



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

**EFICACIA POS OPERATORIA DE CONDROPROTECTORES Y DIACEREÍNA
EN CANINOS CON OSTEOARTROSIS SECUNDARIA A ENFERMEDAD DEL
LIGAMENTO CRUZADO CRANEAL**

Florencia Sollier Podestá

TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD ANIMAL

URUGUAY
2020



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

Programa de Posgrados

**EFICACIA POS OPERATORIA DE CONDROPROTECTORES Y DIACEREÍNA
EN CANINOS CON OSTEOARTROSIS SECUNDARIA A ENFERMEDAD DEL
LIGAMENTO CRUZADO CRANEAL**

Florencia Sollier Podestá

Daniela Fabiana Izquierdo Caquías
Directora de Tesis

2020

INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL DE

DEFENSA DE TESIS

Alejandro Benech, DMV, MSc, PhD
Facultad de Veterinaria
Universidad de la República

Javier Corral, Veterinario, especialista en docencia universitaria
Jefe de Cirugía en Facultad de Ciencias Veterinarias
Universidad de Buenos Aires

Nadia Crosignani, DMV, MSc, PhD
Facultad de Veterinaria
Universidad de la República



ACTA DE EXAMEN

CURSO: Defensa de Tesis de Maestría

LUGAR Y FECHA DE LA DEFENSA: Montevideo, 28 de agosto de 2020

Tribunal: Dr. Alejandro ~~Benech~~, Dra. Nadia Crocignani, Dr. Javier Corral

CI ESTUDIANTE	NOMBRE	CALIFICACION	NOTA
4.338.556-6	BOLLIER PODESTA, Florencia	SSS	12

+

PRESENTADOS	NO PRESENTADOS	APROBADOS	APLAZADOS	INSCRIPTOS
1	0	1	0	1

TRIBUNAL

FIRMA

Dr. Alejandro ~~Benech~~ (Presidente)

Dra. Nadia Crocignani

Dr. Javier Corral

NOTA: Las calificaciones de aprobación de la Tesis de Maestría pueden ser:
B B B - 6,0 S S S - 12



ACTA DE EXAMEN

CURSO: Defensa de Tesis de Maestría

Título: ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA POS OPERATORIA DE CONDROPROTECTORES Y DIACERETINA EN CANINOS CON OSTEOARTROSIS SECUNDARIA A ENFERMEDAD DEL LIGAMENTO CRUZADO CRANEAL

LUGAR Y FECHA DE LA DEFENSA: Montevideo, 28 de agosto de 2020

Tribunal: Dr. Alejandro ~~Benech~~, Dra. Nadia Crosignani, Dr. Javier Corral

El Tribunal ha resuelto calificar la defensa de la Tesis defendida por Florencia Sollier, con sobresaliente con mención, basado en la originalidad de la propuesta, el desarrollo de la metodología y la excelente defensa realizada por la maestranda frente a las consultas realizadas.

Dr. Alejandro ~~Benech~~
Presidente del Tribunal

AGRADECIMIENTOS

A Daniela Izquierdo, gracias por abrirme las puertas y ser quien me acompaña en este camino. La que me hizo llorar de tristeza y felicidad con cada corrección y que me inició en la metodología de la investigación. Son muchos los motivos de agradecimiento, pero destaco el crecimiento personal para afrontar situaciones adversas con las que convivimos a diario en la Cirugía. Con ella entendí que el crecimiento proviene de reinventarnos ante estas situaciones, de investigar, revisar bibliografía y lo que es aún más emocionante, generar nuevas respuestas ante vacíos de información.

A la Facultad de Veterinaria, Oficina de Posgrado y a las compañeras de Biblioteca que son excepcionales. Al proyecto CIDEDEC que permitió comenzar este estudio y con el que pude dedicar muchas horas a la Facultad, a través de la investigación, algo que siempre soñé. Mediante éste cargo, accedí a la Beca de Maestría otorgada por la Comisión Académica de Posgrado (CAP), que permitió que durante dos años me dedique plenamente a realizar la maestría.

A quienes fueron el tribunal que evaluó mi proyecto de tesis a finales de 2017, Nadia Crosignani, Alejandro Benech y Javier Corral, por los consejos brindados cuando comenzábamos este trabajo, que lo mejoraron considerablemente.

A Valerie Cayssials, por rescatarme y ayudarme en el momento que más necesité. Logró lo que nadie pudo y le llevó pocas semanas: sembrar el gusto por la estadística e interiorizarme profundamente en esta disciplina. A Ignacio Alcántara por el material de apoyo bibliográfico sobre R.

A Nadia Crosignani, por toda la bibliografía sobre las escalas de dolor, por evacuar siempre mis dudas, por su empatía, estímulo y disposición.

A todo el equipo de Imagenología (Victoria Sorriba, Guillermo Cazzuli, Sergio Larrosa, Alvaro Rodríguez, David Vazquez, Ana Pérez, Paola Pascal y Flavia García) por el tiempo y la dedicación a cada uno de los pacientes. Gracias por buscar siempre la mejor incidencia y repetir las veces que fuera necesario. Guille, Flavia y Sergio estoy sumamente agradecida por evaluar las radiografías y a Victoria por ayudarme a recopilar las imágenes.

A mis compañeros del Hospital, de Medicina General y de Cirugía, quienes se mantuvieron alertas a la llegada de pacientes con enfermedad del ligamento cruzado y los derivaron en mis horarios para poder incluirlos en el proyecto. En el mismo sentido, agradezco profundamente a Marta y Jessica, compañeras de cabina del Hospital, que al organizar la agenda nos avisaron de cada ligamento cruzado roto que llegó. A cada estudiante, ya sea practicante de Cirugía o Anestesia, o ayudantes Honorarios de Cirugía, por ayudarme en todos los procesos del estudio, desde la cirugía, la sedación de pacientes para la radiografía y el examen clínico, hasta el apoyo emocional y la contención.

A todos los compañeros de Posgrado, con los que compartí cursos, ateneos, seminarios, horas de lectura de paper y preparación de presentaciones. Con muchos generé una muy linda amistad.

A mi familia, incondicional. El abuelo y la abuela, siempre presentes; papá siempre curioso; mamá, mi respaldo y contención; Nacho, mi compañero y cable a tierra. Juli, Ray, Pavlova, ¡los amo! A mis amigas, por comprender siempre, aún sin entender del todo porque siempre “tengo que estudiar”.

Por último y quizás el agradecimiento más especial, es para Uma, Clarita, Diana, Congo, Cala, Mariachi, Fiona (a las dos Fionas), Nilo, Huesos, Lalo, Zeus y Roca y a sus tutores, por poner el cuerpo y el tiempo en esta investigación. Seres maravillosos, sin ustedes esto no hubiera sido posible.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE Antiinflamatorio no esteroideo
APT Angulo platillo tibial
CBPI *Canine Brief Pain Inventory*
COX Ciclooxygenasa
CS Condroitín sulfato
DAR Diacereína
EC Técnica extracapsular
FTR Articulación Fémoro-tibio-rotuliana
GA Glucosamina
GAG Glucosaminoglicano
GIP Grasa infrapatelar
HA Ácido hialurónico
HCPI *Helsinki Index Chronic Pain*
IL-1 Interleucina 1
IL-6 Interleucina 6
iNOs *Nitric Oxide Synthase*
LC Ligamento cruzado
LCCr Ligamento cruzado craneal
MEC Matriz extracelular
MMP Metaloproteinasa
OA Osteoartrosis
ON Óxido nítrico
RLCCr Rotura del ligamento cruzado craneal
TNF- α Factor de necrosis tumoral- α
TPLO *Tibial Plateau Leveling Osteotomy*
TTA *Tibial Tuberosity Advancement*

LISTADO DE CUADROS Y FIGURAS

Cuadro I. Datos generales de la población estudiada: media, desvío, valor mínimo (V.mín) y valor máximo (V.máx).....	24
Cuadro II: Progresión de osteoartrosis para cada animal y tratamiento según la escala Bioarth.....	26
Figura 1: Punto <i>quasi</i> isométrico para sutura extracapsular fabelo tibial.....	21
Figura 2: <i>Score</i> de claudicación para cada grupo de estudio.....	25
Figura 3: Media del <i>score</i> de claudicación de los grupos de estudio.....	25
Figura 5: Puntuación para el grado y progresión de la osteoartrosis según escala Bioarth...27	
Figura 6: <i>Helsinki Index Chronic Pain</i> para cada grupo de estudio.....	28
Figura 7: Evaluación de calidad de vida según <i>Helsinki Index Chronic Pain</i>	29
Figura 8: <i>Canine Brief Pain Inventory</i> para cada grupo de estudio.....	30
Figura 9: Evaluación de calidad de vida según <i>Canine Brief Pain Inventory</i>	31
Figura 10: Impresión general según <i>Canine Brief Pain Inventory</i>	32

INDICE

Agradecimientos.....	I
Listado de abreviaturas.....	III
Listado de cuadros y figuras.....	IV
Índice.....	V
Resumen.....	VII
Summary.....	VIII
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	3
2.1. Articulación fémoro-tibio-rotuliana canina.....	3
2.2. Ligamento cruzado craneal.....	3
2.3. Enfermedad del ligamento cruzado craneal.....	4
2.3.1. Etiopatogenia.....	4
2.3.1.1. Genética, Raza, edad.....	4
2.3.1.2. Género, castración, obesidad.....	5
2.3.1.3. Conformación.....	5
2.3.1.4. Inflamación e inmunidad.....	6
2.3.2. Enfermedad del LCCr y lesión de meniscos.....	6
2.3.3. Diagnóstico de RLCCr.....	7
2.3.4. Tratamiento de RLCCr.....	7
2.3.4.1. Técnicas extracapsulares.....	8
2.4. Osteoartrosis.....	9
2.4.1. Osteoartrosis y dolor.....	10
2.4.1.1. Evaluación del dolor.....	11
2.4.2.1. Cambios radiológicos de OA y enfermedad del LCCr.....	11
2.4.2. Diagnóstico radiológico de la OA.....	12
2.4.2.2. Variación intra e interobservador.....	12
2.4.3. Tratamiento de la osteoartrosis.....	12
2.4.3.1. Condroprotectores.....	13
2.4.3.2. Diacereína.....	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
4. HIPOTESIS.....	18
5. OBJETIVOS.....	18
5.1 Objetivo General.....	18
5.2 Objetivos Específicos.....	18
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
6.1 Instalaciones e infraestructura.....	19
6.2. Pacientes.....	19
6.2.1. Criterios de inclusión.....	19
6.2.2. Criterios de exclusión.....	19
6.2.3. Criterios de eliminación.....	19
6.3 Diseño del estudio.....	19
6.3.1. Comunicación con tutores.....	19
6.3.2. Registro de datos.....	20
6.3.3. Evaluación clínica.....	20
6.3.4. Intervención quirúrgica.....	20
6.3.5. Tratamiento pos operatorio.....	22
6.3.6. Seguridad en la administración.....	22
6.3.7. Estudio radiológico.....	22

6.3.8. Evaluación del dolor crónico y calidad de vida.....	23
6.4. Análisis estadístico.....	23
7. RESULTADOS.....	24
7.1 Datos generales.....	24
7.2 Examen clínico: <i>score</i> de claudicación.....	24
7.3 Evaluación radiológica.....	26
7.4 Evaluación del dolor crónico y calidad de vida.....	27
7.4.1. <i>Helsinki Index Chronic Pain</i> (HCPI).....	27
7.4.2. <i>Canine Brief Pain Inventory</i> (CBPI).....	29
7.4.2.1. <i>Canine Brief Pain Inventory</i> , impresión general.....	31
7.5. Complicaciones de la técnica quirúrgica y seguridad de los tratamientos.....	32
8. DISCUSIÓN.....	33
9. CONCLUSIONES.....	41
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
11. ANEXOS.....	54
ANEXO 1: Escala Bioarth para articulación FTR.....	54
ANEXO 2 Ficha ortopédica de Facultad de Veterinaria.....	55
ANEXO 3 Ficha clínica pacientes del Estudio.....	59
ANEXO 4: <i>Canine Brief Pain Inventory</i>	61
ANEXO 5: <i>Helsinki Index Chronic Pain</i>	63
ANEXO 6: Resultados datos generales.....	64
ANEXO 7: Resultados: hemograma y bioquímica sanguínea.....	65

RESUMEN

La enfermedad del ligamento cruzado craneal, es una de las principales causas de claudicación del miembro pélvico en caninos y de osteoartrosis en la articulación fémoro-tibio-rotuliana en esta especie. Históricamente los estudios se han centrado principalmente en opciones quirúrgicas para mejorar la estabilidad de la articulación fémoro-tibio-rotuliana; aunque ninguna de las técnicas descritas en la literatura impide el desarrollo de la osteoartrosis, por lo tanto es fundamental contar con herramientas que colaboren para tratar la enfermedad en forma multimodal. El objetivo de nuestro trabajo fue demostrar la presencia de osteoartrosis en el momento del diagnóstico de rotura de ligamento cruzado craneal así como evaluar los beneficios de administrar Diacereína o Condroprotectores, como coadyuvantes a la técnica extracapsular fabelo tibial. Fueron intervenidos mediante dicha técnica un total de 13 caninos, con peso mayor a 25 kilos, entre 2 y 8 años de edad, sin predilección de raza o sexo, que fueron divididos en 3 grupos: Diacereína, Condroprotector y grupo control. Los animales fueron tratados durante 90 días y controlados de forma clínica, radiológica y mediante escalas multidimensionales para el dolor y calidad de vida. El análisis estadístico utilizado fue descriptivo y mediante test no paramétricos. Todos los pacientes presentaron algún grado de osteoartrosis al comienzo del estudio asociado a la presencia de dolor. Los grupos tratados mejoraron los *scores* de claudicación, no obstante solo para la Diacereína los cambios fueron significativos. La puntuación de dolor mejoró en todos los animales, incluidos los del grupo control, sin embargo, las diferencias fueron significativas solo en los grupos tratados. Por otra parte, no fueron detectadas diferencias significativas en los estudios radiológicos por lo que sería deseable realizar dicho estudio en un período mayor a 90 días. Luego del análisis de los resultados obtenidos podemos concluir que el tratamiento quirúrgico acompañado de fármacos que actúen sobre la degradación del cartílago articular presenta mejores resultados clínicos. Es importante transmitir a los tutores que la enfermedad no se resuelve únicamente con la cirugía sino que debe atenderse la osteoartrosis, enfermedad crónica y progresiva, que requiere un tratamiento de por vida.

Palabras claves: enfermedad degenerativa, ligamento cruzado, perros, articulación femoro-tibio-rotuliana, regeneración articular.

SUMMARY

Cranial cruciate ligament disease is one of the main causes of claudication of the pelvic limb in canines and causes of osteoarthritis in the femoro-tibio-patellar joint in this species. Historically, studies have focused primarily on surgical options to improve the stability of the femoro-tibio-patellar joint; although none of the techniques described in the literature prevents the development of osteoarthritis, it is, therefore, essential to have tools that collaborate to treat the disease in a multimodal way. The objective of our work was to demonstrate the presence of osteoarthritis at the time of diagnosis of cranial cruciate ligament rupture and to evaluate the benefits of administering Diacerein or Chondroprotectors, as adjuvants to the extracapsular tibial technique. A total of 13 canines, weighing over 25 kilos, between 2 and 8 years of age, without race or sex predilection, were intervened using this technique, which was divided into 3 groups: Diacerein, Chondroprotector, and control group. Animals were treated for 90 days and monitored clinically, radiologically, and using multidimensional scales for pain and quality of life. The statistical analysis used was descriptive and using non-parametric tests. All the patients presented some degree of osteoarthritis at the beginning of the study associated with the presence of pain. The treated groups improved the claudication scores, however, only for Diacerein the changes were significant. The pain score improved in all animals, including those in the control group, however, the differences were significant only in the treated groups. On the other hand, no significant differences were detected in the radiological studies, so it would be desirable to carry out a said study in a period greater than 90 days. After analyzing the results obtained, we can conclude that surgical treatment accompanied by drugs that act on the degradation of articular cartilage presents better clinical results. It is important to convey to the tutors that the disease is not resolved only by surgery, but osteoarthrosis, a chronic and progressive disease that requires lifelong treatment, must be addressed.

1. INTRODUCCIÓN

El ligamento cruzado craneal es el más estudiado en Medicina Veterinaria, debido a que la rotura del mismo es una de las afecciones ortopédicas más comunes en el perro (Piermattei et al., 2006; Perrone et al., 2018). La comprensión de su anatomía y función es imprescindible para dilucidar la fisiopatología de la enfermedad y mejorar los resultados de la intervención quirúrgica. El ligamento cruzado es intra-articular pero está cubierto por una membrana que lo hace extra-sinovial (Vasseur, 2006). Sin embargo, se ha demostrado que esta membrana presenta orificios que permiten la comunicación del mismo con el entorno articular (Rooster et al., 2010). Por lo tanto, el metabolismo de la matriz extracelular del ligamento cruzado está estrechamente relacionado con el metabolismo del líquido sinovial. En este sentido, si la articulación presenta sinovitis como parte de un proceso degenerativo, la mayor expresión de mediadores pro-inflamatorios puede contribuir a la degradación progresiva del colágeno presente en el ligamento (Hayashi et al., 2004). Este proceso degenerativo se puede demostrar en etapas iniciales de la enfermedad, antes del desarrollo clínico de la inestabilidad articular (Yarnall et al., 2019).

En la Facultad de Veterinaria, UdelaR, la técnica empleada para el tratamiento de la rotura del ligamento cruzado craneal, es la extracapsular fabelo tibial. Esta técnica, al igual que las demás descritas en la literatura, no evita la progresión de osteoartrosis, asociada a la destrucción del cartílago e inflamación crónica (Fox & Millis, 2010). Por tal motivo, el tratamiento no debe enfocarse únicamente en proporcionar estabilidad articular mediante la cirugía, sino también al manejo adecuado del dolor crónico y degeneración progresiva producidos por la osteoartrosis. Debido a su naturaleza progresiva y multifactorial, debe ser abarcada en forma multimodal (Aragon et al., 2007). En este contexto, hay una extensa lista de investigaciones que pretenden evaluar los beneficios de gran variedad de tratamientos. Los fármacos de acción lenta, presentan la ventaja de disminuir la sintomatología y la degeneración, con un amplio margen de seguridad (Reginster et al., 2001). Dentro de este grupo se encuentran los Condrotectores y la Diacereína (Beale, 2004). En cuanto a los primeros, es posible encontrar una gran variedad de estudios, con resultados controversiales. Contrariamente, en el caso de la Diacereína son escasas las investigaciones realizadas en animales, pero las existentes son prometedoras.

Los beneficios de estos tratamientos han sido determinados a través de diversos instrumentos. La radiografía ha sido el estándar oro para el diagnóstico y evaluación de la progresión de osteoartrosis, a través de varios sistemas de clasificación, como la escala Bioarth (Cooper et al., 1992; Sánchez Carmona et al., 2006). Si bien esta escala presenta grandes ventajas en cuanto a la objetividad de las medidas, en la literatura no son abundantes los trabajos que la utilizan. Por otra parte, para el diagnóstico y posterior cuantificación del dolor, han sido validadas escalas multidimensionales como el *Helsinki Index Chronic Pain* (HCPI y el *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI) (Brown et al., 2009; Hielm-Björkman et al., 2011).

En primera instancia, este trabajo buscó evidenciar la presencia de osteoartrosis y por ende de dolor crónico en el momento del diagnóstico de enfermedad del ligamento cruzado craneal, antes de su tratamiento quirúrgico. Por otra parte, buscó establecer el beneficio de la administración de Condroprotectores (Glucosamina y Condroitín sulfato) o Diacereína, en el período pos-operatorio. Asimismo, intentó evidenciar la importancia del diagnóstico clínico y de las escalas multidimensionales en el diagnóstico de dolor crónico en perros osteoartrosicos, como complemento del estudio radiológico.

2. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

2.1. Articulación fémoro-tibio-rotuliana canina

Esta articulación está formada por los cóndilos femorales que articulan con los cóndilos de la tibia para formar la articulación fémoro-tibial, la cual está conectada con la articulación fémoro-rotuliana. Las dos articulaciones son interdependientes, ya que la rótula se une firmemente a la tibia por medio de tejido ligamentar, que permite el movimiento entre el fémur y la tibia, y entre el fémur y la rótula. La articulación fémoro-fibular también compone la articulación de la rodilla. La cápsula articular de esta articulación, es la mayor localizada en el cuerpo; está formada por tres compartimentos que se intercomunican libremente; dos de ellos están localizados entre los cóndilos femorales y tibiales (sacos articulares tibio-femorales) y el tercero sobre la rótula (saco articular fémoro-patelar). Otras estructuras importantes en dicha articulación son los huesos sesamoideos (fabelas), ubicados en la cara caudo proximal de cada cóndilo femoral (Evans, 1993; Saldivia Paredes, 2018).

El espacio que existe entre el fémur y la tibia está ocupado por dos fibrocartílagos, o meniscos, localizados adyacentes al cóndilo medial y lateral. Tienen forma semilunar con bordes periféricos gruesos y áreas centrales delgadas que compensan la falta de concordancia entre la tibia y el fémur (Evans, 1993; Saldivia Paredes, 2018). El borde más externo es el único que contiene vascularización e inervación. El menisco lateral está unido a la tibia por un ligamento craneal y otro caudal, al fémur por un ligamento caudal y al menisco medial por un ligamento intermeniscal. El menisco medial tiene ligamentos similares y a su vez tiene una fijación al ligamento colateral medial. La función de los meniscos es transmitir cargas, absorber energía, complementar la estabilidad rotacional y varo-valga, lubricar la articulación y mantener la congruencia de las superficies articulares (Chico, 1997; Schulz, 2013).

En cuanto a la estabilización y movimiento de la rodilla, son varios los ligamentos que participan. Los ligamentos tibio-femorales denominados colaterales (medial y lateral) y los cruzados (craneal y caudal) (Saldivia Paredes, 2018). De todos, el ligamento cruzado craneal (LCCr) es el más estudiado en medicina veterinaria (Perrone et al., 2018). A continuación se mencionan las características más relevantes del mismo.

2.2. Ligamento cruzado craneal

Está localizado en el interior de la articulación, se origina en la cara axial del cóndilo femoral lateral, se extiende diagonalmente a través del espacio articular y se adhiere al área intercondílea craneal de la meseta tibial (Arnoczky & Marshall 1977; Vasseur et al., 1984). Está formado por una banda cráneo-medial y otra caudo-lateral, en función de sus sitios de inserción en el platillo tibial (Heffron & Campbell, 1978). Debido a las interacciones entre estos componentes, una lesión aislada de una banda del LCCr no necesariamente provoca inestabilidad clínicamente detectable (Rooster et al., 2006).

El ligamento cruzado está compuesto por colágeno tipo I (90%) y tipo III (10%) y se encuentra cubierto por una membrana sinovial que posee pequeños orificios, que permiten el contacto con el líquido sinovial (Rooster et al., 2006; Kobayasi et al., 2006). La misma, es altamente vascularizada e inervada y su función se asocia principalmente con la regulación autónoma del flujo sanguíneo y con la percepción del dolor (De Rooster et al., 2006). Además, en las capas interfibrosas del LCCr fueron identificados mecanorreceptores y terminaciones nerviosas aferentes que funcionan como un mecanismo de *feedback* propioceptivo que previene la flexión o extensión excesivas (Arcand et al., 2000; Schulz, 2013).

En cuanto a su función, es la estructura más importante para la estabilización de la rodilla. Principalmente, impide el desplazamiento craneal de la tibia respecto al fémur y en menor medida controla la laxitud en varo o valgo, así como la rotación interna de la tibia y la hiperextensión (Piermatei et al., 2006; Rooster et al., 2006). En 1977, Arnoczky et al. establecen que el LCCr es la única estructura que previene el movimiento de cajón. En 1978, Henderson & Milton describieron que la carga de peso en el apoyo y la contracción del músculo gastrocnemio, son antagónicas a la función del LCCr.

2.3. Enfermedad del ligamento cruzado craneal

La rotura del ligamento cruzado craneal (RLCCr) es una de las causas más comunes de claudicación de la extremidad pélvica en perros; es la enfermedad más habitual en la rodilla de estos; y constituye la principal causa de osteoartritis (OA) en la misma especie (Johnson et al., 1994; Brandt et al., 1991; Innes et al., 2000; Witsberger et al., 2008). La incidencia de roturas bilaterales diagnosticadas en la presentación clínica inicial está en el rango de 4% a 17% (Duval et al., 1999; Buote et al., 2009; Griegson et al., 2011). La incidencia de rotura contralateral después del diagnóstico inicial es de entre 22% y 54%, en un rango de tiempo desde 336 a 1688 días (Buote et al., 2009; Grierson et al., 2011; Fuller et al., 2014).

2.3.1. Etiopatogenia

Ésta es indefinida y genera controversias (Griffon, 2010). En los perros, generalmente, el LCCr se rompe mientras el animal realiza actividades normales sin la adición de un trauma externo (Slocum & Slocum, 1993; Muir, 2010). Anteriormente, la RLCCr era considerada consecuencia de un trauma directo, con desarrollo posterior de OA. Posteriormente, se observó que muchos de los perros afectados por dicha enfermedad, presentaban RLCCr del miembro contralateral, cuyos signos clínicos y anamnesis no podían explicarse por causas traumáticas (Muir, 2010). Algunos de los factores de riesgo para la enfermedad se desarrollarán a continuación.

2.3.1.1. Genética, Raza, edad

Si bien cualquier raza puede verse afectada, se ha establecido una mayor prevalencia en ciertas razas como: Terranova, Rottweiler, Labrador, Golden Retriever, Bulldog, Bóxer, Chow Chow, American Staffordshire Terrier, San Bernardo y Mastín Napolitano (Duval et al., 1999; Witsberger et al., 2008; Taylor Brown, 2015). Otras como el Greyhound presentan bajo riesgo (Whitehair et al., 1993). Algunas razas presentan la enfermedad antes de los 2

años y con frecuencia presentan enfermedad bilateral. Lo que respalda la postura de algunos autores que establecen una predisposición genética a la afección (Duval et al., 1999; Baker et al., 2018).

En cuanto a la edad, la mayoría de los autores expresan que se presenta con mayor frecuencia en animales entre 4 a 7 años (Reif & Probst, 2003; Witsberger et al., 2008; Grierson et al., 2011) y otros autores informan entre 7 a 10 años (Whitehair et al., 1993; Adams et al., 2011). Los perros de razas grandes tienden a representar a las edades más jóvenes (Duval et al., 1999). Asimismo, los perros que experimentan rotura bilateral de LCCr tienden a ser más jóvenes que los perros con roturas unilaterales (Grierson et al., 2011).

2.3.1.2. Género, castración, obesidad

Algunos trabajos encuentran mayor prevalencia de hembras que de machos (Whitehair et al., 1993; Adams et al., 2011); otros, mayor riesgo en machos (Grierson et al., 2011), mientras que otros no informaron diferencias significativas (Witsberger et al., 2008).

Existen coincidencias en que la ovariectomía y la orquiectomía, son factores que se asocian a la RLCCr (Slautebeck, 2004; Witsberger et al., 2008, De la Riva et al., 2013). Esto podría explicarse porque la castración es un factor predisponente para la obesidad y ésta predispone a la enfermedad del LCCr (Duval et al., 1999; Whitehair et al., 1993; McGreevy et al., 2005; Boute et al., 2009). No obstante, un estudio de De la Riva et al. (2013) observó que la esterilización temprana aumentó significativamente la probabilidad de RLCCr, aún después de ajustar las diferencias de condición corporal. Los autores sugieren que la ausencia de hormonas gonadales conduce al cierre atípico de la placa de crecimiento y, por lo tanto, a la alteración de la conformación. De hecho, se ha informado que la esterilización temprana es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de ángulos de platillo tibial (APT) excesivos en perros de razas grandes (Duerr et al., 2007). Además, la ausencia de hormonas gonadales puede afectar las propiedades de la matriz del LC (Slautebeck et al., 2004).

Es reportada la asociación entre un mayor peso corporal y mayor riesgo de RLCCr (Adams et al., 2011; Santarossa et al., 2020). En muchas especies, incluido el perro, se ha demostrado que el tejido adiposo es un órgano endocrino que elabora mediadores químicos (adipocinas) que pueden ser pro-inflamatorias con impacto negativo en la salud de los condrocitos (O'Hara et al., 2009; Gualillo, 2007; Simopoulou et al., 2007). Se presume que el tejido adiposo de los individuos obesos se encuentra en un estado de inflamación crónica (Eisele et al., 2005). Estos hallazgos justifican una mayor investigación sobre el papel de la obesidad en la RLCCr (Adams et al., 2011).

2.3.1.3. Conformación

La conformación de la tuberosidad tibial canina tiene influencia significativa en la RLCCr (Osmond et al., 2006; Comerford et al., 2011); a menor ancho de la tuberosidad tibial, mayor es el empuje tibial craneal (Inauen et al., 2009). Además, la conformación recta de la

articulación FTR, una muesca intercondilar estrecha así como la luxación rotuliana, pueden predisponer a la RLCCr (Aiken et al. 1995; Fitch et al., 1995, Aiken et al, 1995). Por otra parte, la angulación craneal de la porción proximal de la tibia, la torsión femoral distal y la inclinación excesiva de la meseta tibial se asocian a la enfermedad (Mostafa et al., 2009). En este sentido, algunos investigadores establecen que los perros con RLCCr presentan mayor APT (Slocum & Slocum, 1993; Morris & y Lipowitz, 2001; Warzee et al., 2001; Mostafa et al., 2009). Sin embargo, otros estudios no encuentran tal relación (Calor et al., 2001; Wilke et al., 2002; Reif & Probt, 2003; Venzin et al., 2004; Zeltzman et al., 2005).

2.3.1.4. Inflamación e inmunidad

El metabolismo de la matriz del LC está estrechamente relacionado con el metabolismo del líquido sinovial debido a la microvasculatura sinovial circundante (Yarnall et al., 2019). Por lo tanto, los cambios inflamatorios en la articulación FTR y la mayor expresión de proteasas colagenolíticas (catepsina K y metaloproteinasa MMP) en el líquido sinovial pueden contribuir a la degradación progresiva del colágeno del ligamento (Hayashi et al., 2004; Frujita et al., 2006; Muir et al., 2007).

Las poblaciones de células inflamatorias en las articulaciones afectadas incluyen linfocitos, macrófagos y células dendríticas. Los linfocitos y las células dendríticas desempeñan papeles clave en las respuestas inmunes específicas de antígeno, que contribuyen a la aceleración de la inflamación sinovial. Los macrófagos M1 representan un fenotipo pro-inflamatorio, exhibiendo una mayor actividad de procesamiento de fagocitos y antígenos, así como una mayor producción de citocinas pro-inflamatorias (Barret et al., 2005; Doom et al., 2008; Muir et al., 2010; Yarnall et al., 2019). El interferón- γ y el factor de necrosis tumoral- α (TNF α) son importantes citocinas efectoras de linfocitos Th1 y macrófagos activados, respectivamente (Sakks & Platsoucas, 2007). El óxido nítrico (ON), mediador con efecto vasodilatador, así como en la función plaquetaria, la inflamación y la percepción del dolor, también se produce en exceso en los condrocitos de éstos pacientes (Weinberg et al. 2007). En un estudio de Schmidli et al. (2018) la grasa infrapatelar (IFP) de perros con RLCCr exhibió un patrón pro-inflamatorio, con un recuento significativamente mayor de células T y macrófagos, comparado con perros sanos. Además de un aumento en el nivel de genes y proteínas de múltiples indicadores inflamatorios: interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) y metaloproteinasas (MMP). A su vez, el análisis de adipocinas mostró una mayor secreción de adiponectina y menor de leptina. Concluyen que la grasa IFP es un factor contribuyente potencial en la patogénesis de la RLCCr, debido a su fenotipo inflamatorio y la proximidad dentro de la articulación de la rodilla.

La sinovitis es una característica presente en estadios iniciales de la artropatía por RLCCr antes del desarrollo clínico de inestabilidad articular (Sumner et al., 2009; Bleedorn et al., 2011). Por lo tanto, la comprensión del mecanismo que la inicia y mantiene es fundamental para identificar perros con mayor riesgo, así como para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos (Yarnall et al., 2019).

2.3.2. Enfermedad del LCCr y lesión de meniscos

Debido a que el menisco medial está unido al ligamento colateral medial, tiene menos movilidad y por lo tanto un mayor porcentaje de lesiones (Flo, 1990; Pozzy & Cook, 2010). Ferrigno et al. (2012) informan que la RLCCr se asocia en un alto porcentaje a rotura de menisco medial (75.86%), siendo la eversión del polo caudal (tipo 1) la lesión más frecuente (Santos Dal-Bo et al., 2014). No obstante Case et al. (2008), establecen que la lesión más prevalente es la tipo 6, es decir, asa de balde. Fitzpatrick & Solano (2010), en 1000 perros, observaron una mayor prevalencia de la asociación de los tipos 1 y 6.

El alto porcentaje de rotura de menisco medial muestra la importancia de su evaluación, previo a realizar la técnica de estabilización (Ferrigno et al., 2012). La valoración de los meniscos se puede realizar en el período pre-operatorio mediante exámenes de imagen como ultrasonido, tomografía computarizada o resonancia magnética. También es eficaz el diagnóstico a través de una mini-artrotomía medial (Santos Dal-Bo et al., 2014). En el caso de comprobar la lesión, debe realizarse la meniscectomía. En las meniscectomías totales, la OA tiende a evolucionar más rápidamente en comparación con las meniscectomías parciales (Pozzi et al., 2010).

2.3.3. Diagnóstico de RLCCr

El diagnóstico de RLCCr está basado en dos pruebas clínicas: la prueba de cajón y compresión tibial (Slocum & Devine, 1983). La primera, se debe realizar en flexión y extensión, ya que los perros con rotura parcial, solo pueden tener un cajón craneal con la extremidad en flexión. Pueden observarse pequeños movimientos de cajón en perros inmaduros normales, lo que debe tenerse en cuenta para no diagnosticarlos erróneamente (Scavelli et al., 1990; Strom, 1990; Canapp, 2007). Por otra parte, la prueba de compresión tibial se basa en dos fuerzas principales que actúan en la rodilla, siendo la de empuje tibial craneal la que se opone directamente a la acción del ligamento cruzado craneal. Se realiza la flexión del corvejón que crea la traducción craneal de la tibia proximal con respecto al fémur (Slocum & Devine, 1983). La fibrosis periarticular en casos crónicos, la rotura parcial del ligamento o un paciente tenso pueden hacer que la evaluación de la inestabilidad de la rodilla sea difícil, por lo que puede ser necesario el uso de sedación o anestesia general para confirmar el diagnóstico (Hayashi et al., 2004). La radiografía no es esencial para confirmar el diagnóstico, pero es útil para evaluar la presencia de OA (Johnson & Hulse, 2002; Vasseur, 2003).

Por otro lado, asociados a la presencia de los test diagnósticos positivos de la enfermedad, es posible evidenciar claudicación de grado variable, atrofia de la musculatura de la extremidad afectada, engrosamiento de la cara medial de la cápsula articular, así como crepitación, dolor y disminución del rango de movimiento (Johnson & Hulse, 2002; Vasseur, 2003).

2.3.4. Tratamiento de la RLCCr

Se han descrito una gran variedad de técnicas quirúrgicas entre las que se encuentran: intracapsulares, extracapsulares y osteotomías correctivas. La osteotomía de nivelación del

platillo tibial (TPLO) (Slocum & Slocum, 1993); el avance de la tuberosidad tibial (TTA) (Tepic & Montavon, 2004) y otros procedimientos quirúrgicos que modifican la geometría ósea han sido desarrolladas para satisfacer las demandas de pacientes de razas grandes. Ninguno de estos procedimientos repara o reconstruye el ligamento roto y cada uno de ellos se asocia con un riesgo relativamente alto de lesión subsiguiente del menisco y desarrollo de OA (Perrone et al, 2018). Debido a que en nuestro trabajo la técnica utilizada es la sutura extracapsular fabelo tibial para el tratamiento de los pacientes con RLCCr, se desarrolla a continuación.

2.3.4.1. Técnicas extracapsulares

Se han descrito una gran variedad de técnicas extracapsulares (ES) diseñadas para estabilizar la articulación de la rodilla mediante la recreación de las restricciones pasivas de la misma (Schulz, 2013). El objetivo es contrarrestar la inestabilidad translacional y rotacional que está presente cuando se daña el LCCr (Brown et al., 2017; Tinga & Stanley, 2018). La estabilidad creada en primera instancia por estas técnicas es limitada, por lo tanto su fundamento se basa en la estabilidad a largo plazo proporcionada por la fibrosis periarticular (Kowalesky et al., 2012; Schaefer, 2014). Las posibles ventajas de estas técnicas sobre otros procedimientos de estabilización, incluyen la seguridad del procedimiento, la menor dificultad técnica, mínima infraestructura requerida y menor costo. Las desventajas reportadas incluyen una biomecánica anormal como restricción excesiva, mayor tasa de infección y peor estabilidad a largo plazo (Dunn et al., 2012; Tinga & Stanley, 2018).

La técnica de sutura fabelo-tibial lateral es una modificación de la técnica extracapsular de *Flo* descrita por DeAngelis y Lau (De Angelis & Lau, 1970; Flo, 1975). El objetivo general es colocar suturas de estabilización desde la fabela lateral y/o medial a la tuberosidad tibial (Schaefer, 2014). Los puntos de anclaje de la sutura, deben ser elegidos de acuerdo a la isometría, para minimizar el impacto en la extensión y flexión y el estrés en la sutura y los tejidos blandos o las conexiones óseas. Los sitios de fijación de la misma en el fémur y la tibia deben crear una trayectoria que se asemeje a la del LCCr en el plano sagital. Debido a la complejidad en la forma y los movimientos de la articulación FTR en el perro, la isometría perfecta no se puede lograr con sitios de inserción extra-articulares (Arnoczky et al., 1977; Fischer et al., 2010, Hulse et al., 2010; Tinga & Stanley, 2018). Sin embargo, algunos pares de puntos tienen más isometría que otros (puntos cuasi-isométricos) (Kowalesky et al., 2012, Reichert et al., 2013). En dos estudios, se determinó que la mayoría de los puntos cuasi-isométricos son: caudo-lateralmente en el fémur a nivel del aspecto distal de la fabela lateral; y craneal y proximal en la tibia entre la tuberosidad tibial y el surco extensor (Roe et al., 2008; Witte 2015).

Las complicaciones de ésta técnica no son comunes, pero incluyen la rotura de la sutura, el daño meniscal, la formación de seroma, la infección y la OA progresiva (Casale & McCarthy, 2009; Schulz, 2013; Schaefer, 2014). Otras complicaciones descritas son el desgarro del ligamento fabelo-femoral y el daño del nervio peroneo (Tinga & Stanley, 2018). Casale & Mc Carthy (2009), establecen que el elevado peso corporal, perros muy activos o

APT más pronunciados, se han asociado con un mayor riesgo de complicaciones pos operatorias. En algunos casos, es necesario acompañar el pos operatorio con medidas de rehabilitación, cuyos objetivos son: aliviar el dolor, eliminar el edema, mantener o recuperar el movimiento articular de la rodilla, promover el uso controlado de la extremidad y recuperar la masa muscular (Rexing et al., 2010; Marcellin-Little & Arnoldy, 2018).

Debido a que la función biomecánica normal nunca será completamente recuperada, se considera éxito la ausencia de claudicación o claudicación intermitente. En este sentido, el porcentaje de éxito mediante la utilización de la técnica ES puede alcanzar el 85-90%, siempre que se evalúe al paciente en forma integral y se oriente la terapia a tratar el dolor y evitar la OA (Alzate Gómez & Tamayo Arango, 2004).

2.4. Osteoartrosis

Es una enfermedad músculo-esquelética, afecta hasta el 20% de todos los perros mayores de 1 año de edad y provoca una disminución en la actividad física y en la calidad de vida (Allan, 2003; Cannap, 2007; Rychel, 2010). Esta patología debe contemplarse como un proceso que afecta a todos los componentes de la articulación, caracterizado por degeneración, pérdida del cartílago articular, hipertrofia del hueso subcondral y cambios en la membrana sinovial (Mongil et al., 2006; Fox & Millis, 2010, Kapoor et al., 2011; Abercromby et al., 2013).

Puede clasificarse como primaria o secundaria, dependiendo la causa. La OA primaria es consecuencia de la vejez, donde cargas normales llevan a la degeneración progresiva. Si bien la prevalencia aumenta con la edad, factores genéticos pueden influir en la edad de inicio y en la forma de progresión. La OA secundaria es la forma de presentación más común y puede originarse 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) (Fox & Millis, 2010; Steffey & y Todhunter, 2011).

De acuerdo con la etapa de progresión de OA, el condrocito sufre modificaciones fenotípicas, transformándolo en un condrocito hipertrófico, una célula parecida a macrófagos o una célula apoptótica. De esta forma, contribuye a la hipertrofia, degradación y mineralización del cartílago. El cartílago hipertrófico se caracteriza por la formación de grupos celulares, una mayor hidratación de la matriz y un recambio acelerado de la misma. Durante esta fase de reparación, los condrocitos agrupados producen grandes cantidades de colágeno y tenascina, que generalmente están ausentes en el cartílago normal (Yasuda & Poole, 2002; Henrotín et al., 2005; Kapoor et al., 2011). Este proceso de reparación del cartílago es transitorio e ineficiente, ya que en etapas más avanzadas de la enfermedad, se observa la pérdida del mismo (Fox & Millis, 2010). En la etapa clínica de la enfermedad, los condrocitos producen niveles más altos de MMP y más bajos de moléculas de matriz de cartílago. Este desequilibrio entre los procesos catabólicos y anabólicos es responsable de la degradación progresiva de la matriz (Henrotín et al., 2005; Martel-Pelletier & Pelletier, 2010).

Los condrocitos sobre-expresan los receptores de IL-1 y TNF, mientras que la expresión del receptor de factor de crecimiento transformante disminuye (Wang et al., 2003). La causa principal de la degradación del cartílago es una actividad proteolítica elevada que degrada el agregano y el colágeno tipo II (colagenasas) (Henrotín et al., 2005). La IL-1 actúa junto

con la IL-6 para estimular la descomposición de colágeno y agregan, y estimulan la síntesis de MMP por los condrocitos (Milner et al., 2001). También se ha demostrado que otros factores además de IL-1, incluidos TNF α y fragmentos de fibronectina, pueden estimular la producción de MMP por los condrocitos (Yasuda & Poole, 2002). La matriz de cartílago también puede sufrir daño oxidativo por especies reactivas de oxígeno (Henrotin et al., 2005).

El líquido sinovial de la mayoría de los pacientes con OA tiene un mayor número de células mononucleares inmunoglobulinas, complemento y citocinas inflamatorias (Fox & Millis, 2010). La membrana sinovial muestra los cambios estructurales característicos de la inflamación crónica, incluida la hiperplasia de las células del revestimiento sinovial con infiltración de células y fibrosis (Goldenberg et al., 1982). En la OA, la inflamación sinovial es secundaria a la liberación en la cavidad articular de productos de descomposición del cartílago, fracciones de membrana de condrocitos, microcristales y también eicosanoides y citocinas (Nalbant et al., 2003). La inmunidad celular y humoral a los componentes del cartílago y las fracciones de membrana se han demostrado en la OA (Henrotin et al., 2005; Martel-Pelletier & Pelletier, 2010). Tales reacciones autoinmunes son capaces de causar mayor destrucción del cartílago y liberación de más autoantígenos, lo que podría conducir a una inflamación crónica que daña la estructura articular (Yuan et al., 2003), provocando en el paciente dolor crónico.

2.4.1. Osteoartrosis y dolor

El dolor en animales se define como: “una experiencia aversiva sensorial y emocional que representa el estado consciente del animal de amenaza o daño a la integridad de sus tejidos; modificando la fisiología y el comportamiento de dicho animal para reducir o evitar el daño, disminuir la probabilidad de recurrencia y promover la recuperación” (Molony & Kent, 1997; Van Loon et al., 2010). Puede clasificarse de varias maneras según su duración (agudo, crónico o intermitente) y gravedad (leve, moderado, severo) (Fan, 2014; Belshaw, 2018). El dolor crónico generalmente se refiere al dolor con una duración de más de tres meses (WSAVA Global Pain Council, 2013) que persiste más allá de la curación o donde la curación no ocurre (Belshaw, 2018). Debido a la complejidad en la percepción del dolor en los animales, las pautas de comportamiento, se vuelven de gran importancia y sus tutores son quienes mejor las identifican (Tranquilli et al., 2001; Furtado, 2019).

Lo anterior debe tenerse en cuenta, ya que el dolor es el signo más frecuente asociado a la OA. Una de las manifestaciones clínicas del dolor es la claudicación (Fox, 2010). El grado de la misma dependerá del compromiso de las estructuras periarticulares 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 utilizadas diferencian 5 grados, donde 0 es apoyo normal y 4 sin soporte de carga (Mich & Hellyer, 2010; Gaynor & Muir, 2009). Los signos de dolor crónico pueden ser muy sutiles y la respuesta de carácter individual. Incluyen alteración de la postura, atrofia muscular, cambios en la marcha con reducción en la amplitud de movimiento, malestar general, inapetencia, lamido excesivo de la región afectada, rechazo a saltar y actividad general reducida (Beale et al., 2005; Fox & Millis, 2010; Belshaw, 2018).

2.4.1.1. Evaluación del dolor

Para lograr un control adecuado del mismo, es necesario reconocerlo y evaluarlo, para luego cuantificarlo. Durante mucho tiempo, la cuantificación del dolor en medicina veterinaria se limitó al uso de escalas unidimensionales, las cuales son extremadamente subjetivas y demasiado dependientes de la experiencia del observador. Para limitar la subjetividad y aumentar la precisión en el reconocimiento y la medición del dolor en los animales, los investigadores han desarrollado y validado instrumentos de evaluación específicos para cada especie (Loureiro & Brondani, *Animal Pain*, 2020). En este sentido, las escalas multidimensionales se basan en cuestionarios con respuestas cortas o de múltiple opción, donde se evalúa el estado físico, fisiológico y la interacción con el entorno del individuo. Estos cuestionarios deben ser realizados por las personas más cercanas al animal, con quienes se comporta de forma natural. Debido a que son preguntas específicas, es muy probable que el propietario detecte cambios sutiles en el estado de ánimo y el comportamiento del perro. Sin embargo, no siempre asocian estos cambios como signos de dolor. Por lo tanto, el tutor debe estar asesorado para reconocer los comportamientos característicos de un perro con dolor (Hielm-Bjorkman et al., 2011). Entre los índices validados para el dolor crónico de OA se encuentran el *Helsinki Index Chronic Pain* (HCPI) (Hielm-Bjorkman et al., 2009; Molsa et al., 2013), y el *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI) (Brown et al., 2009). Frecuentemente, estas escalas junto con la evaluación clínica detectan cambios en grado de dolor, aún sin cambios radiológicos evidentes (Pavarotti et al., 2020).

2.4.2.1. Cambios radiológicos de OA y enfermedad del LCCr

Muchos cambios dentro de la articulación con OA ocurren antes de las alteraciones radiográficas evidentes. La presencia de signos de OA en radiografías, incluso si son leves, es un fuerte indicador de la enfermedad en curso (Chappard et al., 2006; Akerblom & Sjöström, 2007). Los primeros cambios se sitúan en los polos de la rótula (primero en distal y posteriormente en proximal), en forma de entesiofitos. A medida que avanza la enfermedad articular, aparecen osteofitos en los márgenes externos de los labios trocleares, que progresivamente se extienden por el resto de la articulación hasta los sesamoideos del gastrocnemio. En ésta fase puede evidenciarse esclerosis subcondral en la meseta tibial y en los cóndilos femorales (Sánchez Carmona et al., 2006; Mostafa, 2009).

La mayoría de los estudios clínicos que evalúan la progresión de OA en animales con RLCCr, han sido de naturaleza retrospectiva (Lazar et al., 2005; Gilbert et al., 2018). Por lo tanto, existe la necesidad de contar con mayor cantidad de estudios prospectivos de perros con OA natural, con más de dos puntos de muestreo, para poder estudiar los cambios temporales en las características radiográficas (Innes et al., 2004). Innes et al., (2004) evidenciaron que si bien varios sitios anatómicos se caracterizaron por un cambio significativo con el tiempo, la osteofitosis presenta el mayor grado de cambio.

Los perros diagnosticados con RLCCr unilateral a menudo tienen signos de OA moderada a severa en la articulación contralateral (Bleedorn et al., 2011; Grierson et al., 2011). Hasta el 37% de los pacientes rompen el ligamento contralateral, pero esto aumenta al 59% si los cambios radiográficos son visibles en la articulación "no lesionada" (Doverspike et al., 1993; Grierson et al., 2011; Fuller et al., 2014).

2.4.2. Diagnóstico radiológico de la OA

Este tipo de diagnóstico en la articulación de la rodilla comenzó con el sistema de clasificación de cinco puntos de Kellgren & Lawrence (1957). Las deficiencias ampliamente reconocidas de esta escala han llevado a la búsqueda de sistemas de puntuación más efectivos (Altman et al., 1987; Bennett et al., 1988; Cooper et al., 1992; Verbruggen et al., 2002; Rayward et al., 2004). Ninguna de estas escalas se ha impuesto a las demás, posiblemente por falta de consenso, o porque ninguna ha demostrado claramente su eficacia frente a las otras. En este contexto es elaborada la Escala Bioarth (Sánchez Carmona et al., 2006).

Esta escala permite cuantificar el grado de OA y establecer un pronóstico sobre la evolución de esta enfermedad. También ayuda a planificar tratamientos que pueden modificar la evolución de los procesos degenerativos. El sistema de puntuación de la misma, se basa en la valoración de los principales signos radiológicos de la OA tales como: osteofitos (o entesofitos según su ubicación); esclerosis subcondral; colapso articular y quistes subcondrales. Para su realización, se delimitan áreas numeradas consecutivamente, correspondientes a zonas anatómicas concretas, en dos proyecciones de la articulación. Los valores de puntuación van de 0 a 3, en función de los signos radiológicos de OA. Para determinar el grado de OA final, se suma la puntuación asignada a cada una de las áreas. Esta suma se lleva a la tabla de resultados final para situar la articulación analizada, en uno de los siguientes grupos: Sin signos radiológicos de artrosis, artrosis leve, artrosis moderada, artrosis severa (anexo 1) (Sánchez Carmona et al, 2006).

2.4.2.2. Variación intra e interobservador

Un estudio reciente, tuvo como objetivo examinar el acuerdo intra-observador e inter-observador y la influencia del nivel de experiencia en la interpretación de las radiografías de la rodilla en perros con y sin RLCCr. El acuerdo intra-observador e inter-observador fue casi perfecto. Además, se observó una tendencia hacia un mayor acuerdo con una mayor experiencia. Como se esperaba, el acuerdo intra-observador fue mayor que el acuerdo inter-observador. En comparación con los resultados de acuerdos intra-observador e inter-observador en evaluaciones de otros trastornos ortopédicos (por ejemplo displasia de codo), los resultados para la rodilla son notablemente mejores (Bogaertes et al., 2018).

2.4.3. Tratamiento de la osteoartrosis

El objetivo en el tratamiento de OA es reducir el dolor y aumentar la función de las extremidades, lo que lleva a una mejora en la calidad de vida (Aragon et al., 2007). El cartílago articular tiene una capacidad regenerativa limitada, lo que hace que la OA sea una enfermedad progresiva, difícil de tratar, que requiere un manejo multimodal (Aragon et al., 2007; Kim et al., 2019). Por lo tanto, el primer paso para un tratamiento exitoso es la comunicación con el propietario, quien debe ser instruido sobre los conceptos fundamentales de esta patología, como lo son su naturaleza progresiva y la incapacidad de curarla (Bennett, 2010).

El manejo farmacológico, incluye analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), Condrotectores y complementos nutracéuticos. Por otro lado, el manejo no farmacológico consiste en el control de peso y fisioterapia (Rychel, 2010). Existen nuevas

herramientas terapéuticas para pacientes que tienen una pobre respuesta con las terapias tradicionales o en aquellos que no es posible administrar algunos medicamentos con alta tasa de efectos colaterales. Entre ellas, se encuentran las células madre y plasma rico en plaquetas (Harman et al., 2016; Okamoto-Okubo, 2016; Kim et al., 2019). A su vez, el tratamiento con fitocannabinoides (CBD) presenta efectos beneficiosos en cuanto al confort y la calidad de vida (Gamble et al, 2018; Furtado, 2019).

Para disminuir el dolor y la inflamación asociados con la OA, suelen recetarse medicamentos AINEs, que actúan inhibiendo la ciclo-oxigenasa (COX), reduciendo así la concentración de prostaglandinas pro-inflamatorias. Los AINEs utilizados con más frecuencia en perros son el Carprofeno, Meloxicam, Firocoxib y Dapirona, entre otros (Fox, 2017). Su uso puede estar asociado con efectos perjudiciales, especialmente efectos adversos gastrointestinales (Henrotin et al., 2005).

Otros fármacos utilizados son el Tramadol, opioide sintético con biodisponibilidad y vida media variable según la especie e individuo, por lo que no está indicado administrarlo como monodroga (Fox, 2010; Rychel, 2010). La gabapentina y amantadina, utilizados frecuentemente para el dolor crónico, pero con pocos estudios pre-clínicos realizados en perros (Crosignani et al., 2017).

Además del alivio del dolor, el control de la degradación del cartílago es un objetivo importante para el tratamiento (Innes et al., 2003). En este sentido, los fármacos de acción lenta tienen la ventaja de reducir la sintomatología clínica e incluso la degradación del cartílago, con un amplio rango de seguridad y prolongado efecto residual (Lequesne et al., 1994; Reginster et al., 2001). Dentro de este grupo se encuentran el sulfato de glucosamina (GA), el condroitín sulfato (CS), diacereína (DAR) y el ácido hialurónico (HA), entre otros. Los mismos se subdividen en precursores de la matriz del cartílago (Cndroprotectores) y en moduladores de citocinas (DAR), según su mecanismo de acción (Beale, 2010). Los mismos se describirán en dos apartados a continuación:

2.4.3.1. Cndroprotectores

El término cndroprotector se aplica a aquellos compuestos que son capaces de conseguir un efecto positivo en la salud y metabolismo de los condrocitos y sinoviocitos, teniendo como efectos primarios: el mantenimiento o mejora del metabolismo de los mismos (anabolismo); la inhibición de las enzimas degradativas en el líquido sinovial y en la matriz cartilaginosa (catabolismo); y la inhibición de la formación de trombos en los pequeños vasos sanguíneos que nutren a la articulación (Bonastre Ráfales, 2012). Además, se han observado efectos antiinflamatorios como la disminución de células inflamatorias en el líquido sinovial, modulación de la expresión de citocinas y reducción de radicales superóxido (Greenberg et al., 2006). También proporcionan nutrientes para la reparación del cartílago (Rialland et al., 2013; Comblain et al., 2015).

Entre ellos los principales componentes son el CS y la GA (Brusa & Boccia, 2000). La GA está presente de forma natural en el organismo y es un precursor del amino-monosacárido de la unidad disacárido del glicosaminoglicano (GAG), que es el componente básico de los proteoglicanos, la sustancia fundamental del cartílago articular. La glucosamina exógena estimula la producción de proteoglicanos y colágeno por los condrocitos en cultivos

celulares (Dodge & Jimenez, 2003; Schoenherr, 2007; Henrotín & Lambert, 2013). El CS, un polímero de unidades repetidas de disacárido (sulfato de galactosamina y ácido glucurónico) es el GAG predominante en la MEC del cartílago y es un componente natural de varios otros tejidos del cuerpo, incluidos los tendones, huesos y discos vertebrales (Henrotín & Lambert, 2013). Por otra parte, el manganeso es un cofactor en la síntesis de GAGs y su suplementación puede ayudar en la síntesis de la matriz cartilaginosa. También es necesario para la síntesis del líquido sinovial (Bonastre Ráfales, 2012).

Tanto la GA como el CS están biodisponibles después de la administración oral (Adebowale et al., 2002) y son bien tolerados al ser administrados por períodos prolongados (McNamara et al., 1996). Además, el CS de bajo peso molecular muestra una acumulación significativa tras la dosificación múltiple (Adebowale et al., 2002). Está demostrado que la formulación de los Condroprotectores afecta la absorción oral de GA y CS en el perro (Maxwell et al., 2016). En el mercado veterinario, es posible encontrar una gran diversidad de productos que difieren en su calidad y biodisponibilidad. También contienen cantidades variables de compuestos adicionales como manganeso, ácidos grasos omega, antioxidantes, minerales y agentes herbales. No hay estudios publicados que comparen suplementos dietéticos individuales o combinados similares para el tratamiento de la OA (Mc Carty et al., 2007; Rychel., 2010)

En cuanto a su mecanismo de acción, es evidente una relación sinérgica de los GA y el CS en cuanto a la regulación al alza de síntesis de proteoglicanos y a la baja de la actividad de MMPs (Lipiello, 2007). Johnson et al. (2001) observaron en perros intervenidos quirúrgicamente por RLCCr, que la administración conjunta de GA, CS y manganeso durante 5 meses, provocó el aumento de GAG en el líquido sinovial.

Dentro de los estudios que evidenciaron resultados favorables tras el uso de Condroprotectores se encuentra el de Velasco et al. (2009). En este trabajo, fue evaluada la administración conjunta de CS, GA y HA en animales intervenidos quirúrgicamente por RLCCr. Los perros tratados mostraron signos clínicos más leves (observaciones subjetivas) y menor progresión de OA (según escala BioArth). En otro trabajo, la administración por vía oral de CS durante 180 días, tras la TPLO, ha mostrado un efecto de protección sobre el cartílago articular (Bonastre Ráfales, 2012). Arias et al. (2007) establecieron las mismas conclusiones, pero sus variables de estudio fueron el rendimiento físico, el grado de atrofia muscular, el grado de claudicación y el retorno a la función. Wenz et al. (2016) realizaron un estudio para evaluar el efecto del GA intra-articular y oral en un modelo de OA por RLCCr. Tanto el GA administrado intra-articular como oral redujeron significativamente los signos histológicos de OA, siendo la aplicación intra-articular más efectiva en comparación con la administración oral.

No obstante, algunos estudios muestran resultados algo diferentes: Scott et al. (2017) incluyeron caninos con OA y los separaron en un grupo tratado con GA y CS y otro, con placebo. Los animales fueron controlados clínica y radiológicamente, y a su vez, los tutores realizaron la escala de dolor CBPI. El grupo tratado (durante 90 días) no evidenció un aumento significativo en la actividad física, al comparar con el grupo placebo. Sin embargo,

los puntajes de evaluación del propietario mejoraron a lo largo del período de estudio para perros en ambos grupos. Alves et al. (2017), establecen que ni la administración de la combinación de CS, GA y HA, ni el carprofeno, tuvieron éxito en promover una respuesta clínica en caninos con OA, según lo evaluado por el CBPI.

A su vez, algunos estudios que enfrentan los Condrotectores con otros tratamientos, muestran resultados contradictorios (McCarthy et al., 2007; Moreau et al., 2003). Al comparar con el carprofeno, la administración oral de CS y GA durante 70 días mostró mejoras significativas en las puntuaciones de dolor. Sin embargo, esta mejora tardó más en evidenciarse en el tiempo (McCarthy et al., 2007). Estos resultados contrastan con los de Moreau et al. (2003), ensayo que establece que los cambios en las fuerzas de reacción del suelo fueron significativamente mejorados por el carprofeno y el meloxicam, pero no por la administración de la combinación de CS, GA y manganeso.

2.4.3.2. Diacereína

Es un alcaloide con estructura antraquinónica de bajo peso molecular (Martel-Pelletier & Pelletier, 2010). Luego de su administración oral y antes de alcanzar la circulación sistémica, se metaboliza (diacetilándose) completamente en reína, su metabolito activo. Un 20% de la reína se elimina por vía renal, como reína libre, y el 80 % restante se conjuga en el hígado a glucorónido de reína (60%) y sulfato de reína (20%), metabolitos que se eliminan principalmente a través del sistema renal. Tras ser administrada un mes por vía oral, se alcanzan concentraciones de DAR en el líquido sinovial a unas concentraciones similares al plasma (1-10 μ mol/l) (Nicolas et al., 1998; Mongil et al., 2006; Henrotin et al., 2005). La reína alcanza el estado de equilibrio estacionario luego de la tercera administración, con una vida media de 7 a 8 horas. Presenta buena biodisponibilidad y absorción. Al administrar la DAR con la comida se retrasa su tiempo de absorción pero se logra incrementar la cantidad absorbida en un 25%. Por otra parte, debido a que la reína se encuentra altamente unida a las proteínas plasmáticas y esta unión no es saturable, no es probable ocurran interacciones farmacológicas (Nicolas et al., 1998).

Su actividad es antiinflamatoria, actúa a nivel de las citocinas inhibiendo la producción y actividad de la IL1- β (Dougados et al., 2001; Permuy et al., 2015). Además provoca una disminución de caspasa-3, posiblemente relacionado a la disminución de la óxido nítrico sintasa (iNOS) y a la producción de óxido nítrico (Pelletier et al., 2003). Asimismo actúa reduciendo la migración fagocítica de macrófagos (Yaron et al., 1999) e inhibiendo la secreción de las MMPs (Tamura et al., 2001; Mongil et al., 2006).

La DAR puede ser comparada de igual manera a los AINEs respecto al alivio del dolor y recuperación de la función durante el período de tratamiento. Si bien el tratamiento se caracteriza por un inicio de acción lento, con un efecto clínico máximo alcanzado entre el mes y los tres meses de comenzado el tratamiento presenta un efecto de transportador (*carryover*) que determina su permanencia a largo plazo, lo que es ventajoso frente a los AINEs (Nguyen et al., 1994; Brandt et al., 1997; Spencer & Wilde, 1997; Rintelen et al., 2006; Martel-Pelletier & Pelletier, 2010).

La DAR ha sido ampliamente investigada en estudios *in vivo* en humanos; sin embargo, la investigación ha sido limitada en perros (Dougados et al., 2001; Nganvongpanit et al., 2014). En 1996, Carney no obtuvo resultados significativos, probablemente porque administró el fármaco en OA leve por un corto período de tiempo (11 semanas). Otro caso es el de Brandt et al. (1997) que en un modelo canino de OA inducida, notaron la disminución del grado de efusión articular en la rodilla con OA en perros tratados con diacereína a 20mg/kg cada 12 horas, aunque el efecto no fue estadísticamente significativo. En 1999, Smith et al. concluyeron en su estudio que la diacereína a dosis de 20 mg/kg cada 12 horas vía oral, reduce significativamente la severidad de los cambios morfológicos provocados por la OA en un modelo canino, luego de 32 semanas de tratamiento. En ambos estudios, a una dosis de 20mg/kg dos veces al día vía oral, todos los perros toleraron la medicación sin dificultad. No obstante, se observaron heces blandas, pero ninguno de los animales desarrolló diarrea grave.

Nganvongpanit et al., (2014) expresaron que según una búsqueda en la base de datos PubMed, no se habían realizado estudios sobre el uso clínico de la diacereína para la OA en perros desde el informe de Smith et al. en 1999. Entonces, frente a este vacío de información, realizaron un estudio clínico de 6 meses para comparar los efectos de la DAR, el CS y una combinación de DAR más CS. Este estudio mostró efectos similares para las dosis de diacereína de 50 y 100 mg por perro. Los perros mostraron una mejoría en el metabolismo del cartílago después de 3 meses y en signos clínicos luego de 4 a 5 meses del inicio del tratamiento con DAR. Por otra parte, el uso de CS solo mostró beneficios al asociarse con DAR. Un dato importante, es que dosis de 100 mg de DAR, aumentaron los efectos secundarios, como diarrea, orina de color oscuro y vómitos.

Finalmente, estudios recientes en perros establecen que la DAR a dosis de 50mg diarios vía oral, es eficaz en la disminución del dolor y en mejorar la calidad de vida de los pacientes. A nivel radiológico no hay evidencia de progresión de la enfermedad durante 90 días y los valores de IL-1 β tampoco demuestran variación significativa en relación al día de inicio, lo cual puede estar indicando que la diacereína logra detener los daños provocados por la OA. Los valores de la bioquímica sanguínea no se ven alterados, demostrando alta seguridad en su administración durante 90 días (Di Sevo, 2017).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La rotura de ligamento cruzado craneal es una de las principales enfermedades diagnosticadas en la rodilla de caninos que acuden a la consulta de Traumatología y Ortopedia del Centro Hospital Veterinario de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria. La técnica quirúrgica que se emplea con mayor frecuencia en nuestro medio, es la extracapsular fabelo tibial, tras la cual se observa gran variabilidad en la evolución clínica, debido a la OA. Ésta, requiere un manejo multimodal con opciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida a largo plazo. En este contexto, el uso de Condroprotectores ha sido controversial, no obstante son muy utilizados en la práctica diaria. Por otro lado, la Diacereína cuenta con menos trabajos prospectivos en animales, pero los existentes arrojan resultados prometedores. Por tal motivo, este trabajo busca evaluar y comparar el impacto de administrar Condroprotectores o Diacereína, en la progresión de la OA en pacientes sometidos a cirugía de estabilización por RLCCr y la sintomatología de la misma.

4. HIPOTESIS

Existen diferencias significativas en los grupos tratados con Diacereína o Condroprotectores, en las escalas de dolor crónico y, en los *scores* de claudicación y radiológicos.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Evaluar si existen beneficios en la administración de Diacereína o Condroprotectores para el tratamiento de osteoartrosis secundaria a enfermedad del ligamento cruzado craneal en caninos tratados con la técnica extracapsular fabelo tibial.

5.2 Objetivos Específicos

Demostrar la presencia de osteoartrosis en los animales con enfermedad del ligamento cruzado craneal, antes de la estabilización quirúrgica.

Evidenciar la presencia de dolor crónico en caninos con osteoartrosis secundaria a enfermedad del ligamento cruzado craneal.

Evaluar radiológicamente si la administración diaria de Diacereína o Condroprotectores durante 90 días modifica la progresión de la osteoartrosis.

Demostrar la influencia de la administración diaria de Diacereína o Condroprotectores durante 90 días en el grado y la progresión de dolor crónico.

Evaluar la progresión de osteoartrosis y el grado de dolor crónico en caninos que tras la técnica extracapsular fabelo tibial, no recibieron tratamiento (grupo control).

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Instalaciones e infraestructura

El estudio se llevó a cabo en el Centro Hospital Veterinario de la Unidad de Clínica y Cirugía de Pequeños Animales de Facultad de Veterinaria (UdelaR), en el período comprendido entre 2017 y 2019. Tanto las consultas, intervenciones quirúrgicas, así como el seguimiento clínico y radiológico se realizaron en dicha institución. El protocolo de investigación (número 1052) fue aprobado por Comisión de Ética de Facultad de Veterinaria (CEUA).

6.2. Pacientes

6.2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron caninos de ambos sexos, sin predilección de raza, o edad, con un peso corporal mayor a 25 kilos, con presencia de enfermedad del ligamento cruzado craneal.

6.2.2. Criterios de exclusión

No fueron incluidos animales con antecedentes de intervenciones quirúrgicas previas en la articulación a tratar, ni con presencia de otras patologías articulares asociadas. No participaron en el estudio hembras gestadas ni amamantando.

6.2.3. Criterios de eliminación

Fueron eliminados aquellos animales que: no concurrieron a los exámenes clínicos o radiológicos pactados, no recibieron la medicación como fue indicado a sus tutores, hembras que quedaron preñadas durante el estudio, o animales en los que se detectó alguna patología que comprometiera su salud.

6.3 Diseño del estudio

6.3.1. Comunicación con tutores

Todos los tutores de los animales que participaron de este proyecto fueron informados sobre el estudio. Se describieron los derechos/obligaciones y en caso de acceder al mismo, se les entregó una carpeta informativa del protocolo. En caso de aceptar e ingresar en el estudio, los tutores firmaron un consentimiento, se entregó de forma gratuita la medicación correspondiente al grupo asignado (Diacereína o Condroprotector) y se prosiguió con los siguientes pasos.

6.3.2. Registro de datos

En una primera instancia, los datos del examen ortopédico se asentaron en la ficha ortopédica de Facultad de Veterinaria UdelaR (anexo 2). Posteriormente, para registrar la historia de cada paciente de forma sistematizada, fue confeccionada una ficha clínica (anexo 3) donde se especificaron datos de anamnesis, examen clínico, intervención quirúrgica y estudio radiológico, que se actualizó en cada control.

6.3.3. Evaluación clínica

Fue realizado el examen clínico general y posteriormente el examen ortopédico. En estas evaluaciones, además del control de peso, se registró el grado de claudicación mediante un *score* (Gaynor & Muir, 2009; Mich & Hellyer, 2010). Asimismo se evaluó la presencia de *seat test*, refuerzo medial y crepitación. Una vez confirmada la RLCCr mediante el *test* de compresión tibial positivo, se tomaron muestras de sangre para valorar el estado de salud, mediante hemograma completo y bioquímica sanguínea. La extracción de sangre fue realizada de la vena cefálica antebraquial, previa tricotomía y desinfección y se obtuvieron dos tubos, con volumen total extraído de 4 ml. Tras haber descartado cualquier patología asociada, los animales ingresaron al estudio. El examen clínico ortopédico se realizó el día de la primer consulta (T0) y en los días 7, 15, 30 (T1), 60 (T2) y 90 (T3) del pos operatorio. Estos procedimientos fueron llevados a cabo por la misma persona, en el mismo ambiente.

6.3.4. Intervención quirúrgica

En cuanto a la cirugía, todos los animales fueron intervenidos por el mismo cirujano mediante la técnica extracapsular fabelo tibial. Fueron premedicados con acepromacina¹ (0.05mg/kg) y morfina² (0.5mg/kg) vía intramuscular, 15 minutos antes de la inducción. Ésta última fue realizada con propofol³ (dosis máxima: 5mg/kg) intravenoso con posterior colocación de tubo endotraqueal. El mantenimiento de la anestesia se realizó con isoflurano⁴ en oxígeno a efecto, mediante un circuito semicerrado circular valvular. Se administró multicilina⁵ 30 minutos antes del comienzo de la cirugía. Como analgésicos, se administraron por vía intravenosa: dipirona⁶ (25mg/kg), ketoprofeno⁷ (1mg/kg) y fentanilo⁸ (5µg/kg), éste último en bolos según requerimiento.

Posteriormente, los pacientes fueron posicionados en decúbito dorsal, realizándose tricotomía desde región distal del tarso hasta la región proximal del fémur. El sitio quirúrgico fue preparado de forma aséptica con solución de clorhexidina al 2%, alcohol isopropílico al 70% y por último, yodopovidona al 5%.

¹ ACEDAN, Laboratorio Holliday, Buenos Aires, Argentina

² Morfina Clorhidrato 1%, Laboratorio ICU-VITA, Montevideo, Uruguay

³ POFOL injection I.V., Laboratorio ICU-VITA, Montevideo, Uruguay

⁴ ISOFORINE, Laboratorio Rinque Pharma, Montevideo, Uruguay

⁵ Multicilina Retard fuerte tipo A, composición: Penicilina G potásica 200000 UI, G Procaínica 600000UI, G Benzatina 200000 UI y Estreptomocina base (como sulfato) 0.5g, Laboratorio Dispert, Uruguay

⁶ Dipirona 50 R, Laboratorio Ripoll, Montevideo, Uruguay

⁷ AINIX inyectable, Laboratorio Vetcross, Montevideo, Uruguay

⁸ Fentanilo 50 mcg/ml, Laboratorio ICU-VITA, Montevideo, Uruguay

El abordaje a la rodilla fue a través de una incisión cráneo lateral, desde la región femoral distal a la región medio-proximal de la tibia. Posteriormente, se realizó artrotomía medial con el fin de evaluar grado de osteoartrosis en cóndilos femorales e integridad del menisco medial. En los casos donde se constató lesión de menisco medial, se practicó la meniscectomía. Inmediatamente, se llevó a cabo la técnica extracapsular, que consistió en la fijación de un nylon monofilamento de calibre adecuado para el peso del animal en puntos anatómicos determinados según la técnica descrita por Schaefer en Bojrab et al. (2014) con modificación según Roe et al. (2008): Caudalmente al ligamento femoro-fabelar, rodeando el sesamoide lateral; y cranealmente, un orificio realizado a través de la cresta tibial en el punto quasi isométrico, a dos tercios de la distancia desde el tendón extensor digital largo a la cresta, a nivel de la unión del tendón rotuliano a la cresta tibial (entre los puntos tibiales 3 y 4, Figura 1).

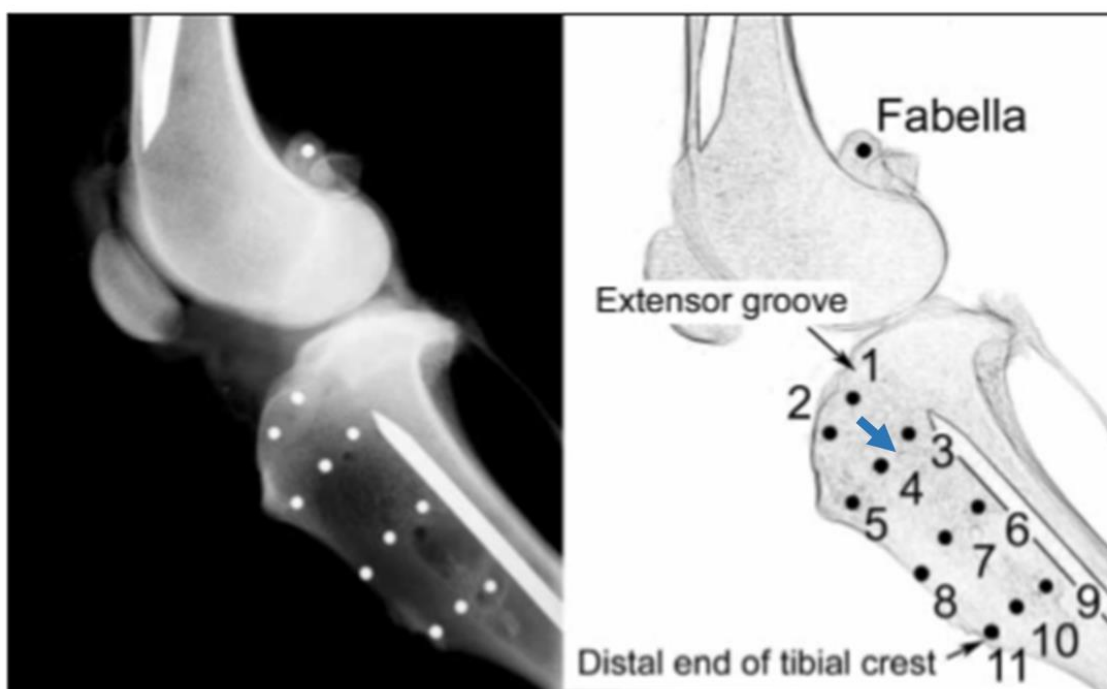


Figura 1: Punto quasi isométrico para sutura extracapsular fabelo tibial. Radiografía lateral de articulación F-T-R canina, que muestra el patrón de colocación del marcadores en la fabela y cresta tibial para determinar el punto quasi isométrico. Fuente: Roe et al. (2008)⁹

6.3.5. Tratamiento pos operatorio

Todos los pacientes recibieron Tramadol¹⁰ a dosis de 5 mg/Kg cada 8 hs durante 2 días, Dipirona¹¹ 25mg/kg cada 12 hs durante 4 días, y Amoxicilina Clavulánica¹² a una dosis de

⁹ Roe SC, Kue J, Gemma J. (2008). Isometry of potential suture attachment sites for the cranial cruciate ligament deficient canine stifle. *Vet Comp Orthop Traumatol* 21(3): 215-220.

¹⁰ Algen 60 mg, Laboratorio Richmond o Rolenal 50 mg, Laboratorio Brower, Buenos Aires, Argentina

¹¹ Novemina Fuerte, Laboratorio Lazar, Montevideo, Uruguay

¹² Amoxidal plus 875 mg, Laboratorio Roemmers, Montevideo, Uruguay

22 mg/Kg cada 12 hs durante 7 días. Asimismo, se recomendó aplicar frío en el sitio de la herida quirúrgica y reposo (caminatas con correa, evitar saltos, corridas y movimientos bruscos).

Por otra parte, se asignó aleatoriamente el grupo al que pertenecieron (grupo Diacereína, grupo Condroprotectores o grupo control). Por lo tanto, además de los analgésicos y antibióticos indicados, los animales pertenecientes al grupo Diacereína comenzaron a recibir Artrodar¹³ a una dosis de 2 mg/Kg una vez al día junto a la comida, y los animales pertenecientes al grupo Condroprotectores recibieron Artrin¹⁴ 1 comprimido cada 24 horas (dosis recomendada por el fabricante). Ambos medicamentos se administraron durante todo el período de estudio. El grupo control no fue medicado.

6.3.6. Seguridad en la administración

Para evaluar la seguridad del tratamiento estudiado, se solicitó a los tutores que comunicaran cualquier cambio o acontecimiento en su perro una vez comenzado con la medicación sugerida. Así como también se evaluaron clínicamente en los controles pactados y en comunicaciones telefónicas.

6.3.7. Estudio radiológico

Todos los animales fueron sometidos al estudio radiológico de la articulación F-T-R afectada en el periodo pre-operatorio con el fin de evaluar el grado de osteoartrosis al momento de la consulta y medir el ángulo del platillo tibial. Los controles fueron realizados a los 30, 60 y 90 días del pos operatorio. El estudio radiológico fue realizado en el Servicio de Imagenología del Centro Hospital Veterinario de Facultad de Veterinaria. En primera instancia, los animales fueron sedados con morfina 0.5mg/kg y acepromacina 0.05 mg/kg intramuscular. Se indicaron dos incidencias de la articulación: latero-medial y cráneo-caudal. Para la primera, los animales fueron posicionados en decúbito lateral con el miembro afectado apoyado en la mesa, en esta incidencia fueron incluidas las articulaciones F-T-R y tibio-társica, ambas formando un ángulo de 90°, para medir el APT. Posteriormente, se colocaron con el miembro extendido, en decúbito dorsal, para obtener una imagen cráneo-caudal. Las imágenes fueron tomadas en el mismo equipo¹⁵ y la técnica utilizada fue en promedio 0.05 mAs y 65 kv. Las mismas fueron evaluadas por tres técnicos radiólogos ajenos al estudio, ignorando la identidad de los pacientes ni el grupo al que pertenecían, en base a la Escala Bioarth (Sánchez Carmona et al., 2006) (anexo 1). El *score* total para osteoartrosis fue calculado para cada animal como la media de los valores brindados por los tres radiólogos (Método utilizado por Kealy et al, 1997).

6.3.8. Evaluación del dolor crónico y calidad de vida

¹³ Artrodar, Laboratorio TRB Pharma S.A., Buenos Aires, Argentina

¹⁴ Artrin, Laboratorio Brouwer, Buenos Aires, Argentina

¹⁵ El equipo Vetter-Reims 100, digitalizador marca Kodak DirectView, Sistema Classic CRCarestream.

Desde el día 0 hasta el día 90, los tutores completaron semanalmente la escala de Brown (anexo 4) para evaluar dolor crónico y la escala de Helsinki (anexo 5) para evaluar calidad de vida. En las primeras semanas se asesoró a los tutores en el llenado de las mismas, realizándolas en conjunto para poder evacuar dudas.

6.4. Análisis estadístico

Se realizó el análisis descriptivo de la muestra mediante medidas de tendencia central: media y mediana y de dispersión: desvío estándar, valor mínimo y valor máximo. Para las variables cualitativas se realizaron tablas de frecuencias relativas. Asimismo se realizaron gráficos según la naturaleza de las variables (cuantitativas o cualitativas).

Las puntuaciones de los radiólogos para la escala Bioarth fueron evaluadas y graficadas mediante medidas de tendencia central. Para evaluar los cambios en el tiempo se utilizó el *Test de Friedman*, que se corrigió mediante el *Pairwise comparisons Wilcoxon signed rank test*. Mediante el *Kruskal-Wallis rank sum test*, se evaluaron diferencias entre grupos.

El *score* de claudicación en el tiempo, se evaluó mediante el Test de Friedman y se corrigió mediante el *Pairwise comparisons Wilcoxon signed rank test*. Mediante el *Kruskal-Wallis rank sum test*, se evaluaron diferencias entre grupos.

Para las escalas de dolor crónico y calidad de vida, se realizó es *test de Friedman* para cada grupo de tratamiento, y el *test pos hoc Wilcoxon signed-rank test* para evaluar las diferentes puntuaciones a lo largo del tiempo. Asimismo, se utilizó el *Wilcoxon rank sum exact test* para evaluar las diferencias entre tiempos para cada grupo de tratamiento.

Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados significativos.

Los datos se analizaron mediante el entorno R *studio* (versión 4.0.0, Copyright (C) 2020).

7. RESULTADOS

7.1 Datos generales

En total ingresaron al estudio 21 animales, de los cuales 8 fueron eliminados: 4 de ellos no concurren al control clínico/radiológico; 2 no recibieron la medicación en la frecuencia indicada; una hembra quedó preñada en el día 60 del estudio; y un macho que evidenció hidronefrosis bilateral en una ecografía abdominal. Por lo tanto, un total de 13 pacientes completaron el estudio, la distribución en los grupos de estudio fue aleatoria y la distribución final fue: Diacereína (6 animales), Condroprotectores (4 animales) y Control (3 animales). Los datos generales de estos pacientes se detallan en el anexo 6. En el Cuadro I se detalla el análisis descriptivo para peso, edad y APT. En cuanto al sexo, se incluyeron 7 hembras y 6 machos. Por otro lado, 9 de los 13 animales presentaron rotura de menisco.

Cuadro I. Datos generales de la población estudiada: media, desvío, valor mínimo (V.mín) y calor máximo (V.máx)

Animal	Peso (kg)	Edad (años)	APT (°)
Media	34.5	4.6	24.8
Desvío	8.4	2.3	2.8
V. mín.	25.0	2.0	19.0
V. máx.	57.0	8.0	28.5

7.2 Examen clínico: *score* de claudicación

En los tres grupos el *score* de claudicación tuvo tendencia a disminuir en el tiempo (Figura 2), el efecto del tiempo sobre la disminución en la claudicación fue consistente para los grupos tratados con Condroprotector (*Friedman chi-squared* = 9.5806, *df* = 3, *p-value* = 0.02) o Diacereína (*Friedman chi-squared* = 15.9, *df* = 3, *p-value* = 0.001), no siendo así para el grupo control (*Friedman chi-squared* = 7.32, *df* = 3, *p-value* = 0.06). No obstante, las diferencias dentro de los grupos de tratamiento en el tiempo, no fueron significativas (*Pairwise comparisons Wilcoxon signed rank* >0.05). Sin embargo, se detectaron diferencias significativas entre los tres grupos en los tiempos 0 (*Kruskal-Wallis chi-squared* = 5.6461, *df* = 2, *p-value* = 0.05), 60 (*Kruskal-Wallis chi-squared* = 8.7747, *df* = 2, *p-value* = 0.01) y 90 (*Kruskal-Wallis chi-squared* = 9.6818, *df* = 2, *p-value* = 0.0079). Siendo el grupo Diacereína el que se diferencia significativamente de los otros dos tanto en 60 como en 90 días (*Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test*, *p-value* <0.05) (Figura 3).

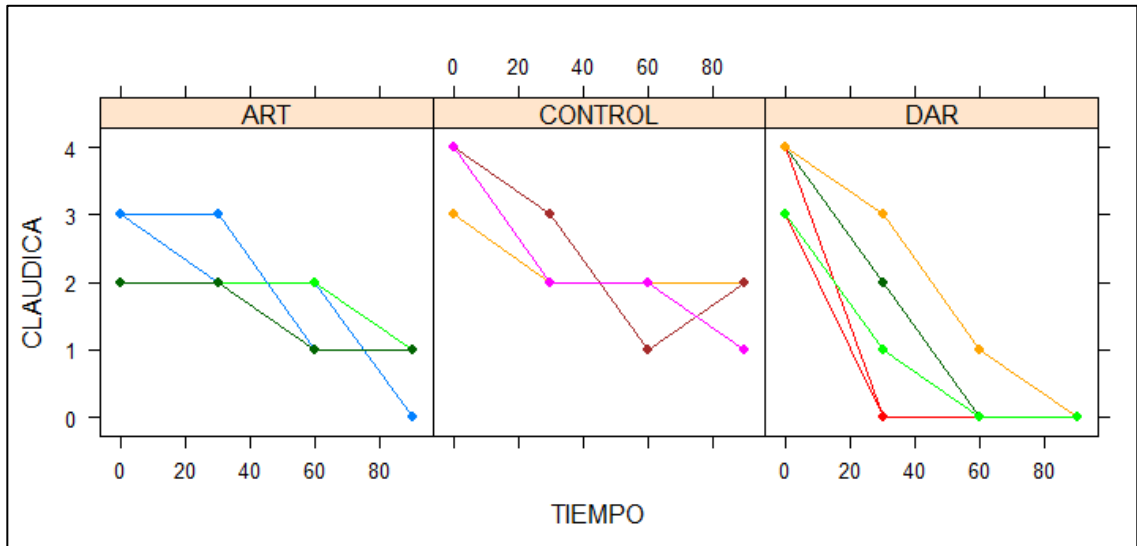


Figura 2: *Score* de claudicación para cada grupo de estudio. Cada cuadro corresponde a un grupo: ART (Condrotector), Control y DAR (Diacereína), cada uno de los colores dentro de estos cuadros corresponde a un animal.

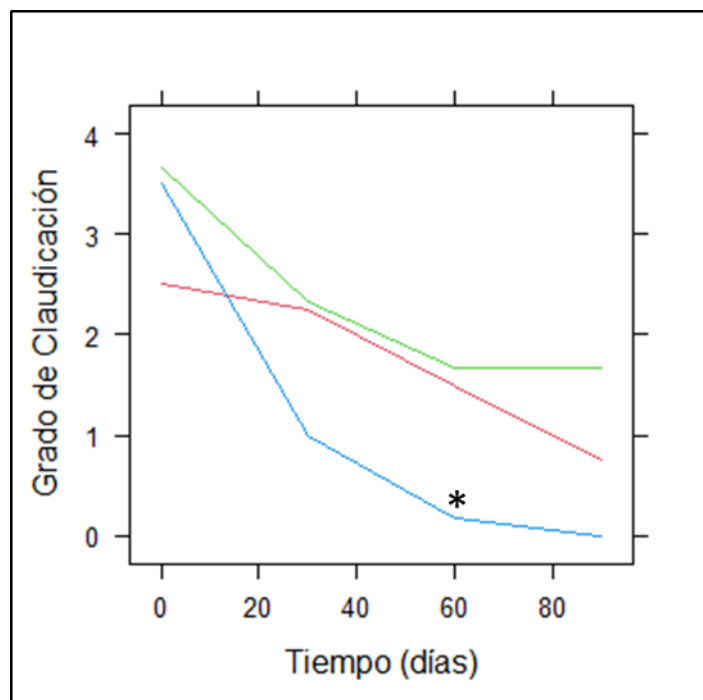


Figura 3: Media del *score* de claudicación de los grupos de estudio. Se observa el comportamiento del grupo control (verde), Condrotector (rosa) y Diacereína (celeste). Diferencia significativa del grupo DAR (asterisco negro)

7.3 Evaluación radiológica

Existieron diferencias en la valoración mediante la escala Bioarth para los radiólogos ya que uno de ellos calificó las imágenes con valores más elevados para todos los grupos de estudio. Por lo tanto, se tomó en cuenta, además de la media y el desvío estándar, la mediana de los datos, para el análisis de los datos y posterior representación gráfica.

Todos los pacientes, al comenzar el estudio (Día 0) presentaron algún grado de osteoartritis, además, varios animales de los tres grupos aumentaron el grado de la misma (Cuadro II). Si bien en el tiempo se observan cambios en la puntuación de osteoartritis en el grupo control (*Friedman chi-squared* = 8.7931, *df* = 3, *p-value* = 0.03), el grupo Diacereína (*Friedman chi-squared* = 17.746, *df* = 3, *p-value* = 0.0004) y el grupo Condroprotector (*Friedman chi-squared* = 9, *df* = 3, *p-value* = 0.029), estas diferencias no fueron significativas (*Pairwise comparisons Wilcoxon signed rank test: p-value* > 5) (Figura 5). En cuanto a las diferencias entre los grupos de estudios, no fueron significativas (*Kruskal-Wallis rank sum test, p-value* > 0.05).

Cuadro II: Progresión de osteoartritis para cada animal y tratamiento según la escala Bioarth

Animal	Grupo	Grado de OA (día 0)	Grado de OA (día 90)
1	Diacereína	Artrosis leve	Artrosis leve
2	Diacereína	Artrosis leve	Artrosis moderada
3	Diacereína	Artrosis leve	Artrosis leve
4	Diacereína	Artrosis leve	Artrosis leve
5	Diacereína	Artrosis leve	Artrosis moderada
6	Diacereína	Artrosis leve	Artrosis leve
7	Condropro	Artrosis leve	Artrosis moderada
8	Condropro	Artrosis leve	Artrosis moderada
9	Condropro	Artrosis leve	Artrosis leve
10	Condropro	Artrosis moderada	Artrosis moderada
11	Control	Artrosis moderada	Artrosis severa
12	Control	Artrosis leve	Artrosis moderada
13	Control	Artrosis leve	Artrosis moderada

OA=Osteoartritis

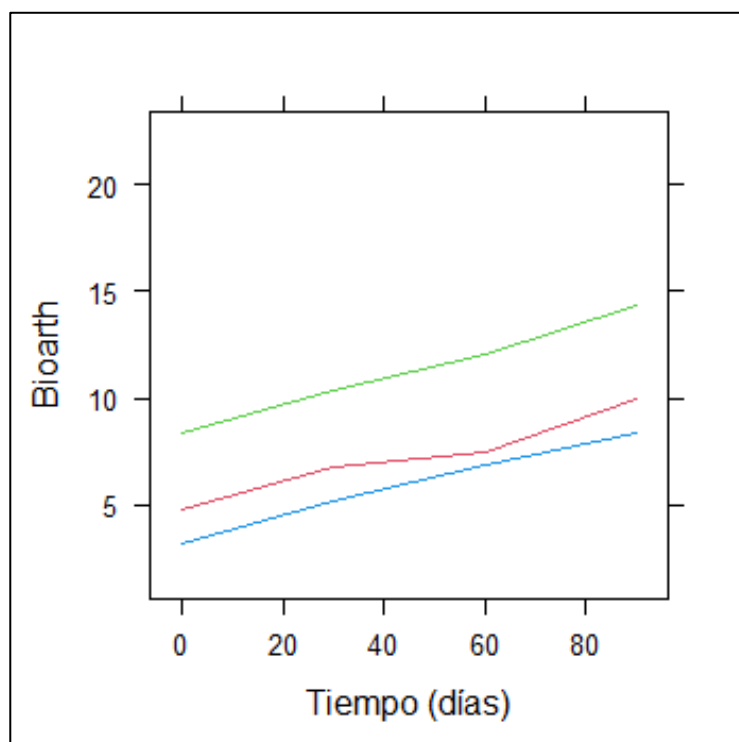


Figura 5: Puntuación para el grado y progresión de la osteoartrosis según escala Bioarth. Las curvas representan las medianas promedio de los valores de los observadores para el grupo Control (verde), Condroprotector (rosa) y Diacereína (celeste).

7.4 Evaluación del dolor crónico y calidad de vida

7.4.1. Helsinki Index Chronic Pain (HCPI)

Las variaciones para cada animal y para cada grupo se observan en la figura 6 y 7, respectivamente. A nivel global, para los tres grupos de tratamiento, la escala de Helsinki mostró variación consistente a lo largo del estudio (*Test Friedman, p-value <0.05*). No obstante, al realizar el ajuste por *Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test* las diferencias no fueron significativas ($p\text{-value} > 0.05$). En cuanto a las diferencias entre los grupos se observan diferencias significativas a los 28 días (Kruskal-Wallis chi-squared = 5.7368, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.05679$), pero al realizar la prueba pos hoc no se evidencian diferencias (Wilcoxon rank sum test > 0.05).

Si analizamos en función de los rangos en el tiempo, la disminución solamente fue significativa en el grupo Diacereína, con un descenso del 46% del valor de HCPI a los 28 días de tratamiento (*Wilcoxon rank sum exact test, p-value = 0.01*). En el grupo Condroprotector, la disminución de la puntuación fue significativa a partir de los 56 días (*Wilcoxon rank sum exact test, p-value = 0.05*). En el caso del grupo control, los valores se mantuvieron constantes, sin encontrar diferencias significativas (*Wilcoxon rank sum exact test, p-value = 0.1*).

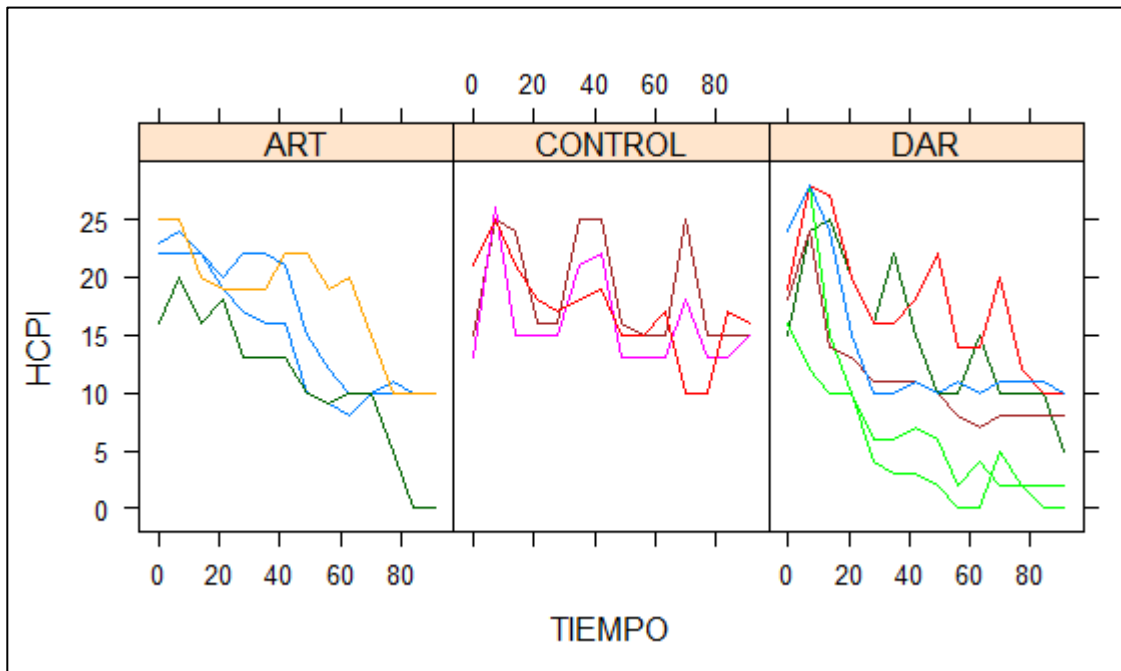


Figura 6: *Helsinki Index Chronic Pain* para cada grupo de estudio. Cada cuadro corresponde a un grupo: ART (Condroprotector), Control y DAR (Diacereína) cada uno de los colores dentro de estos cuadros representa la trayectoria de un animal

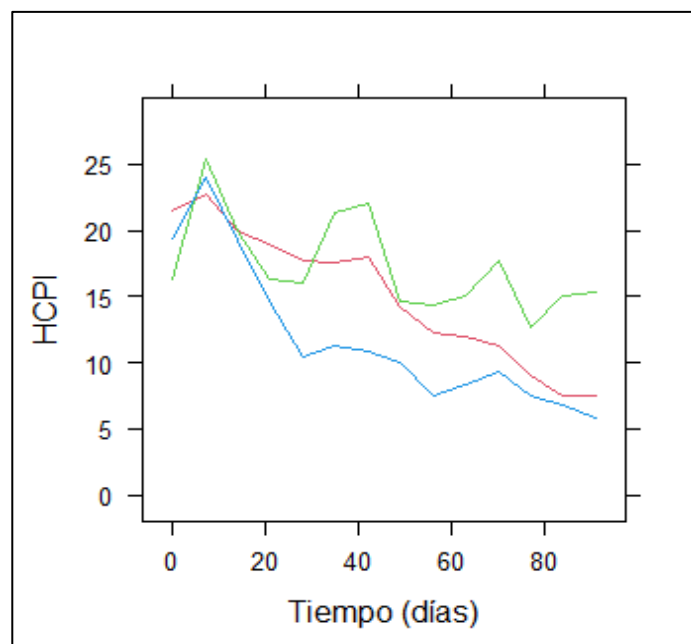


Figura 7: Evaluación de calidad de vida según *Helsinki Index Chronic Pain*. Las curvas representan las medias de los valores para el grupo Control (verde), Condroprotector (rosa) y Diacereína (celeste)

7.4.2. Canine Brief Pain Inventory (CBPI)

Las variaciones para cada animal y para cada grupo se observan en la figura 8 y 9, respectivamente. A nivel global, para los tres grupos de tratamiento, la escala de Brown mostró variación consistente a lo largo del estudio (*Test Friedman*, $p\text{-value}<0.05$). No obstante, al realizar el ajuste por *Pairwise comparisons using Wilcoxon rank sum test* las diferencias no fueron significativas ($p\text{-value}>0.05$). En cuanto a las diferencias entre los grupos se observan diferencias significativas a los 56 días (Kruskal-Wallis chi-squared = 7.7961, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.02$) y 91 días (Kruskal-Wallis chi-squared = 8.6934, $df = 2$, $p\text{-value} = 0.01295$), pero al realizar la prueba pos hoc no se evidencian diferencias (Wilcoxon rank sum test >0.05)

Si analizamos en función de los rangos en el tiempo, la disminución fue significativa en el grupo Diacereína a partir del día 28, en el que se evidenció una disminución mayor al 30% respecto al día 0 del estudio (*Wilcoxon rank sum exact test*, $p\text{-value} = 0.02$). Desde el día 28 al 56 el descenso también es significativo (*Wilcoxon rank sum exact test*, $p\text{-value} = 0.05$). En el grupo Condroprotector, alcanzó una disminución significativa a los 91 días (*Wilcoxon rank sum exact test*, $p\text{-value} = 0.03$). En el grupo control, a los 91 días del estudio no se evidenciaron diferencias significativas (*Wilcoxon rank sum exact test*, $p\text{-value} = 0.1$).

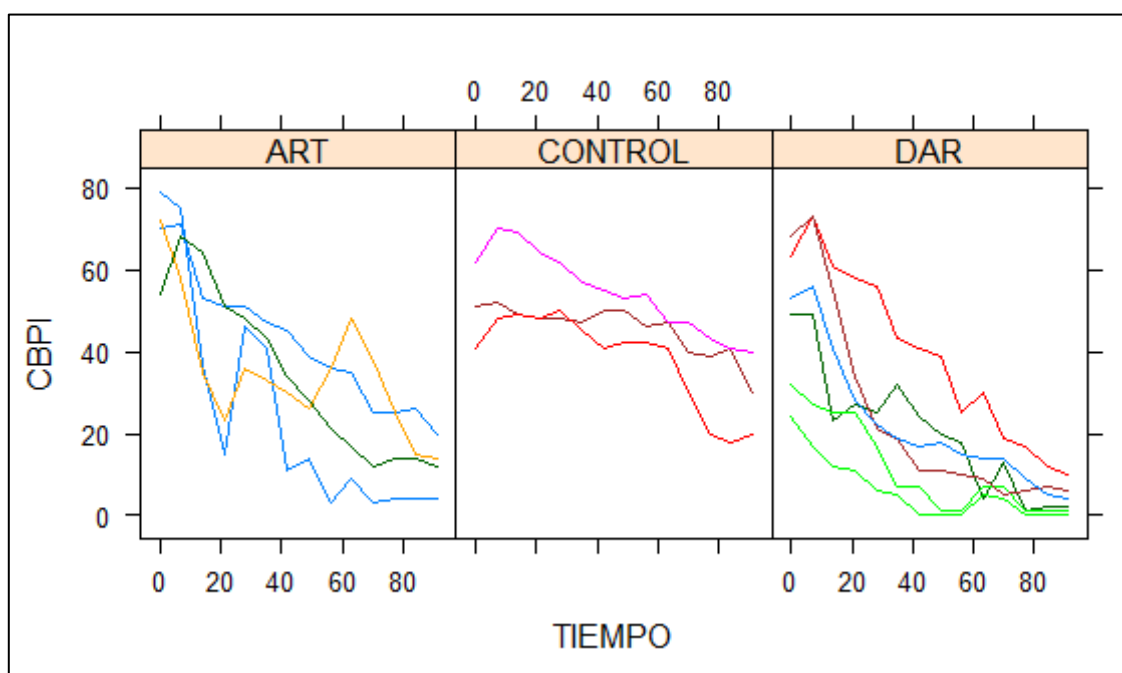


Figura 8: *Canine Brief Pain Inventory* para cada grupo de estudio. Cada cuadro corresponde a un grupo: DAR (Diacereína), ART (Condroprotector) y Control, cada uno de los colores dentro de estos cuadros corresponde a un animal

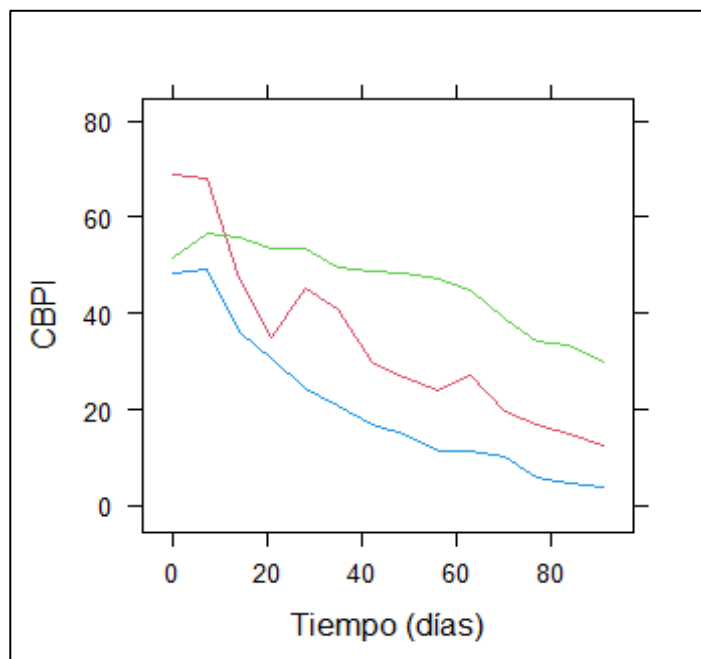


Figura 9: Evaluación de calidad de vida según *Canine Brief Pain Inventory*. Las curvas representan las medias de los valores para el grupo Control (verde), Condroprotector (rosa) y Diacereína (celeste).

7.4.2.1. *Canine Brief Pain Inventory*, impresión general.

En el tiempo 0, el 69% de los animales calificó como calidad de vida “razonable”, el 23% “mala” y un paciente “muy buena”. Al finalizar el estudio, en el grupo DAR el 66% de los animales calificaron “muy bueno” y el 33% restante “excelente”, en el grupo Condroprotectores el 100% calificó como “muy bueno”. En el grupo fontrol 2 animales calificaron como “bueno” y uno como “muy bueno”. Se aprecian las variaciones para cada tiempo y grupo de tratamiento (Figura 10).

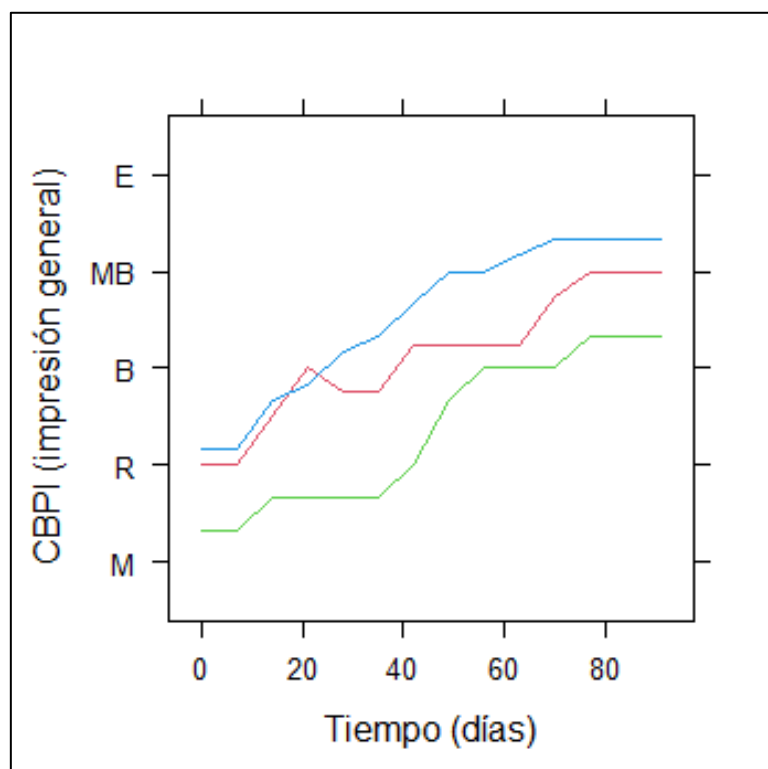


Figura 10: Imprisión general según Canine *Brief Pain Inventory*. Las curvas representan las medias de los valores para el grupo Control (verde), Condrotector (rosa) y Diacereína (celeste).

7.5. Complicaciones de la técnica quirúrgica y seguridad de los tratamientos

Luego de la técnica extracapsular fabelo tibial, no se observaron complicaciones mayores. Cinco animales presentaron leve seroma en los primeros días del posoperatorio.

Los valores de hemograma y bioquímica sanguínea no presentaron variaciones a los 91 días de tratamiento con Condrotectores (anexo 7). Ningún paciente presentó efectos adversos tras la administración de los mismos.

Los valores de hemograma y bioquímica sanguínea no presentaron variaciones a los 91 días de tratamiento con Diacereína (anexo 7). Un paciente presentó cambio en consistencia de materia fecal, siendo levemente más blanda de lo habitual.

8. DISCUSIÓN

La rotura de ligamento cruzado craneal es una de las causas más comunes de claudicación de la extremidad pélvica en perros (Witsberger et al., 2008) y la enfermedad más habitual en la rodilla de estos (Innes et al., 2000). La etiopatogenia de esta enfermedad es controversial, si bien fue considerada consecuencia de un trauma directo con desarrollo posterior de OA, se observó que el proceso degenerativo estaba presente antes de la RLCCr. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, el LCCr se rompe mientras el animal realiza actividades normales (Slocum & Slocum, 1993; Muir, 2010). Los perros incluidos en este trabajo no tuvieron antecedentes de trauma previo a la presentación de la enfermedad y todos evidenciaron algún grado de OA en el momento del diagnóstico de RLCCr, por lo que en base a estos hallazgos podemos reforzar el hecho de que la RLCCr es una enfermedad degenerativa.

Si bien todas las razas de caninos pueden afectarse, aquellos de talla grande (Whitehair et al., 1993) están más predispuestos, con una mayor prevalencia en ciertas razas como: Terranova, Rottweiler, Labrador, Golden Retriever, Bulldog, Bóxer, Chow Chow, American Staffordshire Terrier, San Bernardo y Mastín Napolitano (Duval et al., 1999; Witsberger et al., 2008; Taylor Brown, 2015). Esto, se puede evidenciar en la población estudiada, cuya media de peso fue 34,5 kg y las razas más representadas fueron Labrador, Pitbull y mestizos. La edad media de presentación fue de 4.6 años, coincidiendo con la mayoría de los autores, quienes expresan que se presenta con mayor frecuencia en animales entre 4 a 7 años (Reif & Probst, 2003; Witsberger et al., 2008; Grierson et al., 2011). No obstante, otros autores informan una edad de presentación mayor, alcanzando los 10 años (Whitehair et al., 1993; Adams et al., 2011), por lo que no se puede descartar que con un mayor número de casos podría haberse observado la enfermedad en animales mayores. La presentación de hembras y machos fue similar, como informan algunos autores (Whitehair et al., 1993; Witsberger et al., 2008).

Otro factor muy investigado en la etiopatogenia son las características conformacionales, como el ángulo del platillo tibial (APT). El rango observado en este trabajo fue de 19.0 a 28.5°. Existen varios trabajos que buscan determinar la relación entre el grado del APT y la RLCCr. Slocum & Slocum (1993) establecen que el empuje tibial craneal excesivo debido a un mayor APT puede causar estrés en el LCCr desencadenando su lesión. Morris & Lipowitz (2001) establecen que el ángulos por encima de los 21.2° predisponen a la RLCCr. Sin embargo, algunos investigadores no han encontrado la misma correlación (Caylor et al., 2001; Wilke et al., 2002; Reif & Probst, 2003; Venzin et. al., 2004). En este sentido es importante considerar que la comparación del APT entre perros sanos y enfermos es muy difícil, por varias razones: el posicionamiento durante la radiografía puede sobreestimar o subestimar el APT anatómico (Reif et al., 2004); la medición del APT puede presentar variaciones inter-observador e intra-observador (Caylor et al., 2001; Morris & Lipowitz, 2001); la identificación de perros normales con poca probabilidad de RLCCr es problemática debido a que no se ha establecido claramente una causa predisponente, sino un conjunto de ellas (Reif & Probst, 2003).

En cuanto al tratamiento, el objetivo es la estabilización de la articulación y el mantenimiento a largo plazo de la función articular, así como la reducción del dolor y el tratamiento del daño meniscal existente (Lampart et al., 2020). Por lo tanto, el primer paso del tratamiento quirúrgico es la evaluación de la articulación para observar las estructuras intra-articulares, entre ellas el menisco medial. Este es un punto relevante debido a la relación anatómica del menisco medial con la articulación FTR, ya que por su unión al ligamento colateral medial, tiene menos movilidad y por lo tanto un alto porcentaje de lesiones (Flo, 1990; Pozzy &

Cook, 2010). Por lo tanto, previo a la estabilización de la articulación, debe evaluarse su integridad (Santos Dal-Bo et al., 2014) y en el caso de comprobar la lesión, debe realizarse la meniscectomía. Nueve de los 13 pacientes en nuestro trabajo fueron sometidos a meniscectomía parcial, lo que coincide con el porcentaje (75.86%) reportado por Ferrigno et al. (2012). El daño causado por la mini-artrotomía es insignificante en comparación con los cambios degenerativos que suceden en la articulación, secundarios a la RLCCr (Plesman et al., 2013; Beale et al., 2018). En el Hospital de Facultad de Veterinaria la técnica utilizada es la extracapsular fabelo tibial, su fundamento es la estabilidad a largo plazo proporcionada por la fibrosis periarticular (Kowalesky et al., 2012; Schaefer, 2014). En la literatura hay variaciones en dicha técnica sobre todo en relación al punto de anclaje tibial. En este trabajo, los puntos elegidos fueron: caudo-lateralmente al fémur, alrededor de la fabela lateral; y en la tibia proximal entre la tuberosidad tibial y el surco extensor, en base a estudio de Roe et al. (2008). También es posible encontrar referencias sobre la importancia de algunos detalles técnicos como la tensión de la sutura de nylon. Un trabajo evidencia una gran variabilidad entre cirujanos en la tensión de la sutura, lo que genera importantes diferencias en los resultados posoperatorios (Dunn et al., 2012). En esta investigación, el mismo cirujano realizó todas las intervenciones quirúrgicas y el material utilizado fue exactamente el mismo para todos ellos. A los 7 días del pos operatorio, varios pacientes evidenciaron seroma leve, sin embargo no fue necesario más que terapia de frío local y limitación del ejercicio para resolverlo. Esto es acorde al estudio de Casale & Mc Carthy (2009) que establecen que el elevado peso corporal se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones pos operatorias después de la sutura extracapsular y que lo mismo ocurre con perros más jóvenes y activos. Hay evidencia de que perros mayores a 25 kilos tratados con TPLO tienen mejores resultados y menor progresión de OA en comparación con los perros manejados de manera conservadora o tratados con técnicas extracapsulares. No obstante, las técnicas extracapsulares también han sido consideradas exitosas para estos pacientes (Conzemius et al., 2005; Lazar et al., 2005; Lampart et al., 2020). En nuestro caso, además del seroma posoperatorio, no existieron complicaciones mayores en el posoperatorio inmediato ni a los 90 días de la cirugía.

Ninguna de las técnicas disponibles actualmente es capaz de restaurar la cinemática normal de la articulación FTR después de RLCCr. Lo que se relaciona con la lesión meniscal tardía, el daño del cartílago y la progresión de OA (Lampart et al., 2020). La OA es un proceso caracterizado por degeneración, pérdida del cartílago articular, hipertrofia del hueso subcondral y cambios en la membrana sinovial (Fox & Millis, 2010), que provoca dolor crónico en el paciente (Yuan et al., 2003). Todos los pacientes del estudio presentaron algún grado de dolor en el tiempo 0 y como pudimos observar, la estabilización quirúrgica sin tratamiento coadyuvante, no fue suficiente para disminuir los puntajes de dolor, ya que el grupo control (sin tratamiento) no presentó diferencias significativas, ni en las escalas ni en la claudicación, luego de tres meses de ser intervenidos. Esto evidenció que el tratamiento de la enfermedad del ligamento cruzado, debe ir de la mano con el manejo del proceso degenerativo secundario a la misma. El mismo, busca reducir el dolor y aumentar la función de las extremidades, lo que lleva a una mejora en la calidad de vida (Aragon et al., 2007). A causa de esto este trabajo evaluó los beneficios de administrar como coadyuvante a la técnica EC, fármacos de acción lenta: Diacereína o Condroprotectores (Glucosamina, condroitín sulfato y manganeso). La DAR presenta el efecto clínico máximo entre el mes y los tres meses de comenzado el tratamiento (Nguyen et al., 1994; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010) y un efecto de transportador (*carryover*) que determina su permanencia a largo plazo. Nuestros resultados coinciden con el comienzo de la acción, ya que a los 30 días se observan mejoras en los *scores* clínicos y de dolor, no obstante, debido a la duración del estudio, no podemos evaluar sus efectos en un período mayor a 90 días. En el caso de los

Condroprotectores, uno de los principales desafíos asociados ha sido la falta de métodos analíticos sensibles que puedan cuantificar estos agentes en matrices biológicas, sumado a la gran cantidad de productos comerciales disponibles en el mercado (Comblain et al., 2015). A continuación se discutirá la influencia de la administración de estos fármacos sobre los parámetros: radiológico, clínico y dolor crónico.

La radiografía ha sido el estándar de oro para el diagnóstico, evaluación y monitoreo de la OA in vivo (Cooper et al. 1992). Este tipo de diagnóstico en la articulación de la rodilla comenzó con el sistema de clasificación de cinco puntos de Kellgren & Lawrence (1957), cuyo uso ha sido criticado por varios motivos, entre ellos que se centra básicamente en la presencia de osteofitos, sin darle demasiada importancia a los demás signos de OA previos a la formación de los mismos. Por esta razón, en este trabajo fue utilizada la escala Bioarth (Sánchez Carmona et al., 2006), basada en los principales signos radiológicos de la OA, donde además de los osteofitos, evalúa la esclerosis subcondral, el colapso articular y los quistes subcondrales. Al igual que Sánchez Carmona et al., (2006) y Mostafa, (2009) observamos los primeros cambios en los polos de la rótula y posteriormente osteofitos en los márgenes externos de los labios trocleares, que progresivamente se extienden por el resto de la articulación hasta los sesamoideos del gastrocnemio y también puede evidenciarse esclerosis subcondral en la meseta tibial y en los cóndilos femorales. En el momento del diagnóstico de enfermedad del LC, todos los pacientes evidenciaron algún grado de osteoartrosis: leve (n=11) y moderada (n=2). Esto podría relacionarse con que la OA precede a la inestabilidad generada por la RLCCr (Sumner et al., 2009; Bleedorn et al., 2011). Por lo tanto, la sinovitis persistente y el desarrollo de artrosis con base inflamatoria probablemente sean factores que promueven la ruptura degenerativa del RLCCr (Fujita et al. 2006).

Existen varios estudios que evalúan si la DAR modifica la progresión de OA, pero utilizan modelos de OA inducida y a su vez evalúan los cambios morfológicos mediante histología y artroscopia (Carney, 1996; Brandt et al., 1997; Smith et al., 1999). Un grupo de estudio que utilizó la radiografía para evaluar la progresión de OA en perros, incluyó animales de diversos pesos y edades, con OA en cadera, codo o rodilla sin distinguir la causa. Entre los grupos de estudio, uno recibió DAR 50 mg/perro diario y otro DAR 100mg/perro diario, durante 6 meses. Al final del estudio concluyeron que la DAR como única droga, no previene los cambios fisiopatológicos de la OA en perros. En este estudio, dos veterinarios evaluaron las imágenes mediante el método Kellgren-Lawrence (Nganvonpavit et al., 2014). Otro estudio (Di Sevo, 2017), que incluyó perros con OA de cadera, con peso mayor a 25 kilos, donde administraron DAR a 2mg/kg por día durante 90 días, concluyó que no hay evidencia radiológica de progresión de la enfermedad mediante el uso de la escala Bioarth, no obstante destacan la importancia de repetir el examen en un período de tiempo mayor, para detectar si esta tendencia se mantiene. De igual forma, en el presente estudio, en el grupo tratado con DAR, solo 2 pacientes progresaron de OA leve a moderada, no obstante, estas diferencias no fueron significativas.

En cuanto a los Condroprotectores, Bonastre Rafales (2002) que evaluó perros con RLCCr intervenidos quirúrgicamente con TPLO a los que se les administró Condroprotectores por 180 días, no encontró diferencias significativas en la progresión de OA utilizando como guía la escala de Kellgren-Lawrence. Lo atribuye a un período de estudio (180 días) menor al requerido para notar diferencias mediante dicha escala. Sin embargo, Velasco et al. (2009), utilizaron la escala Bioarth y encontraron que los perros con RLCCr a los que se administró CS evidenciaron una menor progresión de OA en comparación con el grupo que recibió placebo, con resultados significativos. No obstante, es importante tener en cuenta que Velasco incluyó técnicas extracapsulares e intracapsulares para la RLCCr y no diferenció los grupos según la cirugía realizada, por lo tanto no tuvo en cuenta las diferencias en la

progresión de OA que se asocian a cada técnica. En el presente estudio, tres de los animales que recibieron Condroprotectores progresaron a OA moderada, sin embargo estas diferencias no fueron significativas. Al igual que Velasco et al. (2009) utilizamos la escala Bioarth y si bien en nuestro caso las diferencias no fueron significativas, pudo observarse que esta escala presenta una tendencia a detectar diferencias más sutiles que la Kellgren-Lawrence (que se centra en los osteofitos). Investigaciones con mayor cantidad de casos y mayor tiempo de evaluación, podrían detectar si la escala Bioarth presenta ventajas en este sentido.

Pudimos observar que si bien la mayoría de los animales, presentaron variaciones en los puntajes de OA, al comparar el inicio del tratamiento con el final, estas diferencias no fueron significativas para ningún grupo. No obstante, debido a que muchos cambios dentro de la articulación con OA ocurren antes de los cambios óseos radiológicos evidentes, la presencia de signos de OA en radiografías incluso si son leves, son fuertes indicadores de la enfermedad en curso (Lewia et al., 1987; Chappard et al., 2006; Akerblom y Sjöström, 2007). Lo anterior, sumado a que la osteoartrosis es una enfermedad progresiva, podría sugerir que 90 días es poco tiempo para observar cambios a nivel radiológico. Por otra parte, la mayoría de los estudios clínicos que evalúan la progresión de OA en animales con RLCCr, han sido de naturaleza retrospectiva (Lazar et al., 2005; Gilbert et al., 2018) y además, incluyen animales con característica de edad y peso muy heterogéneo. Por lo tanto sería deseable contar con estudios prospectivos que atiendan los posibles sesgos que se desprenden de dichos trabajos.

El último punto importante referente al análisis radiológico en esta investigación, es que existieron diferencias en las puntuaciones inter-observadores. Estas diferencias fueron observadas sobre todo en grados intermedios de OA. Esto coincide con un estudio que tuvo como objetivo examinar la concordancia intra-observador e inter-observador en la interpretación de las radiografías de la rodilla en perros con y sin RLCCr, donde se observó similares puntuaciones inter-observador en las rodillas con grados más manifiestos de OA o en aquellas que no presentaran ninguna característica de enfermedad. Sin embargo rodillas con signos intermedios de OA se asociaron a mayores diferencias entre los radiólogos (Bogaertes et al., 2018).

Otro criterio de seguimiento fue el examen clínico ortopédico, donde además de evaluar la estabilidad y los rangos de movimiento de la articulación, se registró el *score* de claudicación. El grado de claudicación depende del compromiso de las estructuras periarticulares no obstante, la respuesta es muy variable entre individuos (Hellyer et al., 2007). Existen varias escalas de claudicación, este estudio se basó en una de las más utilizadas, de 5 grados, que considera la visualización de la claudicación y el grado de atrofia muscular (Gaynor & Muir, 2009; Mich & Hellyer, 2010). Dicha evaluación fue realizada únicamente por un médico veterinario, para disminuir la subjetividad individual, ya que las escalas utilizadas para clasificar la claudicación son semi-objetivas (Mich & Hellyer, 2010). En los tres grupos (DAR, Condroprotectores y control) el *score* de claudicación tuvo tendencia a disminuir en el tiempo, no obstante, solo el tratamiento de DAR presentó diferencias significativas a los 60 días. Ahora bien, debemos considerar que la estabilización quirúrgica, por si sola, mejora la funcionalidad de la extremidad. Por lo tanto, debe analizarse si la disminución de la claudicación fue únicamente por la cirugía o si el agregado de los tratamientos coadyuvantes colaboró en dicha tendencia. En relación a esto, está descrito que la sutura extracapsular presenta los mejores resultados en cuanto a la claudicación a los 6 meses del pos operatorio (Alzate Gómez & Tamayo Arango, 2004; Conzemius et al., 2005), por lo cual podemos observar que el tratamiento con Diacereína puede haber influido en reducir la claudicación antes de dicho periodo, logrando mejoras significativas a los 2 meses

del pos operatorio. Debido a que el “n” de los grupos fue reducido y que nuestro objetivo no fue comparar los tratamientos entre sí, desarrollaremos para cada grupo el comportamiento de la claudicación.

El grupo de tratamiento con Diacereína, mostró mejoras consistentes a los 60 y 90 días, alcanzando un *score* de 0 al final del tratamiento. Estos resultados no pueden compararse con otros trabajos, debido a que no hay ningún estudio que evalúe el grado de claudicación en perros con RLCCr a los que se administró DAR. El único estudio que podemos relacionar es el de Nganvongpanit et al., (2014), quienes entre otras cosas, evaluaron los efectos de la administración de DAR durante 6 meses, en caninos con OA de cadera. Los animales que recibieron DAR mejoraron significativamente el *score* de claudicación, a 50 y 100 mg por perro, luego de tres meses de tratamiento.

Algunos estudios evidenciaron resultados positivos tras el uso de los Condroprotectores. Velasco et al (2009), notaron en perros sometidos a técnica extracapsular a los que se les administró GA, CS y HA, una mejora en los *scores* de claudicación incluidos en el examen clínico, a partir de los 60 días. No obstante, esta valoración fue subjetiva y además la utilización de HA no permite compararlo completamente con nuestro trabajo. Arias et al. (2007) establecieron las mismas conclusiones, pero sus variables de estudio fueron el rendimiento físico, el grado de atrofia muscular, el grado de claudicación y el retorno a la función. En otro trabajo, la administración por vía oral de CS durante 180 días, tras la TPLO, ha mostrado mejora en la claudicación, también mediante una valoración subjetiva (Bonastre Ráfales, 2012). Contrariamente, el presente trabajo, no evidenció cambios significativos en la claudicación en perros que recibieron condroprotectores, pese a que presentaron tendencia a disminuir. Coincide con los resultados de Moreau et al. (2003), quienes además de la evaluación clínica subjetiva, utilizaron una plataforma de fuerza para medir objetivamente la pisada, en caninos con OA que recibieron una combinación de GA, CS y Manganeseo. Lo atribuyen a que la dosis terapéutica recomendada pudo haber sido insuficiente para modificar la progresión de los signos clínicos. Además de la dosis utilizada, la duración del tratamiento, también debe ser considerada, ya que hay evidencia que en perros intervenidos quirúrgicamente por RLCCr, la administración conjunta de GA, CS y manganeso durante 5 meses, provocó el aumento de GAG en el líquido sinovial (Johnson et al., 2001). Esto podría indicar que la duración del tratamiento debe ser mayor a 3 meses.

El dolor es el signo más frecuente asociado a la OA y como se discutió antes, una de las manifestaciones clínicas es la claudicación (Fox, 2010). Pero si analizamos su definición: “una experiencia aversiva sensorial y emocional que representa el estado consciente del animal de amenaza o daño a la integridad de sus tejidos; modificando la fisiología y el comportamiento de dicho animal para reducir o evitar el daño, disminuir la probabilidad de recurrencia y promover la recuperación” (Molony & Kent, 1997; Van Loon et al., 2010), podemos apreciar que el proceso es mucho más complejo e involucra gran diversidad de factores, además de las alteraciones en la locomoción. En este sentido, pudimos observar que si bien muchos animales mejoraron el *score* de claudicación, casi todos evidenciaron signos dolorosos al realizar las escalas multidimensionales. El dolor crónico generalmente se refiere a una duración de más de tres meses (WSAVA Global Pain Council, 2013) que persiste más allá de la curación o donde la curación no ocurre (Belshaw, 2018) o no ocurrirá por no tener cura, sino solo se realiza el control de los síntomas (Fox, 2010), tal es el caso de la OA. Los signos de dolor crónico pueden ser muy sutiles y la respuesta de carácter individual (Fox & Millis, 2010; Belshaw, 2018). Por la complejidad en la percepción del dolor en los animales, las pautas de comportamiento, se vuelven de gran importancia y sus tutores son quienes mejor las identifican (Tranquilli et al., 2001; Furtado, 2019), por este motivo son ellos quienes realizan las escalas. Se han desarrollado instrumentos de

evaluación específicos para cada especie, basados principalmente en la descripción detallada de los cambios de comportamiento a observar (<http://www.animalpain.com.br>: Stelio Pacca Loureiro Luna y Juliana Ta-barelli Brondani). Frecuentemente, estas escalas junto con la evaluación clínica detectan cambios en grado de dolor, aún sin cambios radiológicos evidentes (Pavarotti et al., 2020). Debido a que son preguntas específicas, es muy probable que el propietario detecte cambios sutiles en el estado de ánimo y el comportamiento del perro. Sin embargo, en esta investigación observamos una característica que ya fue descrita (Hielm-Bjorkman et al., 2011) y es que los tutores no siempre asocian algunos cambios como signos de dolor, sino que los interpretan como comportamientos naturales. Por lo tanto, durante las primeras semanas del estudio, realizamos los formularios junto a los tutores, para asesorarlos en el reconocimiento de un comportamiento característico de un perro con dolor, es decir que acompañamos la curva de aprendizaje de los tutores. Los índices validados utilizados en este estudio fueron: *Helsinki Index Chronic Pain* (HCPI) (Hielm-Bjorkman et al., 2009; Molsa et al., 2013), y el *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI) (Brown et al., 2009).

El HCPI fue validado debido a la consistencia, repetibilidad y sensibilidad a los cambios en el tiempo. El cuestionario puede realizarse cada dos semanas ya que el estado de dolor para algunos perros puede cambiar incluso de un día a otro, dependiendo del clima, actividad adicional y otros eventos. Además sucede que en general, en las primeras instancias al realizar el formulario, los tutores no están seguros de su respuesta a algunos ítems, pero a medida que lo repiten sus respuestas son más precisas (Hielm-Bjorkman et al., 2009). Por el motivo anterior, utilizamos la escala de manera semanal y al ver los resultados finales fue muy interesante la dinámica de cambios que se evidenció en los diferentes puntos del tiempo. La misma consiste en 11 preguntas referentes a la conducta, locomoción, ganas de jugar o saltar, cuyo rango va de 0 a 44. Los perros saludables usualmente tienen valores entre 0 y 6, mientras que valores entre 7 y 35 han sido obtenidos en perros con dolor crónico. 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., 2009; Molsa et al., 2013). Todos los pacientes de este estudio, partieron de un puntaje superior a 12, lo que indica la presencia dolor crónico y por ende de calidad de vida reducida al momento del diagnóstico de enfermedad del LCCr. A nivel global, para los tres grupos de tratamiento, la escala de Helsinki mostró variaciones. No obstante, estas diferencias fueron significativas en el grupo DAR y Condrotector, pero no en el grupo control, que prácticamente no tuvo variaciones en los puntajes. Molsa et al., 2013, encontraron dolor crónico a largo plazo en aproximadamente el 30% de los perros después de la cirugía por RLCCr utilizando el HCPI, lo que coincide con nuestros resultados en el grupo control, que no varió consistentemente sus puntuaciones de dolor a los 90 días del estudio. Esto, valida la comparación y refuerza los resultados positivos a los tratamientos.

En el grupo Diacereína, al analizar los cambios de la escala en diferentes puntos de tiempo, a los 28 días de tratamiento, existió una reducción del 46% del valor de HCPI, lo cual indica un resultado favorable al tratamiento, ya que una disminución del 30% se considera suficiente para confirmar la disminución del dolor. El único trabajo que evaluó a través del HCPI, la influencia en el dolor crónico de administrar 2 mg/kg de DAR, encontró que a partir de los 60 días de tratamiento hubo respuesta positiva de los animales a la medicación (Di Sevo, 2017). Por otra parte, los animales del grupo Condrotector, presentaron una disminución significativa en el valor de HCPI, pero a los 56 días del estudio.

Si se tiene en cuenta el puntaje individual, varios pacientes del grupo DAR y Condrotectores, finalizaron el estudio con puntuaciones entre 6 y 11, zona de dudas sobre la presencia o ausencia del dolor. De todas formas, esas dudas se despejaron al complementar

los resultados mediante el *Canine Brief Pain Inventory* (CBPI), que se discutirá a continuación.

El CBPI, evalúa la severidad del dolor (preguntas 1 a 4) y la interferencia del dolor (preguntas 5 a 10) (Scott et al., 2017), así como también establece la impresión general sobre la enfermedad (pregunta 11). Tiene la ventaja de cuantificar la evaluación del tutor en intervalos de tiempo más largos y una disminución del 30% del valor puede considerarse efectiva. A nivel global, para los tres grupos de tratamiento, la escala de Brown mostró variación consistente a lo largo del estudio, dicha variación fue significativa para DAR y Condroprotectores. En cuanto al grupo control sucedió lo mismo que el caso de HCPI, no existiendo diferencias significativas, lo que valida los resultados favorables obtenidos en ambos grupos tratados.

En el grupo de Diacereína, a los 28 días el CBPI disminuyó de forma significativa más de 30% respecto al día 0 del estudio. Dicho descenso continúa siendo potente hasta el día 56 del estudio y al final del mismo alcanza valores cercanos al 0. Esto es importante, porque atiende las dudas que había dejado el HCPI respecto a esos animales que finalizaron entre el 6-11. Los animales del grupo Condroprotectores, disminuyeron sus valores significativamente a los 90 días. Entre los trabajos que utilizan el CBPI para evaluar el efecto de estos fármacos sobre el dolor crónico arrojan resultados controversos. Scott et al. (2017), observaron una mejora en los puntajes de severidad e interferencia del dolor, pero no solo en los grupos tratados sino también en el grupo control que recibió placebo. Esto provocó que adjudiquen un efecto placebo en los tutores al realizar el CBPI. En esta investigación descartamos la posibilidad del efecto placebo de los tutores, por tres motivos: si bien la puntuación de dolor mejoró en el grupo control en el tiempo, puede explicarse por la estabilización quirúrgica (que en el caso de Scott no existió por no ser pacientes con RLCCr); en nuestro caso la variación en el CBPI del grupo control no fue significativa; y por último, los animales del grupo control no recibieron ningún placebo que pudiera interferir con la percepción del tutor. Por otro lado, Alves et al. (2017), establecen que la administración de la combinación de CS, GA no tuvo éxito en promover una respuesta clínica en caninos con OA, según lo evaluado por el CBPI.

Al igual que Alves et al. (2017), fue analizada la pregunta número 11 del CBPI en forma aislada, ya que en la misma se solicitó a los tutores que clasifiquen la impresión general del animal mediante una escala cualitativa que comprendió 5 niveles: malo, razonable, bueno, muy bueno y excelente. En el momento del diagnóstico de RLCCr, previo a la cirugía, el 69% de los animales se clasificaron con calidad de vida razonable, mientras que el 23% mala y solo 1 paciente muy buena. A los 90 días, podemos observar diferencias entre los grupos tratados y el grupo control. En el grupo control solo un animal calificó como muy bueno, el resto alcanzó la clasificación buena. Por el contrario, el grupo diacereína presentó el 66% de los casos con calificación muy buena y el 33% excelente. De la misma forma, en el grupo de Condroprotectores todos los pacientes alcanzaron el puntaje muy bueno. Alves et al. (2017) quienes también trabajaron con Condroprotectores, partieron de 40% de pacientes con calidad de vida razonable y 60% buena y obtuvieron puntajes algo más bajos al día 90: 60% de razonables y 30% muy buenos, sin encontrar diferencias significativas. Si bien ambos trabajos son sobre OA, Alves et al., incluyeron OA secundaria a diferentes causas (no solo a RLCCr) por lo tanto podemos suponer que nosotros encontramos mejores resultados debido al tratamiento multimodal de la cirugía sumada al uso de protectores del cartílago articular.

Si bien experimentalmente se ha demostrado que la combinación de GA y CS protege contra la sinovitis al estimular el metabolismo del cartílago e inhibir su degradación (Lippiello et

al., 1999; Johnson et al., 2001), existe escepticismo sobre sus beneficios debido a la falta de información consistente sobre su farmacocinética y farmacodinamia. Adebowale (2002) evidenciaron que tanto la GA como el CS están biodisponibles después de la dosificación oral. No obstante, está demostrado que la formulación de los Condroprotectores afecta la absorción oral de GA y CS en el perro (Maxwell et al., 2016), por lo tanto el hecho de que en el mercado exista tanta diversidad de productos, debe ser tenido en cuenta a la hora de establecer conclusiones (Mc Carty et al., 2007; Rychel., 2010). De hecho, la formulación de este trabajo y de los trabajos que incluimos para la discusión presenta variaciones que no deben ser omitidas. Si bien los Condroprotectores orales se recetan ampliamente en Medicina Veterinaria para el tratamiento de OA, se sabe poco sobre la seguridad de su uso. En este contexto, Mc Namara & Barr (2006), encontraron cambios menores en variables hematológicas y hemostáticas en perros Beagle clínicamente sanos a los que se administró por 30 días tratamiento oral con Condroprotectores (GA y CS), no obstante, estos cambios no se correlacionaron con efectos clínicos significativos. Al igual que varios estudios (Moreau et al., 2003; Alves et al., 2017; Scott et al., 2017), en este estudio ningún paciente presentó un cambio significativo en los valores de hemograma ni bioquímica sanguínea. Las reacciones adversas reportadas en la literatura refieren principalmente al tracto gastrointestinal, como diarrea y vómitos, signos que resolvieron espontáneamente al retirar la medicación (Mc Carty et al., 2007; Scott et al., 2007). Los pacientes de este estudio no presentaron síntomas durante 90 días.

En cuanto a la DAR, debido su creciente uso en Medicina Veterinaria, se deben considerar los efectos secundarios de este medicamento. Su metabolito activo, se elimina por vía renal y se conjuga en el hígado (Nicolas et al., 1998), por lo tanto es fundamental conocer la funcionalidad de estos órganos y realizar controles periódicos para detectar posibles alteraciones. Al igual que Smith et al. (1999), Brandt et al. (1997) Nganvonpavit et al. (2014), encontramos evidencia de que es seguro administrar DAR durante largos períodos por su margen de seguridad ya que no se encontraron alteraciones en la funcionalidad renal, hepática ni en el hemograma. No obstante, el n de este estudio no es suficiente para establecer conclusiones al respecto. En perros, Nganvongpanit et al., (2014) fueron los primeros en reportar como principales efectos secundarios la orina oscura y diarrea durante los primeros meses, efectos que disminuyeron en el tiempo. Asimismo observaron vómitos en algunos perros que recibieron 100 mg de DAR, pero esto ocurrió solo durante el primer mes del estudio. Al aumentar las dosis, como en se estableció en dos trabajos (Carney, 1996; Brandt et al., 1997) los efectos secundarios observados fueron los mismos, pero de mayor gravedad (Nganvonpavit et al., 2014). Un solo paciente de este estudio presentó un ablandamiento de la materia fecal, pero leve y sin necesidad de suspender la medicación o de establecer algún tratamiento adyuvante. En humanos las causas de la diarrea y la orina oscura después de recibir diacereína, puede deberse a la estructura química de la diacereína y la reína, que son derivados de la antraquinona. La misma, es un agente laxante, por esta razón, la DAR también tiene un efecto laxante. El oscurecimiento de la orina es causado por reacciones químicas que ocurren en un medio ácido, directamente relacionado con la estructura antraquinónica de la molécula (Nicolas et al., 1998).

Por lo tanto, la aparente seguridad de los Condroprotectores y DAR, establece una gran diferencia en relación con los AINEs, a menudo los primeros fármacos en recetarse para el tratamiento de la OA en Veterinaria. Los cuales si bien pueden ser utilizados por largos períodos de tiempo con un monitoreo adecuado, están contraindicados en casos de insuficiencia renal o deshidratación y pueden predisponer a alteraciones a nivel digestivo (úlceras, diarrea y vómitos), además de trastornos en la coagulación y alteración renal (Rychel, 2010; Pelletier et al, 2003).

Es muy importante que los tutores entiendan que la OA es crónica, que no se puede curar y que presentará variaciones en el tiempo (Rychel, 2010; Bennett, 2010). Todos los factores estudiados, demostraron tal variabilidad, pero sobre todo las escalas de dolor crónico, evidenciaron cambios incluso de una semana a la otra. El caso de los perros con enfermedad de ligamento cruzado craneal, además presenta complejidad extra, ya que es necesario comunicar la gran probabilidad de presentar enfermedad bilateral por la fisiopatología de esta patología. Por ende, el comprender el mecanismo que inicia y mantiene la sinovitis, es fundamental para desarrollar nuevos enfoques terapéuticos que apunten a inhibir la degradación progresiva de la articulación FTR, particularmente en fases tempranas de la enfermedad (Little et al., 2014, Yarnall et al., 2019). Son necesarios otros estudios para evaluar si la administración de DAR o Condroprotectores son drogas seguras de administrar por períodos mayores a 90 días. Asimismo, es interesante que esos estudios se realicen en periodos de estudio más prolongados de 90 días, para evaluar si existen cambios radiológicos evidentes. Por último, el aumento en el número de animales, permitiría comparar los resultados entre los diferentes tratamientos, evaluando si existen beneficios de alguno de ellos sobre otro.

8.1 Limitaciones del estudio

Dentro de las limitantes del estudio, se encuentra el “n” reducido de animales y que los grupos no fueron homogéneos debido a que fueron eliminados varios pacientes en diferentes momentos. Sin embargo, los resultados de cada grupo mostraron una tendencia en el tiempo, en algunos casos significativa, que permitió evaluar los comportamientos de las variables en el tiempo. No obstante, debido al posible error de tipo 1 en función del número de animales, debe considerarse incluir más animales para profundizar en dichas variables. En este sentido, los estudios prospectivos que evalúan el uso de DAR o Condroprotectores además de ser escasos, no cuentan con un “n” elevado y encontramos que en los casos que el “n” es mayor, los grupos de estudio son muy heterogéneos en cuanto a la edad, peso, cronicidad, etc. En cuanto al proceso de asignación al grupo de tratamiento, se basó en alternar DAR, condroprotector o control de acuerdo al orden de reclutamiento, lo que podría considerarse una aleatorización menos óptima. Otro factor limitante fue la falta de una evaluación objetiva para la claudicación, como ser la plataforma de fuerza, como se hizo en los ensayos de Moreau et al. (2003) y Vasseur et al. (1995). Aunque considerar esto una limitante puede ser discutible, ya que algunos autores sostienen que el uso de plataformas de pisada podría presentar sesgos debido a la incomodidad de los pacientes por no encontrarse en su entorno natural.

9. CONCLUSIONES

Todos los pacientes con enfermedad del ligamento cruzado craneal, al momento del diagnóstico, previo a su estabilización quirúrgica, presentan osteoartrosis, con evidencia de dolor crónico.

La estabilización quirúrgica mediante la técnica extracapsular fabelo tibial, como único tratamiento, no es suficiente para disminuir el grado de dolor.

La administración de diacérina a dosis de 2 mg/kg por día, durante 90 días, es efectiva para controlar los signos clínicos (*score* claudicación), así como para mejorar la calidad de vida mediante una disminución en el dolor crónico.

La administración de diacérina a dosis de 2 mg/kg por día, durante 90 días es segura al no desencadenar efectos secundarios ni alteraciones en los parámetros sanguíneos.

La administración de Condroprotectores, como la combinación de GA, CS y manganeso, durante 90 días, tiende a mejorar los *scores* de claudicación y mejora significativamente las puntuaciones de dolor crónico, sin asociarse a efectos adversos.

A nivel radiológico, a los 90 días de comenzado el estudio, no encontramos diferencias significativas en la escala Bioarth en relación a la progresión de osteoartrosis.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abercromby R, Innes J, May C. (2013). Artritis. En: Houlton JEF, Cook JL, Innes JF, Langley-Hobbs SJ. BSAVA Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales. Ediciones S, Barcelona, pp. 111-151.
2. Adams P, Bolus R, Middleton S, Moores AP, Grierson J. (2011). Influence of signalment on developing cranial cruciate rupture in dogs in the UK. *J Small Anim Pract* 52(7): 347–352.
3. Adebowale A, Du J, Liang Z, Leslie J, Eddington ND. (2002). The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs. *Biopharm Drug Dispos* 23(6): 217-225.
4. Aiken SW, Kass PH, Toombs JP. (1995). Intercondylar Notch Width in Dogs With and Without Cranial Cruciate Ligament Injuries. *Vet Comp Orthop Traumatol* 8(3): 128-132.
5. 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(2):136-41.
6. Allan G. (2003). Signos radiográficos de la enfermedad articular. En: Thrall DE. Manual de Diagnóstico radiológico veterinario. 4ª ed., Elsevier, Madrid, Cap.16, pp. 187-207.
7. Alves JC, Santos AM, Jorge PI. (2017). Effect of an Oral Joint Supplement When Compared to Carprofen in the Management of Hip Osteoarthritis in Working Dogs. *Topics in Companion An Med* 32(4): 126–129.
8. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M. (1986). Development of Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis. Classification of Osteoarthritis of the Knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 29(8):1039-1049.
9. Alzate Gómez GJ, Tamayo Arango LJ. (2004). Comparación de la técnica de sutura supracondilar con la técnica modificada DeAngelis para la corrección de ruptura del ligamento cruzado anterior en perros, Universidad de Antioquia, Facultad de Ciencias Agrarias, Escuela de Medicina Veterinaria, Medellín, Colombia.
10. Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg S. (2007). Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *J Am Vet Med A* 230(4):514-521.
11. Arcand MA, Rhalmi S, Rivard CH. (2000). Quantification of mechanoreceptors in the canine anterior cruciate ligament. *Int. Orthop* 24 (5): 272–27.
12. Arias S, Faria C, Gonçalves E. (2007). Desempeño clínico de perros con enfermedad articular degenerativa de rodilla tratados con ácido hialurónico y sulfato de condroitina. *Vet Méx* 38(3): 331-345.
13. Arnoczky SP, Marshall JL. (1977). The cruciate ligaments of the canine stifle: an anatomical and functional analysis. *Am. J. Vet. Res* 38 (11): 1807-1814.

14. 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(1):19-28.
15. Baker LA, Rosa G, Hao Z, Piazza A, Hoffman C, Binversie E, Sample SJ, Muir P. (2018). Multivariate genome-wide association analysis identifies novel and relevant variants associated with anterior cruciate ligament rupture risk in the dog model. *BMC Genet*, 19(1):39
16. Barrett JG, Hao Z, Graf BK, Kaplan LD, Heiner JP, Muir P. (2005). Inflammatory changes in ruptured canine cranial and human anterior cruciate ligaments. *Am J Vet Res*, 66 (12): 2073–2080.
17. Beale, B. (2004). Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: J Small Anim Pract* 34(1):271-289.
18. Beale BS, Hulse DA, Pozzi A, Muir P (2018). Arthroscopy and Arthrotomy of the Stifle. In: Muir P (ed.), *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*. 2nd Edition ed. WileyBlackwell, Hoboken, US, 2018: 171-184.
19. Belshaw Z, Yeates J. (2018). Assessment of quality of life and chronic pain in dogs. *Vet J*, 329: 59-64. doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.07.010
20. Bleedorn JA, Greuel EN, Manley PA, Schaefer SL, Markel MD, Holzman G, Muir P. (2011). Synovitis in dogs with stable stifle joints and incipient cranial cruciate ligament rupture: a cross-sectional study. *Vet Surg*, 40(5):531-543.
21. Bennett D. (2010). Canine and Feline Osteoarthritis. En: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the dog and the cat*. 7^a ed., Saunders Elsevier, St. Louis, pp. 750-761.
22. Bogaerts E, Van E, Verhoeven G, Rooster H, Van Ryssen B, Samoy Y, Putcuypys I, Van Tilburg J, Devriendt N, Weekers F, Bertal M, Houdellier B, Scheemaeker S, Versteken J, Lamerand M, Feenstra L, Peelman L, Van Nieuwerburgh F, Saunders JM, Broeck B. (2018). Intraobserver and interobserver agreement on the radiographical diagnosis of canine cranial cruciate ligament rupture. *Vet Rec* 182: 484-.
23. Bonastre Ráfales C. (2012). Estudio clínico de los cambios osteoartrosicos de la rodilla inestable del perro por rotura del ligamento cruzado anterior (LCA) tras el tratamiento por osteotomía niveladora del platillo tibial (TPLO) con y sin condroprotectores. Universidad de Extremadura, Facultad de Veterinaria de Cáceres, España.
24. Brandt KD. (1991). Transection of the Anterior Cruciate Ligament in the Dog: A Model of Osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheu* 21(3): 22-32.
25. Brandt K, Smith G, Yong Kang S, Myers S, O'connor B, Albrecht M. (1997). Effects of diacerhein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 5(6): 438-449.
26. Brown DC, Boston R, Coyne JC, Farrar JT. (2009). A Novel Approach to the Use of Animals in Studies of Pain: Validation of the Canine Brief Pain Inventory in Canine Bone Cancer. *Pain Med* 10 (1): 133-142.

27. Brown NP, Bertocci GE, Marcellin-Little DJ. (2017). Canine cranial cruciate ligament deficient stifle biomechanics associated with extra-articular stabilization predicted using a computer model. *Vet Surg* 46(5): 653-662.
28. Brusa MC, Boccia FO. (2000). Enfermedad articular degenerativa canina: consideraciones sobre el manejo médico terapéutico. ¿Son los condroprotectores una alternativa? *Analecta Veterinaria* 20(1):5-13.
29. Buote N, Fusco J, Radasch R. (2009). Age, tibial plateau angle, sex, and weight as risk factors for contralateral rupture of the cranial cruciate ligament in Labradors. *Vet Surg* 38(4): 481-489.
30. Canapp SO. (2007). The canine stifle. *Clin Tech. Small Animal Pract* 22:195-205.
31. Carney SL. (1996). Effect of diacetyl rhein on the development of experimental osteoarthritis. A biochemical investigation. *Osteoarthr Cartil* 4:251-261.
32. Casale SA, McCarthy RJ. (2009). Complications associated with lateral fabellotibial suture surgery for cranial cruciate ligament injury in dogs: 363 cases (1997-2005). *J Am Vet Med A* 234(2):229-235.
33. Caylor KB, Zumpano CA, Evans LM, et al. (2001). Intra- and interobserver measurement variability of tibial plateau slope from lateral radiographs in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 37(3): 263-268.
34. Chappard C, Peyrin F, Bonnassie A, Lemineur G, Brunet-Imbault B, Lespessailles E, Benhamou CL. (2006). Subchondral bone micro-architectural alterations in osteoarthritis: a synchrotron micro-computed tomography study. *Osteoarthr Cartil* 14(3), 215-223.
35. Chico A. (1997). Alteraciones meniscales y meniscectomía en casos de rotura de ligamentos cruzados. *Avepa* 17(3):153-164.
36. Comblain F, Serisier S, Barthelemy N, Balligand M, Henrotin Y. (2015). Review of dietary supplements for the management of osteoarthritis in dogs in studies from 2004 to 2014. *J vet Pharmacol Therap* 39: 1-15.
37. Comerford EJ, Smith K, Hayashi K. (2011). Update on the aetiopathogenesis of canine cranial cruciate ligament disease. *Vet Comp Orthop Traumatol* 24 (2): 91-98.
38. Conzemius MG, Evans RB, Besancon F, WJ Gordon, CL Horstman, Hoefle ED, MA Nieves, Wagner SD. (2005). Effect of surgical technique on limb function after surgery for rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 226(2):232-236.
39. Cooper C, Cushnaghan J, Kirwan JR, Dieppe PA, Rogers J, McAlindon T, McCrae F. (1992). Radiographic assessment of the knee joint in osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 51(7): 80-82.
40. Crosignani N, Loureiro S, Suarez G, Alvariza S, Medero A, Disevo V, García C, Sosa S, Recchi L, Badía J, Marichal G, Puentes R, García S, Matias E, Camilo N, Furtado A, Piccardo H, Navratil A, Machín V, Rossini E, Hernández C, Pérez G, Inocente B, Zinola R, Figueiro G. (2017). Terapia antiálgica. *Jornadas Técnicas Veterinarias. X*, Montevideo, Uruguay, p. 329-330.
41. Dal-Bo I, Ferrigno C, Izquierdo Caquías D, Della Nina MI, Ferreira MP, Valente de Figueiredo A, Oliveira Cavalcanti R, do Santos JF, Couto de Magalhães Ferraz V.

- (2014). Correlação entre ruptura de ligamento cruzado cranial e lesão de menisco medial em cães. *Cienc. Rural* 44(8): 1426-1430.
42. De la Riva T, Hart BL, Farver TB, Oberbauer AM, Messam L, Willits N, Hart LA. (2013). Neutering Dogs: Effects on Joint Disorders and Cancers in Golden Retrievers. *PLoS One*, 8(2).
43. DeAngelis M, Lau RE. (1970). A lateral retinacular imbrication technique for the surgical correction of anterior cruciate ligament rupture in the dog. *J Am Vet Med A* 157(1):79-84.
44. Di Sevo V. (2017). *Uso De La Diacereina En Caninos Con Osteoartrosis: Estudio Clinico Y Serologico*. Universidad De La República, Facultad De Veterinaria, Montevideo, Uruguay.
45. Dodge GR, Jimenez SA. (2003). Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthr Cartil* 11(6): 424–432.
46. Doom M, De Bruin T, Rooster H, Van Bree H, Cox E. (2008). Immunopathological mechanisms in dogs with rupture of the cranial cruciate ligament. *Vet Immunol Immunop* 125(1-2):143-161.
47. 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. *A&R* 44(11):2539-2547.
48. Duerr FM, Martin KW, Rishniw M, Palmer RH, Selmic LE. (2014). Treatment of canine cranial cruciate ligament disease. *Vet Comp Orthop Traumatol* 27(6):478-483.
49. Dunn AL, Buffa EA, Marchevsky AM, Heller J, Moores AP, Farrell M. (2012). Inter- and intra-operator variability associated with extracapsular suture tensioning. An ex vivo study. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 25(1): 472-477.
50. Duval JM, Budsberg SC, Flo GL, Sammarco JL. (1999). Breed, sex, and body weight as risk factors for rupture of the cranial cruciate ligament in young dogs. *J Am Vet Med A* 215(6):811-814.
51. Eisele I, Wood S, German AJ, Hunter L, Trayhurn P. (2005). Adipokine Gene Expression in Dog Adipose Tissues and Dog White Adipocytes Differentiated in Primary Culture. *Horm Metab Res* 37(8): 474-481.
52. Evans HE. (1993). Ligaments and joints of the pelvic limb. En: *Miller's anatomy of the dog*, Evans HE. Ed. Saunders, 3^a ed., Philadelphia, p. 225-268.
53. Fan TM. (2014). Pain Management in Veterinary Patients with Cancer. *Vet Clin Small Anim* 44(5): 989–1001.
54. Ferrigno C, Caquias D, Nina M, Cunha O, Ito K, Mariani T, Ferraz V, Cotes L. (2012). Ruptura de menisco associada à ruptura de ligamento cruzado cranial em cães. *Braz J Vet Res Anim Sci* 49(4):301-306.
55. Fischer Ch, Cherres M, Grevel V, Oechtering G, Bottcher P. (2010). Effects of attachment sites and joint angle at the time of lateral suture fixation on tension in the suture for stabilization of the cranial cruciate ligament deficient stifle in dogs. *Vet Surg* 39(3):334-342.

56. Fitch RB, Montgomery RD, Milton JL, Garrett PD, Kincaid SA, Wright JC, Terry GC. (1995). The Intercondylar Fossa of the Normal Canine Stifle: An Anatomic and Radiographic Study. *Vet Surg* 24:148-155.
57. Fitzpatrick N, Solano A. (2010). Predictive Variables for Complications after TPLO with Stifle Inspection by Arthrotomy in 1000 Consecutive Dogs. *Vet Surg* 39: 460–474.
58. Flo GL. (1990). Meniscectomy. En: Bojrab MJ. (Ed). *Current techniques in small animal surgery*. 3^a ed., Philadelphia: Lea&Febiger, p. 694-700.
59. Fox MS; Millis D. (2010) *Multimodal management of canine osteoarthritis*. Ed. Manson Publishing Ltd., Barcelona.
60. Fox SM (2017) *Multimodal management of canine osteoarthritis*. 2a.ed. Boca Raton, Ed. CRC Press, 229p.
61. Fujita Y, Hara Y, Nezu Y, Schulz KS, Tagawa M. (2006). Proinflammatory Cytokine Activities, Matrix Metalloproteinase-3 Activity, and Sulfated Glycosaminoglycan Content in Synovial Fluid of Dogs with Naturally Acquired Cranial Cruciate Ligament Rupture. *Vet Surg* 35(1): 369–376.
62. Fuller MC, Hayashi K, Bruecker KA, Holsworth IG, Sutton JS, Kass PH, Kantrowitz BJ, Kapatkin AS. (2014). Evaluation of the radiographic infrapatellar fat pad sign of the contralateral stifle joint as a risk factor for subsequent contralateral cranial cruciate ligament rupture in dogs with unilateral rupture: 96 cases (2006–2007). *J Am Vet Med A* 244(3):328-338.
63. Furtado A. (2019). Cannabis de uso medicinal para el tratamiento de dolor Crónico de un Labrador Retriever con osteoartrosis: relato de caso. Universidad De La República Facultad De Veterinaria, Montevideo, Uruguay.
64. Gamble LJ, Boesch JM, Frye CW, Schwark WS, Mann S, Wolfe L, Brown H, Berthelsen ES, Wakshlag JJ. (2018). Pharmacokinetics, Safety, and Clinical Efficacy of Cannabidiol treatment in Osteoarthritic Dogs. *Front vet sci* 5:165.
65. Gaynor JS, Muir WW. (2009). *Handbook of Veterinary Pain Management*. Elsevier, 2^a ed. Mosby.
66. Gilbert S, Langenbach A, Marcellin-Little DJ, Pease AP, Ru H. (2018). Stifle joint osteoarthritis at the time of diagnosis of cranial cruciate ligament injury is higher in Boxers and in dogs weighing more than 35 kilograms. *Vet Radiol Ultrasound* 1-9. DOI: 10.1111/vru.12718
67. Goldenberg DL, Egan MS, Cohen AS. (1982). Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol* 9(2): 204–209.
68. Greenberg DD, Stoker A, Kane S, Cockrell M, Cook JL. (2006). Biochemical effects of two different hyaluronic acid products in a co-culture model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil*, 14(8): 814-822.
69. Grierson J, Asher L, Grainger K. (2011). An investigation into risk factors for bilateral canine cruciate ligament rupture. *Vet Comp Orthop Traumatol* 24(3): 192-196.
70. Griffon DJ. (2010). A review of the pathogenesis of canine cranial cruciate ligament disease as a basis for future preventive strategies. *Vet Surg* 39(4): 399-409.

71. Gualillo O, Pharm D. (2007). Further evidence for leptin involvement in cartilage homeostases. *Osteoarthr Cartil* 15(8):857-860.
72. Harman R, Carlson K, Gaynor J, Gustafson S, Dhupa S, Clement K, Hoelzler M, McCarthy T, Schwartz P, Adams C. (2016). A Prospective, Randomized, Masked, and Placebo-Controlled Efficacy Study of Intraarticular Allogeneic Adipose Stem Cells for the Treatment of Osteoarthritis in Dogs. *Front vet sci* 16(3):81. <https://doi.org/10.3389/fvets.2016.00081>
73. Hayashi K; Manley PA (2004). Cranial cruciate ligament pathophysiology in dogs with cruciate disease: a review. *J Am Anim Hosp Assoc* 40(5):385-389.
74. Hellyer, PW; Robertson, SA; Fails, AD. (2007). Pain and Its management. En: Tranquilli, WJ; Thurmon, JC; Grimm, KA. *Lumb & Jones' Veterinary Anesthesia and Analgesia*. Ed. Blackwell Publishing 4^a ed. Iowa. Pp: 31:57.
75. Heffron LE, Campbell JR. (1978). Morphology, histology and functional anatomy of the canine cranial ligament. *Vet Rec*, 102(13): 280-283.
76. Henrotin Y, Sanchez C, Balligand M. (2005). Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives. *Vet J* 170(1): 113-123.
77. Henrotin Y, Lambert C. (2013). Chondroitin and Glucosamine in the Management of Osteoarthritis: An Update. *Curr Rheumatol Rep* 15(10):361.
78. Hielm-Björkman AK, Kapatkin AS, Rita HJ. (2011). Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs. *AJVR* 72(5): 601-607.
79. 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(6): 727-734.
80. Hulse D, Hyman W, Beale B, Saunders B, Peycke I, Hosgood G. (2010). Determination of isometric points for placement of a lateral suture in treatment of the cranial cruciate ligament deficient stifle. *Vet Comp Orthop Traumatol* 23(1):163-167.
81. Inauen R, Koch D, Bass M, Haessig M. (2009). Tibial tuberosity conformation as a risk factor for cranial cruciate ligament rupture in the dog. *Vet Comp Orthop Traumatol* 22(1):16-20.
82. Innes JF, Bacon D, Lynch C, Pollard A. (2000). Long-term outcome of surgery for dogs with cranial cruciate ligament deficiency. *Vet Rec* 147(12): 325-328.
83. Innes JF, Fuller CJ, Grover ER, Kelly AL, Burn JF. (2003). Randomised, double-blind, placebocontrolled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 152(15): 457-460.
84. Innes JF, Costello M, Barr FJ, Rudolf H, Barr ARS. (2004). Radiographic progression of osteoarthritis of the canine stifle joint: a prospective study. *Vet Radiol Ultrasound* 45(2):143-148.
85. Johnson JA, Austin C, Breur GJ. (1994). Incidence of canine appendicular musculoskeletal disorders in 16 veterinary teaching hospitals from 1980 through 1989. *Vet Comp Orthop Traumatol* 7(2):56-69.

86. Johnson AL, Hulse DA. (2002). Cranial cruciate ligament rupture. En: Fossum TW (ed), *Small Animal Surgery*, 2^a ed. Mosby, St Louis, pp. 1110–1122.
87. Johnson KA, Hulse DA, Hart RC, Kochevar D, Chu Q. (2001). Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 9(1):14–21.
88. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 7(1): 33–42.
89. Kellgren JH, Lawrence JS. (1957). Radiological assessment of osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 16(4): 494-501.
90. Kim S, Pozzi A, Yeh J, Lopez-Velazquez M, Yong J, Townsend S, Dunlap A, Christopher S, Lewis D, Johnson M, Petrucci K. (2019). Intra-Articular Umbilical Cord Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy for Chronic Elbow Osteoarthritis in Dogs: A Double-Blinded, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Trial. Front Vet Sci* 20(6):474.
91. Kobayashi S, Baba H, Uchida K, Negoro K, Sato M, Miyazaki T, Nomura E, Murakami K, Shimizubata M, Meir A. (2006). Microvascular System of Anterior Cruciate Ligament in Dogs. *J Orthop Res* 24(7):1509–1520.
92. Kowalesky MP, Boudrieau RJ, Pozzi A. (2012). Stifle joint. En: Tobias KM, Johnston SA (eds.), *Veterinary Surgery Small Animal*, Elsevier, Canadá, pp: 906-998.
93. Lazar TB, 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(2):133–141.
94. 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.
95. Lippiello L. (2007). Síntesis de colágeno en tenocitos, células del ligamento y condrocitos expuestos a una combinación de glucosamina HCl y condroitín sulfato. *eCAM* 4(2): 219-224.
96. Marcellin-Little DJ, Arnoldy CJ. (2018). Rehabilitation for Dogs with Cruciate Ligament Rupture. En: Muir P (ed), *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, 2a ed, p: 343-351.
97. Martel-Pelletier, J and Pelletier JP. (2010). Effects of diacerein at the molecular level in the oateoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2(2): 95-104.
98. Maxwell LK, Regier P, Achanta S. (2016). Comparison of Glucosamine Absorption After Administration of Oral Liquid, Chewable, and Tablet Formulations to Dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 52(2):90–94.
99. McCarthy G, O'Donovan J, Jones B, McAllister H, Seed M, Mooney C. (2007). Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of

- glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Jour* 174(1):54–61.
100. McGreevy PD, Thomson PC, Pride C, Fawcett A, Grassi T, Jones B. (2005). Prevalence of obesity in dogs examined by Australian veterinary practices and the risk factors involved. *Vet Rec* 156(2), 695-702.
 101. McNamara PS, Barr SC, Erb HN. (1996). Hematologic, hemostatic, and biochemical effects in dogs receiving an oral chondroprotective agent for thirty days. *Am. J. Vet. Res* 57(9):1390-1394.
 102. Mich P, Hellyer P. (2010). Clinical pain identification, assessment, and management. En Ettinger, S y Feldman, E. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 7^a ed. Saunders St. Louis, Missouri, Pp: 48-63.
 103. Milner JM, Elliott SF, Cawston TE. (2001). Activation of Procollagenases Is a Key Control Point in Cartilage Collagen Degradation. *Arthritis & Rheumatism* 44(9): 2084–2096.
 104. Moloni V, Kent JE. (1997). Assessment of Acute Pain in Farm Animals Using Behavioral and Physiological Measurements. *J Anim Sci* 75(1):266–272.
 105. Mölsä SH, Hielm-Björkman AK, Laitinen-Vapaavuori QM. (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), *J Am Vet Med A* 243(5): 689-695.
 106. Mongil E, Sánchez I, Torre F, Callejo A, Arizaga A. (2006). Farmacos de acción lenta (Sysadoa) en el tratamiento de la osteoartrosis. *Rev Soc Esp Dolor* 13(7):485-496.
 107. Moreau M, Dupuis J, Bonneau NH, Desnoyer M. (2003). Clinical evaluation of a nutraceutical, carprofen and meloxicam for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Vet Rec* 152(11), 323-329.
 108. Morris E, Lipowitz AJ. (2001). Comparison of tibial plateau angles in dogs with and without cranial cruciate ligament injuries. *J Am Vet Med Assoc* 218(3):363–366.
 109. Mostafa AA, Griffon DJ, Thomas MW, Constable PD. (2009). Morphometric characteristics of the pelvic limbs of Labrador Retrievers with and without cranial cruciate ligament deficiency. *Am J Vet Res* 70(4):498–507.
 110. Muir P, Schaefer SL, Manley PA, Svaren JP, Oldenhoff WE, Hao Z. (2007). Expression of immune response genes in the stifle joint of dogs with oligoarthritis and degenerative cranial cruciate ligament rupture. *Vet Immunol Immunop* 119(3-4):214–221.
 111. Muir P. (2010). *Advances in canine cruciate ligament*. Ed Wiley-Blackwell, Singapore, 289 p.
 112. 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(3):383-392.
 113. Nguyen M, Dougados M, Berdah L, Amor, B. (1994). Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 37(4):529-536.
 114. Nicolas P, Tod M, Padoin C, Petitjean O. (1998). Clinical Pharmacokinetics of Diacerein. *Clin Pharmacokinet* 35(5):347-359.

115. Okamoto-Okubo C. (2016). Efeito analgésico do plasma rico em plaquetas e células-tronco na dor crônica de cães com displasia coxofemoral. Teis de maestria, Universidade Estadual Paulista “Júlio De Mesquita Filho” Campus De Botucatu Faculdade De Medicina Veterinária E Zootecnia, San Pablo.
116. O’Hara A, Lim F, Mazzatti DJ, Trayhurn P. (2009). Microarray analysis identifies matrix metalloproteinases (MMPs) as key genes whose expression is up-regulated in human adipocytes by macrophage-conditioned medium. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 458(6):1103–1114.
117. Osmond CS, Marcellin-Little DJ, Harrysson O, Kidd L. (2006). Morphometric assessment of the proximal portion of the tibia in dogs with and without cranial cruciate ligament rupture. *Vet Radiol Ultrasound* 47(2): 136–141.
118. Pavarotti GS, Hivernaud V, Brincin M, Roche R, Barreau P, Festy F, Gauthier O. (2020). Evaluation of a Single Intra-Articular Injection of Autologous Adipose Tissue for the Treatment of Osteoarthritis: A Prospective Clinical Study in Dogs. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2020 Apr 21.
119. Pelletier JP1, Mineau F, Boileau C, 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 Exp Rheumatol* 21(2):171-7.
120. Permuy M, Guede D, López-Peña M, Munoz F, Caeiro JR, GonzalezCantalapiedra A. (2015). Effects of diacerein on cartilage and subchondral bone in early stages of osteoarthritis in a rabbit model. *BMC Vet Res* 2(11):143.
121. Perrone G, Murray M, Vavken P. (2018) Regenerative Medicine and Cranial Cruciate Ligament Repair. En Muir P. (2018) *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, Ed. Wiley-Blackwell 2^a ed., Cap.45, pp.371-377.
122. Piermattei DL; Flo GL; DeCamp CE (2006) The stifle joint. En: Brinker, Piermattei and Flo’s handbook of small animal orthopedics and fracture repair, Ed. Saunders 4^a ed., Philadelphia, Cap. 18, pp. 562-660.
123. Plesman R, Gilbert P, Campbell J (2013). Detection of meniscal tears by arthroscopy and arthrotomy in dogs with cranial cruciate ligament rupture. *Vet Comp Orthop Traumatol* 26(01): 42-46.
124. Pozzi A, Kim SE. (2010). Biomechanics of the normal and cranial cruciate ligament deficient stifle. En: Muir P (ed). *Advances in the canine cranial cruciate ligament*, Ed. Wiley-Blackwell, Iowa, pp.37- 42.
125. Rayward RM, Thomson DG, Davies JV, Innes JF, Whitelock RG. (2004). Progression of osteoarthritis following TPLO surgery: a prospective radiographic study of 40 dogs. *J Small Anim Pract* 45(2): 92–97.
126. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Reichert CG (2001). Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *The lancet* 357(9252): 251-256.
127. Reichert EE, Kunkel KAR, Suber JT, Basinger R, Gerard PD. (2013). Radiographic localization and isometry of the origin and insertion of the canine cranial cruciate ligament. *Vet Surg* 42(7): 860-866.

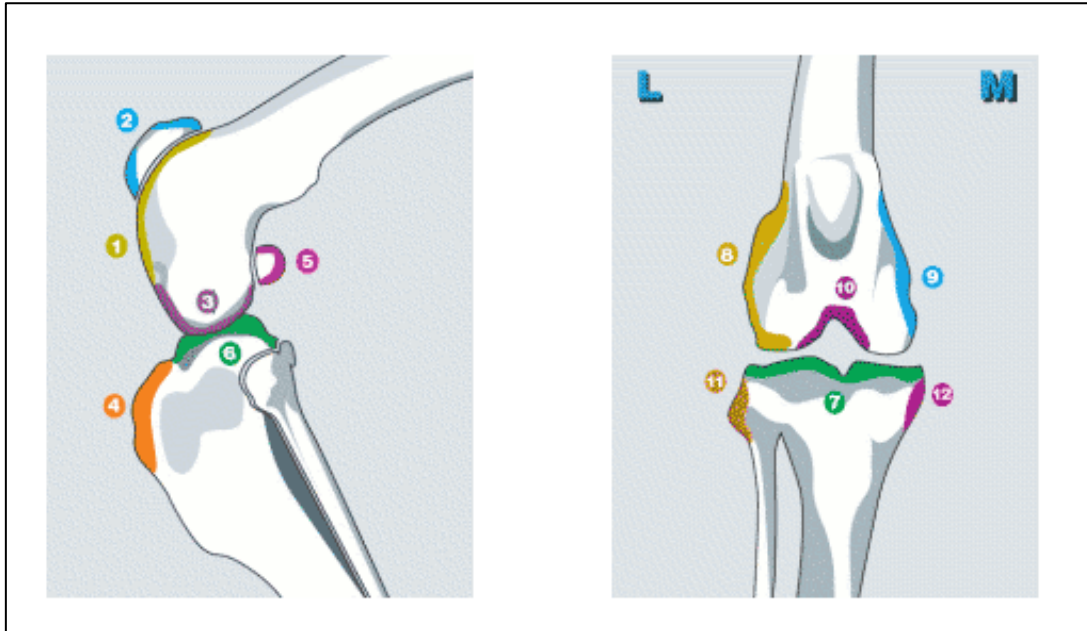
128. Reif U, Probst CW. (2003). Comparison of Tibial Plateau Angles in Normal and Cranial Cruciate Deficient Stifles of Labrador Retriever. *Vet Surg* 32(4):385-389.
129. Reif U (2004). Influence of limb positioning and observation method on the measurement of the tibial plateau angle. 11th Annual Symposium American College of Veterinary Surgeons, Chicago, IL, October 11-14, p 19
130. Rexing J, Dunning D, Siegel AM, Knap K, Werbe B. (2010). Effects of Cold Compression, Bandaging, and Microcurrent Electrical Therapy after Cranial Cruciate Ligament Repair in Dogs. *Vet Surg* 39(1):54–58.
131. Rialland P, Bichot S, Lussier B, Moreau M, Beaudry F, RE del Castillo J, Gauvin D, Troncy E. (2013). Effect of a diet enriched with green-lipped mussel on pain behavior and functioning in dogs with clinical osteoarthritis. *Can J Vet Res* 77(1):66–74.
132. 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(17):1899-1907.
133. Roe SC, Kue J, Gemma J. (2008). Isometry of potential suture attachment sites for the cranial cruciate ligament deficient canine stifle. *Vet Comp Orthop Traumatol* 21(3): 215-220.
134. Rooster H, Bruin T, Van Bree H. (2006). Morphologic and Functional Features of the Canine Cruciate Ligaments. *Vet Surg* 35(8):769-780.
135. Rychel, JK. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Topical Review*, 25(1):20-25.
136. Sakkas LI, Platsoucas CD. (2007). The Role of T Cells in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 56(2): 409–424.
137. Saldivia Paredes M (2018). Morphological and biomechanical description of the canine knee joint (*Canis lupus familiaris*), *Rev CES Med Zootec* 13 (3): 294-307.
138. Sánchez 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”, *Clínica Veterinaria de Pequeños Animales*, 26 (3): 269-275.
139. Santarossa A, Gibson T, Kerr C, Monteith GJ, Durzi T, Gowland S, Verbrugge A. (2020). Body composition of medium to giant breed dogs with or without cranial cruciate ligament disease. *Vet Surg*. <https://doi.org/10.1111/vsu.13434>.
140. Scavelli TD, Schrader SC, Matthiesen DT, Skorup DE. (1990). Partial rupture of the cranial cruciate ligament of the stifle in dogs: 25 cases (1982-1988). *J Am Vet Med Assoc* 196(7):1135-1138.
141. Schaefer SL. (2014). Fabellar sutute stabilization technique for treatment of cranial cruciate ligament rupture. En: Bojrab MJ, Waldron DR, Tooms JP. (eds.), *Current Techniques in Small Animal Surgery*, 5^a ed., Teton NewMedia, Jackson, Estados Unidos, pp: 1070-1079.
142. Schmidli MR, Fuhrer B, Kurt N, Senn D, Drögemüller M, Rytz U, Spreng DE, Forterre1 S. (2018). Inflammatory pattern of the infrapatellar fat pad in dogs with canine cruciate ligament disease. *Vet Res*, 14:161. <https://doi.org/10.1186/s12917-018-1488-y>

143. Schoenherr WD. (2007). Ácidos grasos y tratamiento dietético de la artrosis canina basado en la evidencia. *Clinica Veterinaria de Pequeños Animales*, 27(2): 139-144.
144. Schulz KS. (2013). Diseases of the joints, En: *Small Animal Surgery*, Fossum TW, Ed. Elsevier 4^a. ed. St Louis, Cap., pp. 1215-1374.
145. Scott RM, Evans R, Conzemius MG. (2017). Efficacy of an oral nutraceutical for the treatment of canine osteo arthritis A double-blind, randomized, placebo-controlled prospective clinical trial, *Vet Comp Orthop Traumatol* 30 (1): 318–323.
146. Simopoulou T, Malizos KN, Tsezou1 A. (2007). Lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) expression in human articular chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol* 25(4): 605-612.
147. Slauterbeck JR, Pankratz K, Xu KT, Bozeman SC, Hardy DM. (2004). Canine Ovariohysterectomy and Orchiectomy Increases the Prevalence of ACL Injury. *Clin Orthop Relat Res* 429: 301–305.
148. Slocum B, Slocum TD. (1993). Tibial plateau leveling osteotomy for repair of cranial cruciate ligament rupture in the canine. *Vet Clin N Am-Small* 23(4): 777-795.
149. 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. *Arth Rheu* 42(3):545-554.
150. Spencer CM, Wilde MI. (1997). Diacerein. *Drugs* 53(1):98-106.
151. Steffey MA, Todhunter RJ. (2011). Osteoarthritis. En: Bojrab MJ. *Mecanismos de enfermedad en cirugía de pequeños animales*. 3^a ed., Buenos Aires, Inter-médica: Cap.116 pp: 736-748.
152. Strom H. (1990). Partial rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. *J Small Anim Pract* 31(3): 137-140.
153. Tamura T, Shirai T, Kosaka N, Ohomori K, Takafumi N. (2002). Pharmacological studies of diacerein in animal models of inflammation, arthritis and bone resorption. *Europ. J. of Pharmacology*. 448(1):81-87.
154. Tepic S, Montavon PM. (2004). Is cranial tibial advancement relevant in the cruciate deficient stifle? 12th ESVOT Congress, 10- 12, setiembre, Munich, 132-133.
155. Tinga S, Stanley EK. (2018). Extracapsular Stabilization. En: *Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament*, Muir P. (ed), 2^a. ed, Cap. 25: 189-199.
156. Sumner JP, Markel MD, Muir P.(2009). Caudal Cruciate Ligament Damage in Dogs with Cranial Cruciate Ligament Rupture. *Vet Surg* 39(8): 936–941.
157. Van Loon J, Jonckheer-Sheehy V, Back W, Van Weeren R, Hellebrekers L. (2014). Monitoring equine visceral pain with a composite pain scale score and correlation with survival after emergency gastrointestinal surgery. *Vet J* 200(1): 109–115.
158. Vasseur PD. (1984). Clinical results following nonoperative management for rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. *Vet Surg* 13 (4): 243-246.
159. Vasseur PB. (2003). Stifle joint. En: *Textbook of Small Animal Surgery*, Slatter D (ed). 3a ed, Saunders, Philadelphia, pp: 2090–2133.
160. Vasseur PB (2006). Articulación de la rodilla. En: Slatter D (2006). *Tratado de cirugía en pequeños animales*. Ed. Intermédica 3^a ed., Buenos Aires, Cap., pp. 2386-2433.

161. Velasco A, Sellés M, Chico A, Bonet S. (2009). Evaluación de la eficacia postquirúrgica del condroitín sulfato (condrovet®) en perros con artrosis de rodilla secundaria a rotura del ligamiento cruzado anterior. *Clin Vet Peq An*, 29(2): 103-108.
162. Venzin C, Howard J, Rytz U, Spreng D, Schawalder P, Doherr M, Schmökel H. (2004). Tibial plateau angles with and without cranial cruciate ligament rupture Comparison between different dog populations and a wolf population. *Vet Comp Orthop Traumatol*, 17(4): 232–236.
163. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. (2002). Systems to Assess the Progression of Finger Joint Osteoarthritis and the Effects of Disease Modifying Osteoarthritis Drugs. *Clin Rheumatol*, 21(3):231–243.
164. Warzee CC, Dejardin L, Arnoczky SP, Perry RL. (2001). Effect of Tibial Plateau Leveling on Cranial and Caudal Tibial Thrusts in Canine Cranial Cruciate–Deficient Stifles: An In Vitro Experimental Study. *Vet Surg* 30(3):278-286.
165. Wilke VL, Conzemius MG, Besancon MF, Evans RB, Ritter M. (2002). Comparison of tibial plateau angle between clinically normal Greyhounds and Labrador Retrievers with and without rupture of the cranial cruciate ligament. *J Am Vet Med Assoc*, 221(10):1426–1429.
166. Wenz W, Hornung C, Cramer C, Schroeder M, Hoffmann M. (2017). Effect of Glucosamine Sulfate on Osteoarthritis in the Cruciate-Deficient Canine Model of Osteoarthritis. *Cartilage* 8(2): 173–179.
167. Whitehair JG, Vasseur PB, Willits NH. (1993). Epidemiology of cranial cruciate ligament rupture in dogs. *J Am Vet Med A* 203(7):1016-1019.
168. Witsberger TH, Villamil JA, Schultz LG, Hahn AW, Cook JL.(2008) Prevalence of and risk factors for hip dysplasia and cranial cruciate ligament deficiency in dogs. *J Am Vet Med A* 232(12):1818-1824.
169. Witte PG. (2015). Tibial anatomy in normal small breed dogs including anisometry of various extracapsular stabilizing suture attachment sites. *Vet Comp Orthop Traumatol* 28(1): 331-338.
170. Yarnall BW, Chamberlain CS, Hao Z, Muir P. (2019). Proinflammatory polarization of stifle synovial macrophages in dogs with cruciate ligament rupture. *Vet Surg* 48 (6):1005-1012.
171. Yaron M, Shirazi I, Yaron I. (1999). Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthr Cartil* 7(3):272-280.
172. Yasuda T, Poole AR. (2002). A Fibronectin Fragment Induces Type II Collagen Degradation by Collagenase Through an Interleukin-1–Mediated Pathway. *Arth Rheum* 46(1): 138–148.
173. Zeltzman PA, Paré B, Johnson GM, Zeltzman V, Robbins MA, Gendreau CL. (2005). Relationship Between Age and Tibial Plateau Angle in Dogs With Cranial Cruciate Rupture. *J Am Anim Hosp Assoc*, 41(2):117-120.

11. ANEXOS

ANEXO 1: Escala Bioarth para articulación FTR



Puntos Anatómicos que deben puntuarse, con valores de 0 a 3, donde cada valor se asocia a la presencia de los siguientes signos de OA:

-
- 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 final:

-
- 0-2** Sin evidencias de OA
-
- 3-8** Artrosis leve
-
- 9-18** Artrosis moderada
-
- >18** Artrosis severa
-

FICHA CLINICA DE ORTOPEDIA - FVET.

Nº de ficha:

Fecha de ingreso al proyecto:

Paciente: Control

Tratamiento

DATOS DEL PACIENTE	
Nombre	
Raza	
Edad	
Sexo	
Peso (Kgs.)	

DATOS DEL PROPIETARIO	
Nombre	
Dirección	
Teléfono	

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	

Evaluación radiológica:	
Escala bioarth	
Tratamiento:	
INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA	
Fecha:	
Lesión de menisco: SI NO	
Técnica utilizada:	
Técnica utilizada:	
Sutura extracapsular: DOBLE SIMPLE	
Tratamiento posquirúrgico	
CONTROLES	
Fecha:	
Peso:	
Dolor: PRESENTE AUSENTE	Claudicación:
Crepitación: PRESENTE AUSENTE	<hr style="width: 100%; border: 1px solid black;"/>
Localización:	<div style="display: flex; justify-content: space-between; width: 100%;"> AUSENTE PRESENTE </div>
Test de compresión tibial: POSITIVO NEGATIVO	
Prueba del cajón: POSTIVA NEGATIVA	
Seat test: PRESENTE AUSENTE	
Refuerzo medial: AUSENTE PRESENTE	
Otros:	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-bottom: 5px;">TRATAMIENTO:</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;">GRUPO:</div>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> RADIOGRAFIA: SI NO Escala Bioarth: </div>

ANEXO 4: *Canine Brief Pain Inventory*

Breve Inventário de dolor canino

Descripción del dolor:

Clasifique el dolor de su perro

1. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe EL PEOR DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DIAS

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

2. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe EL MENOR DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DIAS

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

3. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe LA MEDIA DEL DOLOR EN LOS ÚLTIMOS 7 DIAS

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

4. Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe COMO ESTA AHORA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

Descripción de la función:

Llene el espacio ovalado al lado del número que mejor describe como, durante los últimos 7 días, EL DOLOR INTERFIRIÓ en su perro con relación a:

5. **Actividad en general:**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

6. **Placer por la Vida**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

7. **Capacidad de levantarse luego de estar acostado:**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

8. Capacidad de caminar:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente

9. Capacidad de correr

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere completamente

Capacidad de subir (por ejemplo escalones, la vereda en el paseo)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere completamente

IMPRESIÓN GENERAL:

10. Llene el espacio ovalado al lado de la respuesta que mejor describe la calidad de vida general de su perro en los últimos 7 días

Mala Razonable Buena Muy buena Excelente

ANEXO 5: *Helsinki Index Chronic Pain*

Cuestionario sobre calidad de vida de su animal:

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__

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

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy difícilmente__

11- Después de un **esfuerzo físico o un esfuerzo intenso**, el animal **se mueve**

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy difícilmente__

ANEXO 6: Resultados datos generales

Animal	Tratamiento	Raza	Evolución (ds)	Peso (kg)	Edad (años)	APT (°)
1	Diacereína	Pitbull	<7	25.0	2.5	28.5
2	Diacereína	Mestizo	30-60	37.5	3.0	19.0
3	Diacereína	Pitbull	<7	26.5	3.0	24.0
4	Diacereína	Mestizo	0-30	26.0	3.0	25.0
5	Diacereína	Labrador	0-30	39.0	6.0	27.0
6	Diacereína	Cimarrón	30-60	38.2	2.0	28.0
7	Condroprot	Labrador	30-60	37.7	8.0	24.0
8	Condroprot	Cimarrón	30-60	38.0	3.0	28.0
9	Condroprot	Labrador	0-30	30.0	4.0	27.5
10	Condroprot	Ovejero	30-60	31.5	6.0	22.0
11	Control	Doberman	30-60	30.0	8.0	23.0
12	Control	Mestizo	0-30	32.0	8.0	24.0
13	Control	Mastín	30-60	57.0	3.0	23.0

ANEXO 7: Resultados: hemograma y bioquímica sanguínea

Pacientes grupo DAR (día 0)							
	1	2	3	4	5	6	Referencia
Leucocitos (/ul)	12210	14740	11200	13300	8300	9506	6000-17000
Neutrófilos (/ul)	10400	12000	8900	9500	7000	8070	3000-11400
Linfocitos (/ul)	1010	2000	2000	3500	1000	1200	1000-4800
Monocitos (/ul)	700	500	200	150	200	145	150-1350
Eosinófilos(/ul)	100	240	100	150	100	90	100-750
Basofilos (/ul)	0	0	0	0	0	1	Raros
Eritrocitos x10⁶/ul	5.7	5.8	6.3	7.5	5.5	7.8	5.5-8.5
Hemoglobina g/dl	12.5	12.8	14	15	13	15.5	12-18
Hematocrito %	37.5	38.2	42	45	40	46.6	37-55
Urea (mg/dl)	37.63	31.92	40	32	40	25	21.0-60.0
Creatinina (mg/dl)	1.6	0.9	1.1	0.9	1.2	1.0	1.0-2.0
Albumina (g/dl)	3.2	3.0	3.3	3.4	3.3	3.4	2.3-4.0
Proteínas totales (g/dl)	6.8	6.6	6.6	6.1	5.5	6.6	5.4-7.6
GOT (IU/L)	39	32	35	42	37	33	14-51
GPT (IU/L)	63	76	70	75	70	76	20-98
FAS (IU/L)	53	30	110	120	110	54	17-111
Bilirrubina total (mg/dl)	0.0	0.1	0.2	0.1	0.0	0.0	0.0-0.5
Colesterol (mg/dl)	150	280	250	270	160	230	150-275

Pacientes grupo DAR (día 90)							
	1	2	3	4	5	6	Referencia
Leucocitos (/ul)	11010	15740	10200	13200	8400	11091	6000-17000
Neutrófilos (/ul)	9400	12500	8850	9400	7000	9000	3000-11400
Linfocitos (/ul)	1010	2250	1000	3500	1100	1800	1000-4800
Monocitos (/ul)	500	750	250	150	200	200	150-1350
Eosinófilos(/ul)	100	240	100	150	100	90	100-750
Basofilos (/ul)	0	0	0	0	0	1	Raros
Eritrocitos x10⁶/ul	5.7	5.9	7.0	6.8	5.8	6.5	5.5-8.5
Hemoglobina g/dl	12.8	13.8	14.1	13.8	13.2	16.0	12-18
Hematocrito %	37.9	39.2	40	41	41	43.0	37-55
Urea (mg/dl)	35.0	32.92	32	31	25	24	21.0-60.0
Creatinina (mg/dl)	1.0	0.9	1.1	0.9	0.9	1.0	1.0-2.0
Albumina (g/dl)	3.2	3.0	3.6	3.4	3.4	3.5	2.3-4.0
Proteínas totales (g/dl)	6.7	6.6	6.8	6.2	5.6	6.7	5.4-7.6
GOT (IU/L)	40	41	38	41	40	31	14-51
GPT (IU/L)	62	74	68	72	71	75	20-98
FAS (IU/L)	45	45	120	95	111	80	17-111
Bilirrubina total (mg/dl)	0.0	0.0	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0-0.5
Colesterol (mg/dl)	153	275	248	268	162	241	150-275

Pacientes grupo Condroprotector (día 0)					
	1	2	3	4	Referencia
Leucocitos (/ul)	10820	14100	11300	12831	6000-17000
Neutrófilos (/ul)	9300	11000	9500	10000	3000-11400
Linfocitos (/ul)	1200	2300	1500	2580	1000-4800
Monocitos (/ul)	200	500	200	150	150-1350
Eosinófilos(/ul)	120	300	100	100	100-750
Basofilos (/ul)	0	0	0	1	Raros
Eritrocitos x10⁶/ul	6.0	7.0	8.0	6.8	5.5-8.5
Hemoglobina g/dl	14.1	15.8	17.2	13.8	12-18
Hematocrito %	38.9	40.2	42	37	37-55
Urea (mg/dl)	25.0	40.92	45	25	21.0-60.0
Creatinina (mg/dl)	1.0	1.5	1.5	0.9	1.0-2.0
Albumina (g/dl)	2.6	3.0	3.8	3.4	2.3-4.0
Proteínas totales (g/dl)	6.8	5.6	6.9	6.5	5.4-7.6
GOT (IU/L)	35	40	42	45	14-51
GPT (IU/L)	68	60	75	82	20-98
FAS (IU/L)	85	100	112	100	17-111
Bilirrubina total (mg/dl)	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0-0.5
Colesterol (mg/dl)	200	189	187	150	150-275

Pacientes grupo Condroprotector (día 90)					
	1	2	3	4	Referencia
Leucocitos (/ul)	12780	13600	12380	14210	6000-17000
Neutrófilos (/ul)	10300	10800	9500	11000	3000-11400
Linfocitos (/ul)	2200	2500	2500	2680	1000-4800
Monocitos (/ul)	180	200	180	350	150-1350
Eosinófilos(/ul)	100	100	200	180	100-750
Basofilos (/ul)	0	0	0	0	Raros
Eritrocitos x10⁶/ul	6.1	7.6	7.0	7.5	5.5-8.5
Hemoglobina g/dl	13.8	15.8	16.2	12.8	12-18
Hematocrito %	39.9	39.2	40	37	37-55
Urea (mg/dl)	21.0	41	35	23	21.0-60.0
Creatinina (mg/dl)	1.0	1.2	1.1	0.9	1.0-2.0
Albumina (g/dl)	3.0	3.0	3.8	3.1	2.3-4.0
Proteínas totales (g/dl)	6.0	5.9	6.8	6.5	5.4-7.6
GOT (IU/L)	40	42	45	45	14-51
GPT (IU/L)	69	62	74	80	20-98
FAS (IU/L)	100	109	110	98	17-111
Bilirrubina total (mg/dl)	0.0	0.1	0.0	0.1	0.0-0.5
Colesterol (mg/dl)	198	190	180	151	150-275

Pacientes grupo Control (día 0)				
	1	2	3	Referencia
Leucocitos (/ul)	15000	12711	12280	6000-17000
Neutrófilos (/ul)	11300	9800	10200	3000-11400
Linfocitos (/ul)	3000	2500	1800	1000-4800
Monocitos (/ul)	350	210	180	150-1350
Eosinófilos(/ul)	350	200	100	100-750
Basofilos (/ul)	0	1	0	Raros
Eritrocitos x10⁶/ul	5.8	7.8	8.0	5.5-8.5
Hemoglobina g/dl	12.8	16.8	17.2	12-18
Hematocrito %	40.9	38.2	42	37-55
Urea (mg/dl)	35.0	25	28	21.0-60.0
Creatinina (mg/dl)	1.0	0.9	1.2	1.0-2.0
Albumina (g/dl)	3.7	4.0	2.8	2.3-4.0
Proteínas totales (g/dl)	7.0	5.9	6.8	5.4-7.6
GOT (IU/L)	42	30	33	14-51
GPT (IU/L)	70	65	63	20-98
FAS (IU/L)	50	110	98	17-111
Bilirrubina total (mg/dl)	0.0	0.0	0.0	0.0-0.5
Colesterol (mg/dl)	162	200	210	150-275

Pacientes grupo Control (día 90)				
	1	2	3	Referencia
Leucocitos (/ul)	11830	12710	12800	6000-17000
Neutrófilos (/ul)	9800	10000	10500	3000-11400
Linfocitos (/ul)	1500	2400	2000	1000-4800
Monocitos (/ul)	280	210	190	150-1350
Eosinófilos(/ul)	250	100	110	100-750
Basofilos (/ul)	0	0	0	Raros
Eritrocitos x10⁶/ul	5.9	6.8	7.5	5.5-8.5
Hemoglobina g/dl	12.9	15.8	15.2	12-18
Hematocrito %	39.9	38.2	40	37-55
Urea (mg/dl)	34.0	21	28	21.0-60.0
Creatinina (mg/dl)	1.0	0.9	1.1	1.0-2.0
Albumina (g/dl)	3.7	3.8	2.8	2.3-4.0
Proteínas totales (g/dl)	6.0	5.4	6.8	5.4-7.6
GOT (IU/L)	32	30	33	14-51
GPT (IU/L)	71	65	66	20-98
FAS (IU/L)	52	109	100	17-111
Bilirrubina total (mg/dl)	0.0	0.0	0.0	0.0-0.5
Colesterol (mg/dl)	163	270	200	150-275