores de IL-6 e IL-10, citoquinas que según Goldring 2000 también se ven aumentadas en condiciones de OA, porque ellas varían principalmente en etapas tempranas de la enfermedad (Imamura et al, 2015) y por las características propias de nuestros pacientes y las evaluaciones radiológicas sospechamos que se encuentren cursando ya la etapa crónica de la enfermedad. Por este motivo, decidimos determinar los valores de la Interleuquina 1 β en animales sanos como en nuestros pacientes para observar los rangos normales y las variaciones producidas por dicha patología. Según Saha et al en 1999 y Pelletier et al, 2003, la diacereína disminuye los niveles de la enzima convertidora de IL-1 (o caspasa 1), sintetizada por la membrana sinovial y el cartílago, la cual actúa activando la IL-1. Por ello uno de los objetivos propuestos ha sido el de determinar los valores previos, durante y al final del tratamiento de esta interleuquina. Es posible de ser determinada en líquido sinovial pero debe realizarse bajo anestesia general o, también puede ser determinada en suero sanguíneo. En este caso, su determinación no es específica de articulación ya que cualquier proceso inflamatorio sistémico puede modificar su valor (Prachar et al, 2013). Por las posibilidades de nuestro medio, y el consentimiento necesario de los propietarios, nuestra determinación fue realizada en suero sanguíneo, teniendo en cuenta la variabilidad inespecífica que se puede encontrar. Los resultados obtenidos de los niveles de IL-1 β en suero sanguíneo no mostraron diferencia significativa en relación al valor inicial a lo largo del tratamiento. Un único paciente, presentó valores desde el comienzo muy alejados del resto de los pacientes, pero clínicamente presentaba un tumor de aspecto granulomatoso inflamatorio a nivel del belfo, lo cual puede haber influenciado el valor de su interleuquina. Además, según Prachar et al (2013), esta interleuquina es muy inestable en el suero, y presenta variaciones intermitentes, no manteniéndose elevada durante mucho tiempo, por lo que la muestra debe de obtenerse cuando se encuentra en su mayor valor. Por otro lado, el kit utilizado para la determinación de esta interleuquina es específico para caninos, con lo que podemos confirmar la inespecificidad de la interleuquina determinada en sangre en sangre para la determinación de OA;

diferencia que se encuentra en el trabajo de Prachar et al (2013) donde utilizaron kits de humanos no específico de la especie en estudio.

9. CONCLUSIONES.

En función a los datos descritos previamente y su posterior análisis podemos decir que si bien, una de las limitantes mayores de este estudio es el número pequeño de pacientes, se puede considerar a la diacereína una droga segura de administrar durante 90 días, en caninos con un peso vivo mayor a 24 kgs. para el tratamiento de la OA a dosis de 50 mg diarios vía oral. La diacereína fue efectiva en la disminución del dolor y en mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante la evaluación por medio de escalas multidimensionales validadas. A nivel radiológico no hay evidencia de progresión de la enfermedad durante 90 días, reforzado con los valores de interleuquina 1β los cuales se mantuvieron estables a lo largo del estudio. La bioquímica sanguínea también se mantuvo estable sin presentar variaciones fuera del rango normal, lo cual demuestra una seguridad en la administración a pacientes gerontes con buen funcionamiento renal y hepático. Es recomendable realizar estudios futuros durante un periodo de tiempo más prolongado a los 90 días para evaluar seguridad del fármaco y su efecto sobre la progresión de los signos radiológicos de la enfermedad. Además sería indicado realizar la evaluación de los propietarios a través de las escalas multidimensionales durante periodos mas cortos en el tiempo para determinar con mayor detalle a partir de que momento es que se comienza a visualizar la mejoría clínica. La OA es una enfermedad multifactorial, y como tal debe ser tratada. Si bien en este estudio los resultados obtenidos por los propietarios fueron positivos en cuanto a la evolución de la enfermedad relacionada a la calidad de vida, debe ser considerado un fármaco para utilizarse en un tratamiento multimodal.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). (2014). Diacereína: Restricciones de uso tras la reexaminación de la información. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.pdf. Fecha de consulta: 18/07/2016.

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). (2013). Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.pdf. Fecha de consulta: 18/07/2016.

Akerblom, S & Sjöström, L (2007) Evaluation of clinical, radiographical and cytological findings compared to arthroscopic findings in shoulder joint lameness in the dog. *Vet Comp Orthop Traumatol* 20:136-141.

Akhter, N; Khan, AA; Ayaz, SB; Akhter, SMH; Afzal, A. (2015) Diacerein: a treatment option in painful primary knee osteoarthritis. *Pak Armed Forces Med J* 65:77-80.

Alvarez-Soria, MA; Herrero-Beaumont, G; Sanchez-Pernaute, O; Bellido, M; Largo, R. (2008). Diacerein has a weak effect on the catabolic pathway of human osteoarthritis synovial fibroblast-comparision to its effects on osteoarthritic chondrocytes. *Rheumatology (Oxford)* 47:627-633.

Arnoldi, CC; Djurhuus, JC; Heerfordt, J; Karle, A. (1980). Intraosseous phlebography, intraosseous pressure measurements, and ^{99m}Tc polyphosphate scintigraphy in patients with painful conditions in the hip and knee. *Acta Orthop Scand* 51:19-28.

Beale, B. (2004). Use of neutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Vet Clin Small Anim* 34:271-289.

Bell, A; Helm, J; Reid, J. (2014). Veterinarians' attitudes to chronic pain in dogs. *Vet Rec* 175(17):428.

Bellumori, TP; Famula, TR; Bannasch, DL; Belanger, J; Oberbauer, A. (2013). Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27.254 cases (1995-2010) *J Am Vet Med Assoc* 242:1549-1555.

Bendele, AM; Bendele, RA; Hulman, JF; Swann, BP. (1996). Beneficial effects of treatment with diacerhein in guinea pigs with osteoarthritis. *Rev Prat* 46:35-39.

Beraud, R; Moreau, M; Lussier, B. (2010). Effect of exercise on kinetic gait analysis of dogs afflicted by osteoarthritis. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2:87-91.

Boniface, RJ; Cain, PR; Evans, CH. (1988). Articular responses to purified cartilage proteoglycans. *Arthritis Rheumatol* 31:258-266.

Brandt, KD; Smith, G; Kang, SY; Myers, S; O'Connor, B; Albrecht, M. (1997). Effects of diacerhein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 5:438-449.

Brandt, KD; Radin, EL; Dieppe, PA; Van de Putte, L. (2006). Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Ann Rheum Dis* 65:1261-1264.

Brooks, J & Tracey, I. (2005). REVIEW: from nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *J Anat* 207:19-33.

Buckwalter, JA; Mankin, HJ; Grodzinsky, AL (2005). Articular Cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect* 54:465-480.

Carmines, EG & Zeller, RA (1979). Reliability and Validity assessment. Thousand Oaks, Calif. Sage Publications. 71 pags.

Carney, SL (1996). Effect of diacetyl rhein on the development of experimental osteoarthritis. A biochemical investigation. *Osteoarthritis and Cartilage*. 4:251-261.

Chadjichristos, C; Ghayor, C; Kypriotout, M; Martin, G; Renard, E; Ala-Kokko, L; Suske, G; de Crombrughe, B; Galera, P. (2003). Sp1 and Sp3 transcription factors mediate interleukin-1 β down-regulation of human type II collagen gene expression in articular chondrocytes. *J Biol Chem* 278:39762–39772.

Christensen, R; Bartels, EM; Astrup, A; Bliddal, H. (2007). Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 66:433-439.

Clarke. SP & Bennett, D. (2006). Feline osteoarthritis: a prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 47:439-445.

Cook, JL; Kuroki, K; Visco, D; Pelletier, JP; Schulz, L; Lefeber, FJ. (2010). The OARSI histopathology initiative – recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the dog. *Osteoarthritis and Cartilage*. 18:66-79.

Debord, P; Louchahi, K; Tod, M; Cournot, A; Perret, G; Petitjean, O. (1994). Influence of renal function on the pharmacokinetics of diacerein after a single oral dose. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 19:13-19.

Dougados, M; Nguyen, M; Berdah, L; Mazieres, B; Vignon, E; Lequesne, M. (2001). Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*. 44:2539-2547.

Dzaja, I & Syed, K (2015). Hip and Knee osteoarthritis. En: Kapoor, M y Mahomed, N. *Osteoarthritis: Pathogenesis, diagnosis, available treatments, drug safety, regenerative and precision medicine*. Cap. 2. Springer. Switzerland. Pp: 29-42.

Epstein, M; Rodan, I; Griffenhagen, G; Kadriik, J; Petty, MC; Robertson, SA; Simpson, W. (2015). AAHA/AAFP pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 51:67-84.

Farrel, M; Clements, DN; Mellor, D; Gemmill, T; Clarke, SP; Arnott, JL; Bennett, D; Carmichael, S. (2007). Retrospective evaluation of the long-term outcome of non-surgical management of 74 dogs with clinical hip dysplasia. *Vet Rec* 160:506-511.

Fox, SM. (2010). Pathophysiology of osteoarthritic pain. En: *Chronic pain in small animal medicine*. 1a Ed. Manson Veterinary Press. Pp. 74-96.

Fox, MS & Millis, D. (2010). *Multimodal management of canine osteoarthritis*. Barcelona. Ed. Manson Publishing Ltda. 96 págs.

Fox, SM; Burbidge, HM; Bray, JC; Guerin, SR. (1996). Ununited anconeal process: lag crew fixation. *J Am Animal Hospital Association* 32:52-56.

Franchi-Micheli, S; Lavacchi, L; Friedman, A; Zilletti, L. (1983). The influence of rehin on the biosynthesis of prostaglandin-like substances in-vitro. *Pharm Pharmacol* 35:262-264.

Friedman, CA. (1980). Structure-activity relationships of anthraquinones in some pathological conditions. *Pharmacology* 20:113-122.

Ginja, MMD; Silvestre, AM; Gonzalo-Orden, JM; Ferreira, AJ. (2010). Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: a review. *The Vet J* 184:269-276.

Goldring, MB. (2000). The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Art Rheum* 43:1096-1100.

Gordon, WJ; Conzemius, MG; Riedesel, E; Besancon, M; Evans, R; Wilke, V; Ritter, M. (2003). The relationship between limb function and radiographic osteoarthritis in dogs with stifle osteoarthritis. *Vet Surg* 32:451-454.

Gosh, P & Smith, M. (1993). The role of cartilage-derived antigens, pro-coagulant activity and fibrinolysis in the pathogenesis of oosteoarthritis. *Medical Hypotheses* 41:190-194.

Gouze, JN; Bordji, K; Gulberti, S; Terlain, B; Netter, P; Magdalou, J; Fournel-Gigliux, S; Ouzzine, M. (2001). Interleukin-1 β down-regulates the expression of glucuronosyltransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis: influence of glucosamine on interleukin-1 β -mediated effects in rat chondrocytes. *Arthritis Rheum* 44:351–360.

Grieson, HA; Summers, BA; Lust, G. (1982). Ultrastructure of the articular cartilage and synovium in the early stages of degenerative joint disease in canine hip joints. *Am J Vet Res* 43:1963-1971.

Grubb, T. (2010). Introduction: chronic pain. *Top Companion Anim Med* 25:1-4.

Hardie EM. (2000). Recognition of pain behaviour in animals. *Animal pain* 4:51-66.

Hellyer, PW; Robertson, SA; Fails, AD. (2007). Pain and Its management. En: Tranquilli, WJ; Thurmon, JC; Grimm, KA. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. 4ta ed. Iowa. Ed. Blackwell Publishing. Pp 31:57.

Henderson, B & Pettipher, ER. (1989). Arthritogenic actions of recombinant IL-1 and tumour necrosis factor α in the rabbit: evidence for synergistic interactions between cytokines in vivo. *Clin Exp Immunol* 75:306–310.

Hielm-Bjorkman, AK. (2014). Recognition and assessment of chronic pain in dogs. En: Egger, CM; Love, L; Doherty, T. *Pain management in veterinary practice*. Cap. 22. John Wiley & Sons, Ltda. Pp. 227-237.

Hielm-Bjorkman, AK; Kapatkin, AS; Rita, HJ. (2011). Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 27:22-30.

Hielm-Björkman, AK; Rita, H; Tulamo, RM. (2009). Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *AJVR*. 70:727-734.

Hielm-Björkman, AK; Kuusela, E; Liman, A; Markkola, A; Saarto, E; Huttunen, P; Leppaluoto, J; Tulamo, RM; Raekallio, M. (2003). Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *JAVMA*. 222:1552-1558.

Hinton, R; Moody, RL; Davis, AW; Thomas, SF. (2002). Osteoarthritis: diagnosis and therapeutic considerations. *Am J Physician* 65:841-848.

Hou, Y; Wang, Y; Lu, X; Zhang, X; Zhao, Q; Todhunter, R; Zhang, Z. (2013). Monitoring hip and elbow dysplasia achieved modest genetic improvement of 74 dog breeds over 40 years in USA. *Plos One*. 8:e76390.

Hou, Y; Wang, Y; Lust, G; Zhu, L; Zhang, Z; Todhunter, R. (2010). Retrospective analysis for genetic improvement of hip joints of cohort Labrador retrievers in the United States. 1970-2007. Plos One. 5:e9410.

Hulse, D. (1998). Treatment methods for pain in the osteoarthritic patient. Vet Clin North Am Small An Pract 28:361-375.

Imamura, M; Ezquerro, F; Alfieri, FM; Vilas Boas, L; Tozetto-Mendoza, TR; Chen, J; Ozçakar, L; Arendt-Nielsen, L; Rizzo Battistella, L. (2015). Serum levels of proinflammatory cytokines in painful knee osteoarthritis and sensitization. Research Article International J Inflamm Article ID 329792, 8 pages.

Innes, JF; Costello, M; Barr, FJ; Rudorf, H; Barr, AR. (2004). Radiographic progression of osteoarthritis of the canine stifle joint: A prospective study. Vet Radiol Ultrasound 45:143-148.

Ji, R-R; Berta, T; Nedergaard, M. (2013). Glia and pain: is chronic pain a gliopathy? Pain. 154:S10-S28.

Johnston, SA. (1997). Osteoarthritis. Joint anatomy, physiology and pathobiology. Vet. Clin. North Am. SAP. 27:699-723.

Kato, Y; Nakashima, K; Iwamoto, M; Hiranuma, H; Koike, T; Suzuki, F; Fuchihata, H; Ikehara, I; Noshiro, M. (1993). Effects of interleukin-1 on synthesis of alkaline phosphatase, type X collagen, and 1,25-dihydroxy-vitamin D3 receptor, and matrix calcification in rabbit chondrocyte cultures. J Clin Invest 92:2323-2330.

Kealy, RD; Lawer, DF; Ballam, JM; Lust, G; Smith, GK; Biery, DN; Olsson, SE. (1997). Five-years longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joint of dogs. JAVMA 210: 222-225.

Kellgren JH & Samuel, EP. (1950). The sensitivity and innervation of the articular capsule. J Bone Joint Surg 4:193-205.

Kirker-Head, CA; Chandna, VK; Agarwal, RK; Morris, E; Tidwell, A; O'Callaghan, L; Rand, W; Kumar, MSA. (2000). Concentrations of substance P and prostaglandin E2 in synovial fluid of normal and abnormal joints of horses. Am J Vet Res 61:714-718.

Kitadai, HK; Takahashi, HK; Straus, AH; Ibanez, JF; Lucas, R; Kitadai, FT; Milani, C. (2006). Effect of oral diacerein (DAR) in an experimental hip chondrolysis model. J Orthopaedic Res 24:1240-1248.

Klinck, MP & Troncy, E. (2016). The physiology and pathophysiology of pain. En: BSAVA Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia. 3a ed. Cap. 8. Pp. 97-112.

Kontinnen, YT; Kemppinen, P; Segerberg, M; Hukkanen, M; Rees, R; Santavirta, S; Sorsa, T; Pertovaara, A; Polak, JM. (1994). Peripheral and spinal neural mechanisms in arthritis with particular reference to treatment of inflammation and pain. *Arthritis Rheumatol* 37:965-982.

La Villa, G; Marra, F; Laffi G; Belli, B; Meacci, E; Fascetti, P; Gentilini, P. (1989). Effect of rhein on renal arachidonic acid metabolism and renal function in patients with congestive heart failure. *Eur J of Clin Pharmacol* 37:1-5.

Lazar, TP; Berry, CR; Dehaan, JJ; Peck, JN; Correa, M. (2005). Long-term radiographic comparison of tibial plateau leveling osteotomy versus extracapsular stabilization for cranial cruciate ligament rupture in the dog. *Vet Surg* 34:133-141.

Lee, M & Tracey, I. (2013). Neuro-genetics of persistent pain. *Curr Opin Neurobiol* 23:127-132.

Lequesne, M; Brandt, K; Bellamy, N; Moskowitz, R; Menkes, CJ; Pelletier, JP; Altman, R. (1994). Guidelines for testing of slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 41:65-73.

Lust, G. (1997). An overview of the pathogenesis of canine hip dysplasia. *J Am Vet Medical Association* 270:1443-1445.

Magnard, O; Louchahi, K; Tod, M; Petitjean, O; Molinier, P; Berdah, L; Perret, G. (1993). Pharmacokinetics of diacerein in patients with liver cirrhosis. *Biopharm Drug Dispos* 14:401-408.

Mankin, HJ & Brandt, KD. (1997) Pathogenesis of osteoarthritis. En: Kelly, WN; Harris, ED; Ruddy, S; Sledge, CB. *Textbook of rheumatology*. Ed. 5. Philadelphia, WB Saunders, p.1369.

Mankin, HJ. (1989). Clinical Features of Osteoarthritis. En: Kelley's textbook of rheumatology. 3rd ed. Chapter 81. W. Saunders 1480-1500.

Marcolongo, R; Fioravanti, A; Adami, S; Tozzi, E; Mian, M; Zampieri, A. (1988). Efficacy and tolerability of diacerhein in the treatment of osteoarthrosis. *Curr Ther Res* 43:878-887.

Martel-Pelletier, J; Lajeunesse, D; Pelletier, JP. (2005). En: *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* 15th ed. Koopman, W. J. & Moreland, L. W. Baltimore. 2199–2226.

Martel-Pelletier, J; Mineau, F; Jolicoeur, FC; Cloutier, JM; Pelletier, JP. (1998). In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol* 25:753-762.

Martel-Pelletier, J; McCollum, RD; Di Battista, JA; Faure, MP; Chin, JA; Fournier, S; Sarfati, M; Pelletier, JP. (1992). The interleukin-1 receptor in normal and osteoarthritic human articular chondrocytes. Identification as the

type I receptor and analysis of binding kinetics and biologic function. *Arthritis Rheum* 35:530-540.

Martinez, SA. (1997). Congenital conditions that lead to osteoarthritis in the dog. *Vet Clinics North Am Small An Pract* 27:735-758.

Martinez, SA & Coronado, GS. (1997). Acquired conditions that lead to osteoarthritis in the dog. *Vet Clin North America Small An Pract* 27:759-775.

Mathews, K. (2000). Pain assessment and general approach to management. *Vet Clin North Am Small An Practice* 30:729-755.

Mazieres, B; Berdah, T; Thiechart, M; Viguier, G. (1993). Diacerein on a post-contusion model of experimental osteoarthritis in the rabbit. *Rev Rheum* 60:815-819.

Mazzaro, C; Boccheri, E; Tesolin, GF; Ventre, L; Romagnoli, A. (1989). Clinical evaluation of diacerein in the treatment of osteoarthrosis. *Minerva Med* 80:1025-1027.

McAlindon, TE; Bannuru, RR; Sullivan, MC; Arden, NK; Berenbaum, F; Bierma-Zeinstra, SM; Hawker, GA; Henrotin, Y, Hunter, DJ; Kawaguchi, H; Kwoh, K; Lohmander, S; Rannou, F; Roos, EM; Underwood, M. (2014). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 22:363-388.

Messier, SP; Loesser, RF; Miller, GD; Morgan, TM; Rejeski, WJ; Sevick, MA; Ettinger Jr, WH; Pahor, M; Williamson, J. (2004). Exercise and dietary weight loss in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis: the arthritis, diet, and activity promotion trial. *Arth Rheum* 50:1501-1510.

Mian, M; Benetti, D; Rosini, S; Fantozzi, R. (1989). Effects of diacerein on the quantity and phagocytic activity of thioglycollate-elicited mouse peritoneal macrophages. *Pharmacology* 39:362-366.

Mian, M; Trombi, L; Rosini, S; Benetti, D; Caracciolo, F; Carulli, G; Azzara, A; Ambrogi, F. (1987). Experimental studies on diacerein: effects on the phagocytosis of neutrophil cells from subcutaneous carrageenan-induced exudates. *Drugs Exp Clin Res* 13:695-698.

Mich, P & Hellyer, P. (2010). Clinical pain identification, assessment, and management. En Ettinger, S & Feldman, E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7^o ed. St. Louis, Missouri. Ed. Saunders. Pp 48-63.

Mifflin, KA & Kerr, BJ. (2014). The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anesth* 61:112-122.

Moe, RH; Haavardsholm, EA; Christie, A; Jamtvedt, G; Thuve Dham, K; Birger Hagen, K. (2007). Effectiveness of nonpharmacological and nonsurgical

interventions for hip osteoarthritis: an umbrella reviews of high-quality systematic reviews. *Physical Therapy* 87: 1716-1727.

Moldovan, F; Pelletier, JP; Jolicoeur, FC; Cloutier, JM; Martel-Pelletier, J. (2000). Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 8:186-196.

Molsa, SH; Hielm-Bjorkman, AK; Laitinen-Vapaavuori, OM. (2013). Use of an owner questionnaire to evaluate long-term surgical outcome and chronic pain after cranial cruciate ligament repair in dogs: 253 cases (2004-2006) *JAVMA* 243:689-695.

Mongil, E; Sánchez, I; Torre, F; Callejo, A; Arizaga, A. (2006). Fármacos de acción lenta (Sysadoa) en el tratamiento de la osteoartrosis. *Rev Soc Esp Dolor* 7:485-496.

Morgado, I; Perez, AC; Moguel, M; Perez-Bustamante, FJ; Torres, LM. (2005). Guia de manejo clinico de la arthrosis de cadera y rodilla. *Rev Soc Esp Dolor* 12:289-302.

Moses, L. (2017). Chronic pain: Pathophysiology, identification and general management. En: Ettinger, SJ; Feldman, E; Cote, E. *Textbook of veterinary internal medicine*. Ed. 8. Elsevier. St. Louis. Missouri. Pp:5246-5251.

Muir, WM & Gaynor, JS. (2009). Pain behaviors. En: Muir, WM & Gaynor, JS. *Handbook of veterinary pain management*. Ed. 2 Mosby Elsevier. St. Louis.

Nganvongpanit, K; Boonsri, B; Sripratak, T; Markmee, P; Kongtawelert, P. (2014). Clinical Study on the effects of diacerein and diacerein combined with chondroitin sulfate on canine hip osteoarthritis. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 20:383-392.

Nganvongpanit, K; Kittipong, K; Terdask, Y; Soontornvipart, K. (2013). Endoscopic evaluation of gastric mucosa to determine safety of three chondroprotective drugs in healthy dogs. (Short communication) *Thai J Vet Med* 43:439-443.

Nguyen, M; Dougados, M; Berdah, L; Amor, B. (1994). Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 37:529-536.

Nicolas, P; Tod, M; Padoin, C; Petitjean, O. (1998). Clinical Pharmacokinetics of Diacerein *Clin Pharmacokinet* 35:347-359.

Nikahval, B; Nazifi, S; Aliabadi, F; Mansourian, M; Imani, H. (2013). Measurement of interleukin 1 β and interleukin 6 in synovial fluid of osteoarthritic dogs. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* 16:282-288.

Olee, T; Hashimoto, S; Quach, J; Lotz, M. (1999). IL-18 is produced by articular chondrocytes and induces proinflammatory and catabolic responses. *J Immunol* 162:1096-1100.

Page Thomas, DP; King, B; Stephens, T; Dingle, JT. (1991). In vivo studies of cartilage regeneration after damage induced by catabolin/interleukin-1. *Ann Rheum Dis* 50:75–80.

Pavelka, K; Bruyere, O; Cooper, C; Kanis, JA; Leeb, BF; Maheu, E; Martel-Pelletier, J; Monfort, J; Pelletier, JP; Rizzoli, R; Reginster, JY. (2016). Diacerein: Benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging* 33:75-85.

Pelletier, JP; Mineau, C; Boileau, J; Martel-Pelletier, J. (2003). Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. *Clin and Experim Rheum* 21:171-177.

Pelletier, JP; Yaron, M; Haraoui, B; Cohen, P; Nahir, MA; Choquette, D; Wigler, I; Rosner, IA; Beaulieu, AD. the Diacerein study group. (2000). Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee. A double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheumatism* 43:2339-2348.

Pelletier, JP; Mineau, F; Fernandes, JC; Duval, N; Martel-Pelletier, J. (1998). Diacerein and rhein reduce the interleukin 1 beta stimulated inducible nitric oxide synthesis level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J Rheumatol* 25:2417-2424.

Pelletier, JP; Mineau, F; Ranger, P; Tardif, G; Martel-Pelletier, J. (1996). The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1Ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 4:77-84.

Pelletier, JP; McCollum, R; Cloutier, JM; Martel-Pelletier, J. (1995). Synthesis of metalloproteases and interleukin 6 (IL-6) in human osteoarthritic sinovial membrane is an IL-1 mediated process. *J Rheumatol* 22:109-114.

Pelligand, L & Mora, S. (2016). Pain assessment methods. En: *BSAVA Manual of canine and feline anaesthesia and analgesia*. 3a ed. Cap. 9. Gloucester. Cambrian Printers. Pp. 113-123.

Pessler, F; Dai, L; Diaz-Torne, D; Paessler, ME; Zheng, DH; Einhorn, E; Range, U; Scanzello, C; Schumacher, HR. (2008). The synovitis of “noninflammatory” orthopedic arthropathies: a quantitative histologic and immunohistochemical analysis. *Ann Rheum Dis* 67:1184-1187.

Permuy, M; Guede, D; López-Peña, M; Munoz, F; Caeiro, JR; Gonzalez-Cantalapiedra, A. (2015). Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res* 11:143.

Petrillo, M; Montrone, F; Ardizzone, S; Caruso, I; Porro, GB. (1991). Endoscopic evaluation of diacetyl-rhein-induced gastric mucosal lesions. *Current Therapeutic Research* 49:10-15.

Piermattei, DL; Flo, GL; DeCamp, GE. (2006). The hip joint. En: Piermattei, DL; Flo, GL; DeCamp, GE. Brinker, Piermattei and Flo's handbook of small animal orthopedics and fracture repair. Ed. 4 St. Louis. Missouri. Saunders, Elsevier. Pp:416-511.

Pomarelli, P; Berti, M; Gatti, MT; Mosconi, P. (1980). A non-steroidal anti-inflammatory drug that stimulates prostaglandin release. *Farmaco* 35:836-842.

Prachar, C; Kaup, FJ; Neumann, S. (2013). Interleukin-1 β (IL-1 β) in the peripheral blood of dogs as a possible marker for the detection of early stages of inflammation. *Open Journal of Veterinary Medicine* 3:302-308.

Pujol, JP; Chadjichristos, C; Legendre, F; Bauge, C; Beauchef, G; Adriamanalijaona, R; Galera, P; Boumediene, K. (2008). Interleukin-1 and transforming growth factor-beta 1 as crucial factors in osteoarthritic cartilage metabolism. *Connect. Tissue Res* 49:293-297.

Reginster, JY; Deroisy, R; Rovati, LC; Lee, RL; Lejeune, E; Bruyere, O; Giacobelli, G; Henrotin, Y; Dacre, JE. (2001). Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357:251-256.

Reimann, I & Christensen, SB. (1977). A histological demonstration of nerves in subchondral bone. *Acta Othorp Scand* 48:345-352.

Remedios, AM; Basher, AW; Runyon, CL; Fries, CL. (1992). Medial patellar luxation in 16 large dogs. A retrospective study. *Vet Surgery* 21:5-9.

Rintelen, B; Neumann, MS; Burkhard, F; Leeb, F. (2006). A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Arch Intern Med* 166:1899-1907.

Riser, WH; Rhodes, WH; Newton, CD. (1985). Hip dysplasia. En: Newton, CD & Nunamaker, DM. editors. *Textbook of animal orthopedics*. Philadelphia. JB Lippincott. Pp:953-980.

Roy, RG; Wallace, LJ; Johnston, GR; Wickstrom, S. (1992). A retrospective evaluation of stifle osteoarthritis in dogs with bilateral medial patellar luxation and unilateral surgical repair. *Vet Surg* 21:475-479.

Sadouk, M; Pelletier, JP; Tardif, G; Kiansa, K; Cloutier, JM; Martel-Pelletier, J. (1995). Human synovial fibroblasts coexpress interleukin-1 receptor type I and type II mRNA: the increased level of the interleukin-1 receptor in osteoarthritic cells is related to an increased level of the type I receptor. *Lab Invest* 73:347-355.

Saha, IN; Moldovan, F; Tardif, G; Pelletier, JP; Cloutier, JM; Martel-Pelletier, J. (1999). Interleukin-1beta-converting enzyme/caspase-1 in human osteoarthritic tissues: localization and role in the maturation of IL-1 beta and IL-18. *Arthritis Rheum* 42:1577-1587.

Sanchez, C; Mathy-Hartert, M; Deberg, MA; Ficheux, H; Reginster, JY; Henrotin, Y. (2003). Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochemical Pharmacology* 65:377-388.

Sanchez-Carmona, A; Agut, A; Chico, A; Closa, JM; Rial, J; Velasco, A. (2006). Desarrollo de una escala de valoración radiológica del grado de osteoartrosis para las articulaciones de la rodilla y el codo en el perro – ESCALA “BIOARTH”. *Clin Vet Peq Anim* 26:269-275

Saverschnig, M; Stolberg-Stolberg, J; Schulze, A; Salzmann, GM; Perka, C; Dinybil, CJ. (2014). Diverse expression of selected cytokines and proteinases in synovial fluid obtained from osteoarthritic and healthy human knee joints. *Europ J Medical Res* 19:65-70.

Scanzello, CR & Goldring, SR. (2012). The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* 51:249-257.

Schmidit-Rohlfing, B; Thomsen, M; Niedhart, C; Wirtz, D; Schneider, U. (2002). Correlation of bone and cartilage markers in the synovial fluid with the degree of osteoarthritis. *Rheumatol Int* 21:193-199.

Shakibaei, M, Schulze-Tanzil, G., John, T; Mobasheri, A. (2005). Curcumin protects human chondrocytes from IL-1 β -induced inhibition of collagen type II and β 1-integrin expression and activation of caspase-3: an immunomorphological study. *Ann Anat* 187:487–497.

Smith, GN; Myers, SL; Brandt, KD; Mickler, E; Albrecht, M. (1999). Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 42:545-554.

Spencer, CM & Wilde, MI. (1997). Diacerein. *Drugs* 53:98-106.

Steffey, M & Todhunter, R. (2011). Osteoarthritis. En: Bojrab, J & Monnet, E. *Mecanismos de enfermedad en cirugía de pequeños animales*. Cap. 116. 3^o ed. Inter-Medica. BsAs. Pp. 736-748.

Streiner, DL & Norman, GR. (1995). *Health measurement scales: a practical guide to their development and use*. 2^a ed. New York. Oxford University Press. Pp.4-161.

Syrclé, J. (2017). Hip dysplasia. Clinical signs, and physical examination findings. *Vet Clin North Am: Small Anim* 47:769-775.

Tamura, T; Shirai, T; Kosaka, N; Ohmori, K; Takafumi, N. (2002). Pharmacological studies of diacerein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorption. *Europ J Pharmacology* 44:81-87.

Tetta, C; Camissi, G; Modena, V; Di Vittorio, C; Baglioni, C. (1990). Tumor necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatol Dis* 49:665-667.

Theiler, R; Gosh, P; Brooks, CR. (1994). Clinical, biochemical and imaging methods of assessing osteoarthritis and clinical trials with agents claiming "chondromodulating" activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2:1-23.

Tizard, IR. (2009). *Introducción a la inmunología veterinaria*. Cap. 6. 8va ed. Texas. Ed. Elsevier. Pp. 70-88.

Todhunter, RJ; Grohn, YT; Bliss, SP. (2003). Evaluation of multiple radiographic predictors of cartilage lesions in the hip joints of eight-months-old dogs. *AJVR* 64:1472-1478.

Tsai, KL & Murphy, KE. (2006). Clinical and genetic assessments of hip joint laxity in the Boykin spaniel. *Canadian J Vet Res* 70:148-150.

Van den Berg, WB. (1999). The role of cytokines and growth factors in cartilage destruction in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 58 :136-141.

Vasseur, PB & Berry, CR. (1992). Progression of stifle osteoarthritis following reconstruction of the cranial cruciate ligament in 21 dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 28:129-136.

Vetter, TR. (2007). A primer on health-related quality of life in chronic pain medicine. *Anesth Analg* 104:703-718.

Waters, D & Sierpina, VS. (2006). Goal-directed health care and the chronic pain patient: a new vision of the healing encounter. *Pain Physician* 9:353-360.

Wiese, AJ; Muir, WW. (2005). 3rd, Wittum, TE. Characteristics of pain and response to analgesic treatment in dogs and cats examined at a veterinary teaching hospital emergency service. *J Am Vet Med Assoc* 226:2004-2009.

Williams, AC & Craig, KD. (2016). Updating the definition of pain. *Pain* 157:2420-2423.

Wojdasiewicz, P; Poniatowski, A; Szukiewicz, D. (2014). The role of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of osteoarthritis. Review article. *Mediators of Inflammation* 19 pages. Article ID 561459.

Wood, DD; Ihric, EJ; Dinarello, CA; Cohen, PL. (1983). Isolation of an interleukin-1-like factor from human joint effusions. *Arthritis Rheum* 26:975-983.

Yaron, M; Shirazi, I; Yaron, I. (1999). Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis and Cartilage* 7:272-280.

Yazbek, K & Fantoni, D. (2005). Validity of a health-related quality-of-life scale for dogs with signs of pain secondary to cancer. *JAVMA* 226:1354-1358.

Yuan, GH; Massukp-Hongo, K; Kato, T; Nishioka, K. (2003). Immunologic intervention in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 48:602-11.

Zhang, W; Dohert, M; Arden, N; Bannwarth, B; Bijlsma, J; Gunther, KP; Hauselmann, HJ; Herrero-Beaumont, G; Jordan, K; Kaklamanis, P; Leeb, B; Lequesne, M; Lohmander, S; Mazieres, B; Martin-Mola, E; Pavelka, K; Pendleton, A; Punzi, L; Swoboda, B; Varatojo, R; Verbruggen, G; Zimmermann-Gorska, I; Dougados, M. (2005). EULAR recommendations for hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) *Ann Rheum Dis* 64:669-681.

Anexo I: Ficha clínica de ortopedia

FICHA CLINICA DE ORTOPEDIA - FVET.

N° de ficha:
.....

Fecha de ingreso al proyecto:

Paciente: Control

Tratamiento

DATOS DEL PACIENTE	
Nombre	<input type="text"/>
Raza	<input type="text"/>
Edad	<input type="text"/>
Sexo	<input type="text"/>
Peso (Kgs.)	<input type="text"/>

DATOS DEL PROPIETARIO	
Nombre	<input type="text"/>
Dirección	<input type="text"/>
Teléfono	<input type="text"/>

Estado general del paciente: Muy flaco Flaco Bueno Sobrepeso Obeso

Anamnesis

Sanitaria y

Ambiental.....

.....

...

.....

..

Patologías previas: SI

NO

Cuáles:

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

Patología actual: SI NO

Cuál:

.....

Hace cuánto tiempo la presenta?

.....

MEDICACIÓN QUE RECIBE	SI	NO	A VECES	NOMBRE	DOSIS Y FRECUENCIA DE ADMINISTRACIÓN
Analgésico					
Antiinflamatorio					
Antibiótico					
Anticonvulsivante					
Otro					

Examen ortopédico - neurológico

Asimetría

Hipotrofia

Posición antialgica

Ataxia

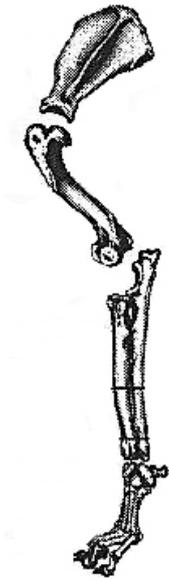
Comentarios

.....
.....

Claudicación SI Grado NO

Miembro afectado.....

Miembros Anteriores



Derecho	Izquierdo
Articulación/es afectada/s	
.....	
.....	
.....	
Grado de flexión	
.....	
.....	
Propiocepción	
.....	
Percepción sensitiva.....	
.....	
Reflejo Extensor carpo-radial.....	
Biceps.....	
De retirada.....	
Otros.....	



Derecho	Izquierdo
Articulación/es afectada/s	
.....	
.....	
.....	
Grado de flexión	
.....	
.....	
Propiocepción	
.....	
Percepción sensitiva	
.....	
Reflejo Extensor carpo-radial.....	
Biceps.....	
De retirada.....	
Otros.....	



Miembros Posteriores

Derecho	Izquierdo
Articulación/es afectada/s	
.....	
.....	
.....	
Grado de flexión	
.....	
.....	
Propiocepción	
.....	
.....	
Percepción sensitiva	
.....	
Reflejos de retirada	
Rotuliano	
Tibial craneal	
Gastrocnemio	
Otros	



Derecho	Izquierdo
Articulación/es afectada/s	
.....	
.....	
Grado de flexión	
.....	
.....	
Propiocepción	
.....	
Percepción sensitiva	
Reflejos de retirada	
Rotuliano	
Tibial craneal	
Gastrocnemio	
Otros	

Fecha extracción de sangre

Tratamiento

.....
.....

Informe radiológico

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

Fecha control.

Comentarios

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

Evaluación clínica

.....
.....

Informe radiológico

.....
.....

Fecha control

Comentarios

.....
.....

Evaluación clínica

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

Informe radiológico

.....
.....

Fecha control

Comentarios

.....
.....

Evaluación clínica

.....
.....

Informe radiológico

.....
.....

Anexo II: Escala descriptiva simple de evaluación de dolor.

1. Sin dolor
2. Dolor leve
3. Dolor moderado
4. Dolor severo
5. Dolor muy severo (extremo)

Adaptado de: Fuente: Mich & Hellyer, 2010

Anexo III: Escala descriptiva simple para evaluación del grado de claudicación

0. Sin claudicación
1. Claudicación apenas perceptible
2. Apoya solo en estática, claudicación evidente en dinámica
3. El miembro apoya solo el piso para lograr el equilibrio
4. El miembro se mantiene suspendido, retrayéndolo todo el tiempo (no apoya el miembro en ningún momento).

Adaptado y modificado de: Hardie 2000.

Anexo IV: Escala BIOARTH para valoración radiológica del grado de osteoartritis en rodilla y codo en perros.

Escala de Bioarth de valoración de la OA en rodilla.

0 – Sin signos radiológicos de artrosis
1 – Ligera esclerosis subcondral. Presencia de leves irregularidades de las superficies articulares.
2 – Esclerosis subcondral más intensa y generalizada con presencia moderada de osteofitos.
3 – Esclerosis muy severa. Osteofitos abundantes, posibilidad de quistes subcondrales y/o colapso articular.

Puntuación máxima 30 puntos.

De 0 a 2	sin evidencias de artrosis
De 3 a 8	artrosis leve
De 9 a 18	artrosis moderada
Mayor 18	artrosis severa

La puntuación se realizará sobre 12 puntos anatómicos de la articulación, y la puntuación es de 0/1/2/3.

Escala Bioarth de valoración de OA del codo.

0 – Sin signos radiológicos
1 – Ligera esclerosis subcondral. Presencia de leves irregularidades en la superficie articular o exostosis inferiores a 1 mm.
2 – Esclerosis subcondral más intensa y extensa y presencia de osteofitos, entre 1mm y 3 mm.
3 – Esclerosis severa. Osteofitos abundantes o mayores de 3mm y posibilidad de aparición de quistes subcondrales.

Puntuación máxima 30 puntos.

0 a 2	Sin evidencia de artrosis
3 a 9	Artrosis leve
10 a 18	Artrosis moderada
Mayor 18	Artrosis severa

La puntuación se realizará sobre 10 puntos de la articulación, y la puntuación es de 0/1/2/3.

Adaptado de: Sanchez-Carmona et al, 2006.

Anexo V: Escala radiologica para evaluacion de osteoartrosis coxo femoral en perros.

<i>Día 0</i>	<i>Evaluador 1</i>	<i>Evaluador 2</i>	<i>Evaluador 3</i>	<i>promedio</i>
Esclerosis craneo-dorsal del hueso subcondral del acetábulo				
Osteofitos craneal del borde del acetábulo				
Osteofitos caudal del borde acetábulo				
Osteofitos femoral periarticular				
<i>Día 30</i>				
Esclerosis craneo-dorsal del hueso subcondral del acetábulo				
Osteofitos craneal borde del acetábulo				
Osteofitos caudal del borde acetábulo				
Osteofitos femoral periarticular				
<i>Día 60</i>				
Esclerosis craneo-dorsal del hueso subcondral del acetábulo				
Osteofitos craneal del borde del acetábulo				
Osteofitos caudal borde acetábulo				
Osteofitos femoral periarticular				
<i>Día 90</i>				
Esclerosis craneo-dorsal del hueso subcondral del acetábulo				
Osteofitos craneal borde del acetábulo				
Osteofitos caudal borde acetábulo				
Osteofitos femoral periarticular				

Articulación libre de enfermedad (normal)	0
Osteoartritis leve	0.1 a 1.0
Osteoartritis moderada	1.1 a 2.0
Osteoartritis severa	2.1 a 3.0

Adaptado de Kealy et al, 1997.

Anexo VI: Escala multidimensional sobre la calidad de vida para evaluación de dolor crónico "HCPI".

Cuestionario sobre calidad de vida de su animal

Nombre del animal _____ Peso _____

Numero de control _____ Fecha ____/____/____

Propietario _____

Marque con una X una respuesta para cada pregunta: aquella que mejor explica el estado de ánimo de su animal en relación al control anterior.

1. Estado de **ánimo**

muy activo activo ni activo ni deprimido deprimido muy deprimido

2. El animal **juega**

Con muchas ganas con ganas con menos ganas con muchas menos ganas no salta

3. El animal **llora de dolor**

Nunca raramente a veces frecuentemente muy frecuente

4. El animal **camina**

Con mucha facilidad con facilidad con dificultad con mucha dificultad no camina

5. El animal **trota** (anda de prisa)

Con mucha facilidad con facilidad con dificultad con mucha dificultad no trota

6. El animal **galopa** (corre)

Con mucha facilidad con facilidad con dificultad con mucha dificultad no galopa

7. El animal **salta**

Con mucha facilidad con facilidad con dificultad con mucha dificultad no salta

8. El animal **se acuesta**

Muy fácilmente fácilmente razonablemente difícilmente muy difícilmente

9. El animal **se levanta** de estar acostado

Muy fácilmente fácilmente razonablemente difícilmente muy difícilmente

Después de un **largo descanso**, el animal **se mueve**

Muy fácilmente fácilmente razonablemente difícilmente muy difícilmente

10. Después de un **esfuerzo físico o un esfuerzo intenso**, el animal **se mueve**

Muy fácilmente fácilmente razonablemente difícilmente muy difícilmente

Score 0 a 1 es considerado típico para un perro sano, scores 2 a 4 es típico para un perro con dolor crónico. (valores asignados a las respuestas, comenzando desde la columna de la izquierda hacia la derecha con los valores 0 hasta 4 respectivamente)

Adaptado y Modificado de: Hielm-Björkman et al, 2003; Hielm-Björkman et al, 2009.

Anexo VII: Escala multidimensional para evaluación de la calidad de vida
“QOL”

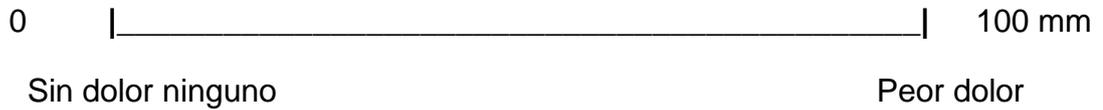
<p>1. ¿Usted cree que la enfermedad afecta la vida de su animal?</p> <p>0.() Muchísimo 1.() Mucho 2.() Un poco 3.() No</p>	<p>5. ¿Usted cree que su animal siente dolor?</p> <p>0.() Siempre 1.() frecuentemente 2.() raramente 3.() nunca</p>	<p>9. ¿Su animal tiene vomitos?</p> <p>0.() siempre 1.() frecuentemente 2.() raramente 3.() no</p>
<p>2. Su animal continua haciendo las cosas que le gustaban (saltar, pasear...)</p> <p>0.() Nunca mas hace eso 1.() raramente 2.() frecuentemente 3.() normalmente</p>	<p>6. ¿Su animal tiene apetito?</p> <p>0.() no 1.() solo come forzado o lo que le gusta 2.() poco 3.() normal</p>	<p>10. ¿Como esta el intestino de su animal?</p> <p>0.() pésimo, funciona con dificultad 1.() mal 2.() casi normal 3.() normal</p>
<p>3. ¿Como esta el caracter de su animal?</p> <p>0.() totalmente alterado 1.() algunos episodios de alteracion 2.() cambio poco 3.() normal</p>	<p>7. ¿Su animal se cansa facilmente?</p> <p>0.() siempre 1.() frecuentemente 2.() raramente 3.() esta normal</p>	<p>11. ¿Su animal es capaz de posicionarse solo para hacer pichi y caca?</p> <p>0.() nunca mas pudo 1.() raramente puede 2.() a veces lo logra 3.() normalmente</p>
<p>4. ¿Su animal mantiene los habitos de higiene (lamberse, etc)?</p> <p>0.() No 1.() raramente 2.() menos que antes 3.() esta normal</p>	<p>8. ¿Como esta durmiente su animal?</p> <p>0.() muy mal 1.() mal 2.() bien 3.() normal</p>	<p>12. ¿Cuanta atencion el animal esta dando a su familia?</p> <p>0.() esta indiferente 1.() poca atencion 2.() aumento mucho 3.() no cambio, esta normal</p>

Adaptado de: Yazbek & Fantoni, 2005.

Anexo VIII: Escalas Análogas visuales (VAS) para la evaluación del dolor y claudicación

En las dos escalas abajo, marque con una X el grado de dolor y de locomoción de su animal:

Dolor



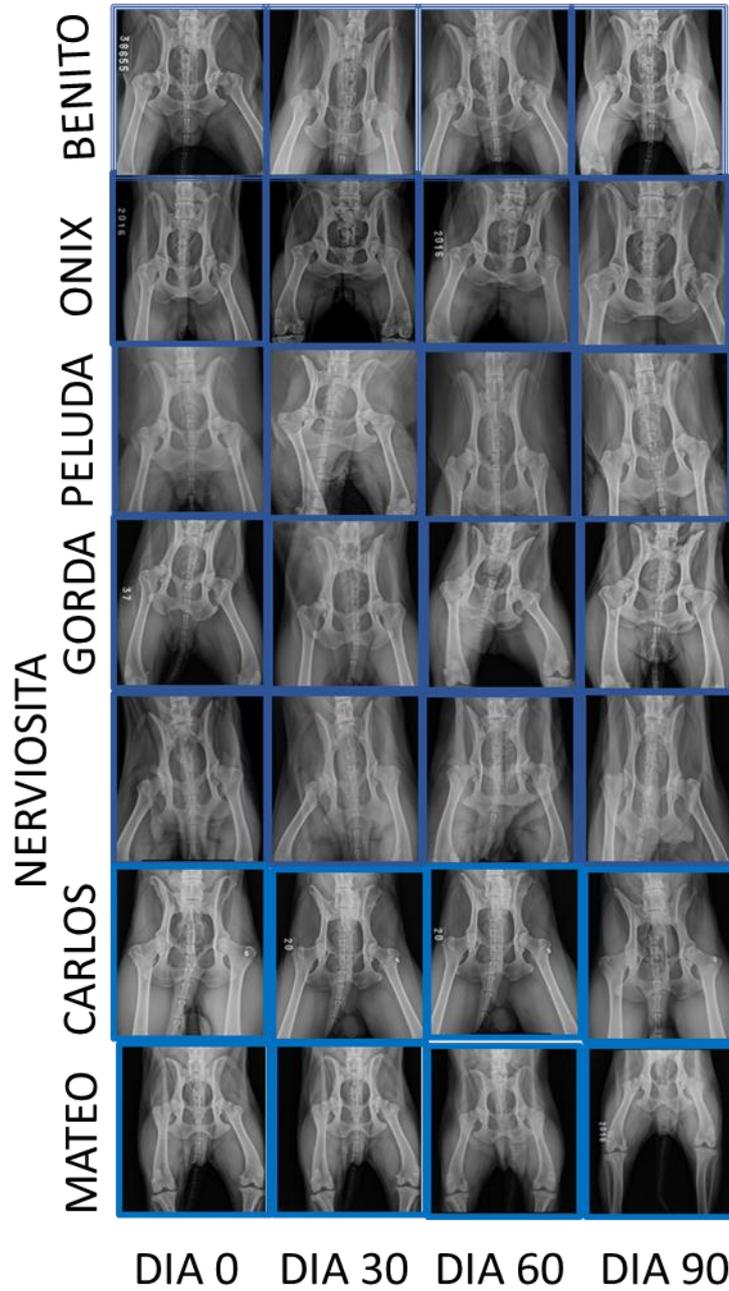
Fuente: Adaptado de Mich & Hellyer, 2010.

Locomoción



Adaptado de: Hielm-Björkman et al, 2003.

Anexo IX: Exámenes radiológicos obtenidos en cada momento de evaluación de 7 pacientes con osteoartrosis coxofemoral, que recibieron diacereina durante 90 días por vía oral.



Anexo X: Valores obtenidos durante la evaluación del dolor por medio de escalas multidimensional de "HCPI"

HCPI	Carlos	Peluda	Mateo	Onix	Benito	Gorda	Nerviosita
D0	21	18	17	15	14	11	8
D30	14	11	18	9	17	11	4
D60	13	11	12	9	15	10	4
D90	13	10	15	8	14	10	8

Anexo XI: Resultados obtenidos de la evaluación por los propietarios a través de la escala multidimensional "QOL"

FANTONI	Carlos	Peluda	Mateo	Onix	Benito	Gorda	Nerviosita
D0	24	26	34	35	26	33	34
D30	34	32	33	32	29	32	35
D60	28	33	31	34	27	35	35
D90	29	34	33	35	29	35	35

