

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**USO DE DIACEREÍNA EN EL TRATAMIENTO DE OSTEOARTROSIS
COXOFEMORAL: RELATO DE CASO EN UN LABRADOR RETRIEVER**

“por”

Shirley Beatriz RIZZO BENTANCOR

TESIS DE GRADO presentada como uno de
los requisitos para obtener el título de Doctor
en Ciencias Veterinarias
Orientación: Medicina Veterinaria

MODALIDAD: ESTUDIO DE CASO

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2016**

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

Dr. Pablo Malet

Segundo miembro (Tutor):

Dra. Daniela Izquierdo

Tercer miembro:

Dr. Richard Möller

Fecha:

27 de setiembre de 2016

Autor:

Br. Shirley Beatriz Rizzo Bentancor

AGRADECIMIENTOS

A esta casa de estudios por todos estos años de formación académica y personal.

A mi tutora, Dra. Daniela Izquierdo por su apoyo y dedicación al guiarme en esta instancia de aprendizaje.

A la Dra. Valentina Di Sevo por ayudarme y acompañarme durante esta etapa.

A Sofia Borgno por confiar en nosotras y tener siempre la mejor disposición durante cada etapa del tratamiento y a Mateo por ser un excelente paciente que nos recordaba todo el tiempo por que elegimos esta hermosa carrera.

Al Dr. Gonzalo Suarez por sus aportes y contribución en el análisis de resultados.

Al Dr. Álvaro Rodríguez, Dr. Guillermo Cazzuli y Dr. Sergio Larrosa del Área de Imagenología por su colaboración en el seguimiento y evaluación radiográfica.

Al Dr. Pedro Martino y funcionarios del Laboratorio de Análisis Clínicos que estuvieron a disposición para recibir las muestras y evacuar dudas.

A los funcionarios de Biblioteca, especialmente a la sección Préstamos y Referencias por ayudarme en la búsqueda bibliográfica, respondiendo a cada una de las consultas y solicitudes de manera eficiente y cordial.

Al personal de transporte, por su disposición y colaboración en los traslados.

A la familia Malet, al Dr. Enrique Cueto, a la Dra. Grazziana Cigliuti, al Dr. Oscar Pereira y a Ernesto Fernandez que durante estos años no solo han compartido sus conocimientos “académicos” conmigo, sino también sus propias experiencias profesionales y personales, transmitiéndome valiosos consejos y enseñanzas que no están en los libros.

A mi familia, mis padres, mi hermana, por apoyarme, respaldarme y alentarme siempre. Y a esa familia con ahijada incluida que me regaló la vida (Pino... sin tus novenas esto no sería posible).

A mi novio, por llegar en el momento justo y brindarme ese último (y tan necesario) empujón.

A mis amigos, por estar, siempre. Cada uno en su rol, irremplazable e insustituible en mi vida. A la Dra. Agustina Algorta por contestar a cada *whatsapp* de pánico.

A Emma, compañera incansable de tesis, que con sus ronroneos parecía alentarme a trasnochar un ratito más (y a Yago que está lejos).

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	6
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN.....	8
SUMMARY.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1. <u>Osteoartrosis</u>	12
2.1.1. Generalidades.....	12
2.1.2. Etiología.....	12
2.1.3. Fisiopatología.....	13
2.1.4. Rol de la interleuquina-1 β en la fisiopatología de la OA.....	14
2.1.5. Las citoquinas y el dolor.....	15
2.1.6. Signos clínicos.....	15
2.1.7. Diagnóstico.....	16
2.1.7.1. <i>Anamnesis y examen objetivo general</i>	16
2.1.7.2. <i>Examen objetivo particular</i>	16
2.1.7.3. <i>Determinación de dolor crónico</i>	17
2.1.7.4. <i>Diagnóstico por imagen</i>	18
2.1.8. Tratamiento.....	19
2.2. <u>Diacereína</u>	20
2.2.1. Generalidades.....	20
2.2.2. Antecedentes.....	21
2.2.3. Farmacodinamia.....	22

2.2.4. Farmacocinética.....	23
2.2.5. Posología.....	23
2.2.6. Efectos clínicos.....	23
2.2.7. Efectos adversos.....	24
2.2.8. Interacciones.....	25
3. OBJETIVOS.....	26
3.1. <u>Objetivo general</u>	26
3.2. <u>Objetivos específicos</u>	26
4. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO.....	27
4.1. <u>Anamnesis</u>	27
4.2. <u>Examen clínico</u>	28
4.3. <u>Examen paraclínico radiográfico</u>	29
4.4. <u>Examen paraclínico de laboratorio</u>	31
4.5. <u>Cuestionarios para el propietario</u>	31
4.6. <u>Tratamiento</u>	31
4.7. <u>Controles</u>	32
5. RESULTADOS.....	34
5.1. <u>Examen clínico</u>	34
5.2. <u>Examen paraclínico radiográfico</u>	35
5.3. <u>Examen paraclínico de laboratorio</u>	37
5.4. <u>Cuestionarios para el propietario</u>	38
6. DISCUSIÓN.....	40
7. CONCLUSIONES.....	44
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	45
9. ANEXOS.....	49

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1: Hallazgos del examen clínico general y ortopédico para el Día 0, 30, 60 y 90.....	34
Tabla 2: Valores referentes a la evaluación clínica por medio de una Escala descriptiva simple para el Día 0, 30, 60 y 90.....	34
Tabla 3: Puntuación radiográfica para las articulaciones coxofemoral derecha e izquierda.....	36
Tabla 4: Puntuación radiográfica de cadera.....	36
Tabla 5: Resultados de los exámenes paraclínicos.....	37
Tabla 6: Puntuaciones para el Índice de dolor crónico de Helsinki.....	38
Figura 1: Rol de la citoquina IL-1 en la fisiopatología de la osteoartrosis.....	14
Figura 2: Signos radiográficos de osteoartrosis.....	18
Figura 3: Radiografías de osteoartrosis coxofemoral secundaria a displasia de cadera.....	19
Figura 4: Fórmula química de la diacereína y su metabolito activo, la reína.....	20
Figura 5: Efecto de la diacereína y la reína sobre el sistema IL-1 y su acción en varias vías catabólicas presentes en la fisiopatología de la osteoartrosis.....	22
Figura 6: Mateo, paciente de este trabajo.....	27
Figura 7: Posicionamiento radiográfico ventro-dorsal para evaluación de cadera.....	29
Figura 8: Radiografía de cadera Día 0.....	30
Figura 9: Radiografía de columna vertebral lumbo-sacra.....	32
Figura 10: Radiografía de columna vertebral toraco-lumbar.....	33
Figura 11: Seguimiento radiográfico de cadera.....	35
Figura 12: Escalas analógicas visuales (EAV) para dolor y locomoción realizadas por la propietaria y cotejo de las mismas con la Escala descriptiva simple (EDS) realizada por el clínico.....	39

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ADAMTS: Agrecanasas
- AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos
- DAR: Diacereína
- DMOADS: Fármacos modificadores de la enfermedad artrósica, en inglés: *disease modifying osteoarthritis drugs*
- EAV: Escala analógica visual
- EDA: Enfermedad degenerativa articular
- EDS: Escala descriptiva simple
- EOG: Examen objetivo general
- ERK: Quinasas reguladas por señal extracelular
- ESCEO: Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos en Osteoporosis y Artrosis
- ICE: Enzima convertidora de IL-1
- IL-1 β : Interleuquina-1 β
- iNOS: Óxido nítrico sintetasa inducible
- I κ B α : Inhibidor kappa B subunidad α
- MEK: Proteínas quinasas activadas por mitógenos
- MMPs: Metaloproteasas
- NF- κ B: Factor nuclear kappa B
- NO: Óxido nítrico
- OA: Osteoartrosis
- OARSI: Sociedad Internacional para la Investigación en Osteoartrosis (en inglés: *Osteoarthritis Research Society International*)
- PRAC: Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia
- Pro-IL-1: IL-1 inactivas liberadas
- SID: Una vez al día (en latín: *semel in die*)
- SMOADS: Fármacos que modifican la sintomatología de la OA, en inglés: *symptom modifying osteoarthritis drugs*
- SYSADOA: Fármacos sintomáticos de acción lenta para OA, en inglés: *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*
- TIMPs: Inhibidores tisulares de metaloproteinasas
- TNF: Factor de necrosis tumoral

RESUMEN

La osteoartrosis (OA) es la artropatía más frecuente en caninos; su principal signo clínico es el dolor crónico que junto a otras alteraciones afectan la calidad de vida de los mismos. El enfoque terapéutico es amplio, pero desde el punto de vista farmacológico, el clínico se enfrenta frecuentemente con contraindicaciones al momento de indicar los fármacos de primera línea empleados en la actualidad, los AINEs. La diacereína (DAR), actúa bloqueando la interleuquina-1 β (IL-1 β), presentando efectos sintomáticos comparables a los de los AINEs, demostrando además, reducir significativamente la gravedad de los cambios morfológicos y efecto transportador (*carry-over*), con un mayor perfil de seguridad. Este fármaco se ha estudiado y empleado ampliamente en humanos mientras que la investigación en caninos es limitada, pero igual de promisoria. El objetivo del presente trabajo fue lograr un precedente del uso de DAR en el tratamiento de OA coxofemoral canina en el Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR. Para lograrlo, se evaluó un canino, macho, castrado, raza Labrador Retriever, de 12 años que presentaba OA secundaria a displasia bilateral de cadera diagnosticada por radiografía simple. Se le indicó DAR, a una dosis total de 50mg/día vía oral, durante 90 días con controles a los 30, 60 y 90 días de tratamiento. En estos períodos el paciente fue evaluado de forma clínica (incluyendo bioquímica sanguínea) y radiológica por medio de un sistema de puntuación estandarizado para OA de cadera en caninos. También fue realizada evaluación de calidad de vida mediante un cuestionario y dos Escalas analógicas visuales (EAV) completados por la propietaria. Al examen clínico se constató mejoría a la palpación al Día 90, mientras que la Escala descriptiva simple (EDS) indicó una intensidad de dolor leve a moderada, sin variaciones importantes entre el Día 0 y los controles durante el tratamiento. El resultado radiológico global para la cadera fue el mismo durante toda la evaluación. El paciente no presentó ningún efecto adverso y los valores para hemograma completo y bioquímica sanguínea se mantuvieron dentro de los rangos de referencia. Las EAV de locomoción y dolor revelaron modificaciones mínimas permaneciendo mayormente un nivel de dolor leve (20 a 40%). Al comparar las EAV realizadas por el propietario y las EDS del clínico se constató concordancia para los Días 0, 60 y 90. Se concluyó que la administración de DAR a una dosis total de 50 mg/día, durante 90 días como terapia unimodal, contemplando específicamente la OA coxofemoral, registró una respuesta clínica positiva, sin alteraciones en los parámetros de laboratorio evaluados y sin variación en la calidad de vida del paciente.

Palabras claves: Osteoartrosis, Diacereína, Interleuquina IL-1 β , Displasia coxofemoral, Caninos.

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is the most common arthropathy in dogs. Chronic pain is the main clinical sign, together with other alterations, affecting life quality of dogs. Therapeutic approach is wide, but veterinary professionals often face pharmacological contraindications when indicating NSAIDs, which are the current first line drugs for this disease. Diacerein (DAR) blocks the action of interleukin-1 β (IL-1 β), showing similar symptomatic effects to NSAIDs, significant severity reduction of morphological changes and carry over effect, not to mention a higher safety profile. Although this drug has been widely studied and used in humans, research in dogs is limited but still promissory. The aim of this study was to generate a precedent of DAR use on coxofemoral OA treatment in dogs at the Small Animals Hospital of Facultad de Veterinaria, UdelaR. To achieve this purpose, we evaluated a 12 years old, male, neutered, Labrador Retriever presenting secondary OA to bilateral hip dysplasia diagnosed by simple radiography. The patient was treated with DAR at a total dose of 50mg/kg orally, during 90 days with regular controls at 30, 60 and 90 days. During these controls, the patient was clinically and radiologically evaluated (including blood biochemistry) by a standardized scoring system for hip OA in dogs. Life quality was also evaluated by a questionnaire and two visual analogue scales (VAS) completed by the owner. Clinical examination showed an improvement by palpation at day 90, while Simple Descriptive Scale (SDS) showed mild to moderate pain intensity without significant variations between day 0 and controls performed during treatment. Global radiological result for the hip was constant throughout the study. The patient did not showed any adverse effect and hemogram and blood biochemistry values remained within the normal values. Locomotor and pain VAS revealed minimal modifications, maintaining mostly a mild pain (20 – 40%). When comparing the owner's VAS with clinician's SDS, a concordance was found at days 0, 60 and 90. In conclusion, the administration of DAR at a total dose of 50 mg/kg, during 90 days as a unimodal therapy for coxofemoral OA showed a positive clinical response without modifying the laboratory parameters that were analysed and without variation in the life quality of the patient.

Key words: Osteoarthritis, Diacerein, Interleukin IL-1 β , Hip dysplasia, Dogs.

1. INTRODUCCIÓN

La osteoartrosis (OA), es una de las enfermedades musculoesqueléticas crónicas más prevalentes en perros (Henrotin y col., 2005; Abercromby y col., 2013), se estima que afecta hasta el 20% de los animales de más de un año de edad (Johnston, 1997).

No es una enfermedad única, sino un síndrome, que puede iniciarse por múltiples factores (genéticos, de desarrollo, metabólicos o traumáticos), que convergen en una fase final común, la cual presenta los mismos resultados biológicos, morfológicos y clínicos independientemente de su etiología (Brandt y col., 2008; Kapoor y col., 2011; Abercromby y col., 2013), afectando todos los componentes de la articulación sinovial (Henrotin y col., 2005; Steffey y Todhunter, 2011).

La inflamación crónica de la articulación desestabiliza el normal equilibrio metabólico del cartílago y del hueso subcondral resultando en una degeneración cartilaginosa irreversible y autoperpetuante (Steffey y Todhunter, 2011). Se identifican varios mediadores inflamatorios, entre ellos, proteasas, radicales libres, mediadores lipídicos; pero las citoquinas, en particular la interleuquina-1 β (IL-1 β) ha demostrado jugar un papel fundamental en la fisiopatología de la OA, debido a sus múltiples efectos catabólicos (Nicolas y col., 1998; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010).

El principal signo clínico es el dolor, el cuál se evidencia a través de alteraciones del comportamiento como agresión y reducción general de la actividad, alteraciones en la marcha, claudicación, rigidez, limitación y reducción de la amplitud de movimiento, entre otros signos que deterioran la calidad de vida del animal (Abercromby y col., 2013).

La radiografía simple es el método diagnóstico más utilizado en nuestro medio. Los signos radiográficos de OA son inespecíficos, pudiendo encontrar osteofitosis, entesofitosis, mineralización intraarticular, esclerosis subcondral, quistes subcondrales y/o dilatación de tejidos blandos (Abercromby y col., 2013).

La OA en caninos se puede tratar de forma conservadora, médica y/o quirúrgica. En el tratamiento médico, predominan hasta el momento los analgésicos, fundamentalmente los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) (Carney, 1996; Henrotin y col., 2005). Esta elección terapéutica resulta inespecífica, derivando en tratamientos sintomáticos, paliativos y poco satisfactorios puesto que no detienen la progresión de la enfermedad. Esto ha impulsado la investigación de nuevos fármacos que consigan una actividad específica frente a la OA.

Hace ya algunos años se viene estudiando y empleando, principalmente en medicina humana, un fármaco denominado diacereína (DAR) que alega actividad específica sobre la OA con capacidad de interferir y modificar el curso patológico de la enfermedad (Nicolas y col., 1998; Henrotin y col., 2005; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010). Este alcaloide con estructura antraquinónica a diferencia de los AINEs no inhibe la síntesis de prostaglandinas, sino que actúa inhibiendo la IL-1 β (Nicolas y col., 1998). Es un fármaco bien tolerado cuyas perturbaciones digestivas son moderadas y transitorias sin evidencias de hemorragia gastrointestinal o toxicidad renal, hepática o hematológica resultando una droga más segura que los AINEs

(Nicolas y col., 1998; Rintelen y col., 2006). Los caninos con OA presentan importantes mejoras clínicas después de la administración de esta droga (Nganvongpanit y col., 2014), identificándose además, una reducción significativa en la gravedad de los cambios morfológicos característicos de la enfermedad y un efecto transportador (*carry-over*) que determina su permanencia a largo plazo, aún luego de concluido el tratamiento (Smith y col., 1999; Rintelen y col., 2006).

Considerando estos antecedentes, se entiende importante el empleo de la DAR como tratamiento de la OA coxofemoral en caninos; por tanto el objetivo de este trabajo es crear un precedente de esta terapia farmacológica en el Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Osteoartrosis

2.1.1. Generalidades

La OA, también denominada enfermedad degenerativa articular (EDA), es la anomalía articular más frecuente en la clínica de pequeños animales, afectando principalmente a caninos de mediano a gran porte (Allan, 2003).

Esta patología debe contemplarse como un proceso y no como una enfermedad única puesto que su inicio y progresión dependen de diversos factores causales que convergen en los mismos resultados biológicos, morfológicos y clínicos (Kapoor y col., 2011; Abercromby y col., 2013).

Este proceso inflamatorio crónico, de progresión lenta, involucra a las articulaciones móviles (sinoviales), afectando con mayor frecuencia a aquellas que cargan peso como cadera, hombro y rodilla. La articulación sinovial osteoartrósica debe ser considerada un “órgano”, donde todos sus componentes se ven involucrados: cartílago articular, hueso subcondral, membrana sinovial, líquido sinovial y tejidos blandos periarticulares (Fox y Millis, 2010; Steffey y Todhunter, 2011). La OA se asocia fundamentalmente a destrucción del cartílago, remodelación ósea subcondral e inflamación de la membrana sinovial (Allan, 2003; Kapoor y col., 2011; Steffey y Todhunter, 2011).

2.1.2. Etiología

La OA puede ser clasificada como primaria (idiopática) o secundaria, dependiendo de la causa. La OA primaria es un trastorno asociado a la vejez, donde cargas normales llevan a una degeneración progresiva, aparentemente por defectos en la matriz del cartílago. Si bien la prevalencia aumenta con la edad, factores genéticos pueden influir en la edad de inicio y en la forma de progresión de la OA primaria. La OA secundaria es la forma de presentación más común en caninos y puede darse por trastornos en el desarrollo (displasia de cadera, osteocondrosis, acondroplasia, entre otros) o por trastornos adquiridos (enfermedad del ligamento cruzado craneal, infecciones, traumatismos, inestabilidad articular, entre otras) (Allan, 2003; Bennett, 2010).

Desde el punto de vista biomecánico se describen dos mecanismos de estrés básicos: fuerzas normales que actúan sobre una articulación anormal (ej. OA secundarias a afecciones del desarrollo) o fuerzas anormales que actúan sobre una articulación normal (ej. OA secundaria a trastornos adquiridos) (Steffey y Todhunter, 2011). Recordemos que el cartílago hialino articular maduro es un tejido avascular que se nutre mediante difusión simple, siempre y cuando se aplique la presión correcta sobre el cartílago. Las alteraciones mecánicas sobre esta presión se correlacionan con un metabolismo catabólico del cartílago (López-Armada y col., 2004).

Las variaciones respecto a la severidad y velocidad de progresión de la enfermedad entre individuos que comparten el mismo trastorno etiológico, podría explicarse por

la influencia de factores ambientales (ej. tipo de ejercicio, peso corporal) y genéticos (Bennett, 2010).

Según Allan (2003) “el mejor ejemplo de OA canina aparece de forma secundaria a la displasia de cadera”. Esta enfermedad ortopédica se caracteriza por el desarrollo anormal de las articulaciones coxofemorales, detectada inicialmente como subluxación en caninos jóvenes y como OA en gerontes. Se da principalmente en animales de gran porte que experimentan un crecimiento desproporcionadamente rápido del esqueleto respecto al de la masa muscular, generando inestabilidad de la cadera. La incidencia es similar para machos y hembras y suele presentarse de forma bilateral. Es un trastorno hereditario, no congénito (al nacimiento la displasia no está presente) con fuerte determinación genética pero son los factores ambientales los que influyen en la expresión fenotípica de la enfermedad. La nutrición y el ejercicio excesivos son los principales factores no genéticos involucrados en la expresión de esta patología (Allan, 2003).

2.1.3. Fisiopatología

Actualmente existe evidencia de que el inicio y la progresión de la OA resultan de un sistema complejo de interacciones mecánicas, biológicas, bioquímicas, moleculares y enzimáticas, reguladas y retroalimentadas a varios niveles. Aunque estas interacciones aún no se entienden completamente, progresan hacia una vía final común que se explica fisiopatológicamente de la misma manera (Martel-Pelletier y col., 2005). La articulación osteoartrósica, pierde la homeostasis, alterándose el equilibrio metabólico normal entre los procesos de reparación (anabolismo) y los de degeneración (catabolismo), viéndose favorecidos estos últimos a medida que la enfermedad progresa (Martel-Pelletier y col., 2005; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010). Esto resulta en degeneración y pérdida progresiva de cartílago articular con fibrilación, fisuras, ulceración y cambios hiperplásicos del hueso con formación de osteofitos, eburnación, remodelación del hueso subcondral e inflamación crónica de la membrana sinovial (Martel-Pelletier y col., 2005; Brandt y col., 2008).

La hipótesis planteada por Martel-Pelletier y col. (2005) maneja un círculo vicioso que inicia cuando enzimas proteolíticas como las metaloproteinasas de la matriz (MMPs) y agreganasas (ADAMTS) rompen la matriz del cartílago liberando fragmentos al líquido sinovial, esto promueve la inflamación de la membrana sinovial lo que induce la síntesis de mediadores (proteasas, citoquinas, radicales libres, mediadores lipídicos, entre otros) que estimulan la actividad de las enzimas proteolíticas afectando nuevamente la matriz del cartílago y reiniciando así el proceso. Esta inflamación persistente (crónica) altera el metabolismo del cartílago articular resultando en una degeneración cartilaginosa irreversible y autoperpetuante (Martel-Pelletier y col., 2005; Bennett, 2010; Steffey y Todhunter, 2011).

Dentro de las numerosas moléculas inflamatorias secretadas, las citoquinas proinflamatorias, son mediadores fundamentales en los procesos patológicos que llevan a la OA. La degeneración de la matriz del cartílago articular está controlada fundamentalmente por dos de esas citoquinas, la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral (TNF), lo que las convierte en blancos interesantes al momento de evaluar estrategias terapéuticas (Kapoor y col., 2011); en el presente trabajo se desarrollarán específicamente conceptos vinculados a la IL-1 β .

2.1.4. Rol de la interleuquina-1 β en la fisiopatología de la OA

Entre los muchos mediadores encontrados en articulaciones afectadas, se ha comprobado que la citoquina IL-1 β juega un papel fundamental en la fisiopatología degenerativa de la OA debido a sus múltiples efectos catabólicos (Nicolas y col., 1998; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010).

Esta citoquina es capaz de inducir su propia producción y de provocar en sinoviocitos y condrocitos la síntesis de otros mediadores catabólicos (López-Armada y col., 2004). Es producida por la célula como un precursor inactivo que para poder ser activado y salir de la célula requiere de la enzima convertidora de IL-1 (ICE) también llamada caspasa-1. La ICE es una proteasa altamente selectiva, cuyos niveles aumentan en la membrana sinovial y cartílago de humanos con OA. Por lo tanto, la acción de esta enzima sobre la IL-1 β resulta un factor limitante en la secreción y activación de esta citoquina (Saha y col. 1999; López-Armada y col., 2004).

Los condrocitos afectados tienen incrementado el número de receptores de IL-1. Cuando se da la unión IL-1-receptor se activan diferentes vías de señalización intracelular corriente abajo, entre ellas las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MEK/ERK) y el factor nuclear kappa B (NF- κ B) que se activa al disociarse el complejo con su proteína inhibidora, la kappa B subunidad α (I κ B α). Cuando la señal de activación llega al núcleo se expresan numerosos genes catabólicos que resultan en citoquinas, óxido nítrico (NO), MMPs, ADAMTS, entre otras. Las IL-1 inactivas (Pro-IL-1) liberadas serán activadas por la ICE, autoperpetuando el proceso (Pelletier y Martel-Pelletier, 2010) (Figura 1).

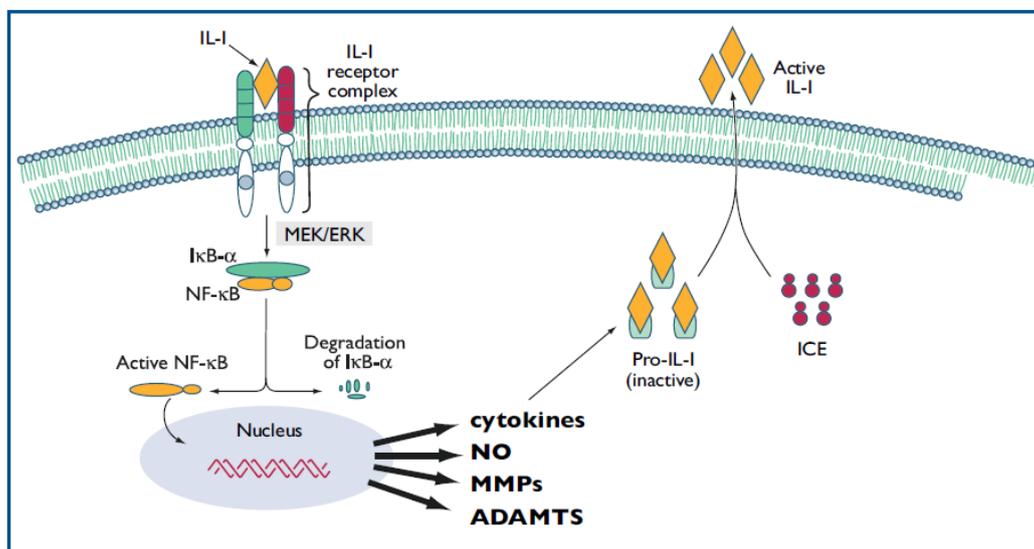


Figura 1: Rol de la citoquina IL-1 en la fisiopatología de la osteoartritis. *Referencias:* Proteínas quinasas activadas por mitógenos/quinasas reguladas por señal extracelular (MEK/ERK), factor nuclear kappa B (NF- κ B), inhibidor kappa B subunidad α (I κ B α), óxido nítrico (NO), metaloproteasas (MMPs), agregcanasas (ADAMTS), IL-1 inactivas liberadas (Pro-IL-1), enzima convertidora de IL-1 (ICE).

Fuente: <http://www.trbchemedica.com/images/stories/rheumatology/diacerein/DIACEREINBrochure.pdf>

Esta citoquina también actúa a nivel de los condrocitos, activando los receptores de muerte celular (apoptosis) e inhibiendo su proliferación. Y a nivel de la matriz

extracelular actúa suprimiendo su síntesis y estimulando su degradación (López-Armada y col., 2004; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010).

A medida que la OA se cronifica, las células articulares sufren modificaciones fenotípicas, estas resultan en reducción de la producción de inhibidores tisulares de metaloproteinasas (TIMPs) y de inhibidores de citoquinas, además de aumentar la expresión de receptores de citoquinas, contribuyendo de esta manera a la progresión y perpetuación de la enfermedad (Bennett, 2010).

2.1.5. Las citoquinas y el dolor

El dolor por OA resulta de una compleja interacción entre cambios estructurales, alteraciones bioquímicas, mecanismos de procesamiento del dolor periféricos y centrales y procesamiento cognitivo individual de la nocicepción. Si bien el cartílago articular es aneural, la articulación es rica en receptores neurales, como los nociceptores, responsables de la sensación de dolor y los mecanorreceptores, que permiten reconocer la posición de la articulación y la carga aplicada a la misma. El origen del dolor es multifocal, a partir de estímulos mecánicos sobre músculos, tendones, ligamentos, hueso subcondral (por cargas anormales), cápsula articular (por efusión) o por distensión general, o a partir de estímulos químicos (de mediadores del proceso inflamatorio y degenerativo) sobre receptores de la cápsula articular y del hueso subcondral (Fox y Millis, 2010).

Los mediadores de la inflamación actúan como mediadores químicos de la nocicepción, entre ellos se encuentran, prostaglandinas, leucotrienos, bradiquininas y citoquinas. Estas sustancias, además, disminuyen el umbral de dolor para estímulos químicos y mecánicos, ya sean normales o anormales, siendo esto un componente clave del dolor asociado a OA (Johnston, 1997).

2.1.6. Signos clínicos

El signo clínico asociado con mayor frecuencia a OA es el dolor, en este caso dolor crónico, de comienzo intermitente que se vuelve persistente e intenso con el progreso de la enfermedad, manifestándose usualmente con claudicación (Fox y Millis, 2010). Generalmente los signos de este tipo de dolor son sutiles y difíciles de reconocer a la exploración clínica. De todas maneras, pueden existir reagudizaciones, por ejemplo, luego de una actividad excesivamente vigorosa, un trauma menor, días fríos y húmedos, lo que lleva al propietario a consultar con el veterinario (Bennett, 2010; Mich y Hellyer, 2010).

Otros signos clínicos relacionados son: alteración de la marcha con andar rígido, limitación y reducción en la amplitud del movimiento acortando el paso, crepitación, atrofia muscular, derrame ocasional y grados variables de inflamación, sin efectos sistémicos (Abercromby y col., 2013). La rigidez que presentan estos pacientes al levantarse luego de un periodo de descanso es característica, pues mejora en pocos minutos a menos que se trate de un caso severo de OA (Harari, 1997; Bennett, 2010).

En los animales con OA secundaria a anomalías ortopédicas del desarrollo como la displasia de cadera, la afección a menudo es bilateral por lo que presentan una

marcha simétrica anómala sin favorecer a ningún miembro en particular. En estos casos puede darse transferencia de peso de los miembros pelvianos hacia los torácicos, resultando en un tórax hipertrófico y miembros posteriores atróficos (Harari, 1997).

La pérdida de un comportamiento normal o la aparición de uno anormal también suele ser un indicativo de dolor. Las alteraciones de comportamiento más frecuentes son: renuencia al ejercicio o a actividades cotidianas como saltar al auto, subir y bajar escaleras, reducción general de la actividad; también puede manifestar agresividad o cambios en el temperamento, malestar general, letargo, inapetencia o anorexia, lamido o mordisqueo de la articulación afectada, inquietud, insomnio, búsqueda de calor y de lugares cómodos para descansar, dificultad para adoptar la postura para orinar o defecar, entre otras alteraciones que el propietario puede narrar. Todo esto afecta inexorablemente la calidad de vida del animal (Harari, 1997; Mich y Hellyer, 2010; Fox y Millis, 2010; Abercromby y col., 2013).

El aumento de peso es una causa de predisposición significativa para la OA y los signos clínicos pueden verse exacerbados por obesidad (Bennett, 2010).

Se debe considerar que para el momento en que la OA se vuelve evidente clínicamente, usualmente transcurrió ya mucho tiempo por lo que la enfermedad progresó y hay daño articular preexistente (Bennett, 2010).

2.1.7. Diagnóstico

2.1.7.1. Anamnesis y examen objetivo general

El correcto diagnóstico de la OA debe iniciar con una anamnesis detallada y un examen objetivo general (EOG) completo. Datos de la reseña como edad, género, peso, raza, permiten orientar el diagnóstico a patologías específicas, considerando las características del paciente y de las patologías que pueden resultar en OA (ej. frecuencia y heredabilidad) (Harari, 1997). El primer paso para abordar el diagnóstico de esta patología es interrogar al propietario, indagando respecto al estilo de vida, actividad y entorno del paciente y también sobre otras afecciones, traumatismos, progresión cronológica del problema, eficacia de los tratamientos usados, variabilidad con el clima, el ejercicio, al levantarse, cambios comportamentales o cualquier otra manifestación general que mencionar (inapetencia, letargo, pérdida de peso, etc) (Harari, 1997; Okumura, 2002; Piermattei y col., 2007). Durante la entrevista el clínico debe considerar las opiniones del propietario desde una perspectiva objetiva (Okumura, 2002). Luego, con el EOG se debe evaluar el estado de salud del paciente para descartar la existencia de afecciones médicas cardiopulmonares, metabólicas o neurológicas, entre otras, que pueden causar claudicación y debilidad (Harari, 1997).

2.1.7.2. Examen objetivo particular

El examen objetivo particular debe incluir examen ortopédico y neurológico completo (Okumura, 2002). El examen ortopédico contempla el examen de cabeza y cuello, columna vertebral y miembros. Comenzar observando el paciente a distancia para ver vitalidad general y el estado de apoyo relativo, luego con el animal en reposo

evaluar conformación esquelética, aplomos, buscar asimetrías, atrofia muscular. Después evaluar la marcha al paso, trote y carrera mientras el animal se aleja y retorna a la posición del observador (Okumura, 2002; Piermattei y col., 2007). También se puede evaluar al paciente mientras realiza círculos cerrados o sube escaleras. Esta inspección dinámica, permite buscar alteraciones en la locomoción normal como claudicación u otras anomalías, acortamiento del paso, arrastre de las uñas de la pata, marcha con la pata hacia adentro o hacia afuera, hipermetría, ataxia, sonidos anormales, entre otras. La revisión luego de un ejercicio vigoroso también puede aportar datos de importancia (Piermattei y col., 2007), pues en ocasiones la claudicación tarda en manifestarse (Okumura, 2002). Mientras se evalúa la marcha, es importante determinar si las alteraciones detectadas asientan efectivamente en el sistema musculoesquelético o si se originan en otra localización, como el sistema nervioso (Okumura, 2002).

Luego realizar la revisión clínica en consultorio, comenzando con el animal en estación, posicionado lo más simétricamente posible para inspeccionar y luego palpar con ambas manos en forma simultánea aspectos contralaterales en busca de asimetrías, tumefacción, calor, dolor, crepitación, atrofia muscular. Los miembros también deben ser evaluados en decúbito lateral en toda su extensión, comenzando por los dedos y continuando en sentido proximal, aplicando en cada región o articulación maniobras específicas, buscando inestabilidad, crepitación, zonas doloridas o rangos de movimiento limitados. En lo posible evitar la sedación al inicio de la revisión para no obstaculizar el descubrimiento de zonas con dolor (Okumura, 2002; Piermattei y col., 2007). Dejar la evaluación de regiones álgidas para el final del examen, esto permite que el animal se relaje y coopere, para que el clínico pueda comparar las respuestas a ciertas maniobras (Piermattei y col., 2007). Finalmente, es conveniente inmovilizar al animal mediante sedación o anestesia para realizar ciertos test biomecánicos como la prueba del cajón craneal, signo de Ortolani, signo de Barden, entre otros (Okumura, 2002).

2.1.7.3. Determinación de dolor crónico

El dolor en animales se define como una experiencia sensorial aversiva que provoca una reacción motora protectora, conductas de evitación aprendida e incluso puede modificar el comportamiento específico de especie (Zimmerman, 1986 citado por Mich y Hellyer, 2010). Debido a la subjetividad de esta información y a que la misma no puede ser aportada por el propio paciente es que se vuelve difícil identificar dolor y más aún el dolor crónico. Los datos de mayor utilidad surgen del médico veterinario y principalmente del propietario, con quien se debe mantener una estrecha relación de trabajo pues es quien podrá evaluar cambios de actitud, comportamiento y de locomoción sutiles en el animal. Idealmente estas apreciaciones deberían ser registradas diariamente por el propietario (Mich y Hellyer, 2010).

La respuesta al tratamiento con analgésicos puede ser útil para diagnosticar el papel que desempeña el dolor en la sintomatología del paciente (Mich y Hellyer, 2010).

Aún no existe un “estándar de oro” para medir grados de dolor crónico en pacientes veterinarios. Es indispensable lograr una herramienta de evaluación válida que combine evaluación de calidad de vida y técnicas de evaluación objetivas de

movimiento. Algunas de las que están siendo evaluadas constan de cintas con sensores de presión, monitores de actividad, capturas de movimiento cinético, entre otros (Mich y Hellyer, 2010). Actualmente se aplican escalas descriptivas simples (EDS) y escalas analógicas visuales (EAV) para dolor y locomoción, además de cuestionarios como el Índice de dolor crónico de Helsinki basado en la evaluación de calidad de vida del canino (Hielm-Björkman y col., 2003; Hielm-Björkman y col., 2009). Todos métodos semiobjetivos que se describen en la sección Presentación del caso clínico.

2.1.7.4. Diagnóstico por imagen

El diagnóstico de la OA cuenta con diversas técnicas, algunas avanzadas, como la artroscopia, la gammagrafía, la tomografía computarizada, la resonancia magnética, entre otras (Abercromby y col., 2013). De todas formas, la radiografía simple sigue siendo la primera opción en medicina veterinaria para el diagnóstico por imagen de OA ya que se pueden apreciar cambios tanto a nivel de tejidos blandos como mineralizados (Bennett, 2010). Puede que las etapas iniciales de la enfermedad no presenten signos radiográficos pero con el tiempo se van dando cambios característicos que se detallan en la Figura 2 (Allan, 2003).

Signos radiográficos de osteoartrosis
<ul style="list-style-type: none"> · Efusión sinovial · Ensanchamiento inicial, adelgazamiento posterior del espacio articular radiolúcido · Formación de entesofitos pericondrales de las superficies que no soportan peso · Incremento de la opacidad ósea subcondral · Remodelación del hueso subcondral · Mineralización de los tejidos blandos periarticulares e intraarticulares · Formación de quiste subcondral (raro) · Subluxación (de la articulación coxofemoral)

Figura 2: Signos radiográficos de osteoartrosis. Fuente: Allan, 2003

Considerando lo planteado por Allan (2003), que toma la displasia de cadera como el mejor ejemplo de OA secundaria en caninos es que a continuación se detallan los cambios radiográficos específicos para este caso particular. Inicialmente se aprecia laxitud articular de diferentes grados que evoluciona a fibrosis y remodelación, con cambios que se describen a continuación y se ilustran en la Figura 3.

- 1) Formación pericondral de osteofitos.
- 2) Remodelación de la cabeza femoral con pérdida de su forma esférica tornándose aplanada a lo largo de la superficie articular. Alrededor del cuello femoral crecen osteofitos pericondrales que lo engrosan y lo vuelven irregular en su superficie.
- 3) Remodelación del acetábulo con pérdida de su forma y profundidad.
- 4) Incremento de la opacidad del hueso subcondral de la cabeza del fémur y el acetábulo indicando esclerosis ósea.

La línea de Morgan (Figura 3) es un signo precoz y significativo para identificar OA coxofemoral, esta línea aparece cuando los entesofitos óseos se visualizan como

una línea opaca ubicada en el aspecto caudal del cuello femoral, medial a la fosa trocantérica (Allan, 2003).

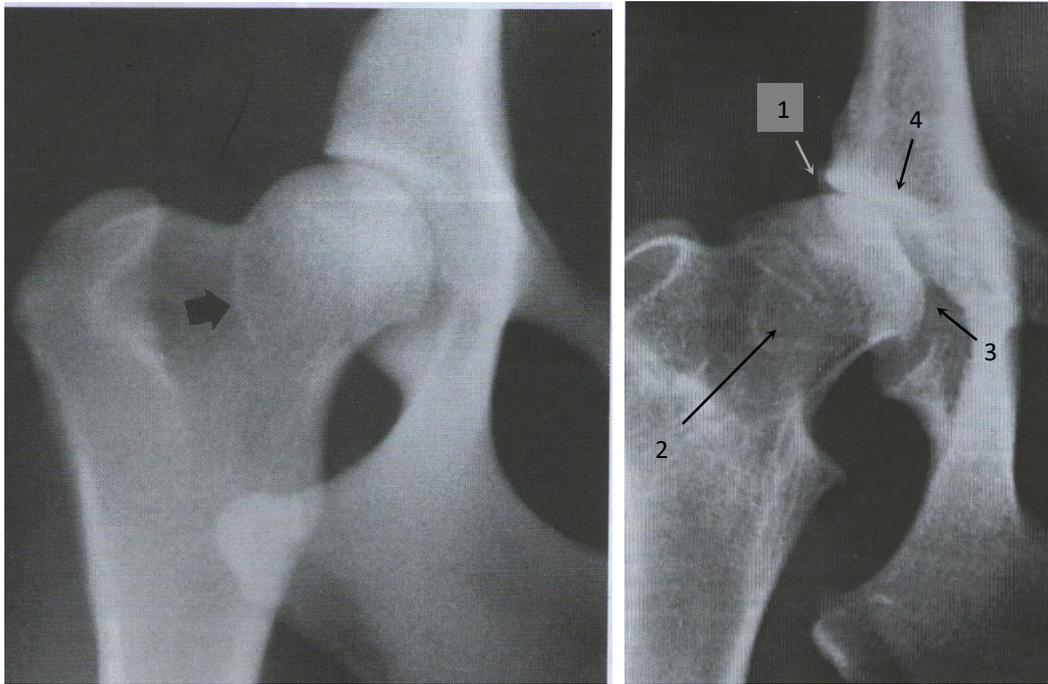


Figura 3: Radiografías de osteoartrosis coxofemoral secundaria a displasia de cadera. *Imagen de la izquierda:* Línea de Morgan (flecha), signo centinela de osteoartrosis temprana dada por la formación de entesofitos en el aspecto caudal del cuello femoral, medial a la fosa trocantérica. *Imagen de la derecha:* Displasia de cadera avanzada donde se aprecia formación de osteofitos (1), remodelación avanzada de acetábulo y cabeza femoral (2,3), y opacidad incrementada del hueso subcondral del acetábulo (4). Fuente: Allan, 2003.

Es importante recordar que la gravedad de los signos radiográficos no siempre tiene correlación directa con la gravedad de los signos clínicos. En el trabajo de Hielm-Björkman y col. (2003) no hubo ninguna correlación entre los resultados radiográficos y la puntuación para dolor obtenida por los veterinarios y propietarios de los animales, por tanto, no se puede predecir el estado clínico ni el grado de dolor de un animal a partir de los cambios patológicos observados.

2.1.8. Tratamiento

El primer paso para un tratamiento exitoso de OA es la comunicación con el propietario, éste debe ser instruido sobre conceptos fundamentales de esta patología, como lo son su naturaleza progresiva y la incapacidad de curarla. Una vez que contamos con su apoyo se debe establecer una estrategia terapéutica aceptable para el animal, el propietario y el clínico (Bennett, 2010).

Los objetivos terapéuticos son: alivio del dolor, reducción de los componentes inflamatorios, mejoramiento de la función articular, mantenimiento de la masa muscular y en lo posible prevenir o minimizar el progreso de la enfermedad (Steffey y Todhunter, 2011).

El enfoque terapéutico va desde medidas sobre el estilo de vida del paciente (estado corporal, modificaciones y/o limitación del ejercicio), suplementación nutricional, manejo médico, manejo quirúrgico, fisioterapia, entre otras opciones (Bennett, 2010; Steffey y Todhunter, 2011). Pero además, se debe considerar la creciente tendencia a abordar el dolor crónico de forma multimodal, adaptándose a cada paciente con reevaluaciones periódicas y reajustes del tratamiento (Mich y Hellyer, 2010).

Las drogas empleadas para el tratamiento de OA en caninos se clasifican en dos grupos, los SMOADS (fármacos que modifican la sintomatología de la OA, en inglés: *symptom modifying osteoarthritis drugs*) y DMOADS (fármacos modificadores de la enfermedad artrósica, en inglés: *disease modifying osteoarthritis drugs*). Entre los SMOADS se diferencian dos grupos, los fármacos de acción rápida (analgésicos, AINEs, glucocorticoides intra-articulares) y los SYSADOA (fármacos sintomáticos de acción lenta para OA, en inglés: *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*) que incluyen precursores de la matriz cartilaginosa (ej. glucosamina, condroitín sulfato) y moduladores de las citoquinas (ej. DAR) (Mongil y col., 2006).

En la práctica actual, las drogas de primera línea son analgésicos y anti-inflamatorios, fundamentalmente AINEs, con efecto básicamente sintomático, lo que resulta en un enfoque paliativo, que no detiene la progresión de la enfermedad y poco exitoso en casos severos (Carney, 1996; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010). Por esta razón, es importante analizar drogas como la DAR, que además de acción sintomática, ha demostrado reducir la severidad de la OA (Martel-Pelletier y Pelletier, 2010).

2.2. Diacereína

2.2.1. Generalidades

La DAR (5,5 Bis (acetilóxido)-9, 10-dihidro-9,10-dioxo-2-antraceno ácido carboxílico) es un alcaloide con estructura antraquinónica de bajo peso molecular (Martel-Pelletier y Pelletier, 2010). La reína es su metabolito activo, el cual actúa como un bloqueador de la IL-1 β (Nicolas y col., 1998; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010) (Figura 4).

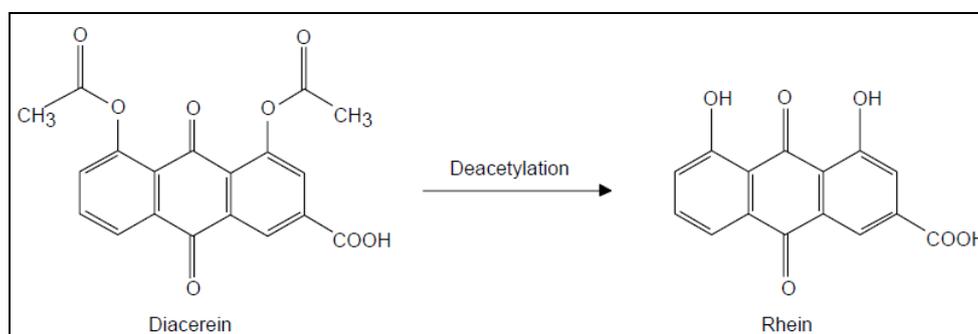


Figura 4: Fórmula química de la diacereína y su metabolito activo, la reína.

Fuente: Nicolas y col., 1998.

Esta droga se clasifica como un fármaco SYSADOA con propiedades analgésicas, anti-inflamatorias, anti-catabólicas y pro-anabólicas sobre el cartílago y la membrana sinovial y efecto protector sobre la remodelación del hueso subcondral (Martel-

Pelletier y Pelletier, 2010; Pavelka y col., 2016). Algunos ensayos han obtenido resultados promisorios en cuanto al potencial efecto modificador de la enfermedad de esta droga, pero aún no existe consenso sobre este aspecto por lo que para ser clasificada como DMOADS se requerirá mayor investigación (Smith y col. 1999; Dougados y col., 2001).

Una revisión reciente confirma la eficacia de la DAR sobre los síntomas de la OA, siendo similar a la de los AINEs y superior al paracetamol después de un mes de tratamiento; además de contar con un perfil de seguridad mayor a la de estos fármacos. Por estas y otras razones, la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos en Osteoporosis y Artrosis (ESCEO) la posiciona como una droga de primera línea en el tratamiento de OA en humanos (Pavelka y col., 2016).

2.2.2. Antecedentes

Inicialmente esta droga fue empleada por Charles Friedmann en el tratamiento de cálculos renales en humanos debido a que la reína es capaz de quelar iones metálicos, en especial calcio. Casualmente uno de los pacientes de Friedmann obtiene gran alivio en su artrosis, lo que motivó desde entonces la investigación de esta molécula en el tratamiento de la OA (Carney, 1996).

La DAR para el uso en humanos con OA, se comercializó inicialmente en Italia, en los años 70, luego fue aprobada en Francia en 1992 (Nicolas y col., 1998). En España se autorizó por primera vez en el año 2002, pero en 2013, el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia Europea de Medicamentos, recomendó la supresión de la comercialización de la droga en la Unión Europea para iniciar una revisión, pues se la asoció con casos de diarrea severa y hepatotoxicidad (AEMPS, 2013). En 2014, el PRAC plantea que la DAR podrá volver a utilizarse, bajo ciertas restricciones de uso, pues se concluyó que el balance riesgo-beneficio puede mantenerse favorable mientras se apliquen las recomendaciones planteadas (AEMPS, 2014). En el presente año, una nueva revisión del PRAC de la ESCEO encomendada a 11 expertos concluyó que el balance riesgo-beneficio de la DAR es positivo para el tratamiento sintomático de OA de rodilla y cadera (Pavelka y col., 2016).

En los últimos años se publicaron al menos 4 meta-análisis que evalúan los efectos sintomáticos de la DAR, considerando dolor y funcionalidad física en humanos con OA de rodilla y cadera. Todos ellos, aunque en diferentes grados, coinciden en que la DAR presenta superioridad significativa respecto al placebo (Fidelix y col., 2006; Rintelen y col., 2006; Bartels y col., 2010; Fidelix y col., 2014). En las recomendaciones de la Sociedad Internacional para la Investigación en Osteoartrosis (OARSI, en inglés: *Osteoarthritis Research Society International*) de 2014, se incluyó a la DAR para el manejo no quirúrgico de OA de rodilla (McAlindon y col., 2014).

Varios estudios se han realizado involucrando el uso de DAR en el tratamiento de OA canina. En 1996 Carney y en 1997 Brandt y col., realizaron estudios experimentales, buscando efectos del uso de DAR (entre ellos el DMOADS), pero los resultados no fueron estadísticamente significativos; esto se debió probablemente porque el primero administró el fármaco en una OA leve por un

periodo corto de tiempo (11 semanas) y el segundo porque se trataba de un modelo considerablemente acelerado de OA canina. Smith y su grupo (1999) indujeron OA de rodilla en 20 caninos mestizos adultos mediante la sección del ligamento cruzado craneal; los grupos tratamiento y control fueron evaluados mediante artroscopia a las 16 semanas y a las 32 semanas mediante observación directa de muestras recogidas una vez realizada la eutanasia. En 2003 Pelletier y col., realizaron un estudio *ex vivo* cultivando explantes de cartílago osteoartrosico en DAR; las muestras provenían de la rodilla de caninos sacrificados 12 semanas después de recibir la sección del ligamento cruzado anterior. Kitadai y col. en 2006, por medio de implantes metálicos persistentes intra-articulares, indujeron cambios articulares en la cadera de beagles inmaduros; a los 6 meses de la intervención, un grupo comenzó a ser medicado con DAR por un periodo de 4 meses, al final del mismo los animales fueron sacrificados para evaluar el efecto de la droga sobre las lesiones de cartílago empleando microscopía electrónica de barrido y bioquímica. Finalmente, el ensayo experimental más reciente data de 2014, donde Nganvongpanit y col., trataron con DAR y DAR combinada con condroitín sulfato, a 52 caninos con OA en cadera durante 6 meses siguiendo un protocolo de evaluación que incluyó puntuaciones clínicas, hallazgos radiográficos y determinación de biomarcadores en suero.

2.2.3. Farmacodinamia

El principal mecanismo de acción de la DAR es inhibir el sistema de la IL-1 β y las cascadas de señalización intracelulares relacionadas a dicho sistema. Esto se logra inicialmente gracias a la reducción de la densidad de receptores específicos de membrana (incrementados en pacientes con OA) y a la importante inhibición que ejercen sobre la unión de la IL-1 con estos. En segunda instancia, cuando ya se dio la unión IL-1-receptor, la reína actúa inhibiendo la cascada intracelular de las quinasas (MEK / ERK) evitando que la señal llegue al núcleo, reduciendo así la expresión de numerosos genes catabólicos que resultan en citoquinas, NO, MMPs, ADAMTS, etc. Además, la reína disminuye la producción de ICE induciendo una reducción en la activación de IL-1 β (Martel-Pelletier y Pelletier, 2010) (Figura 5).

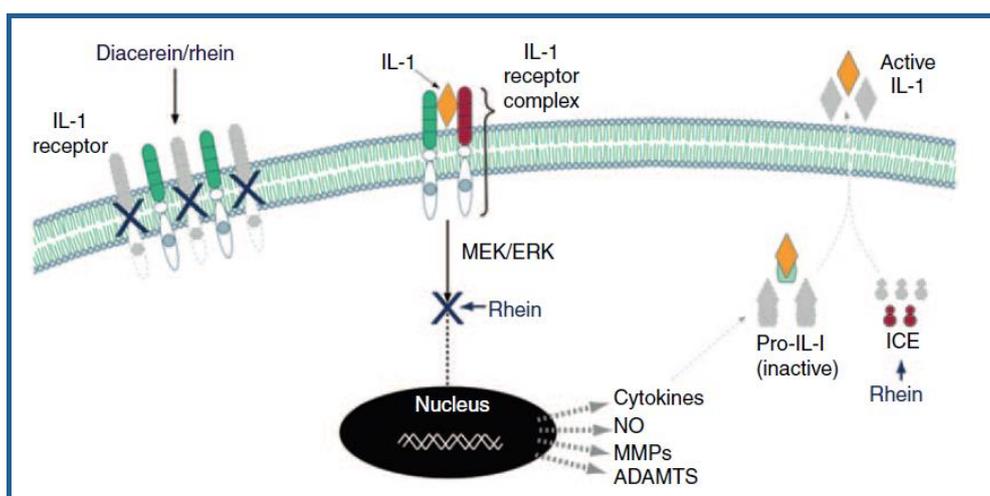


Figura 5: Efecto de la diacereína y la reína sobre el sistema IL-1 y su acción en varias vías catabólicas presentes en la fisiopatología de la osteoartritis. *Referencias:* óxido nítrico (NO), metaloproteasas (MMPs), agreganasas (ADAMTS), enzima convertidora de IL-1 (ICE), proteína quinasa activada por mitógenos (MEK), quinasas reguladas por señal extracelular (ERK).

Fuente: Martel-Pelletier y Pelletier (2010) adaptado de TRB Chemedica Internacional.

2.2.4. Farmacocinética

La DAR se administra por vía oral; en humanos, una vez que ingresa al cuerpo, por medio de doble deacetilación, se convierte completamente en reína (metabolito activo) antes de alcanzar la circulación sistémica. 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 (Nicolas y col., 1998; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010).

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 absorción pero se logra incrementar la cantidad absorbida en un 25% (Nicolas y col., 1998).

Luego de administrar DAR vía oral durante 1 mes se logran concentraciones de reína en el líquido sinovial similares a las observadas en el plasma (1-10 $\mu\text{mol/l}$), lo que basta para que se inicie la inhibición de la IL-1 (Nicolas y col., 1998).

En casos humanos de cirrosis leve a grave, no existen cambios de la cinética del fármaco mientras que, en insuficiencia renal leve a grave se verifica una acumulación de reína lo que se remedia reduciendo en un 50% la dosis diaria (Nicolas y col., 1998).

2.2.5. Posología

Las dosis manejadas para caninos en los diseños experimentales analizados van desde 15-20 mg/kg diarios durante 4 a 11 semanas (Carney, 1996; Brandt y col., 1997; Kitadai y col., 2006), 40 mg/kg diarios durante 32 semanas (Smith y col., 1999) hasta 50 mg y 150 mg/día para animales de un peso promedio de $17,63 \pm 5,19$ kg, durante 6 meses (Nganvongpanit y col., 2014).

Si bien existen estudios *in vitro* que informan que la DAR inhibe la secreción de IL-1 β de manera dosis dependiente (Martel-Pelletier y Pelletier, 2010), el uso *in vivo* en caninos, con dosis de 50 y 100 mg/día totales, no arrojó diferencias significativas para la puntuación clínica de animales con OA en cadera. Pero si se pudo determinar que los efectos adversos aumentan cuanto mayor es la dosis administrada (Nganvongpanit y col., 2014).

2.2.6. Efectos clínicos

En caninos generalmente es un fármaco bien tolerado, no detectándose alteraciones en el peso corporal o en el consumo de alimentos (Carney, 1996; Brandt y col., 1997; Smith y col., 1999).

En humanos, la DAR se caracteriza por presentar un comienzo de acción lento con efectos clínicos máximos luego de algunos meses de tratamiento (generalmente 3 meses) (Martel-Pelletier y Pelletier, 2010). En el ensayo de Nganvongpanit y col. (2014) la mejoría de los signos clínicos en los caninos tratados con DAR se volvió evidente a los 4-5 meses de iniciado el tratamiento. Estadísticamente las observaciones fueron significativas ($P < 0,05$) a los 3 meses para claudicación, a los

6 meses para movilidad articular, a los 5 meses para dolor a la palpación, a los 4 meses para carga de peso y a los 4 meses para la puntuación clínica global.

Al cultivar explantes de cartílago osteoartrósico (proveniente de rodillas de caninos) en presencia de concentraciones terapéuticas de DAR o reína, se consiguió reducir el nivel de fragmentación de ADN y de muerte celular programada (apoptosis) de los condrocitos; esto se explica mediante la reducción significativa que existió en la expresión de caspasa-3 activa (proteasa mediadora de la apoptosis) y de la enzima iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible) que reduce en consecuencia la producción de NO (radical libre también involucrado en la apoptosis) (Pelletier y col., 2003). En 2006, Kitadai y col., detectaron mejoría en las lesiones de cartílago en un modelo experimental de condrólisis en cadera en Beagles inmaduros.

Los resultados de Smith y col. (1999) dilucidaron que el tratamiento con DAR enlenteció la progresión de la OA en caninos reduciendo significativamente la gravedad de los cambios morfológicos de la enfermedad en comparación con el placebo. Estos hallazgos apoyan la idea de que la DAR puede actuar como una droga modificadora de la enfermedad para la OA (DMOADS).

Durante el tratamiento, los caninos mantuvieron los valores dentro de los rangos de referencia, tanto para hemograma como para perfil bioquímico (Carney, 1996; Nganvongpanit y col., 2014).

En el ensayo experimental de Nganvongpanit y col., (2014), la DAR administrada en caninos de menos de 25 kg con OA de cadera presentó un aumento significativo de las puntuaciones radiográficas después de los 6 meses de tratamiento, siendo incapaz de detener los cambios fisiopatológicos de la enfermedad. Sin embargo, en 2001, Dougados y col., luego de administrar DAR en humanos por 3 años, registraron una reducción significativamente menor del espacio articular coxofemoral en los pacientes tratados respecto a los que recibieron placebo.

En humanos, la DAR ha demostrado un prolongado efecto sobre los síntomas incluso luego de varios meses de interrumpido el tratamiento (Pavelka y col., 2016). Esta característica, denominada efecto *carry-over*, se constató en pacientes con OA sintomática de rodilla, los cuales lograron mejoría persistente y significativa respecto al piroxicam hasta 8 semanas después de interrumpir el tratamiento con DAR (Louthrenoo y col., 2007).

2.2.7. Efectos adversos

En humanos, la DAR, generalmente se asocia a trastornos gastrointestinales moderados y transitorios, como heces blandas o diarrea, reacciones cutáneas leves y raramente trastornos hepatobiliares. La diarrea puede deberse a que tanto la DAR como la reína son derivados de un agente laxante, la antraquinona y la variabilidad de presentación entre individuos, podría relacionarse con la composición de la microflora intestinal. Los casos de diarrea severa revierten al cortar el tratamiento. Para evitar posibles casos de hepatotoxicidad, se recomienda evaluar al paciente previamente, contraindicándose el uso de DAR en aquellos que presenten alteración hepática o medicados con otras drogas con potencial hepatotoxicidad. Si se presenta elevación de enzimas hepáticas o signos y síntomas sugerentes de daño

hepático se indica interrumpir el tratamiento. No se relaciona a sangrado gastrointestinal, ni a toxicidad renal, hematológica o cardiovascular a diferencia de los AINEs y el paracetamol (Nicolas y col., 1998; Pavelka y col., 2016). El oscurecimiento de la orina es frecuente, este fenómeno se vincula con la estructura de la molécula y su reacción química en un medio ácido, efecto totalmente inocuo para el paciente pero que debe ser advertido (en medicina veterinaria, al propietario) para no generar temor u ansiedad (Nicolas y col., 1998). En el ensayo experimental de Dougados y col. (2001) se administró DAR a 131 pacientes durante 3 años, en ese periodo se evaluaron varios parámetros, entre ellos funcionalidad renal y hepática, los que no arrojaron diferencias clínicas significativas entre el grupo tratamiento y el grupo placebo; los efectos adversos, durante esos años coincidieron con los mencionados anteriormente, con intensidad de leve a moderada.

El principal efecto adverso en caninos es la orina oscura, le sigue en importancia las heces blandas o diarrea leve y por último, en pocos casos que recibieron dosificaciones altas se presentaron vómitos. Los efectos digestivos son mayores en los primeros meses de tratamiento, disminuyendo con el paso del tiempo (Carney, 1996; Brandt y col., 1997; Smith y col., 1999; Nganvongpanit y col., 2014).

2.2.8. Interacciones

Las interacciones medicamentosas no existen puesto que la reína está ligada a las proteínas plasmáticas en un 99% aproximadamente y esta unión no es saturable; otra ventaja frente al uso de AINEs, los cuales presentan numerosas interacciones medicamentosas (Nicolas y col., 1998).

En los primeros meses de tratamiento se logra un efecto más eficaz y temprano si se combina DAR con condroitín sulfato pero después de los 6 meses no hay diferencia significativa entre los grupos que reciben ambas drogas y los que reciben solo DAR. En cambio, la asociación con condroitín sulfato, mostró efectos preventivos en los cambios fisiopatológicos registrados por radiografía luego de los 6 meses de tratamiento (Nganvongpanit y col., 2014).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Lograr un precedente del uso de diacereína en el tratamiento de osteoartrosis coxofemoral en el Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, mediante la presentación de un caso clínico en un Labrador Retriever de 12 años.

3.2. Objetivos específicos

- a) Evaluar si existen modificaciones en la calidad de vida del paciente a lo largo del tratamiento empleando cuestionarios respondidos por el propietario.
- b) Evaluar la respuesta clínica del paciente al tratamiento instaurado y la aparición de efectos adversos.
- c) Realizar un seguimiento de los valores paraclínicos del paciente por medio de hemograma completo y bioquímica sanguínea.
- d) Evaluar la evolución radiográfica de las articulaciones afectadas.

4. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

4.1. Anamnesis

El día 19 de enero de 2016 (considerado el Día 0 del presente trabajo), concurrió a consulta al Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, un canino, macho, castrado, raza Labrador Retriever, capa dorada, de 12 años, con un peso corporal de 35,750 kilogramos, de nombre Mateo. Número de registro: 1691/12.



Figura 6: Mateo, paciente de este trabajo.
Foto cedida por la propietaria.

El motivo de consulta planteado por la propietaria fue “Dificultad para levantarse luego de permanecer mucho tiempo acostado”.

Anamnesis sanitaria: vacunado anualmente (última dosis el 10 diciembre de 2015); última desparasitación interna el 5 de diciembre de 2015 y externa el 10 de enero de 2016 con fipronil (pipeta). Recibe baños cada 6 meses con agua y jabón de clorhexidina. Se le administró Artrin¹ durante los últimos 2 años (1 comprimido por día). Cuando presenta empujes de atopía se le administra Prednisolona.

Anamnesis ambiental: los primeros 3 años de vida permaneció con otros dueños. A partir de los 3 años de edad está con su actual propietaria. Vive en casa con fondo de baldosas. Convive con un canino macho, cruza, de 8 años. Pasea y juega en la vereda de la calle. Come Royal Canin Maxi Adult, 280 gramos por día. Tiene acceso *ad libitum* a agua potable que se cambia diariamente.

Anamnesis remota fisiológica: Castrado a los 9 años. Previamente tuvo varias montas con descendencia en 3 oportunidades.

Anamnesis remota patológica: Extirpación de tumoración ubicada en boca en 2009. En 2012 padeció gastritis por indiscreción dietética y otitis en oído izquierdo secundario a atopía. En 2013 se extirpó un hemangioma en escroto y en la misma intervención se procedió a realizar la orquiectomía. Presenta dos lipomas diagnosticados recientemente por PAAF, uno en región pre-escapular izquierda y el otro en el pliegue de la babilla izquierda.

Anamnesis próxima fisiológica: Come, toma agua, orina y defeca normalmente.

¹ Laboratorio Brouwer

Anamnesis próxima patológica: Comenzó con leve dificultad para saltar hace 2 años. Concurrió a consulta al Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, donde se le diagnosticó por radiografía displasia bilateral de cadera, sin manifestación de dolor a la revisión clínica. La radiografía de columna vertebral realizada en el mismo momento no presentó alteraciones. Se le indicó Artrin (1 comprimido por día). Las radiografías de control realizadas a los 3 meses y al año no indicaron cambios respecto a las primeras imágenes. Actualmente la propietaria nota que se incorpora con dificultad luego de permanecer cierto tiempo echado.

4.2. Examen clínico

Examen objetivo general: sin hallazgos clínicos particulares que comentar al examen físico completo. Estado de carnes: sobrepeso.

El examen ortopédico inició con la inspección a distancia del paciente donde se constató atrofia muscular del tren posterior, más marcada en el miembro posterior derecho. Por medio de inspección dinámica se evaluó la marcha, sobre una superficie plana y no resbaladiza, mientras el canino era conducido por la propietaria. Se detectó alteración en la locomoción normal con andar rígido del tren posterior y acortamiento del paso de ambos miembros posteriores a predominio derecho. Mientras se realizaba la evaluación se efectuó registro de imágenes en video.

Posteriormente en el consultorio se completó el examen ortopédico. Con el paciente en decúbito lateral se comenzó la evaluación de miembros torácicos y pélvicos, en toda su extensión, de distal a proximal; en los primeros no se encontraron alteraciones que relatar. En los miembros posteriores no se evidenció alteración en ninguna articulación excepto en ambas articulaciones coxofemorales. Para evaluarlas se tomó el fémur por encima de la rodilla (distal de fémur) y se procedió a flexionar, extender, abducir, aducir y rotar el miembro, encontrándose dolor grado I a la hiperextensión caudal de ambas articulaciones. A continuación, se examinó la columna vertebral por palpación presión sobre las apófisis y mediante extensión dorsal de la cola en busca de dolor lumbosacro, maniobra en la cual el animal acusó dolor leve. Mediante la prueba de los nudillos se evaluó la propiocepción consciente, con resultado normal.

El examen neurológico completo no presentó ninguna alteración que mencionar.

Se empleó una EDS (Anexo 4) que cuenta con 5 categorías o descripciones de intensidad de dolor que corresponden a un número, esto permite convertir los datos en la puntuación de dolor del paciente. La misma se basó en la observación del animal y no en una maniobra específica (Mich y Hellyer, 2010).

Al momento de la evaluación clínica el paciente no estaba recibiendo drogas que actuaran como analgésico y/o anti-inflamatorio que pudiera enmascarar los signos clínicos.

Los datos se registraron en la ficha clínica facilitada por el Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR (Anexo 1).

A partir de estos hallazgos se decide solicitar radiografía de cadera.

4.3. Examen paraclínico radiográfico

El diagnóstico definitivo fue realizado en el Área de Imagenología del Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, siguiendo la siguiente técnica: DFP 1 m, 62 KW, 22,5 mAs².

La exploración de las articulaciones coxofemorales se realizó aplicando el método descrito por la Fundación Ortopédica para Animales (FAO) que consiste en una proyección ventro-dorsal extendida. El paciente se posicionó en decúbito dorsal, con los miembros anteriores estirados hacia craneal y los miembros posteriores mantenidos en hiperextensión hacia caudal, con los fémures paralelos y las rodillas rotadas hacia adentro (Figura 7).



Figura 7: Posicionamiento radiográfico ventro-dorsal para evaluación de cadera.
Fuente: Fox y Millis, 2010.

Si bien la proyección correcta requiere que el animal esté sedado o anestesiado ya que la posición influye en la imagen radiográfica, en este caso se logró una calidad radiográfica satisfactoria sin inmovilización química.

Además del informe radiológico habitual, se le solicitó a tres radiólogos del Área de Imagenología del Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, emplear el sistema de puntuación que utilizó Kealy y col. en su estudio en 1997 (Anexo 5) para determinar severidad de OA en cadera de caninos. La puntuación se realizó en base a los hallazgos radiográficos característicos de OA, considerando puntualmente 4 criterios para las articulaciones coxofemorales derecha e izquierda:

1. esclerosis de la porción craneodorsal del hueso subcondral del acetábulo.
2. osteofitos en la región craneal del borde acetabular.
3. osteofitos en la región caudal del borde acetabular.
4. osteofitos periarticulares femorales.

² Equipo Vetter Rems 150 – 100, Industria Argentina

El sistema de puntuación se aplicó según los siguientes rangos:

- articulación libre de enfermedad (normal)..... 0.
- osteoartrosis leve..... 0,1 a 1,0.
- osteoartrosis moderada..... 1,1 a 2,0.
- osteoartrosis severa..... 2,1 a 3,0.

La puntuación para el Día 0 se puede observar en el Anexo 6.

En la Figura 8 se presenta la imagen radiográfica para el Día 0, donde se señalan los hallazgos detallados en el siguiente informe: “En el estudio indicado se observa osteoartrosis bilateral moderada a severa con signos levemente peores en la izquierda que en la derecha. Ambas hemicaderas presentan:

1. Engrosamiento del cuello femoral.
2. Líneas de Morgan (a predominio izquierdo).
3. Osteofitosis periarticular.
4. Subluxación bilateral.
5. Esclerosis subcondral.”

El diagnóstico definitivo fue: “Osteoartrosis en articulaciones coxofemorales secundaria a displasia bilateral de cadera”.



Figura 8: Radiografía de cadera Día 0.

Referencias: 1, Engrosamiento del cuello femoral; 2 Líneas de Morgan (a predominio izquierdo); 3, Osteofitosis periarticular; 4, Subluxación bilateral; 5, Esclerosis subcondral.

Una vez confirmado el diagnóstico de OA se le planteó a la propietaria un manejo médico farmacológico en base a la droga en estudio.

4.4. Examen paraclínico de laboratorio

Se tomaron muestras sanguíneas con 12 horas de ayuno para realizar hemograma completo y bioquímica sanguínea (perfil hepático y renal) en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR. Los parámetros solicitados se encontraban dentro de los rangos de referencia (Tabla 5).

4.5. Cuestionarios para el propietario

En la evaluación del paciente también se emplearon cuestionarios y escalas que debieron ser contestadas por la propietaria.

El primer cuestionario es una adaptación y traducción al español del Índice de dolor crónico de Helsinki para propietarios de perros con OA de Hielm-Björkman y col. (2009) presentado en el Anexo 2. Este índice fue testeado para su versión finlandesa, permitiendo la valoración de la respuesta al tratamiento en perros con OA basándose en la percepción de calidad de vida general del paciente según el propietario. Consta de 11 preguntas con 5 opciones, cuya puntuación va de 0 (ausencia de dolor) a 4 (dolor crónico severo), de izquierda a derecha, considerando como el score final la suma de los puntos de cada respuesta que resultará entre un valor mínimo de 0 y un máximo de 44. Es un cuestionario fácilmente aplicable a cualquier canino, propietario y ambiente (Hielm-Björkman y col., 2009).

Luego se presentaron dos EAV (Anexo 3). Estas escalas son un sistema de puntuación semiobjetivo, de fácil aplicación y con un amplio margen de elección que proporcionan una idea general de respuesta al tratamiento. Consisten en una línea recta horizontal de 100 mm de longitud, cuyos extremos presentan términos descriptivos específicos de la característica a evaluar. Es sobre dicha línea que se le solicita al propietario dibujar una cruz o línea perpendicular en la posición que mejor describe la característica a valorar, considerando la descripción de cada extremo. La primera es una EAV de dolor que permite determinar la intensidad del mismo, considerando el extremo izquierdo la ausencia de dolor y el derecho el peor dolor posible (Mich y Hellyer, 2010). La segunda es una EAV de locomoción para evaluar movilidad, cuyo extremo izquierdo indica ausencia de dificultad en la locomoción (camina normal) y el extremo derecho indica la dificultad más severa de locomoción (ausencia de apoyo) (Hielm-Björkman y col., 2009).

Toda la información anteriormente citada no estuvo disponible para la propietaria en ninguna de las evaluaciones.

4.6. Tratamiento

Se indicó administrar una dosis total de 50 mg/día SID (una vez al día, en latín: *semel in die*) de DAR³ vía oral en un mismo horario, acompañada por la comida.

En caso de presentar dolor moderado a grave luego de iniciado el tratamiento se planteó que el paciente podría recibir analgesia.

³ Artrodar cápsulas 50 mg, Laboratorio TRB PHARMA S.A, Industria Argentina

4.7. Controles

Se indicaron controles al Día 30, 60 y 90 de tratamiento, donde se realizó anamnesis, examen clínico ortopédico y neurológico, control radiológico y de laboratorio y cuestionarios a la propietaria. En cada uno de ellos se mantuvieron los mismos criterios y condiciones del Día 0. La información obtenida en cada control se expone en la sección Resultados.

Dos semanas luego de iniciado el tratamiento, la propietaria informa halitosis y olor fuerte en orina por lo que se decide controlar los valores de urea y creatinina en sangre sin detectar ninguna alteración.

En el control del Día 30, se encontró nuevamente dolor a la palpación de columna vertebral en región toraco-lumbar y lumbo-sacra por lo que se solicitó radiografía de ambas regiones. A nivel lumbo-sacro (Figura 9) se observó esclerosis subcondral sacra, borde craneodorsal del sacro rente y presencia de disco entre S1-S2 y entre S2-S3 compatibles con inestabilidad lumbo-sacra. En la región toraco-lumbar no se encontraron alteraciones a mencionar (Figura 10).

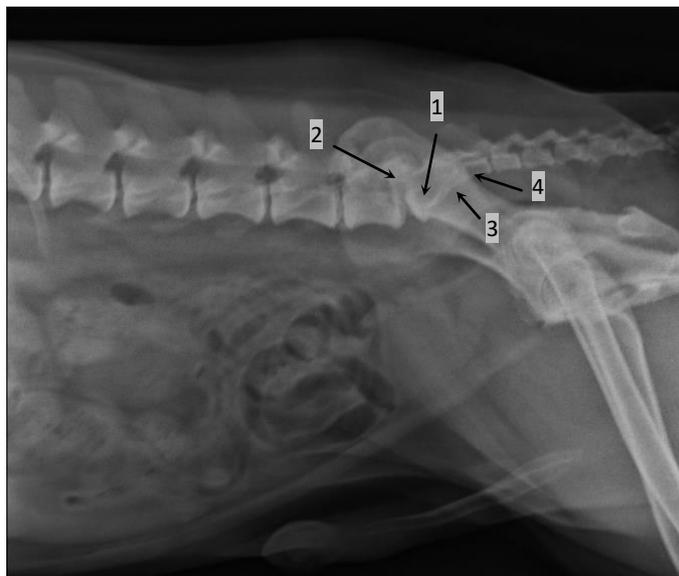


Figura 9: Radiografía de columna vertebral lumbo-sacra. Se observó esclerosis subcondral sacra (1), borde craneodorsal del sacro rente (2) y presencia de disco entre S1-S2 (3) y entre S2-S3 (4) compatibles con inestabilidad lumbo-sacra.



Figura 10: Radiografía de columna vertebral toraco-lumbar. Sin alteraciones.

5. RESULTADOS

5.1. Examen clínico

Durante los 90 días de tratamiento, el paciente recibió únicamente DAR de forma ininterrumpida.

A continuación se detallan los resultados del examen clínico del Día 0 y los Días 30, 60 y 90 de tratamiento (Tabla 1).

Tabla 1: Hallazgos del examen clínico general y ortopédico para el Día 0, 30,60 y 90.

EOG				
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
Peso corporal (kg)	35,750	37,450	36,400	37,400
Materia fecal y orina	s/p	s/p	s/p	s/p

EOP ortopédico: miembros posteriores				
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
<u>Inspección estática</u>				
Atrofia muscular	Presente en tren posterior. Más marcada en MPD.	Se mantiene a predominio derecho.	Se mantiene a predominio derecho.	Se mantiene a predominio derecho.
<u>Inspección dinámica</u>				
Tren posterior	Andar rígido	Andar rígido	Andar rígido	Andar rígido
MPD	Acorta el paso de manera notoria	Acorta el paso	Acorta el paso	Acorta el paso de manera notoria.
MPI	Acorta el paso	Acorta el paso	Acorta el paso	Acorta el paso
<u>Palpación</u>				
HCACF derecha	Dolor grado I	Dolor grado I	Dolor grado I	Sin dolor
HCACF izquierda	Dolor grado I	Dolor grado I	Dolor grado I	Sin dolor

EOP de columna vertebral				
	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
<u>Palpación</u>				
Región toraco-lumbar	Dolor	Dolor	Dolor	Sin dolor
Región lumbo-sacra	Dolor	Dolor	Sin dolor	Dolor

Referencias: EOG, Examen objetivo general; EOP, examen objetivo particular; s/p, sin particularidades; HCACF, Hiperextensión caudal articulación coxofemoral; MPD, miembro posterior derecho; MPI, miembro posterior izquierdo.

El examen clínico general y ortopédico se acompañó de una EDS para intensidad de dolor (Tabla 2).

Tabla 2: Valores referentes a la evaluación clínica por medio de una Escala descriptiva simple para el Día 0, 30,60 y 90.

	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
Intensidad de dolor	1	2	1	1

Referencias: 0, sin dolor; 1, dolor leve; 2, dolor moderado; 3, dolor severo; 4 dolor muy severo (extremo). Fuente: Mich y Hellyer, 2010.

5.2. Examen paraclínico radiográfico

En la Figura 11 se presentan las imágenes radiográficas correspondientes al Día 0 y a cada control.

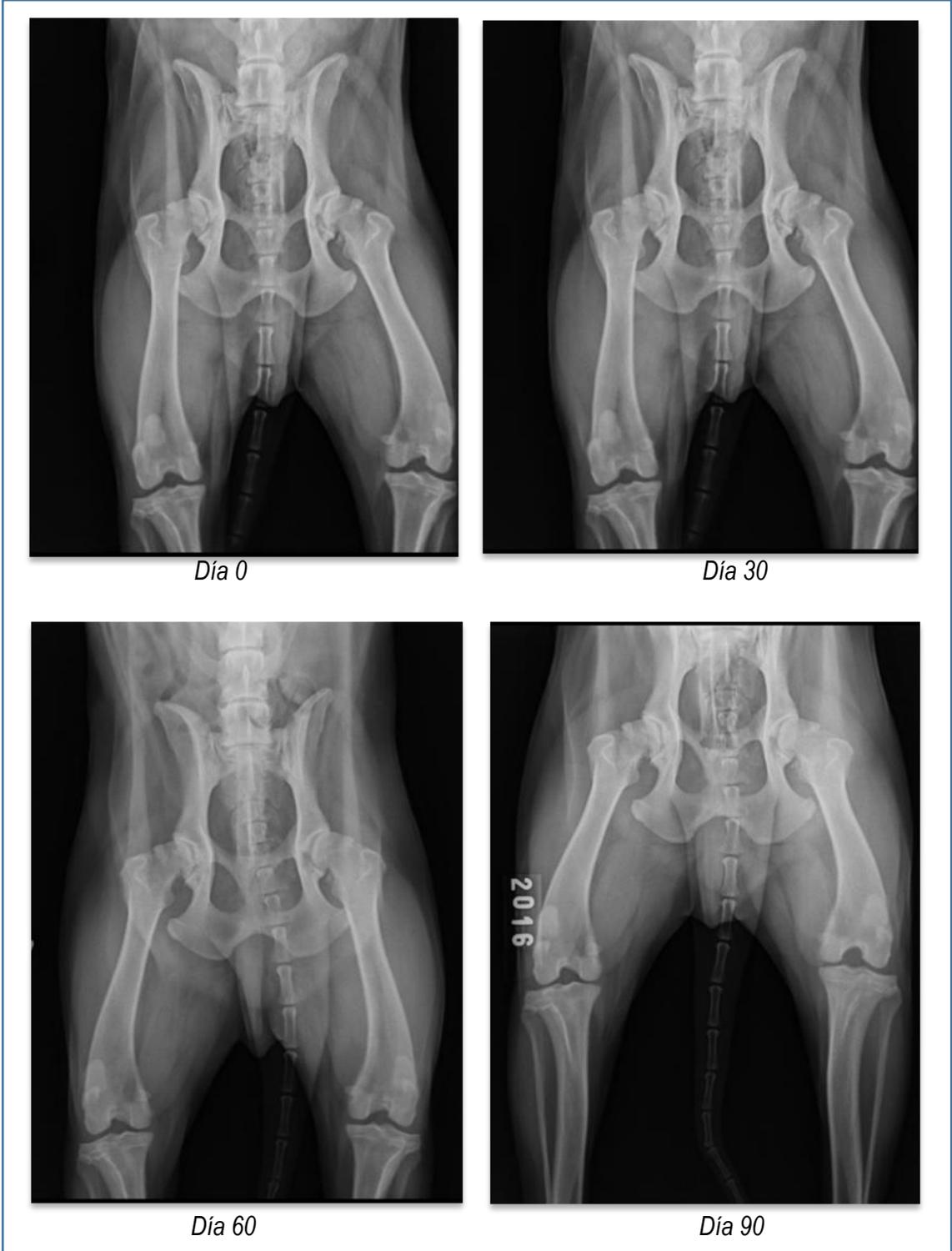


Figura 11: Seguimiento radiográfico de cadera.

Las imágenes radiográficas se evaluaron mediante el Sistema de puntuación detallado en la sección Presentación del caso clínico, los resultados se exponen en las Tablas 3 y 4.

Tabla 3: Puntuación radiográfica para las articulaciones coxofemorales derecha e izquierda. El cálculo se realizó considerando la mediana para los puntajes más severos de las 4 categorías, para cada articulación, informados por 3 radiólogos del Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

	<i>Día 0</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 60</i>	<i>Día 90</i>
Articulación coxofemoral derecha	2,1	2,1	2,3	2,4
Articulación coxofemoral izquierda	2,5	2,5	2,3	2,2

Considerando las articulaciones coxofemorales por separado, se observó que en la derecha presentó tendencia a empeorar y la izquierda a mejorar, aunque ambas se mantuvieron en el rango de OA severa.

Para obtener una idea global de OA en el paciente, se realizó el cálculo considerando la cadera como un todo. Los valores obtenidos se presentan en la Tabla 4, los cuales indican que el grado de OA global del paciente no varió, manteniéndose dentro del rango descrito como severo.

Tabla 4: Puntuación radiográfica de cadera. El cálculo se realizó considerando la mediana para los puntajes más severos de las 4 categorías, informados por 3 radiólogos del Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

	<i>Día 0</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 60</i>	<i>Día 90</i>
Puntuación radiográfica de cadera	2,5	2,5	2,5	2,5

5.3. Examen paraclínico de laboratorio

Los resultados de los exámenes paraclínicos de laboratorio realizados para el Día 0 y para cada control se detallan a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5: Resultados de los exámenes paraclínicos.

	<i>Día 0</i>	<i>Día 30</i>	<i>Día 60</i>	<i>Día 90</i>	<i>Unidad</i>	<i>Valores de referencia</i>
HEMOGRAMA						
Hematocrito	40,5	44	-	43	%	37-55
Rec. eritrocitario	5,5	6,05	-	6,21	mill/ μ l	5,5-8,5
Hemoglobina	13,5	13,9	-	14,8	gr/dl	12-18
VCM	74	73	-	69	fL	60-77
HCM	24,5	23	-	23,8	pg	19,5-24,5
CHCM	33,3	31,6	-	34,4	gr/dl	31-34
Leucocitos	9610	8920	-	10000	/ μ l	6000-17000
<i>Fórmula absoluta</i>						
Neutrófilos	4997,2	6422,4	-	6600	/ μ l	3000-11400
Linfocitos	3747,9	1605,6	-	2400	/ μ l	1000-4800
Monocitos	96,1	178,4	-	200	/ μ l	150-1350
Eosinófilos	768,8	713,6	-	800	/ μ l	100-750
Basófilos	0	0	-	0	/ μ l	Raro
BIOQUÍMICA SANGUÍNEA						
PERFIL RENAL						
Urea	27,96	-	-	50,39	mg/dl	21,42-64,28
Creatinina	1,0	-	-	1,0	mg/dl	1,0-2,0
PERFIL HEPÁTICO						
Albumina	3,1	-	3,2	3,3	gr/dl	2,3-4,0
Globulinas	3,64	-	2,9	3,39	gr/dl	1,9-3,6
Proteínas totales	6,7	-	6,1	6,6	gr/dl	5,4-7,6
AST (GOT)	19	-	23	24	U/l	13-32
ALT (GPT)	32	-	34	32	U/l	5-65
Fosfatasa alcalina	161	-	84	101	U/l	10-84
Colesterol	177	-	212	224	mg/dl	150-275
Bilirrubina total	0,0	-	0,1	0,0	mg/dl	0,0-0,5
GGT	-	-	-	3	U/l	2-10

Los valores para hemograma y bioquímica sanguínea del Día 0 (control, antes de iniciar el tratamiento) y Día 90 (último día de tratamiento con DAR) se mantuvieron dentro de los rangos de referencia.

5.4. Cuestionarios para el propietario

Los resultados obtenidos a partir del Índice de dolor crónico de Helsinki se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6: Puntuaciones para el Índice de dolor crónico de Helsinki. Las preguntas son puntuadas del 0 al 4 con un score final resultante de la suma de cada respuesta que va del 0 (ausencia de dolor) al 44 (dolor crónico severo).

	Pregunta	Día 0	Día 30	Día 60	Día 90
1	Estado de ánimo	1	2	1	2
2	El animal juega	1	1	1	0
3	El animal llora de dolor	0	1	0	0
4	El animal camina	1	1	1	1
5	El animal trota (anda de prisa)	1	1	1	1
6	El animal galopa (corre)	2	1	1	1
7	El animal salta	1	2	2	2
8	El animal se acuesta	2	2	1	2
9	El animal se levanta de estar acostado	3	2	1	2
10	Después de un largo descanso el animal se mueve	3	2	1	2
11	Después de un esfuerzo físico o un esfuerzo intenso el animal se mueve	2	3	2	2
	Score final	17	18	12	15

Modificado de Hielm-Björkman y col. (2009).

Con un puntaje por encima de 12, el paciente reveló padecer dolor crónico con variaciones mínimas antes y durante el tratamiento con DAR.

En la Figura 12 se presentan las EAV de dolor y locomoción realizadas por la propietaria, las cuales oscilaron en intensidades de 20 a 40%. Al final se coteja la EAV de dolor con las EDS realizada por el clínico donde se encontró cierta concordancia puesto que ambas refieren dolor leve, excepto para el Día 30 donde el clínico informó dolor moderado.

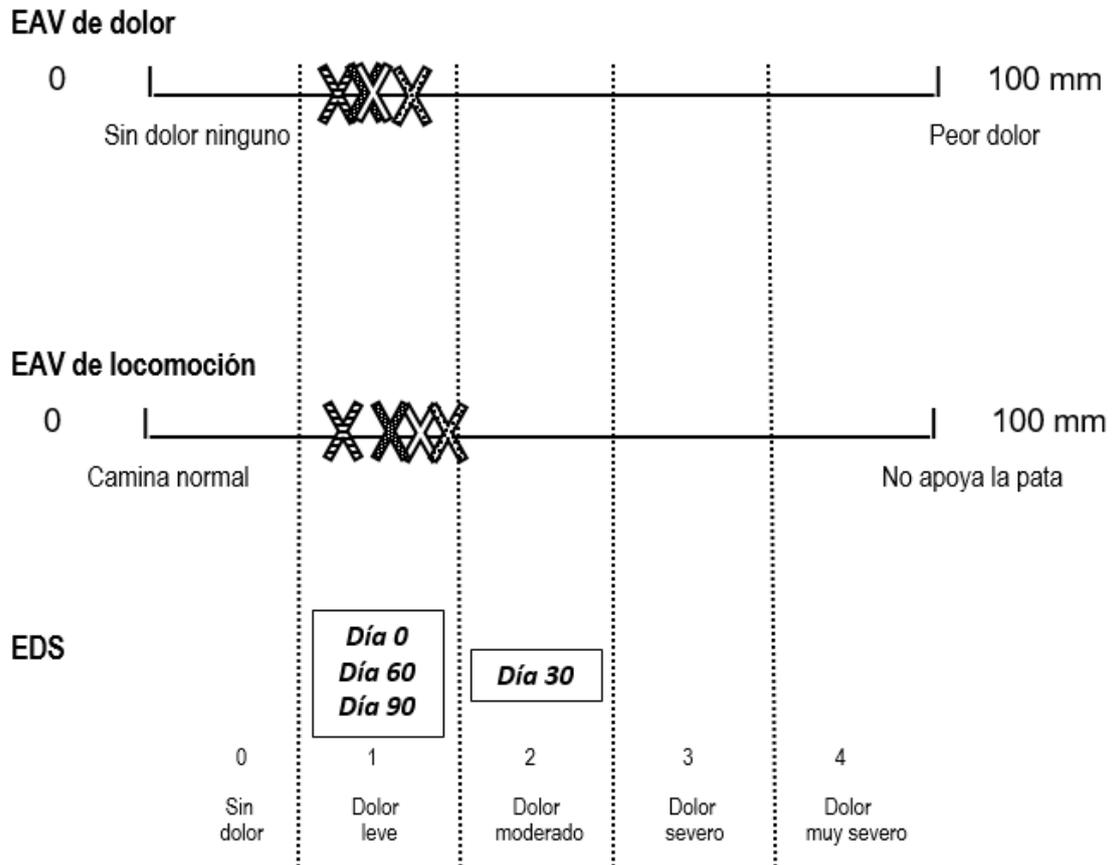


Figura 12: Escalas analógicas visuales (EAV) para dolor y locomoción realizadas por la propietaria y cotejo de las mismas con la Escala descriptiva simple (EDS) realizada por el clínico (modificado de Mich y Hellyer, 2010 y Hielm-Björkman y col, 2009).

Referencias: : Día 0; : Día 30; : Día 60 y : Día 90.

6. DISCUSIÓN

En busca de que este caso de estudio sea un precedente fidedigno, es que se consideraron ciertos criterios de elección, tanto para la patología en estudio como para el paciente a tratar. La OA es la artropatía más frecuente en la clínica de pequeños animales (Allan, 2003). Generalmente se ven afectados animales mayores de 4 años, de razas grandes (más de 25 kilogramos) que presentan sobrepeso u obesidad (Fox y Millis, 2010). La OA secundaria es la forma de presentación más frecuente y particularmente la asociada a displasia de cadera (Fox y Millis, 2010; Abercromby y col., 2013). El paciente considerado para este trabajo, un Labrador Retriever, de 12 años, con sobrepeso y diagnóstico previo de displasia de cadera, presenta varios de los factores de riesgo mencionados anteriormente para el desarrollo de OA.

Contemplando las características epidemiológicas de la OA ya mencionadas y las opciones terapéuticas manejadas en la actualidad, es que se consideró interesante la presentación de este caso. El paciente, por su edad avanzada y fase patológica en que se encontraba, presentaba dos típicas restricciones al momento de considerar el tratamiento farmacológico de primera línea en estos tiempos, los AINEs. Si bien estos fármacos logran un buen efecto sintomático, sus efectos adversos y su poca eficacia para tratar casos severos limitan su uso (Carney, 1996; Martel-Pelletier y Pelletier, 2010). La DAR, presenta eficacia similar a la de los AINEs sobre los síntomas, pero su perfil de seguridad es mayor (Pavelka y col., 2016), lo que la convierte en una buena alternativa terapéutica para este caso.

De la reseña, anamnesis detallada y EOG completo surgieron datos de gran utilidad, entre ellos, los factores de riesgo mencionados anteriormente, permitiendo orientar el diagnóstico desde una instancia temprana, coincidiendo con lo planteado por Harari (1997). El dolor crónico es el principal signo de esta patología (Fox y Millis, 2010), pero por sus características es difícil de reconocer a la exploración clínica, sumado a la incapacidad del paciente de aportar información (Bennett, 2010; Mich y Hellyer, 2010). Por ello, en el presente trabajo se complementó el interrogatorio con un cuestionario (Índice de dolor crónico de Helsinki) y dos EAV (una de dolor y otra de locomoción) que debió responder la propietaria y una EDS para intensidad de dolor que realizó el clínico.

La pérdida de un comportamiento normal o la aparición de uno anormal suele ser un indicativo de dolor (Harari, 1997; Fox y Millis, 2010; Mich y Hellyer, 2010; Abercromby y col., 2013) por lo tanto el interrogatorio al propietario debe ser exhaustivo, buscando alteraciones sutiles que este haya detectado (Harari, 1997; Fox y Millis, 2010; Mich y Hellyer, 2010; Abercromby y col., 2013). En este caso la dificultad para levantarse, planteada en el motivo de consulta, revelaba la rigidez característica que presentan los pacientes con OA luego de un periodo de descanso (Harari, 1997; Bennett, 2010). El Índice de dolor crónico de Helsinki, es un cuestionario que evalúa calidad de vida del paciente en base a las observaciones del propietario respecto al comportamiento del animal. En este caso, las puntuaciones revelaron que el paciente padecía dolor crónico con variaciones mínimas antes y durante el tratamiento con DAR. Se debe considerar que se trata de una traducción no validada para el idioma español, lo que puede afectar su uso, utilidad y propiedades psicométricas; la selección de cada pregunta, el lenguaje y la redacción

son variables a tener en cuenta (Hielm-Björkman y col., 2009). Sería de gran utilidad lograr una traducción testeada y adaptada a nuestro medio. Vale mencionar, que la propietaria es estudiante avanzada de medicina veterinaria, por lo que sus apreciaciones pueden no ser las mismas a las de un propietario sin conocimiento y entrenamiento para la detección de ciertas manifestaciones.

Si bien la utilidad de las EAV y la EDS es ampliamente reconocida en la evaluación de dolor se debe considerar que pueden sobreestimar o subestimar el grado de dolor y la eficacia del tratamiento analgésico, las primeras por depender de la parcialidad y agudeza visual de un observador y la segunda por no ser una escala sensible para valorar dolor por las pocas categorías que presenta (Mich y Hellyer, 2010). Intentando minimizar estas discordancias, se compararon las EAV realizadas por la propietaria con la EDS realizadas por el clínico y así reforzar el diagnóstico de dolor crónico del paciente.

El examen clínico reveló mejoría sintomática al Día 90, coincidiendo con una de las principales características terapéuticas de la DAR, comienzo de acción lento con efectos clínicos máximos luego de algunos meses de tratamiento (Martel-Pelletier y Pelletier, 2010), 4-5 meses si consideramos específicamente uno de los ensayos publicados en caninos (Nganvongpanit y col., 2014). En este caso, se constató ausencia de dolor a la palpación a los 3 meses de tratamiento, 2 meses antes de lo esperado según los resultados obtenidos por Nganvongpanit y col. (2014) donde la mejoría a la palpación fue significativa a los 5 meses de iniciado el tratamiento. La invariabilidad de los hallazgos a la inspección estática y dinámica, podrían explicarse según lo planteado por Harari (1997) y Piermattei y col. (2007) para aquellos animales que como este paciente, presentan una afección bilateral. En estos casos, la atrofia muscular en los miembros posteriores se debe a la transferencia de peso hacia los miembros anteriores evitando utilizar la articulación dolorida, mientras que la marcha rígida simétrica, con pasos más cortos, pudo llegar a ser permanente debido a la progresiva fibrosis de la cápsula articular y a la formación de osteofitos que causan restricción mecánica con reducción de la amplitud en el movimiento articular y dolor. Esto puede convertirse en un ciclo vicioso, donde el dolor y la discapacidad redundan en menos ejercicio ocasionando atrofia muscular que sobrecarga a la articulación, dañándola aún más, todo esto genera más dolor, menos uso del miembro y mayor atrofia.

Se debe considerar que el paciente tratado presentaba inestabilidad lumbo-sacra, que se manifestó con dolor al examen clínico y se confirmó radiográficamente; esto pudo incidir en la magnitud y permanencia de ciertas manifestaciones clínicas que presentaba, como la rigidez de los miembros posteriores después de un periodo de reposo o la dificultad para levantarse. Si bien estas alteraciones se relacionan con OA, también lo hacen con problemas lumbo-sacros (Abercromby y col., 2013). Este aspecto pudo afectar la percepción de la propietaria, alterando la evaluación final de calidad de vida.

Para el diagnóstico definitivo y seguimiento de las articulaciones osteoartrósicas se empleó radiografía simple. Esta es la técnica de referencia (Abercromby y col., 2013) y la más empleada en medicina veterinaria para diagnosticar OA (Bennett, 2010), además, existe un sistema de puntuación validado para determinar la severidad de esta patología en cadera de caninos (Kealy y col., 1997). Los resultados, no

indicaron variaciones en la severidad de los signos radiográficos, lo que coincide con los resultados obtenidos por Nganvongpanit y col., (2014) en su ensayo de 6 meses. Es de esperar que para constatar cambios apreciables a nivel radiográfico se necesiten periodos de tratamiento y evaluación prolongados en el tiempo, como es el caso del trabajo de Dougados y col. (2001), quienes registraron una reducción significativamente menor del espacio articular coxofemoral en humanos tratados con DAR durante 3 años.

Los valores para hemograma y bioquímica sanguínea se mantuvieron dentro de los rangos de referencia, coincidiendo con los hallazgos de Carney (1996) y Nganvongpanit y col. (2014).

En caninos, aún no existe consenso sobre la dosis de DAR a emplear, pero Nganvongpanit y col. (2014) en un ensayo *in vivo* constataron que no hubo diferencias significativas para la puntuación clínica entre los animales que recibieron 50 y 100 mg/día mientras que los efectos adversos aumentaban en el grupo con dosis más alta. En base a estos resultados es que el paciente recibió 50 mg/día; a esta dosis el fármaco fue bien tolerado, sin alteraciones en el consumo de alimentos ni en el peso corporal, coincidiendo con los ensayos experimentales en caninos de Smith y col. (1999), Brandt y col. (1997) y Carney (1996). No se presentó ninguno de los efectos adversos mencionados en los antecedentes (Carney, 1996; Brandt y col., 1997; Smith y col., 1999; Nganvongpanit y col., 2014).

El enfoque terapéutico de este trabajo es únicamente farmacológico, administrando solamente DAR, con el fin de poder atribuir los resultados a la droga en estudio. Pero el manejo del dolor crónico, basado únicamente en un analgésico y/o anti-inflamatorio suele fracasar, por lo que debe considerarse un enfoque multimodal, que incluya asociación de drogas, educación del propietario, modificaciones de conducta (control de peso y del ejercicio), manipulación del ambiente, fisioterapia, acupuntura, entre otros (Mich y Hellyer, 2010; Abercromby y col., 2013). Considerando esto y que la DAR demora en tener efecto analgésico es que se puede plantear una asociación medicamentosa para el tratamiento médico en casos con dolor crónico evidente. La DAR presenta baja posibilidad de interacción, a causa de su alta unión a proteínas plasmáticas por lo que se la puede administrar junto a otros fármacos, incluso AINEs (Nicolas y col., 1998). Respecto a la asociación de DAR con nutraceuticos, Nganvongpanit y col. (2014) reportaron que los grupos de caninos tratados con una asociación de DAR y condroitín sulfato, lograron mejoras clínicas significativas más tempranas respecto a los grupos medicados únicamente con DAR. Con relación al estilo de vida del paciente, debemos recordar que presentaba sobrepeso, que aunque se controló no se trató, tampoco se planteó modificar y/o limitar el ejercicio, aspectos terapéuticos que también deben ser considerados al abordar la OA (Abercromby y col., 2013).

Si bien existen ensayos en caninos en que se administró DAR durante 77 días (Carney, 1996; Brandt y col., 1997), 180 días (Nganvongpanit y col., 2014), 210 días (Kitadai y col., 2006) y 224 días (Smith y col., 1999) en este trabajo se decidió hacerlo durante 90 días. Este lapso tiempo, se ajustó al objetivo general, lograr un precedente del uso de DAR, contemplando efectos clínicos y radiológicos durante un periodo prudente en caso de detectarse alteraciones en la bioquímica sanguínea u otros efectos adversos que debieran ser revertidos.

Por la duración y características de este trabajo no se evaluaron dos efectos terapéuticos diferenciales de la DAR: efecto modificador de la enfermedad y efecto *carry-over*. Si bien ya existen ensayos experimentales en caninos como el de Smith y col. (1999) donde se obtuvo una reducción significativa de los cambios morfológicos de la OA, se necesita mayor investigación para clasificar definitivamente a la DAR como un fármaco DMOADS. Mientras que el efecto prolongado sobre la sintomatología, más allá de la interrupción del tratamiento (efecto *carry-over*), si se ha constatado en humanos (Louthrenoo y col., 2007). De comprobarse estos efectos en ensayos de mayor duración, la DAR contaría con fuertes argumentos para ser considerada una droga de primera elección en el tratamiento de OA canina concordando con lo planteado para humanos por la ESCEO (Pavelka y col., 2016).

7. CONCLUSIONES

La administración de diacereína a una dosis total de 50 mg/día, durante 90 días como terapia unimodal, contemplando específicamente la OA coxofemoral, registró una respuesta clínica positiva, sin alteraciones en los parámetros de laboratorio evaluados y sin variación en la calidad de vida del paciente.

La radiografía simple y el sistema de puntuación empleado resultó ser un método adecuado de evaluación de osteoartrosis coxofemoral en caninos; en este caso el grado de osteoartrosis global del paciente no presentó variaciones.

A partir de los datos obtenidos en esta tesis de grado, se concluye que el precedente generado para el uso de diacereína en el tratamiento de osteoartrosis coxofemoral, sugirió un balance riesgo-beneficio positivo en el paciente evaluado. Esto debería considerarse el punta pie inicial para futuros trabajos de carácter experimental a largo plazo, que brinden resultados objetivos sobre los efectos de este fármaco.

8. 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. Barcelona, Ediciones S, pp. 111-151.
- 2) AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). (2014). Diacereína: Restricciones de uso tras la reexaminación de la información. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.pdf. Fecha de consulta: 18/07/2016
- 3) AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). (2013). Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.pdf. Fecha de consulta: 18/07/2016
- 4) Allan G. (2003). Signos radiográficos de la enfermedad articular. En: Thrall DE. Manual de Diagnóstico radiológico veterinario. 4a ed., Madrid, Elsevier, pp. 187-207.
- 5) Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. (2010). Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage*; 18(3):289–296.
- 6) Bennett D. (2010). Canine and Feline Osteoarthritis. En: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the dog and the cat*. 7ª ed. St. Louis, Saunders Elsevier, pp 750-761.
- 7) Brandt KD, Dieppe P, Radin EL. (2008). Etiopatogenia de la artrosis. *Clínicas Reumatológicas de Norteamérica*; 37:531-559.
- 8) Brandt KD, Smith G, Kang SY, Myers S, O'Connor B, Albrecht M. (1997). Effects of diacerein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*; 5:438-449.
- 9) Carney SL. (1996). Effect of diacetyl rhein on the development of experimental osteoarthritis. A biochemical investigation. *Osteoarthritis and Cartilage*; 4:251–261.
- 10) Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. (2001) Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 44(11):2539-2547.

- 11) Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, Fernandes Moca Trevisani V. (2014). Diacerein for osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews. 10(2): DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
- 12) Fidelix TS, Soares B, Fernandes Moca Trevisani V. (2006). Diacerein for osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews; 25(1):DOI: 10.1002/14651858.CD005117.pub2
- 13) Fox SM, Millis D. (2010). Multimodal management of canine osteoarthritis. London, Manson, 96 p.
- 14) Harari J. (1997). Clinical evaluation of the osteoarthritic patient. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 27(4):725-734
- 15) Henrotin Y, Sanchez C, Balligand M. (2005). Pharmaceutical and nutraceutical management of canine osteoarthritis: Present and future perspectives. *The Veterinary Journal*; 170:113–123.
- 16) 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. *American Journal of Veterinary Research*; 70(6):727-734.
- 17) Hielm-Björkman AK, Kuusela E, Liman A, Markkola A, Saarto E, Huttunen P, Leppäluoto J, Tulamo RM, Raekallio M. (2003). Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 222(11):1552-1558.
- 18) Johnston SA. (1997). Osteoarthritis: joint anatomy, physiology, and pathobiology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*; 27 (4):699-723.
- 19) Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Reviews Rheumatology*; 7:33–42.
- 20) Kealy RD, Lawer DF, Ballam JM, Lust G, Smith GK, Biery DN, Olsson SE. (1997). Five-years longitudinal study on limited food consumption and development of osteoarthritis in coxofemoral joint of dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*; 210(2):222-225.
- 21) Kitadai HK, Takahashi HK, Straus AH, Ibanez JF, Lucas R, Kitadai FT, Milani C. (2006). Effect of oral diacerein (DAR) in an experimental hip chondrolysis model. *Journal of Orthopaedic Research*; 24(6):1240–1248.
- 22) López-Armada MJ, Carames B, Cillero-Pastor B, Blanco García FJ. (2004). Fisiopatología de la artrosis: ¿Cuál es la actualidad? *Revista Española de Reumatología*; 31 (6):379-93.

- 23) Louthrenoo W, Nilganuwong S, Aksaranugraha S, Asavatanabodee P, Saengnipanthkul S. (2007). The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*; 15:605–614.
- 24) Martel-Pelletier J, Pelletier JP. (2010). Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*; 2 (2):95-104.
- 25) Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP. (2005). Etiopathogenesis of osteoarthritis. En: Koopman WJ, Moreland LW. *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. 15^a ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 2199-2226.
- 26) McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. (2014). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*; 22:363–388.
- 27) Mich P, Hellyer P. (2010). Clinical pain identification, assessment, and management. En: Ettinger SJ, Feldman EC. *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Disease of the dog and the cat*. 7^a ed.. St. Louis, Saunders Elsevier, pp 48-63.
- 28) Mongil E, Sánchez I, Torre F, Callejo A, Arizaga A. (2006). Fármacos de acción lenta (Sysadoa) en el tratamiento de la osteoartrosis. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*; 7:485-496.
- 29) 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. *Journal of the Faculty of Veterinary Medicine*; 20(3):383-392.
- 30) Nicolas P, Tod M, Padoin C, Petitjean O. (1998). Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clinical Pharmacokinetics*; 35 (5):347-359.
- 31) Okumura M. (2002). *Diagnosis and treatment of joint diseases of small animals*. Nice, Virbac Animal Health, 32 p.
- 32) Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, Kanis JA, Leeb BF, Maheu E, Martel-Pelletier J, Monfort J, Pelletier JP, Rizzoli R, Reginster JY. (2016). Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*; 33(2):75-85.
- 33) Pelletier JP, Martel-Pelletier J. (2010). Nuevos objetivos terapéuticos para la artrosis. En: Monfort J. *Artrosis. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Madrid, Ed. Sociedad Española de Reumatología y Médica Panamericana, pp 455-471.

- 34) Pelletier JP, 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. *Clinical and Experimental Rheumatology*; 21(2):171-177.
- 35) Piermattei DL, Flo GL, DeCamp CE. (2007). Examen ortopédico y herramientas de diagnóstico. En: Piermattei DL, Flo GL, DeCamp CE. *Manual de ortopedia y reparación de fracturas en pequeños animales*. 4ª ed., Buenos Aires, Intermédica, pp 3-24.
- 36) Rintelen B, Neumann K, Leeb BF. (2006). A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis. *Archives of Internal Medicine*; 166:1899-1906.
- 37) Saha N, Moldovan F, Tardif G, Pelletier JP, Cloutier JM, Martel-Pelletier J. (1999). Interleukin-1beta-converting enzyme/Caspase-1 in human osteoarthritic tissues: localization and role in the maturation of IL-1beta and IL-18. *Arthritis and Rheumatism*; 42:1577-1587.
- 38) Smith GNJ, Myers SL, Brandt KD, Mickler EA, Albrecht ME. (1999). Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*; 42: 545–554.
- 39) Steffey MA, Todhunter RJ. (2011). Capítulo 116: Osteoartritis. En: Bojrab MJ. *Mecanismos de enfermedad en cirugía de pequeños animales*. 3ª ed., Buenos Aires, Inter-médica: pp. 736-748.
- 40) TRB Chemedica. (2011). The Original Diacerein. Oral inhibition of interleukin-1 in the treatment of osteoarthritis. Disponible en: <http://www.trbchemedica.com/images/stories/rheumatology/diacerein/DIACEREIN Brochure.pdf>. Fecha de consulta: 17/07/2016

9. ANEXOS

Anexo 1

FICHA CLÍNICA DE ORTOPEDIA - FVET

N° 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 antiálgica

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.....

- Bíceps.....

- De retirada.....

Otros.....

.



Derecho Izquierdo

Articulación/es afectada/s

.....
.....

Grado de flexión.....

.....

Propiocepción

Percepción sensitiva.....

Reflejo - Extensor carpo-radial.....

- Bíceps.....

- De retirada.....

Otros.....

Miembros Posteriores



Derecho Izquierdo

Articulación/es afectada/s

.....

.....

Grado de flexión.....

.....

.....

Propiocepción

Percepción sensitiva.....

Reflejos - de retirada.....

- Rotuliano.....

- Tibial craneal.....

- Gastrocnemio.....

Otros.....



Derecho Izquierdo

Articulación/es afectada/s

.....

.....

Grado de flexión.....

.....

.....

Propiocepción

Percepción sensitiva.....

Reflejos - de retirada.....

- Rotuliano.....

- Tibial craneal.....

- Gastrocnemio.....

Otros.....

Fecha extracción de sangre

Tratamiento.....

.....

Informe radiológico

.....

.....

Fecha control.

Comentarios.....

.....

Evaluación clínica

.....

.....

.....

Informe radiológico

.....

.....

Fecha control

Comentarios

.....

.....

Evaluación clínica

.....

.....

.....

Informe radiológico

.....

.....

.....

Fecha control

Comentarios

.....
.....

Evaluación clínica

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

Informe radiológico

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

Observaciones.

Anexo 2

Índice de dolor crónico de Helsinki para propietarios de perros con OA

Nombre del animal _____ Peso _____

Numero de control _____ Fecha ____/____/____

Propietario _____

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

1- Estado de **ánimo**

(0) muy activo (1) activo (2) ni activo ni deprimido (3) deprimido (4) muy deprimido

2- El animal **juega**

(0) Con muchas ganas (1) con ganas (2) con pocas ganas (3) con muy pocas ganas (4) no salta

3- El animal **llora de dolor**

(0) Nunca (1) raramente (2) a veces (3) frecuentemente (4) muy frecuente

4- El animal **camina**

(0) Con mucha facilidad (1) con facilidad (2) con dificultad (3) con mucha dificultad (4) no camina

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

(0) Con mucha facilidad (1) con facilidad (2) con dificultad (3) con mucha dificultad (4) no trota

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

(0) Con mucha facilidad (1) con facilidad (2) con dificultad (3) con mucha dificultad (4) no galopa

7- El animal **salta**

(0) Con mucha facilidad (1) con facilidad (2) con dificultad (3) con mucha dificultad (4) no salta

8- El animal **se acuesta**

(0) Muy fácilmente (1) fácilmente (2) razonablemente (3) difícilmente (4) muy difícilmente

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

(0) Muy fácilmente (1) fácilmente (2) razonablemente (3) difícilmente (4) muy difícilmente

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

(0) Muy fácilmente (1) fácilmente (2) razonablemente (3) difícilmente (4) muy difícilmente

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

(0) Muy fácilmente (1) fácilmente (2) razonablemente (3) difícilmente (4) muy difícilmente

(Modificado de Hielm-Björkman y col., 2009).

Anexo 3: Escala Analógica Visual (EAV)

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

Dolor

0 | _____ | 100 mm
Sin dolor ninguno Peor dolor

(Modificado de Mich y Hellyer, 2010).

Locomoción

0 | _____ | 100 mm
Camina normal No apoya la pata

(Modificado de Hielm-Björkman y col., 2009).

Anexo 4: Escala descriptiva simple

- 0 Sin dolor
- 1 Dolor leve
- 2 Dolor moderado
- 3 Dolor severo
- 4 Dolor muy severo (extremo)

(Fuente: de Mich y Hellyer, 2010).

Anexo 5:

Tabla empleada por los radiólogos para evaluación de osteoartrosis en cadera de caninos.

	Articulación coxofemoral derecha	Articulación coxofemoral izquierda
Esclerosis de la porción craneodorsal del hueso subcondral del acetábulo.		
Osteofitos en la región craneal del borde acetabular		
Osteofitos en la parte caudal del borde acetabular.		
Osteofitos periarticulares femorales		

El sistema de puntuación:

- articulación libre de enfermedad (normal)..... 0.
- osteoartrosis leve..... 0,1 a 1,0.
- osteoartrosis moderada..... 1,1 a 2,0.
- osteoartrosis severa..... 2,1 a 3,0.

Observaciones:

(Fuente: de Kealy y col., 1997).

Anexo 6:

Puntuación adjudicada por tres radiólogos del Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, a las articulaciones coxofemorales derecha e izquierda para los Días 0, 30, 60 y 90.

	Dr. Álvaro Rodríguez		Dr. Guillermo Cazzuli		Dr. Sergio Larrosa	
	Puntuación ACD	Puntuación ACI	Puntuación ACD	Puntuación ACI	Puntuación ACD	Puntuación ACI
Día 0						
Esclerosis de la porción craneodorsal del hueso subcondral del acetábulo	1,5	1,5	2,5	2,5	1,5	2
Osteofitos en la región craneal del borde acetabular	1	0,15	1,8	1,5	2	1
Osteofitos en la región caudal del borde acetabular	0,8	2,1	1,6	2	1	3
Osteofitos periarticulares femorales	2,1	2,1	2,3	2,5	1,5	2
Día 30						
Esclerosis de la porción craneodorsal del hueso subcondral del acetábulo	1,8	1,6	2,5	2,5	1,5	2
Osteofitos en la región craneal del borde acetabular	1,5	0,13	1,8	1,5	1,5	1
Osteofitos en la región caudal del borde acetabular	1,1	1,9	1,2	1,8	1	3
Osteofitos periarticulares femorales	2,1	1,8	2,3	2,3	1,5	2
Día 60						
Esclerosis de la porción craneodorsal del hueso subcondral del acetábulo	2	1,4	2,5	2,1	2	1,5
Osteofitos en la región craneal del borde acetabular	1,6	0,14	2	1,2	1,5	0,5
Osteofitos en la región caudal del borde acetabular	2	1,9	1,5	1,5	2	3
Osteofitos periarticulares femorales	2,3	1,7	2,3	2,3	1	2
Día 90						
Esclerosis de la porción craneodorsal del hueso subcondral del acetábulo	2,1	1,6	2,3	2	1,5	1
Osteofitos en la región craneal del borde acetabular	1,7	0,15	2,1	1	1,5	0,5
Osteofitos en la región caudal del borde acetabular	2,1	1,8	1,7	1,5	2	2,5
Osteofitos periarticulares femorales	2,4	1,7	2,5	2,2	1	1,5

