

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

**EVALUACIÓN RADIOLÓGICA Y BIOQUÍMICA DEL EFECTO
DEL PENTOSAN SULFATO SÓDICO EN CANINO CON OSTEOARTROSIS
SECUNDARIA A DISPLASIA DE CADERA. Estudio de caso**

por

Alejandro FERNANDEZ AVE

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

MODALIDAD

Caso Clínico

**MONTEVIDEO
URUGUAY
2021**

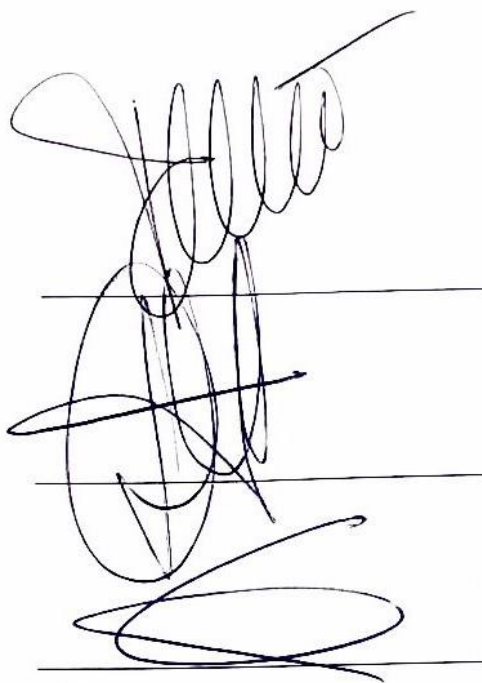
PAGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:

Segundo miembro (Tutor):

Tercer miembro:



Fecha:

20 de Agosto de 2021

Autor:


Br. Alejandro Fernandez Ave

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Veterinaria de la Universidad de la República, profesores y aquellos que con tanto esfuerzo trabajan para que nuestra hermosa profesión se siga enseñando.

A mi familia que me ha apoyado y acompañado a lo largo de esta travesía que llaman carrera, pero que es más una maratón.

A Daniela Izquierdo, mi tutora, profesora y mi referente.

A mis amigos de la vida y compañeros de carrera que han sabido compartir dificultades y logros conmigo.

A los veterinarios colegas de las diferentes áreas que colaboraron con los diferentes estudios.

A la Comisión Sectorial de Investigación Científica que financió los materiales y estudios utilizados en esta tesis.

A la paciente Sasha y a su dueño José Ferraro que con mucha paciencia y excelente disposición participaron en este estudio.

TABLA DE CONTENIDO

PAGINA DE APROBACIÓN	2
AGRADECIMIENTOS	4
LISTA DE TABLAS, GRAFICAS Y FIGURAS	7
RESUMEN	8
ABSTRACT.....	9
1 INTRODUCCIÓN.....	10
2 ANTECEDENTES.....	11
2.1 DISPLASIA DE CADERA Y OSTEOARTROSIS	11
2.1.1 RECORDATORIO ANATÓMICO DE LA ARTICULACIÓN COXOFEMORAL.....	11
2.1.2 GENERALIDADES DE DISPLASIA DE CADERA Y OSTEOARTROSIS.....	11
2.1.3 EVALUACIÓN CLÍNICA	12
2.1.4 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA	13
2.1.5 TRATAMIENTO TRADICIONAL	14
2.2 ARTROSAN®	19
2.2.1 PENTOSAN POLISULFATO.....	19
2.2.2 ARTROSAN® KONIG (Pentosan Polisulfato Sodico).....	20
2.3 DOLOR	21
2.3.1 GENERALIDADES	21
2.3.2 DOLOR AGUDO	22
2.3.3 DOLOR CRONICO.....	22
2.3.4 EVALUACION DEL DOLOR.....	23
2.4 COAGULACIÓN	24
2.4.1 GENERALIDADES	24
2.4.2 Hemostasia primaria	25
2.4.3 HEMOSTASIA SECUNDARIA.....	25
2.4.4 PRUEBAS DE COAGULACIÓN.....	26
3 OBJETIVOS.....	28
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	28
3.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	28
4 HIPOTESIS.....	28
5 MATERIALES Y METODOS	28

6. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO	30
7. RESULTADOS	31
7.1 ESTUDIOS HEMATOLÓGICOS DE COAGULACIÓN	31
7.2 ESCALAS DE DOLOR.....	32
7.2.1 HCPI y BCPI.....	32
7.2.2 VAS	33
7.3 ESTUDIO RADIOLOGICO	33
8 DISCUSIÓN	35
9 CONCLUSIONES.....	38
10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
11 ANEXOS	43
11.1 Ficha clínica de ortopedia.....	43
11.2 Índice de dolor cornice Helsinki (HCPI)	48
11.3 Escalas Analógo-Visuales (VAS).....	50
11.4 Breve Inventário de dolor canino (BCPI).....	51
11.5 Valores totales obtenidos mediante evaluación del dolor con escala HCPI y escalas Análogo-Visuales para dolor y locomoción	54
11.6 Valores totales obtenidos mediante evaluación del dolor con la escala BCPI	55
11.7 Exámenes radiológicos obtenidos a lo largo del estudio del caso, obtenidas en posición ventro dorsal extendida.	56
11.8 Valores totales obtenidos mediante escala Bioarth aplicada a las radiografías	57

LISTA DE TABLAS, GRAFICAS Y FIGURAS

Tabla 1: Grado de artrosis coxofemoral.....	página 34
Gráfica 1: Resultados bioquímica sanguínea.....	página 31
Gráfica 2: Resultados score total BCPI.....	página 32
Gráfica 3: Resultados score total HCPI	página 32
Gráfica 4: Escalas análogo visuales.....	página 33
Figura 1: Radiografías coxofemorales del paciente.....	página 34

RESUMEN

La displasia de cadera es una de las enfermedades del desarrollo más común en perros, principalmente en razas de talla grande y gigante. Es una enfermedad cuya causa aún no está clara, pero se reconoce que depende de muchos factores entre ellos genéticos y ambientales. La presentación más evidente es en perros de 2 a 11 años, que desarrollan osteoartritis secundaria, y en los cuales los signos más evidentes son el dolor, la claudicación y la debilidad progresiva. Los tratamientos médicos buscan paliar el dolor y mejorar el ambiente articular para así enlentecer el progreso de la artritis.

En esta tesis se realizó el seguimiento durante 3 meses de una paciente con osteoartritis secundaria a displasia de cadera, sin otras patologías aparentes, a la que se administró Artrosan® (Pentosan polisulfato sódico de Laboratorio König) a dosis 3mg/kg 1 vez por semana, durante 4 semanas. A lo largo de los 3 meses se realizaron controles clínicos, ortopédicos, estudios radiológicos y evaluación de la coagulación. Además, se evaluó el dolor y funcionalidad de la paciente mediante formularios (Índice de dolor crónico de Helsinki; Breve cuestionario de dolor crónico; escalas análogo visuales) que el tutor completó 1 vez por semana. Debido a que esta tesis trata del estudio de un solo caso los resultados fueron analizados mediante estudio comparativo de los diferentes parámetros obtenidos e integrándolos a la clínica.

Las escalas de dolor se mantuvieron dentro de las áreas grises de pacientes sanos y con dolor crónico, con una leve mejoría en las primeras 8 semanas. Los estudios radiográficos mostraron un marcado deterioro de las articulaciones, que no condice con la progresión normal de la osteoartritis. Las pruebas de coagulación en sangre resultaron sobre el margen superior de los valores de referencia.

Luego del estudio de caso podemos concluir que el uso de Artrosan® altera los factores de la coagulación sin modificar los parámetros bioquímicos generales, si bien se evidenciaron cambios importantes en el avance de la osteoartritis no podemos atribuirle estos cambios al uso del medicamento en cuestión.

Palabras clave: ortopedia, enfermedad degenerativa articular, pentosan polisulfato, caninos.

ABSTRACT

Hip dysplasia is one of the most common development conditions in dogs, mainly seen in big and giant breeds. The cause of HD it's not clear, but it is agreed that it depends of multiple factors included genetics and environmental ones. The most common form of this disease, is in dogs between 2 and 11 years old, showing signs like pain, lameness and slow progressive weakness. Medical treatment of HD, aims to lower chronic pain and improving joint enviroment to slow the degenerative process.

This paper describes the follow up process during 3 month, of a canine patient with secondary osteoartriosis to hip dysplasia, and no other pathological conditions. The patient was administered with Artrosan™ (pentosan polisulfate sodium from Konig Labs) 3mg/kg once per week, during 4 weeks. Along the 3 months study time, clinical orthopedic test, radiographic evaluations of coxofemoral joints and blood coagulation tests were performed. In addition, pain and functionality were assessed trough questionnaires filled by the patient's caretaker: Helsinki Chronic Pain Index; Brief Chronic Pain Index; Visual Analog Scales.

Due the thesis it is about the study of a patient only, there were not statistical reviews, the appraisal of the results was made by comparing the different obtained facts with a clinical approach.

The results obtained through chronic pain questionnaires showed a slight improvement in the first 8 weeks, but remained within gray areas where healthy / chronic pain patients are not easly set apart. Radiographic studies showed a worsening of coxofemoral joints, which is not consistent with normal osteoarthrosis progression. Blood coagulation tests values were above the upper reference range.

After this clinical`s case study, it can be concluded that treatment with Artrosan® modifies coagulation factors without changing general biochemical measurements and despite having seen major osteoarthrosis changes, it can`t be said it`s a direct consequence of the use of this drug.

Key words: Dysplasia, osteoarthrosis, Artrosan®.

1 INTRODUCCIÓN

La displasia de cadera (DC) es la condición ortopédica más común en perros, causando inflamación articular y osteoartritis secundaria (Wardlaw y McLaughlin, 2012). Cursa con mucho dolor, claudicación y pérdida de la función, convirtiéndose en una enfermedad progresiva y debilitante (Dassler, 2006). La causa principal de la enfermedad no está clara, sin embargo, es aceptado que es un reflejo de la interacción de múltiples genes con influencias ambientales (Smith, Karbe, Agnello y McDonald-Lynch, 2012).

Cuando ya tenemos los signos que corresponden a la osteoartritis (OA), el tratamiento médico también debe componer varios aspectos: nutricional, modificación del ejercicio o terapia física, y manejo farmacológico. Buscando con estos reducir el dolor y enlentecer el proceso degenerativo (Smith et al., 2012).

Una de las consecuencias de la OA es el dolor, que es una experiencia subjetiva e individual, que los animales no lo pueden describir con palabras (Lascelles et al., 2008). El dolor crónico afecta la calidad de vida y es difícil de evidenciar por el clínico, por lo que se han desarrollado y validado formularios para ser completados por aquellos que pueden detectar cambios en el día a día de los pacientes, que son los tutores de las mascotas. Estos formularios consultan al respecto de la calidad de vida, funcionalidad y presencia de dolor de la mascota (Brown, Boston, Coyne y Farrar, 2009; Hielm-Björkman, Rita y Tulamo, 2009).

Además del tratamiento del dolor, otro de los objetivos es enlentecer el proceso degenerativo y recientemente fue lanzada la terapia inyectable con pentosan polisulfato sódico (Artrosan® de Laboratoto Konig). Este pertenece al grupo de los modificadores de osteoartritis (MOA), ya que posee actividad anti-inflamatoria que ayuda a reducir los signos clínicos de la enfermedad degenerativa articular, pero a diferencia de los antiinflamatorios no esteroideos y de los corticoides ejerce efectos condroprotectores y condroreparadores.

Con el fin de probar este medicamento reciente en nuestro mercado, se utilizó en el tratamiento de un canino hembra de raza Ovejero Alemán, de 6 años de edad, diagnosticada clínica y radiológicamente con osteoartritis coxofemoral bilateral, secundaria a displasia de cadera. Con el fin de evaluar su evolución durante 3 meses desde iniciado el tratamiento se realizaron 4 instancias con evaluaciones clínicas, radiológicas y hematológicas de la coagulación.

2 ANTECEDENTES

2.1 DISPLASIA DE CADERA Y OSTEOARTROSIS

2.1.1 RECORDATORIO ANATÓMICO DE LA ARTICULACIÓN COXOFEMORAL

Dicha articulación está compuesta por la cabeza del fémur articulando con el acetábulo, que es la superficie formada por la unión de los tres huesos de la cadera (Ilión, isquion y pubis). El acetábulo es una fosa articular profunda, de forma semilunar cóncava, está contenido por un borde prominente interrumpido caudo-ventralmente por una escotadura, que se “completa” por el ligamento acetabular transverso. Del borde acetabular se extiende una banda de fibrocartílago (labio acetabular) que permite una mayor concavidad a la articulación. La cabeza del fémur es hemisférica y está unida al cuerpo por un cuello, bien definido en especies pequeñas. La superficie articular se interrumpe por un área no articular: la fóvea, que es redonda y central en el perro, de la cual se origina el ligamento de la cabeza del fémur. Éste, anteriormente llamado ligamento redondo, es una cuerda corta, gruesa y aplanada que se extiende desde la fóvea del fémur y se inserta en la fosa del acetábulo. Las paredes de la cavidad articular terminan en una membrana sinovial protegida externamente por una cubierta fibrosa espaciosa. La cápsula fibrosa se inserta, medialmente a unos pocos milímetros del borde del labio acetabular, y lateralmente, en el cuello del fémur, a 1 o 2 cm del cartílago hialino de la cabeza. La capa fibrosa tiene varios engrosamientos, variando de 1 a 3 mm de espesor, pero ninguno llega a definirse como ligamento. Aunque la articulación coxofemoral es una articulación esferoide, la cadera no posee todas las posibilidades de movimiento que éstas permitirían, debido en gran parte a los ligamentos articulares, y en alguna medida a la masa muscular medial del muslo. La flexión y la extensión son los movimientos principales de esta articulación, pero también permite movimientos de rotación, abducción y aducción (Dyce, Sack y Wensing, 1999; Evans y de Lahunta, 2012)

2.1.2 GENERALIDADES DE DISPLASIA DE CADERA Y OSTEOARTROSIS

La DC es el desarrollo anormal de la articulación coxofemoral. Sus causas son multifactoriales, pero se proponen como las principales, la laxitud de la articulación durante el crecimiento (la cual lleva a la inestabilidad con posterior deterioro) y la progresión anormal de la osificación endocondral (Dassler, 2006).

Afecta a perros de todas las razas, pero es más frecuente en animales de talla grande, y dado a su carácter de heredabilidad tendremos razas donde se da con mayor frecuencia, siendo esta heredabilidad estimada en el Pastor alemán entre 0.46 a 0.61 (King, 2017; Graeme, 2012).

Los signos relacionados a esta enfermedad se presentan en dos momentos: en cachorros de 3 a 8 meses de edad, donde la sinovitis y daño del cartílago provocan dolor y claudicación, el cual cede luego del engrosamiento de la cápsula. Los cambios tempranos que podemos reconocer son una combinación de: erosión del cartílago perifoveal, hipertrofia del ligamento redondo, efusión sinovial y sinovitis. Ninguno de estos se evidencia radiográficamente, pero son sugeridos por la laxitud articular, que si puede detectarse clínicamente por palpación (Dassler, 2006; Graeme, 2012).

El segundo momento se produce en animales adultos, donde la enfermedad puede presentarse desde los 2 hasta los 11 años, dependiendo en gran medida de la lesión base y la agudeza del dueño a ver signos de dolor en su mascota. Generalmente la degeneración del cartílago articular y la remodelación fibrosa de la articulación, lleva a un cuadro de osteoartrosis (OA), con mucho dolor, claudicación y pérdida de la función, convirtiéndose en una enfermedad progresiva y debilitante (Dassler, 2006).

Los cambios radiológicos serán aquellos de una enfermedad degenerativa articular con la formación de osteofitos pericondrales, remodelación de la cabeza y cuello femoral, remodelación del acetábulo, y aumento de opacidad del hueso subcondral de la cabeza femoral y acetábulo. A medida que la enfermedad avanza, el cuello del fémur se engrosa y su superficie se vuelve irregular a consecuencia del crecimiento de osteofitos pericondrales, el acetábulo se aplana y pierde profundidad. El aumento de opacidad ósea en la superficie articular representa esclerosis del hueso, que se da en respuesta al adelgazamiento del cartílago. La formación de quistes subcondrales es poco frecuente en animales, pero puede presentarse (Graeme, 2012).

2.1.3 EVALUACIÓN CLÍNICA

El examen ortopédico debe comenzar con una adecuada anamnesis y examen objetivo general. El examen se divide en estudio dinámico, donde se observa el animal al caminar y si fuera necesario al trote, en busca de claudicación; y un estudio estático, con el animal en pie y luego en decúbito lateral. En el primero se estudian ambos miembros contralaterales, para identificar diferencias. En el examen en decúbito lateral realizamos maniobras en las diferentes articulaciones en búsqueda de signos de inestabilidad, crepitación, disminución en los rangos de movimiento articular y producción de dolor y/o incomodidad del paciente. Se recomienda dejar el miembro y zonas problema para ser estudiadas por último; y se examina desde los dedos hacia proximal. Se realiza flexión y extensión de cada dedo, de igual manera el carpo y el codo, del cual se analiza su rango de movimiento. La articulación del hombro también se examina por flexión y extensión. Además, se realiza una abducción máxima con una mano al frente del hombro estabilizando la articulación y la otra mano sujetando del antebrazo. Aparte de las pruebas articulares se deben palpar la superficie de los huesos largos como son radio, ulna y húmero. Para los miembros posteriores al igual que en anteriores, comenzamos por la exploración de cada dedo, seguido por el tarso donde además de flexión y

extensión se aplica estrés en los ángulos de varus y valgus. En la rodilla se realiza la extensión y flexión, pero además se debe evaluar la patela, intentando luxarla hacia medial y lateral, es evaluada la estabilidad del ligamento cruzado para lo cual se realizará la prueba de cajón y/o la de compresión tibial. También se debe realizar la palpación de la superficie de los huesos largos. Para la articulación coxofemoral debe sujetarse el fémur a la altura de la babilla para flexionar y extender la articulación varias veces. Si no se detecta dolor o crepitaciones, se debe agregar a este movimiento la rotación externa (Piermattei, Flo y DeCamp, 2006). En animales con displasia de cadera, se puede detectar laxitud de la articulación mediante el signo de Ortolani, este es un ruido de “plop” que se escucha o palpa cuando la cabeza del fémur se reintroduce en el acetábulo de una articulación inestable. Para que se produzca este signo, la cadera se subluxa proximalmente al aducir el miembro posterior mientras se ejerce presión hacia proximal, mientras que la otra mano estabiliza la pelvis. También se puede producir el signo de Ortolani al abducir el miembro con una mano, y con la otra ejercer presión hacia abajo en la región trocanterica (Piermattei et al., 2006).

2.1.4 EVALUACIÓN RADIOLÓGICA

Los métodos para la evaluación de las articulaciones coxofemorales pueden ser divididos en aquellos que identifican la laxitud articular proactivamente, y aquellos que analizan las evidencias radiográficas de enfermedad articular degenerativa.

Los programas de exploración fenotípica utilizados internacionalmente se basan en la valoración de la proyección ventrodorsal extendida, la cual evidencia la enfermedad articular degenerativa radiográficamente. Con el perro en decúbito dorsal, las extremidades posteriores se extienden, buscando que los fémures queden paralelos y las rodillas rotadas hacia dentro, de forma que éstas se coloquen sobre la mitad de la línea craneal del fémur distal. El haz de rayo X debe centrarse sobre las articulaciones coxofemorales y la radiografía debe incluir toda la cadera y los fémures. La cadera debe aparecer simétrica en la radiografía, sin evidencia de rotación (Graeme, 2012).

El Programa de mejoramiento de cadera de la Universidad de Pensilvania (PennHIP) fue introducido en 1993 y una de sus principales ventajas es la habilidad de predecir el desarrollo de futura osteoartrosis en perros a partir de las 16 semanas de edad. El método PennHIP posiciona al paciente en decúbito dorsal, y requiere que este sea anestesiado o profundamente sedado para el procedimiento. Se realizan tres incidencias radiográficas: una radiografía ventrodorsal con la cadera extendida, una con la cadera en compresión, y una radiografía con las piernas en una posición neutral y las caderas en distracción. El dispositivo para producir distracción se coloca entre las piernas y actúa de punto de apoyo a nivel de ambos fémures proximales, para lograr lateralizar las cabezas femorales cuando se ejerce una leve fuerza de aducción. La radiografía en distracción permite una cuantificación del grado de desplazamiento relativo de la cabeza femoral del acetábulo, mediante un índice. El índice de distracción va de 0 a 1, donde el 0 representa una total congruencia de la articulación de la cadera, y 1 la luxación completa de la misma (Smith et al., 2012).

2.1.5 TRATAMIENTO TRADICIONAL

2.1.5.1 Generalidades

El tratamiento tradicional está dirigido a combatir los síntomas dolorosos de la enfermedad. Está ampliamente reconocido que existe gran variación de los cambios patológicos, incluyendo alteraciones en hueso y tejidos blandos; y que los signos de OA deben ser evaluados continuamente. La gravedad del *discomfort*, que normalmente se manifiesta como claudicación, puede ser incongruente con los cambios patológicos y radiológicos. Además, la intensidad de los signos asociados a la enfermedad, pueden estar relacionados al uso frecuente o estrés aplicados en la articulación y los tejidos circundantes. La combinación de estas variables puede llevar al dolor crónico, frecuentemente caracterizado por dolor leve, o agudo, y aún más característicos son los empujes de dolor agudo. El amplio rango de factores que afectan el estado de la articulación y el dolor que presenta, dificultan la recomendación de un tratamiento específico para la OA que sea aplicable en todos los casos. Generalmente están dirigidos a aliviar el dolor, mejorar la función, re-establecer la calidad de vida y, si es posible, enlentecer el progreso de la enfermedad sin causar efectos secundarios significativos. Parte del desafío en esta enfermedad es que el objetivo del tratamiento varía de paciente a paciente, y en un mismo paciente a lo largo de su vida. Como resultado, será necesario una terapia multimodal para tratar este complejo problema (Dassler, 2006; Johnston, McLaughlin y Budsberg, 2008).

Estas terapias multimodales incluyen modificación de la actividad física, control de peso a través de regímenes dietarios, control del dolor, modulación farmacológica de la enfermedad articular, y podemos dividirlos en tratamientos a corto plazo y largo plazo. (Dassler, 2006; Kirkby y Lewis, 2009; Fossum, 2012).

2.1.5.2 Antiinflamatorios No Esteroideos

Los AINES son el pilar fundamental en el tratamiento para aliviar el dolor y la inflamación asociados a la Displasia de Cadera. En la OA hay degradación del cartílago articular con una pérdida de proteoglicanos de la matriz extracelular y la subsecuente liberación de mediadores de inflamación y enzimas degradadoras (Johnston et al., 2008; Innes, 2012; Kukanich, Bidgood y Knesl, 2012).

Los AINES inhiben uno o más pasos del metabolismo del ácido araquidónico al inhibir las enzimas COX, inhibiendo así la producción de prostaglandinas, tromboxano y sus efectos asociados (Innes, 2012).

Entre los AINES más usados encontramos carprofeno, meloxicam y firocoxib (Moureau et al., 2003; Johnston et al., 2008).

2.1.5.3 Analgésicos

Frecuentemente combinados con otros analgésicos para minimizar dolor y maximizar la calidad de vida, los AINES son uno de los principales componentes del tratamiento multimodal. Es importante el empleo de estos tratamientos multimodales, particularmente en etapas tempranas, durante empujes agudos de dolor, y para facilitar las terapias físicas. Al usar la combinación de AINES y opioides se produce un efecto sinérgico, disminuyendo las dosis de los mismos al tratar dolor de leve a moderado (Mathews, 2010).

Algunos analgésicos que pueden considerarse y usarse con AINES son la amantadina, gabapentina, tramadol, acetaminophen, codeína y amitriptilina (Innes, 2012).

Tramadol es un opioide sintético que actúa a nivel central, normalmente usado contra el dolor leve a moderado (Benitez, Roush, Kukanich y McMurphy, 2015).

La gabapentina es un análogo del ácido g-aminobutírico (GABA) usado en pequeños animales, tanto como analgésico como aticonvulsivante. Se usa para tratar dolores crónicos neuropáticos. Se cree que su mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de calcio y voltajes dependientes de tipo N que se encuentran en las neuronas. No se une a receptores GABA. La gabapentina también aumenta las concentraciones de GABA en el cerebro, aunque el mecanismo que lo provoca no se conoce claramente. Frecuentemente es usada junto con AINES para tratar el dolor crónico osteoarticular; aunque faltan estudios de su eficacia como analgésicos en pequeños animales (Kukanich et al., 2012).

La amantadina (N-methyl-D-aspartate, antagonista del [NMDA]) ha sido usada como un complemento analgésico para el tratamiento de OA crónica en perros (Lascelles et al., 2008). Es una droga antiviral con efecto analgésico, el cual se cree, está mediado por actividad antagonista de NMDA, inhibiendo así la sensibilización a dolor central y baja la tolerancia a opioides. La amantadina no debe ser usada como monodroga para la analgesia, pero puede funcionar bien en combinación con otros medicamentos para el dolor, como AINES, opioides y gabapentina (Kukanich et al., 2012).

La codeína es un alcaloide del fenotreno natural, que simula la acción endógena de los opioides al unirse a los receptores opioides en varios lugares del sistema nervioso central. Al estimular los receptores *mu* disminuye la liberación de neurotransmisores nociceptivos GABA, de sustancia P, dopamina, acetilcolina y noradrenalina. Además, induce la apertura de compuertas ligadas a proteína G y bloquea la apertura de canales de calcio, lo cual genera una hiperpolarización de membrana y aumenta el umbral excitatorio neuronal (National center for biotechnology information, s.f. c).

Acetaminophen es un derivado de p-aminofenol con actividad analgésica y antipirética. Aunque el mecanismo de acción aún no ha sido determinado se cree que el acetaminofen aumenta el umbral de dolor al inhibir los neurotransmisores que activan la liberación del óxido nítrico, como el NMDA y la sustancia P (National center for biotechnology information, s.f. b).

Amitriptilina es un antidepresivo y analgésico tricíclico. Esta inhibe la receptación de norepinefrina y serotonina por la membrana de las neuronas pre sinápticas del Sistema nervioso central, estos se acumulan y producen una estimulación constante de los receptores en la membrana sináptica. Lo cual reduce la sensibilidad de los receptores adrenérgico y de serotonina, contribuyendo a los efectos antidepresivos y analgésicos (National center for biotechnology information, s.f. a).

2.1.5.4 Restricción calórica y pérdida de peso

Se ha implicado a la nutrición como una de las principales influencias ambientales en pacientes con predisposición al desarrollo de displasia de cadera, y es importante el control del peso corporal de aquellos que ya manifiestan signos clínicos. El exceso de energía y calcio son dos de los principales factores de riesgo nutricional en cachorros en crecimiento, donde la sobrenutrición conduce a una rápida velocidad de crecimiento y a un excesivo peso corporal, aumentando la probabilidad de expresión fenotípica de la laxitud articular y la osteoartrosis en aquellos perros predispuestos a displasia de cadera. En la osteoartrosis, el cartílago en degradación no resiste el estrés biomecánico tan efectivamente como el cartílago sano y el sobrepeso causa un estrés mecánico adicional sobre las articulaciones, acelerando los procesos degenerativos. La restricción en el consumo calórico minimiza la prevalencia y la severidad de la OA en la articulación coxofemoral. Perros adultos con signos clínicos de OA de cadera, que fueron alimentados con dietas con restricciones calóricas, demostraron mejoras luego de la pérdida de peso, al menos a corto plazo (Kealy et al., 2000; Dassler, 2006; Fossum, 2012).

2.1.5.5 Ácido hialurónico

El ácido hialurónico es una glucosamina natural y un componente del líquido sinovial y matriz cartilaginosa. Las propiedades moleculares del ácido hialurónico favorecen la viscosidad y lubricación del cartílago, factores esenciales para un buen funcionamiento articular (Goa y Benfield, 1994). En los casos de enfermedad degenerativa articular vemos una disminución drástica en las concentraciones de ácido hialurónico, comprometiendo la viscosidad del líquido sinovial. De esta manera, una de las causas de dolor y dificultad del movimiento de la articulación parece estar asociado con la disminución del efecto protector de este medio viscoelástico sobre los receptores de dolor en el tejido capsular (Iannitti, Lodi y Palmieri, 2011). En un experimento realizado por Carapeba et al., 2016, comprobaron una mejoría en animales con OA coxofemoral que fueron tratados con inyecciones intra-articulares de ácido hialurónico. También hay reportes clínicos que demuestran el efecto benéfico sobre dolor, función y estado general de pacientes tratados con ácido hialurónico intra-articular, especialmente luego de las 5-13 semanas siguientes (Brzusek y Petron, 2008).

2.1.5.6 Acupuntura

La acupuntura es una de las opciones como tratamiento no farmacológico para numerosas enfermedades en humanos, incluyendo osteoartrosis. El efecto de la acupuntura sobre el control del dolor incluye relajación muscular, restauración del flujo sanguíneo, disminución de la compresión articular, mejora la oxigenación y distribución de nutrientes en la zona afectada. Todo esto disminuye el progreso de la enfermedad. Además, la acupuntura reduce los signos locales de dolor e inflamación de tejidos (Ma, Ma y Cho, 2005; Corti 2014; White y Foell, 2013).

En un estudio realizado por Teixeira y colaboradores en 2016, se demostró el efecto analgésico de la acupuntura en animales con OA coxofemoral a las 4 semanas de iniciado el tratamiento, efecto que persistió por dos semanas luego de terminado el mismo. Además, los dueños de los pacientes notaron una mejora funcional en sus mascotas.

2.1.5.7 Condroitín sulfato y glucosamina

La glucosamina es un precursor de la unidad de disacáridos de los glicosaminoglicanos. El condroitín sulfato es un polímero formado por unidades de disacáridos repetidas (sulfato de galactosamina y ácido glucurónico). Ambos son componentes del cartílago articular y han demostrado tener biodisponibilidad luego de su administración oral. Falta bibliografía que avale la efectividad tanto de glucosamina como de condroitín sulfato usados como monodroga para el tratamiento de OA; sin embargo, son frecuentemente combinadas y administradas como suplementos alimenticios. Se han reportado mejoras en las escalas de dolor y soporte del peso, luego de la administración oral de fórmulas con glucosamina/condroitin, pero no se realizó una evaluación objetiva en este estudio. Notando además que la puesta en acción fue lenta, mayor a 70 días (McCarthy et al., 2007).

La glucosamina y el condroitín pueden ser administrados como suplementos o como parte de la dieta (Innes, 2012).

2.1.5.8 Células Madres Mesenquimales

En el campo de la medicina veterinaria regenerativa, las terapias con autólogos de células madre mesenquimales han tenido un gran crecimiento en el área de investigación, pues se ha visto que las células madre tienen gran afinidad por el tejido articular dañado. Además, recientes estudios *in vivo* han confirmado que las células madre tienen la habilidad de reparar las estructuras articulares, incluyendo ligamentos cruzados, meniscos y lesiones de cartílago. Sin embargo, varios estudios en tratamientos con Células Madre Mesenquimales (MSC) reportaron resultados variados respecto a la duración del efecto (Agung et al., 2006; Cuervo et al., 2014; Vilar et al., 2016).

En un estudio realizado por Vilar y colaboradores en 2016, evaluaron perros luego de que fueron inoculados con células madre mesenquimales. Los animales fueron evaluados tanto con escalas de dolor, escalas Bioarth para evaluación radiológica y funcionalidad articular, y mediante el uso de plataformas de fuerza (análisis cinético de la marcha). El estudio mostró que la terapia con MSC mejoró significativamente la función del miembro en perros con OA coxofemoral, pero la duración de la mejora fue menor a 6 meses pos tratamiento, además se vio una discrepancia entre las evaluaciones subjetivas y las realizadas con la plataforma de fuerza.

2.1.5.9 Rehabilitación Física

La rehabilitación física para pacientes con OA, puede ser todo un desafío porque estas mascotas, muchas veces, se encuentran doloridas, además poseen un rango de movimiento reducido en la cadera, atrofia muscular, y como resultado, una actividad restringida. Esto es un ciclo continuo y progresivo hacia la pérdida de masa muscular y fuerza, lo que lleva a más estrés sobre la articulación, llevando a una mayor disminución en la actividad y función. El objetivo de la fisioterapia es evitar que los signos clínicos empeoren. Por esto, durante las etapas tempranas del tratamiento, los tratamientos con fármacos son usados para disminuir el dolor y la inflamación. Las actividades que no cargan peso, suelen ser la prioridad en estas etapas tempranas. Otras opciones para el manejo del dolor incluyen terapia láser, ultrasonografía, electroestimulación, terapia de frío y calor, *shockwave*, y masajes para espasmos musculares (Davidson y Kerwin, 2014).

2.2 ARTROSAN®

2.2.1 PENTOSAN POLISULFATO

El PPS, estructura principal del NaPPS y el CaPPS, es una hemicelulosa aislada desde la madera del árbol de Haya (*Fagus sylvatica*). Está compuesto por la repetición de monómeros de (1-4)-linked [~D-xylanopyranoses (Gosh, 1999).

El pequeño tamaño de la molécula de aproximadamente 4800 Dalton permite competir efectivamente con Glucosaminoglicanos (GAGs) endógenos, tales como la heparina, heparina sulfato y dermatan sulfato, por las proteínas y sitios de unión que estos GAGs normalmente ocupan. Por la gran distribución de los GAGs y su amplia variedad de funciones reguladoras en el organismo, no es una sorpresa que PPS demuestre diversas acciones farmacológicas. Su pequeño dominio molecular y su estructura única también le confiere una alta especificidad de acción, que no la poseen los GAGs naturales de mayor tamaño (Melrose y Gosh, 1993; Gosh, 1999).

Varios estudios clínicos y de laboratorio describen que NaPPS y CaPPS poseen variados efectos farmacológicos que son relevantes para las vías metabólicas implicadas en la patobiología de la OA. Los principales sitios donde intervienen estas drogas pueden ser resumidos como: la preservación de la integridad del cartílago al favorecer las actividades anabólicas del condrocito, incluyendo la biosíntesis de agregan y la disminución o inhibición de las proteínas responsables por el catabolismo de la matriz sinovial; reduciendo la inflamación sinovial, la actividad del complemento y los mediadores pro-inflamatorios liberados por leucocitos y sinoviocitos; brinda

citoprotección de los sinoviocitos y favorece la síntesis de Ácidos hialurónicos de alta densidad; mejora el flujo sanguíneo a la sinovia y hueso subcondral al estimular la liberación de proteína tisular activadora de plasminógeno (t-PA), superóxido dismutasa (SOD), y lipasa desde los capilares endoteliales, y de esta manera movilizando oclusiones de fibrina y lípidos; y aumentando el umbral para la activación de plaquetas y liberación de PAI-1. El NaPPS en solución inyectable fue registrado por primera vez para el uso en caninos como Artrophen D en Australia en 1986, que posteriormente se registró como Cartrophen Vet. Posteriormente fue aprobado para el tratamiento de la OA canina en Nueva Zelanda, Finlandia, Reino Unido (UK), Canadá e Irlanda. Desde entonces, ha sido ampliamente utilizado en su dosis recomendada de 3 mg/kg 1 vez por semana durante 4 semanas, y han sido reportado pocos efectos adversos (Gosh, 1999).

En un estudio realizado en UK de relevamiento de casos desde 1991 a 1999, fueron reportados 161 por efectos secundarios al Cartrophen Vet (CaPPS). Se determinó que de los 161 casos (159 perros y 2 gatos), 28 estaban probablemente relacionados, 54 estaban posiblemente relacionados y 71 probablemente no estaban relacionados. Dentro de los probablemente relacionados se describieron signos como: letargia, apatía, anorexia, vómitos, diarrea, hemorragias y desarrollos de tumores (Hannon, Snith, Cullis-Hill, Ghosh y Hope, 2003)

2.2.2 ARTROSAN® KONIG (Pentosan Polisulfato Sodico)

Artrosan® posee propiedades antiinflamatorias, antiartrósicas, antiartríticas, condroprotectoras y regeneradoras del cartílago articular. Está indicado en Artritis infecciosas, osteoartritis, hidroartrósis y otras artropatías degenerativas, condropatías, sinovitis y tendinitis. También es indicado para la claudicación y el dolor asociado a enfermedad degenerativa articular.

Su acción farmacológica es el estímulo de los condrocitos para la síntesis de matriz cartilaginosa, así como a los sinoviocitos para la biosíntesis del ácido hialurónico. Artrosan® moviliza trombos y depósitos de fibrina a nivel del tejido sinovial, lípidos y colesterol a nivel de los vasos sanguíneos sinoviales y subcondrales e incrementa los niveles de inhibidores naturales de las metaloproteinasas.

El pentosan polisulfato sódico es un polímero semisintético, perteneciente al grupo de los modificadores de las estructuras de la osteoartritis (MOA). Posee actividad antiinflamatoria que ayuda a reducir los signos clínicos de la enfermedad degenerativa articular, pero a diferencia de los AINES y de los corticoides, el pentosan polisulfato sódico ejerce efectos condroprotectores y condroreparadores a través de las siguientes acciones: estimulación de los condrocitos y síntesis de la matriz cartilaginosa; estimulación de los sinoviocitos y síntesis del ácido hialurónico del líquido sinovial;

inhibición de enzimas metaloproteinasas y de mediadores de inflamación responsables de la degradación de los componentes del cartílago. A nivel de los vasos sanguíneos sinoviales genera movilización de lípidos y colesterol, destrucción de trombos y depósitos de fibrina, produciendo un incremento en la perfusión y circulación sanguínea con mejoras en la nutrición de los tejidos articulares.

Estudios con pentosan polisulfato radiactivo indican que posee afinidad por el tejido cartilaginoso, con una vida media de 14 horas. Por la fuerte unión a las proteínas del cartílago, la concentración terapéutica se mantiene durante 7 días luego del tratamiento. La desulfatación del pentosan polisulfato sódico se produce en el hígado y bazo, principalmente. Al no hallarse metabolitos de bajo peso molecular en plasma, se concluye que la despolimerización ocurre en los riñones. Un alto porcentaje de los productos generados se excretan en forma rápida, a través de las vías urinarias.

El fabricante recomienda administrar 1 ml de Artrosan® cada 20 kg (3 mg por kg de peso) por vía subcutánea. Debe ser aplicado 1 vez por semana durante 4 semanas. La repetición del mismo puede hacerse cada 3 meses o 1 vez al año, según criterio del veterinario.

Los efectos de mejora clínica generalmente se ven después de la segunda aplicación.

No se recomienda su uso en animales que padecen coagulopatías, neoplasias y gastritis.

No utilizar simultáneamente con heparina, warfarina u otros anticoagulantes.

No administrar conjuntamente con altas dosis de esteroides o fármacos AINES, especialmente fenilbutazona.

Aquellos pacientes bajo tratamiento con Artrosan®, que deban ser sometidos a procedimientos quirúrgicos, deberán efectuarse las pruebas de coagulación y recuento plaquetario (WWW.KONIGLAB.COM, 2017).

2.3 DOLOR

2.3.1 GENERALIDADES

Uno de los principales signos clínicos de la OA es el dolor y la convalecencia que este ocasiona en los pacientes, y por esto es importante entenderlo, para poder así identificarlo y diseñar los tratamientos que buscan paliarlo. (Smith et al., 2012; Brown et al., 2009).

El dolor es una compleja experiencia multi-dimensional, que envuelve componentes sensoriales y afectivos. La definición oficial dada por la Asociación Internacional de Estudio del Dolor es que el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, que se asocia a un daño o amenaza de los tejidos, o como el mismo daño en sí. Por lo tanto, el dolor es una experiencia única e individual tanto en humanos como en animales, lo cual hace que sea difícil medir como el individuo lo experimenta. En pacientes sin la capacidad de hablar, incluidos los animales, se utilizan signos comportamentales y el

conocimiento de las probables causas del dolor para instaurar una guía de tratamientos (Duke-Novakovski, Vries y Seymour, 2016).

El dolor puede ser clasificado de diferentes maneras, pero la mayoría son de "origen mixto" y suelen involucrar una combinación de dolor neuropático con nociceptivo y/o un componente inflamatorio.

El dolor nociceptivo ocurre ante un estímulo potencialmente dañino (noxa) es aplicado al cuerpo, el cual tiene una intensidad y duración proporcional al estímulo (Latremoliere y Wolf, 2009).

El dolor neuropático es causado por una lesión primaria o una disfunción en el sistema nervioso, que lleva a la facilitación o activación directa de los nociceptores tanto de las neuronas previamente afectadas como de las que no fueron dañadas.

El dolor inflamatorio se asocia a una lesión de los tejidos o activación del sistema inmune, donde los cambios químicos alrededor de los nociceptores facilitan la activación de los mismos o los activan directamente (Klinck y Troncy, 2016).

Otra de las clasificaciones más comunes del dolor es por su curso de signos y duración en agudo y crónico (Moreno y Prada, 2004).

2.3.2 DOLOR AGUDO

Dolor agudo es aquel dolor, generalmente desencadenado por la activación de nociceptores en el área de una lesión tisular y cuya duración es menor de tres meses. Da lugar a cambios vegetativos, ocasiona manifestaciones de ansiedad y habitualmente responde bien a los analgésicos (Moreno y Prada, 2004).

La nocicepción es un proceso compuesto por la transducción, transmisión, modulación y percepción consciente del estímulo doloroso. La transducción involucra la conversión del estímulo nocivo en señales eléctricas a través de los nociceptores periféricos. Esta señal viaja por fibras mielinizadas ($A\delta$) y fibras C no mielinizadas hasta el asta dorsal de la médula espinal, constituyendo el proceso de transmisión del impulso eléctrico (neurona de primer orden o aferente primaria) (Lemke, 2004; Lindley y Watson, 2015).

En la médula espinal se produce la modulación. Aquí las fibras nociceptivas $A\delta$ y C liberan aminoácidos excitatorios, como glutamato y aspartato, y neuropéptidos (sustancia P, neuroquinina A, péptido relacionado con el gen de la calcitonina) que se unen a los receptores de las neuronas de segundo orden en el asta dorsal (glutamato a receptores ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) y neuropéptidos a receptores de neuroquinina) desencadenando potenciales de acción postsinápticos. Estos potenciales de acción llegan hasta neuronas de tercer orden en el cerebro que integran las señales medulares y las proyectan al área subcortical y cortical, donde el estímulo doloroso se percibe de forma consciente (Lemke, 2004; Moreno y Prada, 2004; Muir, 2009).

2.3.3 DOLOR CRONICO

Se refiere al dolor que ha tenido una duración mayor de tres meses, en forma continua o intermitente. Generalmente es un dolor con características patológicas, que puede persistir aún después de la curación de la lesión (Moreno y Prada, 2004).

La sensibilización periférica a través de productos químicos liberados en la destrucción celular (*sopa sensibilizante*) o la sensibilización del sistema nervioso central por la activación de canales mediadores de glutamato o NMDA, predisponen el desarrollo de un síndrome de dolor crónico o "*wind up*". Con la activación prolongada de las vías de dolor, aumentada por esta sensibilización, la plasticidad neuronal resulta en una degeneración y remodelación de la sinapsis y de los ganglios, lo que además puede llevar a la alteración de las células vecinas, que podrían empezar a producir transmisores de dolor, aunque no lo hicieran previamente. Estos cambios morfológicos y funcionales en el sistema nervioso pueden provocar el descenso en el umbral del dolor, una activación exagerada de las vías de dolor, descargas ectópicas, o pérdida de los procesos inhibitorios normales (Green, 2010).

2.3.4 EVALUACION DEL DOLOR

La evaluación del dolor crónico, no tiene un método de medición objetiva *gold standard* tanto en humanos como en animales (Brown et al., 2009).

Las evaluaciones objetivas como la frecuencia cardíaca, la presión arterial, y los niveles de cortisol y catecolaminas en sangre han sido relacionadas con el dolor agudo, sin embargo, no son confiables ya que pueden alterarse por factores como el estrés, el miedo y las drogas anestésicas.

Por esto, la evaluación del dolor en perros se basa en mediciones subjetivas y signos comportamentales del paciente. Estos pueden incluir cambios en la postura o posicionamiento del animal al acostarse; cambios en la actitud del animal; vocalización; reacciones exageradas al tacto; cambios en la interacción con las personas (agresión, apatía); alteraciones en la movilidad (claudicación, no quiere pararse; disminución en el apetito (Hellyer, 2007).

Las expresiones comportamentales de dolor son específicos de especie y difieren según edad, raza, temperamento individual y la presencia de factores como estrés, ansiedad o miedo. Las enfermedades debilitantes pueden inhibir las expresiones que indican dolor normalmente, como mecanismo para evitar que el dolor empeore. La evaluación del dolor crónico por parte del dueño es nuestra principal herramienta para su medición en perros. Los cuestionarios de evaluación en la calidad de vida y de la función en perros son herramientas que están siendo desarrolladas y utilizadas en veterinaria. Se han desarrollado cuestionarios para evaluar la calidad de vida en perros con enfermedad degenerativa articular, enfermedad cardíaca, cáncer, dolor crónico, lesiones de la médula espinal y dermatitis atópica. Varias escalas se enfocan principalmente en la evaluación de la función en caninos con OA y han desarrollado cierta validación (Mathews et al., 2014).

2.3.4.1 Escala Visual Análoga (VAS)

Consiste en una línea recta, horizontal de 100 mm de largo, donde el observador marca subjetivamente la intensidad del dolor que presenta o presentó el paciente durante un periodo de tiempo (Hielm-Björkman, Kapatkin y Rita, 2011). (Ver anexo 3)

2.3.4.2 Cuestionario del dolor de Helsinki (HCPI)

Es un cuestionario desarrollado en la universidad de Helsinki, Finlandia, para evaluar el dolor crónico en pacientes caninos con OA. El cuestionario consta de 11 preguntas cortas, que deben ser respondidas por el dueño, según refleje la condición de su mascota en cuanto a movilidad ganas de jugar y estado de ánimo. Las respuestas al cuestionario van de 0 a 4: puntajes de 0 o 1 corresponden con comportamiento y locomoción normal y puntajes de 2, 3 y 4 son indicativos de dolor (siendo 0 el menor dolor y 4 el máximo). Los animales saludables (sin dolor aparente) normalmente obtienen puntajes de 0 a 6, mientras que los perros con dolor crónico obtienen puntajes que van de 7 a 35. Sin embargo, valores entre 6 y 11 constituye un área gris donde no podemos distinguir con certeza animales con dolor crónico de aquellos que no lo padecen (Hiel-Björkman y col., 2003). (Ver anexo 2)

2.3.4.3 Breve inventario de dolor crónico (BCPI)

Es un cuestionario desarrollado para evaluar el dolor y el impedimento en las actividades del día a día en mascotas con Osteosarcoma espontáneo a partir del Breve Inventario de dolor en humanos. El cuestionario está compuesto por 5 preguntas de descripción del dolor y 5 preguntas de descripción de la función, más una pregunta de impresión general de la calidad de vida la mascota. Las primeras 10 preguntas tienen un puntaje que va de 0 a 10, siendo 0 la ausencia de dolor o la ausencia de interferencia en las actividades del animal (Brown et al., 2009). (Ver anexo 4)

2.4 COAGULACIÓN

2.4.1 GENERALIDADES

La hemostasia es el proceso por el cual se mantiene la integridad de un sistema circulatorio cerrado de alta presión luego de ocurrido un daño vascular. Podemos dividir la hemostasia en dos procesos diferentes pero que se sobreponen: la hemostasia primaria, que involucra la interacción entre las plaquetas y el endotelio resultando en la

formación de un tapón plaquetario; y la hemostasia secundaria, que es un sistema de reacciones proteolíticas que involucran a los factores de coagulación y resulta en la formación de polímeros de fibrina, los cuales estabilizan el tapón plaquetario hasta que se forme un trombo maduro. Estas fases ocurren concomitantemente, y bajo condiciones fisiológicas normales, encontramos mecanismos regulatorios que limitan la formación del trombo a una localización y tiempo determinado (Hackner y White, 2012).

2.4.2 Hemostasia primaria

Los cambios en el flujo sanguíneo axial provocan la exposición de la sangre circulante al colágeno subendotelial, lo que supone una rápida adhesión de las plaquetas al área afectada. La adhesión de plaquetas al subendotelio está mediada por proteínas adhesivas, como el factor de von Willebrand (FvW) y el fibrinógeno. Tras la adhesión en el área del endotelio dañado, las plaquetas se agregan formando el tapón hemostático primario, inestable y de corta vida (segundos). Este tapón sirve de marco para que tenga lugar la hemostasia secundaria, puesto que la mayoría de los factores de coagulación «ensambla» el trombo o coagulo en el tapón plaquetario (Couto, 2010).

2.4.3 HEMOSTASIA SECUNDARIA

2.4.3.1 Modelo de la cascada enzimática

El modelo tradicional de la coagulación consiste en una cascada de reacciones enzimáticas en el cual los productos de una reacción son el sustrato para producir la siguiente enzima en la cascada. Este modelo se divide en dos vías: la vía extrínseca, iniciada por el factor tisular; y la vía intrínseca, iniciada por contacto en la activación de fXII. Cualquiera de estas dos vías puede activar el fX a fXa, el cual junto al cofactor Va, activan la protrombina (fII) a trombina (fIIa), la cual transforma el fibrinógeno a fibrina. Aunque la separación de los eventos que ocurren en la coagulación en diferentes vías facilita su estudio e interpretación *in vitro*, ha resultado evidente que este modelo no explica adecuadamente la coagulación *in vivo* (Hackner y White, 2012).

2.4.3.2 Modelo celular

Según el modelo celular podemos diferenciar tres fases de la coagulación que se superponen: iniciación, amplificación y propagación. La coagulación inicia cuando el daño vascular permite el contacto entre el plasma y las células que poseen factor tisular (fT) expresada como una proteína de membrana. El factor VII (fVII) del plasma se une al

factor tisular y se activa. El complejo fT-fVIIa activa al fX. fXa que permanece en la superficie celular se combina con fVa lo cual produce pequeñas cantidades de trombina. El complejo fVIIa-fT también activa fIX, y este difunde hacia otras células. En el sitio donde se produjo el daño vascular, las plaquetas se adhieren a las células que expresan fT y son activadas por las pequeñas cantidades de trombina producida en la fase de iniciación. Durante la activación, las plaquetas liberan fV parcialmente activado sobre su superficie, la cual termina de activarse gracias a la trombina. El complejo von Wilerbrand-fVIII se une a las plaquetas y la trombina separándolos en fVIII activado y fvW. De esta manera, en esta fase de amplificación, se activan las plaquetas, las cuales tendrán unidas a su superficie cofactores activados V y VIII. Así, la trombina amplifica la señal inicial, actuando sobre las plaquetas para dar paso al armado del complejo procoagulativo. Durante la fase de propagación, los complejos se posicionan sobre la superficie de las plaquetas activadas, y se produce trombina en grandes cantidades. Las plaquetas activadas expresan sitios de unión de alta afinidad para los factores de coagulación: fXI se une y es activado por la trombina; fXIa produce fIXa. Este fIXa (junto al fIXa generados por las células con factor Tisular) forma un complejo con fVIIIa para activar al fX (similar a lo que se denominaba como la vía intrínseca). Complejos fXa-Va activan la protrombina y así dar el empujón necesario para producir grandes cantidades de trombina. Los monómeros de fibrina se combinan para formar polímeros de fibrinas que darán un trombo estable (Hackner y White, 2012).

2.4.4 PRUEBAS DE COAGULACIÓN

Las pruebas de laboratorio son esenciales para la identificación y caracterización de los defectos hemostáticos. Además, es importante ser conscientes que las pruebas *in vitro* muchas veces no reflejan la hemostasia *in vivo*. El recuento de plaquetas detecta desordenes cuantitativos de plaquetas mediante sistemas automatizados o manualmente con un hemocitometro. El tiempo de sangrado mide la duración de una hemorragia causada por una pequeña herida estandarizada en la mucosa bucal. Aquí se mide el tiempo que transcurre desde que se realizó la incisión hasta que cesa el sangrado. En condiciones normales demora entre 1,7 a 4,2 minutos en perros, y 1,4 a 2,4 minutos en gatos. El tiempo de protrombina (PT) y tiempo de tromboplastina parcialmente activado (aPTT) evalúan la hemostasis secundaria a través de componentes que activan la coagulación por la vía extrínseca y la vía intrínseca respectivamente. El aumento en PT indica defectos en la vía extrínseca y/o en la vía común, mientras que tiempos aumentados del aPTT marca fallas en la vía intrínseca y/o en la común. En el caso de defectos en un solo factor de coagulación, los aumentos de tiempos de PT o aPTT no se dan hasta que ese factor disminuye por debajo del 25-30 % de las concentraciones normales. Debido a la corta vida media del factor de coagulación VII, PT es muy sensible a la deficiencia de vitamina K o al exceso de sus

antagonistas. El punto final de todos los ensayos de la coagulación (PT, aPTT, ACT) se basa en la formación de un tapón de fibrina. Sin embargo, los test nunca se extienden hasta un gran descenso del fibrinógeno (<50 to 100 mg/dL), y por esto es prudente incluir un estudio específico del mismo. En pequeños animales, el fibrinógeno es evaluado a través de métodos de coagulación que miden el fibrinógeno funcional o las concentraciones del fibrinógeno. El fibrinógeno funcional es medido por el tiempo de coagulación de la trombina (TCT), que es el tiempo que le lleva a una solución estandarizada de trombina en convertir fibrinógeno a fibrina. La formación del coágulo disminuye (TCT prolongado) con deficiencias de fibrinógeno, la alteración de éste, o por la presencia de factores que inhiben la polimerización de fibrina (por ejemplo, la heparina). El TCT es inversamente proporcional a la concentración de fibrina, y como es una proteína de fase aguda sus concentraciones aumentan en la inflamación. (Hackner y White, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Estudiar el efecto de la administración de Artrosan® (pentosan polisulfato sódico), en un paciente canino con osteoartrosis secundaria a displasia de cadera.

3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

Evaluar de forma radiológica la evolución de la degeneración articular en la articulación coxo femoral

Evaluar clínicamente cambios en la calidad de vida mediante escalas de Brown y Helsinski

Determinar mediante exámenes de laboratorio el efecto de la droga en la bioquímica sanguínea

4 HIPOTESIS

El Artrosan® (pentosan polisulfato sódico) enlentecerá los procesos degenerativos de la OA producidos por la displasia de cadera, reflejándose en una mejora en la calidad de vida del paciente, y en las escalas radiológicas, alterando parámetros de hemostasia sanguínea.

5 MATERIALES Y METODOS

Esta tesis está enmarcada dentro de un Proyecto de Ayuda a la Investigación Estudiantil (PAIE) de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la Universidad de la República. En esta evaluación fue determinado que el mismo no requería autorización de la Comisión Honoraria de Experimentación Animal.

El estudio fue llevado a cabo en el Centro Hospital Veterinario de Facultad de Veterinaria de la UdelaR, en el área de Traumatología y Ortopedia.

El criterio de inclusión utilizado fue que el paciente a ser seleccionado debía presentar, al examen clínico y al estudio radiológico, signos de OA en una o ambas articulaciones coxofemorales. Se evaluó la presencia de otras patologías que pudieran cursar con dolor crónico en otras articulaciones, como columna, codos o rodillas. Por las

contraindicaciones del tratamiento a utilizar (Artrosan®) tampoco podía presentar neoplasias, historia de problemas de coagulación o gastritis.

El examen clínico se realizó siguiendo como guía la ficha clínica diseñada en el área de Traumatología y Ortopedia (Anexo 1) y acorde a lo realizado en trabajos de investigación previos del área (descrito en 2.1.3). Fue llevado a cabo por el estudiante a cargo de esta tesis y posteriormente por la Tutora.

Los estudios radiológicos fueron realizados por los profesionales del Servicio de Imagenología de la Unidad de Imagenología y Análisis Clínicos de Facultad de Veterinaria posterior a la evaluación clínica, en posición ventro dorsal, acorde a la bibliografía consultada (2.1.4). Los mismos realizaron el informe de las radiografías y su posterior análisis con la escala Bioarth.

Para los estudios hematológicos de la coagulación, se realizó venopunción de la vena cefálica para extracción de sangre entera en tubos con citrato de sodio, los cuales fueron remitidos al Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital de Facultad de Veterinaria. Allí se determinaron los parámetros de Tiempo de protrombina, tiempo de trombolastina parcialmente activado y tiempo de fibrinógeno.

Las evaluaciones clínicas, radiológicas y laboratoriales se realizaron al día 0, 30, 60 y 90.

En este estudio de caso se utilizó Artrosan® (Laboratorio Konig), este contiene Pentosan polisulfato sódico 60mg y excipientes en 1mL, el cual está presentado en una ampolla de 10ml para inyectable subcutáneo. La posología recomendada por el fabricante y la bibliografía (Read, Cullis-Hill y Jones, 1996) (Bouck, Miller y Taves, 1995) es de 3 mg/kg 1 vez por semana durante 4 semanas. En el caso de nuestro paciente, Sasha, peso 32 Kg a lo cual correspondía 1.6ml de la medicación, que se administró en el Hospital al día 0 y 7. El propietario acudió a su veterinaria de barrio a administrar la medicación los días 14 y 21, completando así el tratamiento de 4 semanas.

En el momento que se propuso al propietario que el paciente fuera un estudio de caso y el tratamiento con Artrosan®, y este acepto comprometiéndose a culminar con todos los controles, se le entregaron los formularios de evaluación de dolor (HCPI, BCPI, VAS). Se le explicó que debía completarlos al día 0 (lo completo junto al equipo del área) y al finalizar cada semana, hasta completar los 3 meses (14 instancias), se evacuaron dudas de cómo completarlo y se le brindo un número telefónico al cual poder contactarse en caso de dificultades con los mismos.

Teniendo en cuenta que el estudio es de un solo caso clínico y que se generaron pocos datos, el análisis de los resultados fue descriptivo e integrándolo a la clínica.

6. PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

DIA 0

El día 24 de julio de 2018 se presentó a consulta en el Sector de Traumatología y Ortopedia del Centro Hospital Veterinario de Facultad de Veterinaria de la UdelaR, Sasha, canino hembra de raza Ovejero Alemán, y 6 años de edad. El paciente ya había pasado por consulta de medicina general, donde no se detectaron signos relevantes. Siendo el motivo de la consulta: “desde hace un tiempo tiene molestia de uno de los miembros posteriores en algunos días, y a veces renguea”. Se procedió a la realización del examen ortopédico (acorde a lo explicado en la sección 2.1.2) encontrando respuesta dolorosa a la manipulación de las articulaciones coxofemorales (abducción del miembro con una mano sobre la cresta iliaca y al estirar el miembro completo). Siendo mayor el dolor en la articulación del lado derecho, y detectándose crepitaciones sobre la misma al realizar movimientos del miembro. Al realizar nuevamente el examen dinámico, se logró apreciar claudicación del miembro posterior derecho (MPD) leve (grado 1 o 2). Se propuso al propietario incluir a Sasha en un PAIE, en el que procuramos estudiar los efectos radiológicos y de bioquímica sanguínea en pacientes con OA secundaria a DCF dosificados con Artrosan®. Al aceptar incluir su mascota en el proyecto, procedimos a la extracción de sangre para el estudio de la Crasis sanguínea, estudio radiológico de las articulaciones coxofemorales y administración de Artrosan®.

DIA 30

El día 25 de agosto se realizó el primer control. El propietario manifiesta que Sasha tuvo una leve mejoría y que percibió menos episodios de molestia. A la exploración clínica encontramos una respuesta dolorosa a la rotación del antebrazo y flexión de la articulación del codo izquierdo. Además, nuevamente encontramos respuesta dolorosa en las articulaciones coxofemorales, con una mayor respuesta y crepitación del lado derecho. En la marcha el paciente nuevamente presenta una leve claudicación del miembro posterior izquierdo.

Se extrae muestra para crasis y se realiza el estudio radiológico. En este último además de estudiar las articulaciones coxofemorales se estudia la articulación del codo izquierdo, la cual no presenta signos de enfermedad articular franca.

DIA 60

El día 27 de setiembre se realizó el segundo control. El propietario manifiesta que durante el pasado mes percibió mayor cantidad de episodios de molestia de su mascota, y que se estuvo lamiendo y mordiendo una verruga sobre la cresta iliaca derecha. En la evaluación clínica se apreció una zona irritada y despeinada por lamido sobre la cresta iliaca, donde efectivamente había una nodulación menor a 1 cm de diámetro. En esta instancia no se detecta dolor en la articulación del codo izquierdo, pero si en las articulaciones coxofemorales, con mayor dolor en la derecha. Y al hacer caminar al animal se ve una leve molestia al paso en MPD (claudicación grado 1).

DIA 90

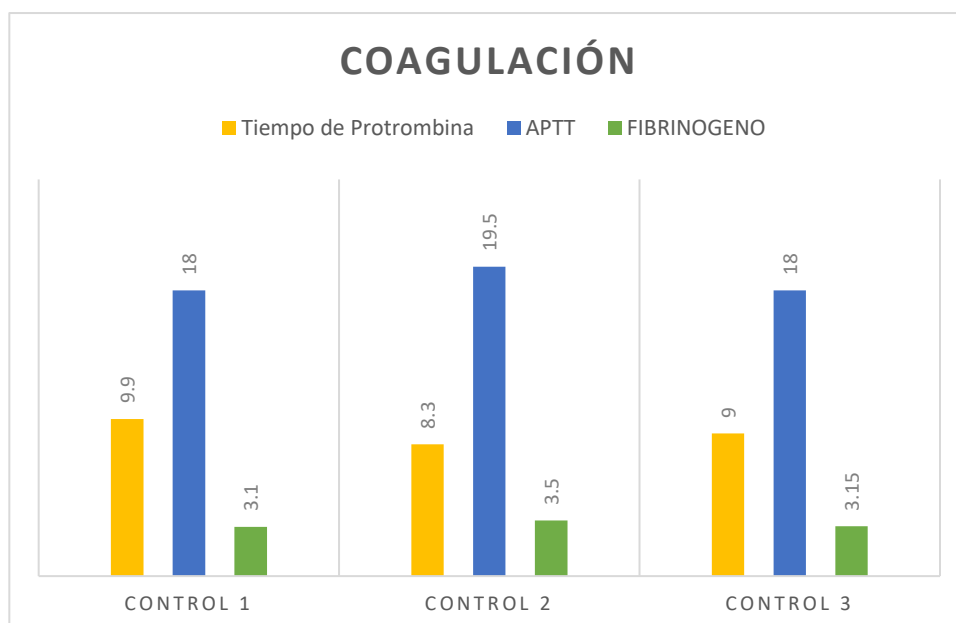
El día 30 de octubre se realizó el tercer y último control. El propietario expresó que durante el mes el animal tuvo varios episodios de dolor, molestia y claudicación. A la exploración clínica se encuentra respuesta dolorosa en articulaciones coxofemoral con mayor dolor y crepitación del lado derecho. Al hacer caminar al paciente nuevamente se percibió una leve claudicación en MPD.

7. RESULTADOS

7.1 ESTUDIOS HEMATOLÓGICOS DE COAGULACIÓN

Los resultados hematológicos de coagulación, dieron en su mayoría sobre el margen superior del rango normal o lo sobrepasaron levemente. La medición de la coagulación del fibrinógeno estuvo por encima del rango en las 3 instancias medidas, siendo el mayor a los 60 días, donde sobrepasó por 1,1 segundos el margen superior.

Gráfica 1: Resultados bioquímica sanguínea.



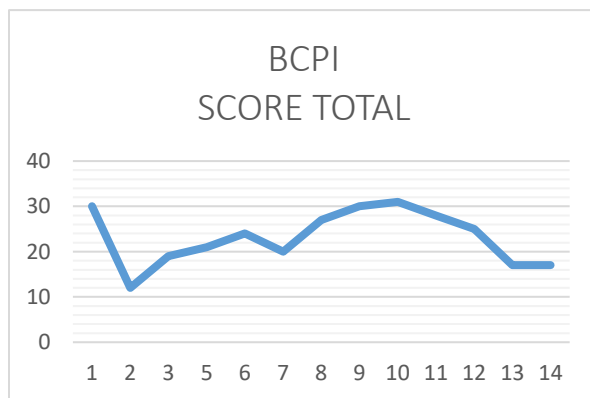
7.2 ESCALAS DE DOLOR

Las evaluaciones correspondientes a la tercera semana no fueron completadas por el tutor de Sasha.

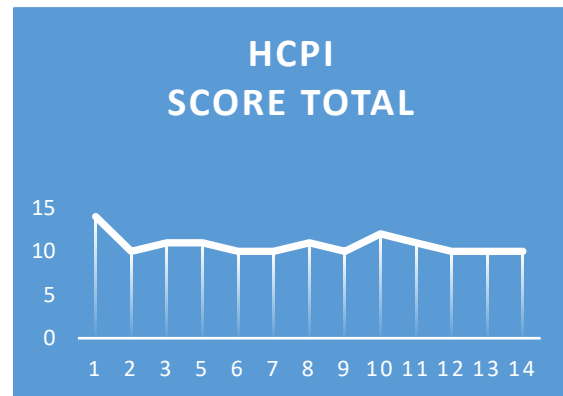
7.2.1 HCPI y BCPI

Al evaluar los scores totales de las escalas de dolor de Helsinki y Brown, no se aprecia una gran diferencia en los scores a lo largo del estudio, permaneciendo dentro de las zonas grises, donde se confunden pacientes sanos con aquellos que presentan dolor (HIEL-BJORKMAN, et al., 2003). Si se puede ver un menor score de dolor y mejor calidad de vida en las primeras 8 semanas desde que se comenzó el tratamiento. En ambas evaluaciones encontramos el valor de dolor y *discomfort* más elevado a las 9 semanas desde iniciado el tratamiento (8 de octubre).

Gráfica 2: Resultados score total BCPI (Anexo 6)



Gráfica 3: Resultados score total HCPI (Anexo 5)



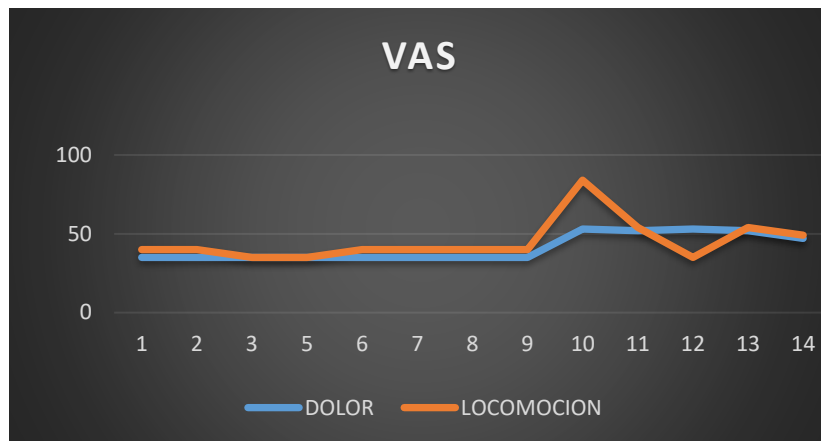
El grafico 2 corresponde a la sumatoria de los puntajes asignados por el tutor del paciente en el cuestionario Breve Inventario de Dolor Cronico. Se completaron 14 cuestionarios, correspondientes a cada semana transcurrida durante el estudio.

El grafico 3 corresponde a la sumatoria de los puntajes asignados por el tutor del paciente en el cuestionario Inventario de Dolor de Helsinki en Caninos. Se completaron 14 cuestionarios, correspondientes a cada semana transcurrida durante el estudio.

7.2.2 VAS

En las escalas análogo visuales de locomoción el tutor señaló una pequeña mejoría entre la tercera y quinta semana luego de comenzado el estudio y un marcado deterioro en la novena semana, que luego vuelve a parámetros similares a los de los primeros dos meses. En la VAS de dolor no encontramos grandes variaciones de dolor, manteniéndose los score en un dolor medio, excepto entre la novena y décima semana donde el tutor de Sasha marca un deterioro.

Gráfica 4: Escalas análogo visuales (Anexo 5)



Representa los scores marcados en una escala de 100 mm de largo por el tutor del paciente. Se completaron 14 escalas para dolor y 14 escalas para locomoción, correspondientes a cada semana transcurrida durante el estudio.

7.3 ESTUDIO RADIOLOGICO

La valoración de las radiografías con la escala Bioarth sobre diferentes puntos de la articulación coxofemoral (ver anexo 8), señaló que la paciente comenzó el estudio con una artrosis leve de ambos miembros. La articulación coxofemoral izquierda obtuvo un punto de score más al finalizar el estudio, lo cual sitúa la artrosis en moderada. En la articulación coxofemoral derecha se obtuvo un aumento abrupto en el score a los 60 días, que también sitúa esta articulación con una artrosis moderada más marcada.

Tabla 1: Grado de artrosis coxofemoral

Control	Art. Coxofemoral Izquierda	Art. Coxofemoral Derecha
Día 0	Artrosis leve	Artrosis leve
Día 30	Artrosis leve	Artrosis leve
Día 60	Artrosis leve	Artrosis moderada
Día 90	Artrosis moderada	Artrosis moderada

Valores totales obtenidos mediante escala Bioarth aplicada a las radiografías de la paciente en 4 instancias de evaluación (anexo 8).

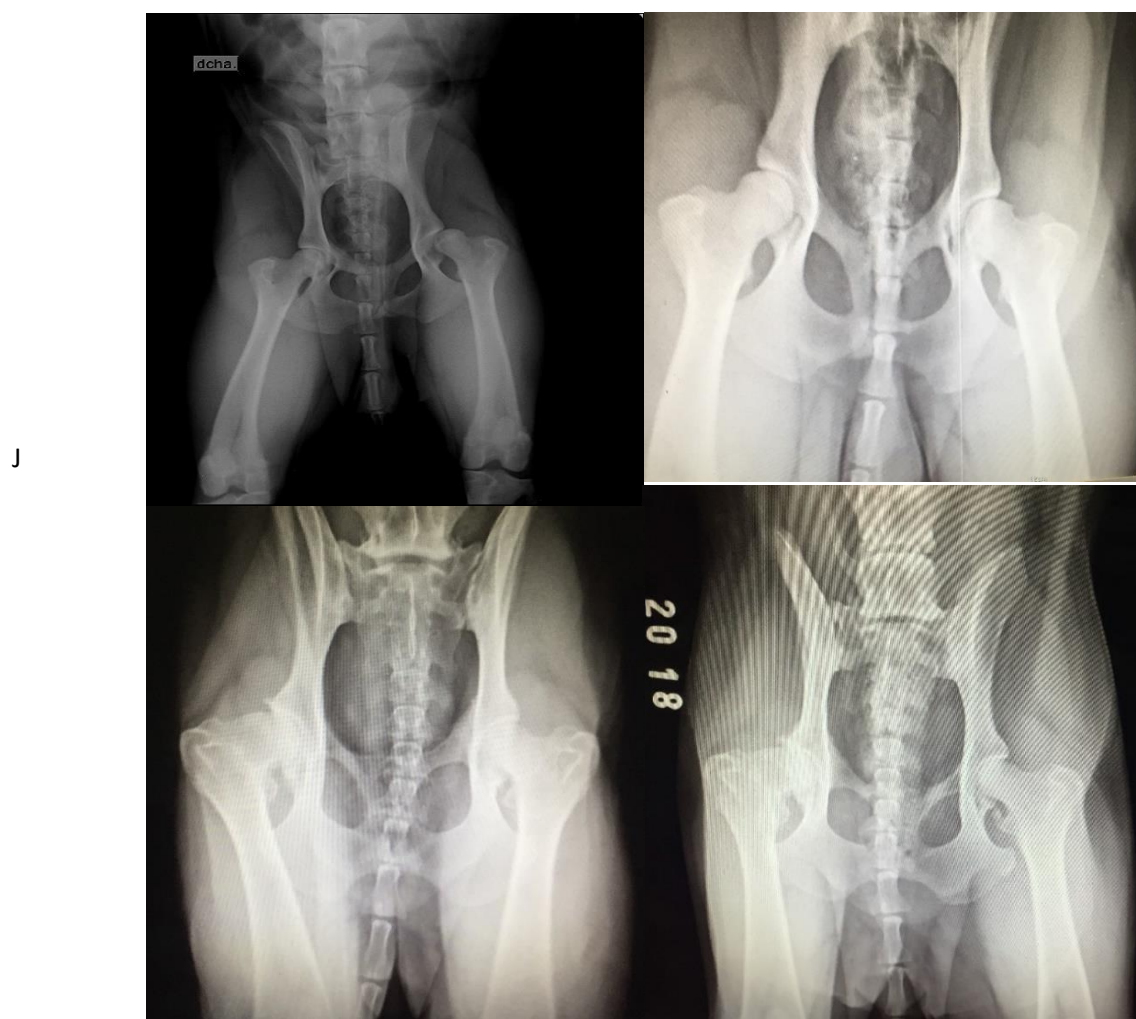


Figura 1: Radiografías de articulaciones coxofemorales del paciente

*Radiografías en posición ventrodorsal extendida, correspondientes al día 0 del estudio (arriba a la izquierda), control al día 30 (arriba a la derecha), 60 (abajo a la izquierda) y 90 (abajo a la derecha). (Anexo 7)

8 DISCUSIÓN

Según Wardlaw y McLaughlin (2012) la displasia de cadera es una de las condiciones ortopédicas más comunes en caninos y su tratamiento representa un gran desafío para los veterinarios. El amplio rango de factores que afectan el estado de la articulación y el dolor que presenta, dificultan la recomendación de un tratamiento específico para la OA que sea aplicable en todos los casos, e incluso en el mismo paciente variaran a lo largo de su vida (Dassler, 2006; Johnston et al., 2008; Kirkby y Lewis, 2009). Por esto, se plantean terapias multimodales los cuales incluyen a los AINES como principal tratamiento contra el dolor e inflamación, la mayoría de las veces combinados con analgésicos opiodes o moduladores del dolor crónico (Mathews, 2010; Innes, 2012; Kukanich et al., 2012). También se plantea una adecuada nutrición y el control del peso corporal como uno de los mayores factores ambientales que se deben controlar en animales con signos de OA (Kealy et al., 2000; Dassler, 2006; Fossum, 2012). De igual manera, se cree relevante la fisioterapia, cuyo objetivo es evitar que los signos clínicos debilitantes empeoren, buscando mantener el tono muscular y la movilidad del paciente, además de intentar reducir el dolor. Entre estos podemos encontrar terapia láser, ultrasonografía, electroestimulación, terapia de frío y calor, *shockwave*, y masajes para espasmos musculares (Davidson y Kerwin, 2014). Además de estas terapias físicas, la acupuntura, ha demostrado tener efectos sobre el control del dolor, relajación muscular, restauración del flujo sanguíneo, disminución de la compresión articular y mejoras en la oxigenación y distribución de nutrientes en la zona afectada. (Ma et al., 2005; White y Foell, 2013; Corti 2014). Otro de los pilares en el tratamiento que se ha estudiado, son los medicamentos modificadores de la OA como el condroitín sulfato y glucosamina que son componentes del cartílago articular, y su uso ha reportado mejoras en las escalas de dolor y soporte del peso (McCarthy et al., 2007; Innes, 2012). De este mismo modo, el ácido hialurónico es una glucosamina natural y un componente del líquido sinovial y matriz cartilaginosa, el cual favorece la viscosidad y lubricación del cartílago, factores esenciales para un buen funcionamiento articular (Goa y Benfield, 1994, Brzusek y Petron, 2008, Carapeba et al., 2016). Y en el campo de la medicina regenerativa las terapias con autólogos de células madre mesenquimales han mostrado tener gran afinidad por el tejido articular dañado y poseer la habilidad de reparar estas estructuras articulares, aunque con resultados variados (Agung et al., 2006; Cuervo et al., 2014; Vilar et al., 2016).

A causa de la gran frecuencia con que se presenta, el grave impacto en la vida de nuestros pacientes y que aún no se ha encontrado un tratamiento definitivo para la OA secundaria a displasia de cadera, es que se ha convertido en un tema de gran relevancia desde hace varias décadas y es de gran interés el estudio de nuevas opciones terapéuticas para la displasia coxo-femoral como es el pentosan polisulfato sódico (Artrosan®).

Para ello seleccionamos a nuestra paciente Sasha, de raza ovejera alemán, la cual se encuentra dentro de las 15 razas con mayor prevalencia de esta patología (Oberbauer, Keller y Famula, 2017).

Se colocó énfasis en la realización de una correcta y completa evaluación clínica, ya que según Smith et al. (2012) para el correcto diagnóstico de displasia de cadera se debe comenzar con un EOG para determinar la salud general del paciente, seguido de un posterior examen ortopédico que permita localizar los signos de OA en la articulación coxo-femoral y descartar otras patologías que cursen con signos similares. En este punto es importante resaltar que por causa de esto, tanto el examen objetivo general como particular fue realizado en conjunto con la tutora para abarcar cualquier alteración en otra articulación además de la estudiada. Los mismos autores plantean que la radiografía es el principal método diagnóstico de la DC canina y por consiguiente de los signos de OA, por lo que fue el seleccionado no solo para confirmar el diagnóstico sino para realizar el seguimiento y evaluar el efecto al tratamiento. Las radiografías de nuestro paciente fueron tomadas al día 0, 30, 60 y 90, y posteriormente evaluadas por profesionales de la Unidad de Imagenología y Análisis Clínicos de Facultad de Veterinaria, utilizando la escala Bioarth que puntúa cambios patológicos en 7 puntos de la articulación coxofemoral (ver anexo 7 y 8). Al inicio del estudio la paciente presentaba una artrosis leve en ambas articulaciones coxofemorales. La articulación izquierda sufrió un leve deterioro en el transcurso de los 3 meses pasando a una artrosis moderada de bajo score. En el caso de la articulación coxofemoral derecha se registró un abrupto aumento del puntaje que la sitúa en una artrosis moderada, pero con signos más marcados con su contraparte. Estos cambios difieren con lo planteado por Read et al. (1996) que dice que los compuestos con PPS enlentecen la progresión de la OA, mediante inhibición de diferentes mecanismos inflamatorios y catabólicos, y al aumentar la calidad del hialuronato. Además, también diferirían con el desarrollo normal de la OA, ya que, si bien los signos pueden aparecer abruptamente, los cambios histopatológicos tienen una progresión lenta (Smith et al., 2012). Esto nos puede hacer pensar en un error en la evaluación de las radiografías, o artefactos producidos por los visualizadores de las radiografías digitales. También se debe considerar alguna otra patología que pueda alterar los resultados o bien alguna otra patología que modifique abruptamente la articulación. Otro factor que puede haber acelerado la degeneración es la atrofia muscular secundaria a la OA por DCF, que haya generado un aumento en el movimiento articular provocando un desgaste mayor y acelerado del cartílago articular.

Debido a la condición progresiva y debilitante de la OA secundaria a DC (Dassler, 2006), sus signos clínicos varían ampliamente, desde un leve *discomfort* hasta dolor agudo severo y/o crónico (Smith et al., 2012). Una de las mayores dificultades al evaluar tratamientos para enfermedades que cursan con dolor crónico, es poder determinarlo certeramente, pero dado que el dolor es una experiencia compleja, que involucra tanto una parte física sensorial como emocional, y que cada individuo lo siente diferente, posee

entonces un gran componente subjetivo. Y en nuestros pacientes animales, los cuales no pueden expresar con palabras lo que sienten, la evaluación del dolor se basa en mediciones subjetivas y signos comportamentales (Mathews et al., 2014). Para esto se han desarrollado y validado cuestionarios, que son completados por el tutor del paciente (Breve Inventario del Dolor Canino, Índice Helsinki de Dolor Crónico y Escala Análogo Visual) (ver anexos 2, 3 y 4). A pesar de esto debemos considerar las variables ambientales que modifican la expresión de signos de la OA, como clima frío y seco. Pueden presentarse además variables del observador, como el efecto placebo al iniciar un nuevo tratamiento, debido a la expectativa y deseo del tutor de que su mascota mejore (Hielm-Björkman et al., 2011). También podrían producirse variaciones de los scores de las evaluaciones debido cuando no se respeten los intervalos de tiempo en los que los cuestionarios deberían ser completados. Esto pudo ocurrir en este estudio de caso, ya que el tutor entregaba los cuestionarios en los controles, que eran cada 1 mes (cuestionarios de 4 semanas), por lo cual no se sabe si los completaba en las fechas correspondientes. Ocurrió, además, que el cuestionario de la semana 3 no fue completado, permitiendo un lapso mayor entre evaluaciones (Hielm-Björkman et al., 2009). Para resolver esto último sería interesante investigar el desarrollo de apps que permita más interacción con el tutor y mayor seguimiento.

Los resultados de las escalas de dolor HCPI y BCPI mostraron una mejoría en dolor y función de nuestro paciente en las primeras 8 semanas (ver anexos 5 y 6). La bibliografía describe que las mejorías se registran a partir de las 3 o 4 semanas de iniciado el tratamiento con NaPPS y que se mantienen al menos hasta las 8 semanas luego de completar las 4 semanas de tratamiento (Edelman, March y Ghosh, 1994; Read et al. 1996). Los puntajes totales de estas dos escalas, aún en su peor semana (semana 9), se mantuvieron dentro de "áreas grises" donde se confunden aquellos pacientes sanos con aquellos que realmente presentan dolor crónico (Hielm-Björkman, et al., 2003). En cuanto a las escalas análogo visuales, durante las primeras 8 semanas no hubo prácticamente variaciones. Cabe destacar que el propietario completó en varias de éstas instancias con un valor numérico y no utilizando, el instrumento visual. Además, en el estudio realizado por Hielm-Björkman y colaboradores (2003) en el cual validaron el HCPI, indican que la correlación entre el mismo y los VAS no siempre es buena. A pesar de todo esto si hubo concordancia en que la semana 9 fue la peor para la paciente. Otro de los objetivos planteados en esta tesis fue intentar medir si Artrosan® podía representar un riesgo para nuestros pacientes por sus efectos inhibitorios de la coagulación. El análisis hematológico de la coagulación de Sasha fue medido a los 30, 60 y 90 días de iniciado el tratamiento, en la que los valores se ubican en el margen superior del rango o sobrepasándolo levemente. Que no haya aumentos marcados fuera del rango de las pruebas de coagulación rechaza parte de la hipótesis planteada, pero es acorde a un estudio de Krupinsk, Basicmic, Lindhoff y Breddin (1990) que dice que el poder anticoagulante del NaPPS es mucho más débil comparado a la heparina. Por otra parte que los valores en las pruebas de coagulación se ubiquen en los rangos superiores

(mayor dificultad para coagular) es esperable, ya que según la bibliografía, el Pentosan polisulfato altera las enzimas que participan en la coagulación en diferentes sitios del proceso: inhibe la activación de fXa; fIIa (trombina) el cual puede además dificultar el depósito de fibrina; inhibe la activación de fX; reduce la activación del factor V por la trombina (IIa) lo cual inhibe la formación del complejo protrombinasa; trombina; reduce la activación de fVII; aumenta la actividad fibrinolítica. Consultado con los profesionales del área de análisis clínicos, no serían resultados preocupantemente marcados, y que siempre debe interpretarse junto a los parámetros clínicos. De todas maneras, se sugiere tener precaución en animales que deban someterse a intervenciones quirúrgicas, ya que muchas veces animales con valores de coagulación dentro del rango normal pueden presentar problemas en la coagulación que dificulten los procedimientos (Fischer et al., 1985; Gosh, 1999; Yagneswar et al.,2018). Resaltando que el Laboratorio Konig menciona en su prospecto esta posibilidad e interacción con otras drogas.

9 CONCLUSIONES

Se logró completar el estudio del caso de un paciente canino con osteoartrosis secundaria a displasia de cadera, al cual se administró Pentosan Polisulfato Sódico a 3mg/kg 1 vez por semana durante 4 semanas. Para el cual se evaluó durante 3 meses clínicamente, radiológicamente, mediante pruebas de bioquímica sanguínea, así también como mediante formularios sobre calidad de vida que completo el tutor del paciente.

Las evaluaciones de las pruebas radiográficas mostraron un deterioro rápido en ambas articulaciones coxofemorales, que no correspondería con la progresión normal del OA.

Las evaluaciones completadas por el tutor muestran una mejoría en la calidad de vida del paciente en las primeras 8 semanas del estudio, pero que se mantienen en los scores que confunden pacientes sanos con aquellos que cursan con dolor crónico.

Los valores hematológicos de coagulación de la paciente resultaron sobre el margen mayor del rango o levemente elevados, lo cual, así como lo indica el fabricante de Artrosan®, debe tomarse como precaución para aquellos animales que deban someterse a cirugías.

Podemos concluir que, para este paciente, la hipótesis planteada se cumplió parcialmente, ya que no se determinó un enlentecimiento de los procesos degenerativos de la OA mediante las evaluaciones radiológica. Tampoco se vio una mejora marcada en la calidad de vida del mismo. Por otro lado, si se determinó una alteración de los parámetros de la hemostasia sanguínea, pero dentro de los márgenes superiores normales o sobrepasándolos levemente.

10 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agung, M., Ochi, M., Yanada, S., Adachi, N., Izuta, Y., Yamasaki, T., y Toda, K. (2006). Mobilization of bone marrow-derived mesenchymal stem cells into the injured tissues after intraarticular injection and their contribution to tissue regeneration. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*, 14, 1307–1314.
- Benitez, M.E., Roush, J.K., KuKanich, B., y McMurphy, R. (2015). Pharmacokinetics of hydrocodone and tramadol administered for control of postoperative pain in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *American Journal of Veterinary Research*, 76(9), 763–70.
- Bouck, G.R., Miller, C.W., y Taves, C.L. (1995). A comparison of surgical and medical treatment of fragmented coronoid process and osteochondritis dissecans of the canine elbow. *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 8, 177-83.
- Brown, D.C., Boston, R., Coyne, J.C., y Farrar, J.T. (2009). A Novel Approach to the Use of Animals in Studies of Pain: Validation of the Canine Brief Pain Inventory in Canine Bone Cancer. *American Academy of Pain Medicine*, 10(1), 33-42.
- Brzusek, D., y Petron, D. (2008). Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans. *Current Medical Research and Opinion*, 24(12), 3307–3322
- Carapeba, G.O., Cavaleti, P., Nicacio, G.M., Brinholi, R.B., Giuffrida, R., y Cassu R,N. (2016). Intra-Articular Hyaluronic Acid Compared to Traditional Conservative Treatment in Dogs with Osteoarthritis Associated with Hip Dysplasia. *Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 2076921.
- Couto, C.G. (2010). Alteraciones de la hemostasia. En W.C. Nelson, y C.G. Couti, *Medicina interna de pequeños animales* (4ª ed., pp. 1242-1243) Barcelona: Elsevier.
- Corti, L. (2014). Nonpharmaceutical approaches to pain management. *Topics in Companion Animal Medicine*, 29, 24–28.
- Cuervo, B., Rubio, M., Sopena, J., Domínguez, J.M., Vilar, J., Morales, M., ... Carrillo JM. (2014). Hip osteoarthritis in dogs: a randomized study using mesenchymal stem cells from adipose tissue and plasma rich in growth factors. *International Journal of Molecular Science*, 15, 13437–13460.
- Dassler, C.L. (2006). Displasia de cadera: diagnóstico y tratamiento no quirúrgico. En D. Slatter, *Tratado de cirugía en pequeños animales* (3ª ed., pp. 2295-2314). Buenos Aires: Inter-Médica.
- Davidson, J.R., y Kerwin, S. (2014). Common orthopedic conditions and their physical rehabilitation. En D.L. Millis, y D. Levine (Eds.), *Canine rehabilitation and physical therapy* (2ªed., pp. 543–581). Philadelphia: Elsevier.
- Duke-Novakovski, T., Vries, M., y Seymour, C. (2016). *BSAVA manual of canine and feline anaesthesia and analgesia* (3ª ed). Quedgeley: BSAVA
- Dyce, K., Sack, W., y Wensing, C. (1999). *Anatomía veterinaria*. McGraw-Hill México: Interamericana.
- Edelman, J., March, L., y Ghosh, P. (1994). A double blind placebo controlled clinical study of a new anti-osteoarthritic drug (pentosan polysulphate, Carbophen) in 87 patients with

- osteoarthritis of the knee and hip joints. *Proceedings of the Australian Rheumatology Association Annual Conference*, 38, 103.
- Evans, H.E., y de Lahunta, A. (2012). *Miller's Anatomy of the Dog* (4^a ed). St. Louis,: Saunders/Elsevier.
- Fischer, A.M., Dautzenberg, M.D., Aurousseau, M.H., Brguin, S., Goudeman, J., y Hemker, H.C. (1985). Comparison between the effect of pentosan polysulphate heparin and antitrombin III injections in antithrombin III deficient patients. *Thrombosis Research*, 37, 295-307.
- Fossum, T.W. (2012). *Small animal surgery* (4^a ed., pp. 1305–1316). St Louis: Elsevier Mosby.
- Muir W.W., (2009). Physiology and pathophysiology of pain. En Gaynor, J.S., y Muir, W. *Handbook of veterinary pain management* (2^a ed., pp. 13-40). St. Louis: Elsevier.
- Ghosh, P. (1999). The Pathobiology of Osteoarthritis and the Rationale for the Use of Pentosan Polysulfate for Its Treatment. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 28 (4), 211-267.
- Goa, K.L., y Benfield, P. (1994). Hyaluronic acid: a review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs*. 47(3), 536–566.
- Graeme, A. (2012). Radiographic Signs of Joint Disease. In Dogs and Cats. En D.E. Thrall (Ed.). *Textbook of veterinary diagnostic radiology* (6^a ed.). St Louis,: Saunder.
- Green, S.A. (2010). Chronic Pain: Pathophysiology and Treatment Implications. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 5-9.
- Hackner, S.G., y White, C.R. (2012). Bleeding and hemostasis. En K.M. Tobias, y A.J. Spencer (Ed.). *Veterinary surgery, small animal* (2^a edition, pp. 94-99). St Louis: Saunders.
- Hannon, R.L., Smith, J.G., Cullis-Hill, D., Ghosh, P., y Hope Cawdery, M.J. (2003). Safety of Cartrophen Vet in the dog: review of adverse reaction reports in the UK. *Journal of Small Animal Practice*, 44(5), 202–208.
- Hellyer, P.W. (2007) Identificación del dolor. En S.J. Ettinger y E.C. Feldman (Ed.). *Medicina Interna Veterinaria* (6^a ed., pp.16-21). Madrid: Elsevier.
- Henderson, A.L., Latimer, C., y Millis, D. (2015). Rehabilitation and physical therapy for selected orthopedic conditions in veterinary patients. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 45, 91–121.
- Hielm-Björkman, A.K., Kapatkin, A.S., y Rita, H.J. (2011). Reliability and validity of a visual analogue scale used by owners to measure chronic pain attributable to osteoarthritis in their dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27, 22-30.
- Hielm-Björkman, A.K., Rita, H., y Tulamo, R.M. (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, 727-734.
- Hielm-Björkman, A.K., Kuusela, E., Liman, A., Markkola, A., Saarto, E., Huttunen, ... Raekallio, M. (2003). Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222, 1552-1558.

- Iannitti, T., Lodi, D., y Palmieri, B. (2011). Intra-articular injections for the treatment of osteoarthritis: focus on the clinical use of hyaluronic acid. *Drugs in R&D.*, 11(1),13–27.
- Innes J.F. (2012). Arthritis. En K.M. Tobias y S.A. Johnston (Ed.). *Veterinary surgery small animal* (pp. 1078–1111). St Louis: Elsevier Saunders.
- Johnston, S.A., McLaughlin, R.M., y Budsberg, S.C. (2008). Nonsurgical Management of Osteoarthritis in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 38(6),1449-70.
- Kealy, R.D., Lawler, D.F., Ballam, J.M., Lust, G., Biery, D.N., Smith, G.K., y Mantz S.L. (2000). Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 217(11),1678–80.
- King, M.D. (2017). Etiopathogenesis of Canine Hip Dysplasia, Prevalence, and Genetics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animals*, 47(4), 753-767.
- Kirkby, K.A., y Lewis, D.D. (2009). Canine Hip Dysplasia: Reviewing the Evidence for Nonsurgical Management. *Veterinary Surgery*, 41, 2–9.
- Klinck, M. P., y Troncy, E. (2016). The physiology and pathophysiology of pain. En Tanya Duke-Novakovski (Ed). *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia* (3ª ed, pp. 97-112). Aberystwyth: BSAVA.
- Krupinsk, K., Basicmic, M., Lindhoff, R., y Breddin, H.K. (1990). Inhibition of coagulation and platelet-adhesion to extracellular- matrix by unfractionated heparin and a low-molecular-weight heparin. *Blut*, 61, 289-94.
- KuKanich, B., Bidgood, T., y Knesl, O. (2012). Clinical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in dogs. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 39(1), 69–90.
- Lascelles, B.D., Gaynor, J.S., Smith, E.S., Roe, S.C., Marcellin-Little, D.J., Davidson G., ... Carr, J. (2008). Amantadine in a multimodal analgesic regimen for alleviation of refractory osteoarthritis pain in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(1), 53–9.
- Latremoliere, A., y Woolf, C.J. (2009). Central sensitisation: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *Journal of Pain*, 10, 895–926.
- Lemke, K.A. (2004). Understanding the pathophysiology of perioperative pain. *Canadian Veterinary Journal*, 45, 405-413.
- Lindley, S., y Watson, P. (2015). *Manual de rehabilitación y cuidados paliativos en pequeños animales* (pp.11-24). Barcelona: Ediciones S.
- Ma, Y.T., Ma, M., y Cho, Z.H. (2005). Peripheral mechanisms of acupuncture. En *Biomedical acupuncture for pain management: an integrative approach* (pp. 31-48). St Louis: Elsevier.
- Mathews, K.A. (2010). Non-steroidal anti-inflammatory analgesics. En S.J. Ettinger y E.C. Feldman (Ed.). *Textbook of veterinary internal medicine* (7ª ed. pp. 608–615). St Louis: Saunders Elsevier.
- Mathews, K.A., Kronen, P.W., Lascelles, D., Nolan, A., Robertson, S., Steagall P., ... Yamashita, K. (2014). Guidelines for recognition, assesment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, 55(6), E10-68.

- McCarthy, G., O'Donovan, J., Jones, B., McAllister, H., Seed, M., y Mooney, C. (2007). Randomised double-blind, positive-controlled trial to assess the efficacy of glucosamine/chondroitin sulfate for the treatment of dogs with osteoarthritis. *Veterinary Journal*, 174(1), 54–61.
- Melrose, J., y Ghosh, P. (1993). Determination of the average molecular size of glycosaminoglycans by fast protein liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, 637, 91-5.
- Moreno, C., y Prada, D.M. (2004). Fisiopatología del dolor clínico. En M. Uribe Granja (Ed), *Guía Neurológica 3 de la Asociación Colombiana de Neurología* (pp 9-21). Bogotá: ExLibris.
- National Center for Biotechnology Information. (s.f. a). *Amitriptyline*. Recuperado de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amitriptyline>
- National Center for Biotechnology Information. (s.f. b). *Acetomiphen*. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/>
- National Center for Biotechnology Information. (s.f. c). *Codeine*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526029/>
- Oberbauer, A.M., Keller, G.G., y Famula, T.R. (2017). Long-term genetic selection reduced prevalence of hip and elbow dysplasia in 60 dog breeds. *PLoS One*, 12(2): e0172918
- Piermattei, D., Flo, G., y DeCamp, C. (2006). *Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair* (4ª ed). St. Louis: Elsevier.
- Laboratorio Konig. (s.f.). *Prospecto Artrosan Konig Caninos*. Recuperado de <https://www.artrosan.com/>
- Read, R.A., Cullis-Hill, D., y Jones, M.P. (1996). Systemic use of pentosan polysulphate in the treatment of osteoarthritis. *Journal of Small Animal Practice*, 37,108-14.
- Smith, G.K., Karbe, G.T., Agnello, K.A. y McDonald-Lynch, M.B. (2012). Pathogenesis, Diagnosis, and Control of Canine Hip Dysplasia. En K.M. Tobias y A. J. Spencer (Ed.). *Veterinary surgery, small animal* (2ª ed.). St Louis: Saunders.
- Teixeira, L.R., Luna, S.P., Matsubara, L.M., Cápua, M.L., Santos, B.P., Mesquita, L.R., ... Hielm-Björkman, A. (2016). Owner assessment of chronic pain intensity and results of gait analysis of dogs with hip dysplasia treated with acupuncture. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 249(9), 1031-1039.
- Vilar, J.M., Cuervo, B., Rubio, M. Sopena, J., Dominguez, J.M., Santana, A., y Carrillo, J.M. (2016). Effect of intraarticular inoculation of mesenchymal stem cells in dogs with hip osteoarthritis by means of objective force platform gait analysis: concordance with numeric subjective scoring scales. *BMC Veterinary Research*, 12, 223.
- Wardlaw, J. L. y McLaughlin, R. (2012). Coxofemoral Luxation. En K.M. Tobias y A.J. Spencer (Ed.). *Veterinary Surgery, Small Animal* (2ª ed., pp. 816-823). St Louis: Saunders.
- White, A., y Foell, J. (2013). Acupuncture is superior to sham for painful conditions. *Evidence-Based Medicine*, 18(6), e56.
- Yagneswar, H., Todd, J.M., Sharkey, L.C., Rendahl, A., y Tart, K. (2018). Retrospective comparison of standard clotting tests and novel clot waveform parameters in dogs using the turbidimetric ACL-TOP CTS 300 coagulation analyzer. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 30, 868-877.

11 ANEXOS

11.1 Ficha clínica de ortopedia

FICHA CLINICA DE ORTOPEDIA - FVET.

Nº de ficha:

Fecha de ingreso al proyecto:

Paciente: Control

Tratamiento

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

DATOS DEL PROPIETARIO	
Nombre	
Dirección	
Teléfono	

Estado general del paciente: Muy flaco Flaco Bueno Sobrepeso Obeso

Anamnesis

Sanitaria y Ambiental.....
.....
.....

Patologías previas: SI NO

Cuáles:
.....

Patología actual: SI NO

Cuál:

Hace cuánto tiempo la presenta?

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

Examen ortopédico - neurológico

Asimetría

Hipotrofia

Posición antialgica

Ataxia

Comentarios

.....
.....

Claudicación SI Grado NO

Miembro afectado.....

Miembros Anteriores



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



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



Miembros Posteriores

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



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

11.2 Índice de dolor cornice Helsinki (HCPI)

Cuestionario sobre calidad de vida de su animal

Nombre del animal _____ Peso _____

Numero de control _____ Fecha ____/____/____

Propietario _____

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

1- Estado de **ánimo**

muy activo__ activo__ ni activo ni deprimido__ deprimido__ muy deprimido__

2- El animal **juega**

Con muchas ganas__ con ganas__ con menos ganas__ con muchas menos ganas__
no salta__

3- El animal **llora de dolor**

Nunca__ raramente__ a veces__ frecuentemente__ muy frecuente__

4- El animal **camina**

Con mucha facilidad__ con facilidad__ con dificultad__ con mucha dificultad__ no camina__

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

Con mucha facilidad__ con facilidad__ con dificultad__ con mucha dificultad__ no trota__

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

Con mucha facilidad__ con facilidad__ con dificultad__ con mucha dificultad__ no galopa__

7- El animal **salta**

Con mucha facilidad__ con facilidad__ con dificultad__ con mucha dificultad__ no salta__

8- El animal **se acuesta**

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy
difícilmente__

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

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy
difícilmente__

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

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy
difícilmente__

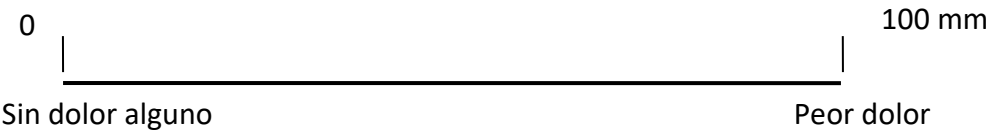
11- Después de un **esfuerzo físico o un esfuerzo intenso**, el animal **se mueve**

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy
difícilmente__

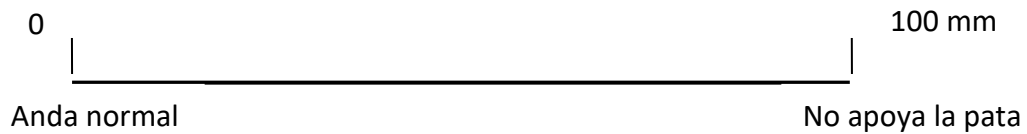
11.3 Escalas Analógo-Visuales (VAS)

En las dos líneas debajo marque de 0 a 100 el valor correspondiente al grado de dolor y de locomoción de su perro en la última semana:

Dolor :



Locomoción :



11.4 Breve Inventario de dolor canino (BCPI)

Descripción del dolor:

Clasifique el dolor de su perro

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

Dolor extremo

Descripción de la función:

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

5. **Actividad en general:**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

6. **Placer por la Vida**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere Completamente

8. **Capacidad de caminar:**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente

9. **Capacidad de correr**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere completamente

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

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No interfiere

Interfiere completamente

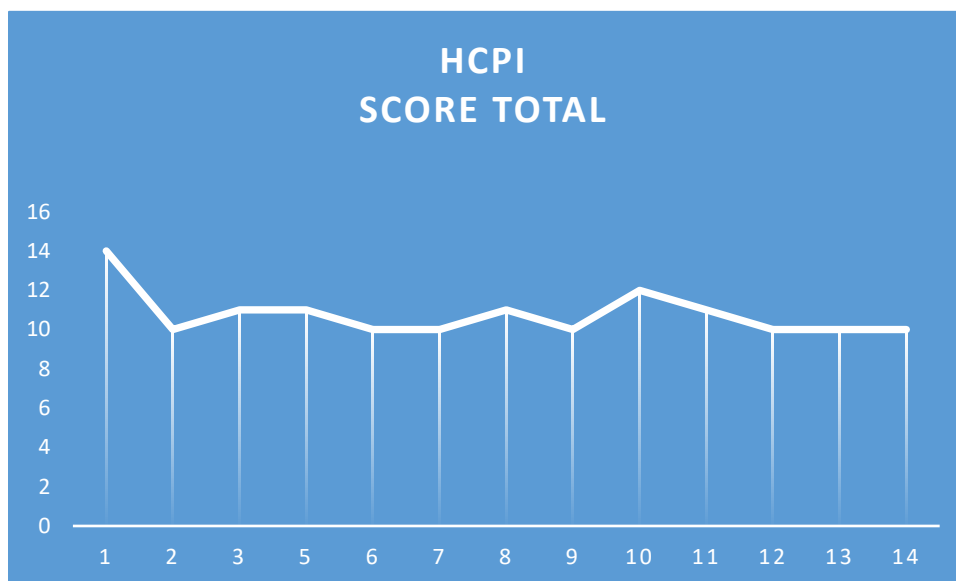
IMPRESIÓN GENERAL:

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

Mala Razonable Buena Muy buena Excelente

11.5 Valores totales obtenidos mediante evaluación del dolor con escala HCPI y escalas Análogo-Visuales para dolor y locomoción

SEMANA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
SCORE TOTAL HCPI	14	10	11	N/A	11	10	10	11	10	12	11	10	10	10
VAS DOLOR	35	35	35	N/A	35	35	35	35	35	53	52	53	52	47
VAS LOCOMOCION	40	40	35	N/A	35	40	40	40	40	84	54	35	54	49



11.6 Valores totales obtenidos mediante evaluación del dolor con la escala BCPI

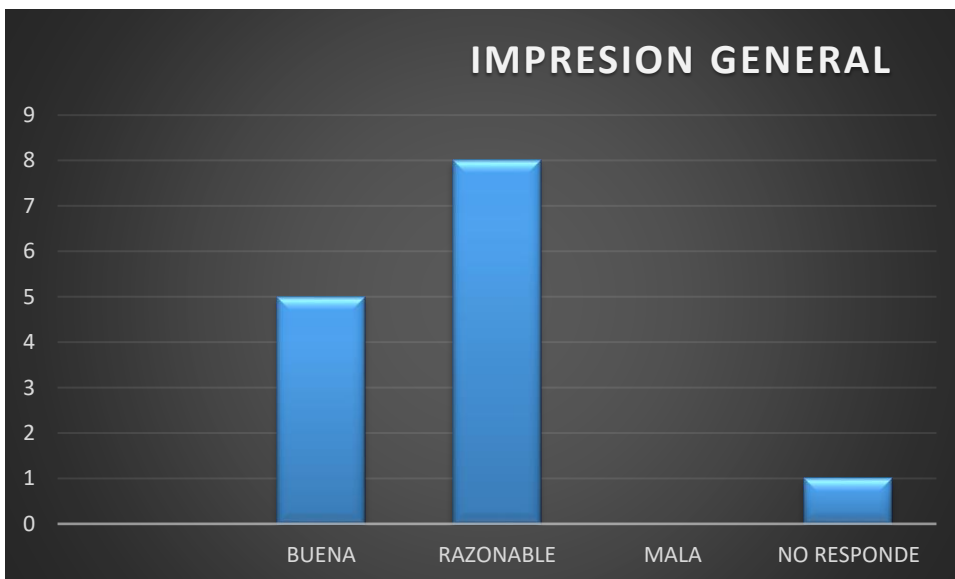
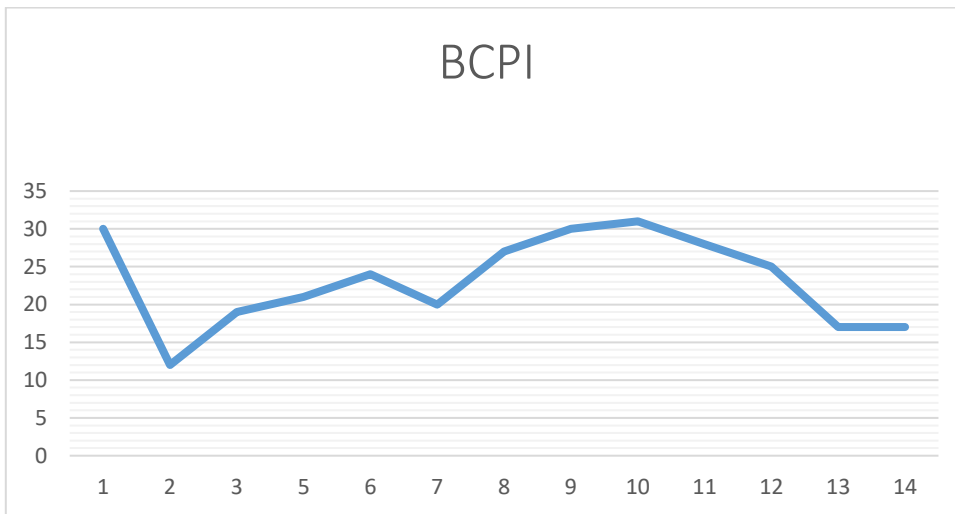
SCORE TOTAL BCPI	30	12	19	N/A	21	24	20	27	30	31	28	25	17	17
IMPRESIÓN GENERAL	B	B	B	N/A	B	R	R	R	R	R	B	R	R	R

B= BUENA

R= RAZONABLE

M= MALA

N/A= NO RESPONDIO

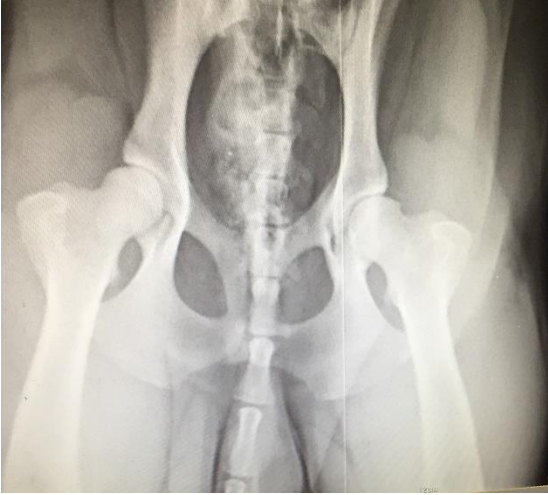


11.7 Exámenes radiológicos obtenidos a lo largo del estudio del caso, obtenidas en posición ventro dorsal extendida.

Día 0



Día 30



Día 60



Día 90

11.8 Valores totales obtenidos mediante escala Bioarth aplicada a las radiografías

	ARTICULACION COXOFEMORAL IZQUIERDA		ARTICULACION COXOFEMORAL DERECHA	
	SCORE	CORRESPONDE	SCORE	CORRESPONDE
DIA 0	4	Artrosis leve	3	Artrosis leve
DIA 30	4	Artrosis leve	3	Artrosis leve
DIA 60	4	Artrosis leve	11	Artrosis moderada
DIA 90	5	Artrosis moderada	12	Artrosis moderada

