

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA
FACULTAD DE VETERINARIA

**USO DE DIACEREÍNA PARA EL TRATAMIENTO DE OSTEOARTROSIS EN
CANINOS: RELATO DE CASO**

“por”

Paola Analía HERNÁNDEZ RIMOLDI

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

MODALIDAD: **ESTUDIO DE CASO**

MONTEVIDEO
URUGUAY
2022

PÁGINA DE APROBACIÓN

Tesis de grado aprobada por:

Presidente de mesa:



Dra. Grazziana Cigliutti

Segundo miembro (Tutor):



Dra. Fiorenza Sollier

Tercer miembro:



Dra. Fernanda Ojeda

Cuarto miembro (Co-tutor):



Dra. Daniela Izquierdo

Fecha:

10 de Junio de 2022

Autor:



Br. Paola Analía Hernández Rimoldi

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora y amiga Dra. Florencia Sollier por guiarme y apoyarme en esta tesis, dedicarme su tiempo y paciencia en todo momento. Por ser una excelente profesional y mejor persona.

A mi co- tutora Dra. Daniela Izquierdo por permitirme desarrollar este trabajo, abrirme las puertas del quirófano más allá del practicantado, y transmitirme sus conocimientos y apoyo. Por ser una inspiración para los estudiantes y médicos veterinarios.

A los docentes, practicantes y compañeros de la Unidad de Cirugía y Anestesia de Pequeños Animales, por su apoyo y colaboración para llevar a cabo este trabajo.

A los docentes de la Unidad de Imagenología por tomar las radiografías y dedicar su tiempo a evaluarlas.

Al personal de Biblioteca, por su ayuda y rápida respuesta en la búsqueda del material bibliográfico y su paciencia en la corrección de la bibliografía.

A esta casa de estudio por permitirme formarme y reafirmar mi vocación. Y la cual me permitió conocer personas maravillosas que me llevo para toda la vida.

A mi familia, especialmente a mis padres por brindarme su apoyo incondicional y motivarme siempre a seguir adelante, sin importar los tropezones. Y estar siempre presente en cada etapa de mi vida.

A Zaca mi compañero de vida por estar siempre, ser mi mano derecha en todo, por impulsarme a hacer mil cosas, mi cebador de mate en horas de estudio, junto con nuestro bebi Django.

Por último un agradecimiento especial a Clarita y su tutora Nancy que pusieron el tiempo y el cuerpo para realizar esta tesis.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
PÁGINA DE APROBACIÓN.....	2
AGRADECIMIENTOS.....	3
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	6
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN.....	8
SUMMARY.....	9
1. INTRODUCCIÓN.....	10
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.....	12
2.1. Articulación femoro-tibio-rotuliana.....	12
2.2 Ligamento cruzado craneal	12
2.2.1 Rotura de Ligamento cruzado craneal.....	13
2.2.1.1 Anamnesis y Signos clínico.....	13
2.2.1.2 Diagnóstico: Examen Clínico.....	14
2.2.1.3 Diagnóstico: Estudios de imagen.....	15
2.2.1.4 Tratamiento.....	16
2.3 Osteoartrosis.....	18
2.3.1 Generalidades.....	18
2.3.2 Etiología.....	18
2.3.3 Fisiopatología.....	19
2.3.3.1 Rol de la Interleuquina-1 β en la fisiopatología de la OA.....	20
2.3.4 Signos clínicos.....	21
2.3.5 Cuantificación del dolor.....	22
2.3.6 Diagnóstico de OA.....	23
2.3.6.1 Escala Bioarth.....	24
2.3.7 Tratamiento de OA.....	25

2.4 Diacereína.....	26
2.4.1 Generalidades.....	26
2.4.2 Antecedentes.....	27
2.4.3 Farmacodinamia.....	28
2.4.4 Farmacocinética.....	28
2.4.5 Posología.....	29
2.4.6 Efectos clínicos.....	29
2.4.7 Efectos adversos.....	30
2.4.8 Interacciones.....	31
3. OBJETIVOS.....	32
3.1. Objetivo general.....	32
3.2. Objetivos específicos.....	32
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	33
4.1. Procedimientos para el ingreso al estudio.....	33
4.2. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	35
4.3. Controles.....	37
5. RESULTADOS.....	38
5.1. Examen clínico.....	38
5.2. Examen radiológico.....	38
5.3. Examen de laboratorio.....	41
5.4. Evaluación del dolor crónico y calidad de vida.....	42
5.5. Efectos adversos.....	43
5.6. Seguimiento.....	43
6. DISCUSIÓN.....	44
7. CONCLUSIONES.....	49
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50
9. ANEXOS.....	58

LISTA DE TABLAS Y FIGURAS

	Página
Tabla 1: Puntuación de las radiografías para la articulación de la rodilla del miembro posterior izquierdo.....	41
Tabla 2: Resultados de Hemograma y Bioquímica sanguínea	41
Tabla 3: Puntuaciones para el Canine Brief Pain Inventory	42
Tabla 4: Impresión semanal general para el CBPI.....	43
Tabla 5: Puntuaciones para el Índice de dolor crónico de Helsinki.....	43
Figura 1: Efecto de la diacereína y la reína sobre el sistema IL-1 y su acción en varias vías catabólicas presentes en la fisiopatología de la osteoartrosis	29
Figura 2: Clarita, paciente de este trabajo.....	33
Figura 3: Punto quasi isométrico para sutura extracapsular fabelo tibial.....	35
Figura 4: Evolución de la claudicación en el examen ortopédico.....	38
Figura 5: imágenes radiológicas correspondientes al Día 0, 30, 60 y 90.....	39

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ADAMTS: Agrecanasas
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos
- AMT (Ángulo de la meseta tibial)
- CBPI: Canine Brief Pain Inventory
- DAR: Diacereína
- EOG: Examen objetivo general
- EOP: Examen objetivo particular
- ESCEO: Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos en Osteoporosis y Artrosis
- HCPI: Helsinki Index Chronic Pain
- IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor
- ICE: Enzima convertidora de IL-1
- IL-1 α : Interleuquina-1 α
- IL-1 β : Interleuquina-1 β
- LCCr: Ligamento cruzado craneal
- MEC: Matriz extracelular
- MEK: Proteínas quinasas activadas por mitógenos
- MMPs: Metaloproteasas
- MPI: Miembro posterior izquierdo
- MRI: Resonancia magnética
- NO: Óxido nítrico
- OA: Osteoartrosis
- PGE2: Prostaglandina E2
- PRAC: Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia
- RLCCr: Rotura de ligamento cruzado craneal
- SYSADOA: Fármacos sintomáticos de acción lenta para OA, en inglés: *symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis*
- TC: Tomografía computarizada
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- TPLO: Osteotomía niveladora de la meseta tibial, en inglés: *Tibial plateau leveling osteotomy*
- TTA: Trasposición de la tuberosidad tibial, en inglés: *Tibial tuberosity advancement*

RESUMEN

La enfermedad del ligamento cruzado craneal, es una de las principales causas de claudicación del miembro posterior en caninos y de osteoartrosis (OA) secundaria en la articulación de la rodilla. Tradicionalmente, los estudios se han enfocado en opciones quirúrgicas para estabilizar la articulación fémoro-tibio-rotuliana; sin embargo ninguna de las técnicas descriptas en la literatura evita el desarrollo de osteoartrosis. Por tanto es importante contar con herramientas que contribuyan en el tratamiento de la enfermedad de forma multimodal. El principal signo clínico de la osteoartrosis es el dolor crónico que afecta la calidad de vida del paciente. Desde el punto de vista farmacológico, el enfoque terapéutico es amplio y los clínicos se enfrentan frecuentemente con contraindicaciones al indicar los fármacos de primera línea empleados en la actualidad, como lo son los AINEs, los cuales causan efectos adversos (úlceras gástricas) al ser administrados a largo plazo. La Diacereína (DAR) actúa bloqueando la interleuquina-1 β , presentando una eficacia clínica similar a la de los AINEs y con un mayor perfil de seguridad. Este fármaco se ha estudiado y administrado ampliamente en humanos, mientras en caninos ha sido limitada su investigación. El objetivo del presente trabajo fue generar un precedente del uso de Diacereína en el tratamiento de osteoartrosis secundaria a la enfermedad del ligamento cruzado craneal canino en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR. Para conseguirlo, se evaluó un canino, hembra, castrada, cruce Pitbull, de 3 años que presentaba rotura de ligamento cruzado craneal con osteoartrosis secundaria diagnosticada por radiografía simple. Se le indicó Diacereína a una dosis de 2mg/Kg/día vía oral como coadyuvante al tratamiento quirúrgico con la técnica extracapsular fabelo tibial. Durante 90 días fue tratada y se realizaron controles al día 30, 60 y 90 de forma clínica y radiológica por medio de un sistema de puntuación (Bioarth). El estudio incluyó además escalas multidimensionales para el dolor crónico y calidad de vida que realizó la tutora semanal y mensualmente. El día 0 y 90 se realizaron análisis de sangre que incluyeron hemograma y bioquímica sanguínea. Al examen clínico se constató gran mejoría en el grado de claudicación del miembro afectado al día 30; al examen radiológico presentó grado leve de osteoartrosis durante todo el proceso. La puntuación de dolor y calidad de vida mejoró significativamente durante el tratamiento. No presentó efectos adversos graves ni alteraciones en los parámetros de laboratorio evaluados. En conclusión, la administración de Diacereína a una dosis de 2mg/Kg al día durante 90 días como terapia coadyuvante al tratamiento quirúrgico, presentó una respuesta clínica positiva para el tratamiento de la osteoartrosis canina.

Palabras claves: ligamento cruzado, articulación femoro-tibio-rotuliana, osteoartrosis, diacereína, caninos

SUMMARY

Cranial cruciate ligament disease is one of the main causes of claudication of the pelvic limb in canines and causes of osteoarthritis in the stifle joint. Historically, studies have focused on surgical options to stabilize the femoro-tibio-patellar joint; however, none of the techniques described in the literature prevents the development of osteoarthritis. It is important to have tools that contribute to the treatment of the disease in a multimodal way. The main clinical sign of osteoarthritis is chronic pain that affects the patient's quality of life. The therapeutic approach is broad and clinicians often face contraindications when it comes to indicating the first line drugs currently used, such as NSAIDs, which cause side effects (gastric ulcers) when administered long-term. Diacerein (DAR) acts by blocking interleukin 1β , presenting clinical efficacy similar to that of NSAIDs and with a higher safety profile. This drug has been extensively studied and administered in humans, while its research in canines has been limited. The objective of this study was to generate a precedent for the use of Diacerein in the treatment of osteoarthritis secondary to canine cranial cruciate ligament disease at the Veterinary Hospital of Veterinary Medicine School, UdelaR. To achieve this, a 3 year old castrated female Pitbull dog was evaluated, which presented a cranial cruciate ligament rupture with secondary osteoarthritis diagnosed by simple radiography. Diacerein was indicated at a dose of 2 mg/Kg/day orally as an adjuvant to surgical treatment with the femorotibial extracapsular technique. It was treated for 90 days and clinical and radiological controls were performed at 30, 60 and 90 days using a scoring system (Bioarth). Multidimensional chronic and quality of life scales performed by the tutor weekly and monthly were also included. On day 0 and 90, blood tests were performed, including a complete blood count and blood biochemistry. Clinical examination showed a great improvement in the degree of claudication in the affected limb on day 30; the radiological examination showed a mild degree of osteoarthritis throughout the treatment. Pain and quality of life scores improved significantly during the treatment. It did not present serious adverse effects or alterations in laboratory parameters evaluated. In conclusion, the administration of Diacerein at dose of 2 mg/Kg/day as coadjuvant therapy to surgical treatment, presented a positive clinical response for the treatment of canine osteoarthritis.

Keywords: Cruciate ligament, femoro-tibio-patellar joint, osteoarthritis, diacerein, canines

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad del ligamento cruzado craneal, es la causa más común de claudicación en el perro (McKee & Cook, 2010). La etiopatogenia de la rotura de ligamento cruzado craneal (RLCCr) es desconocida, pero parece ser una condición multifactorial que resulta en una alteración de las estructuras de la articulación de la rodilla. (Duval , Budsberg, Flo & Sammarco, 1999). Existen cambios estructurales dentro de la matriz extracelular (MEC) del ligamento que puede contribuir a la laxitud del mismo y a la inestabilidad articular. Los cambios de composición de la MEC pueden activar una cascada inflamatoria, mediante liberación de citocinas y proteasas desde el líquido sinovial dentro de la articulación de la rodilla que contribuye a la enfermedad del ligamento cruzado craneal y la RLCCr. Este proceso, puede perpetuar el proceso degenerativo, dando como resultado que la RLCCr siempre se asocie a osteoartrosis (Comerford, Smith & Hayashi, 2011; Cook, 2010).

Si bien el tratamiento de elección es quirúrgico cuyo objetivo es recuperar la función normal de la rodilla, se debe tener como objetivo también disminuir la osteoartrosis secundaria (Vasseur, 1984). En la Facultad de Veterinaria, UdelaR, la técnica quirúrgica empleada para el tratamiento de RLCCr es la extracapsular fabelo tibial, siendo ésta relatada como la técnica que menos evita la progresión de OA (Fox & Millis, 2010). La OA es descrita como una enfermedad crónica, progresiva y dolorosa que se caracteriza por la degeneración del cartílago articular (Guilak, 2011). Por lo tanto, además de los signos clínicos detectados en la exploración física, tales como claudicación, inflamación, disminución del rango de movimiento y dolor, el diagnóstico debe completarse con radiografía simple. Los signos radiológicos dan la pauta de la gravedad de la OA de acuerdo a su cronicidad (Fossum, 2009).

Los objetivos del tratamiento de la OA son, aliviar el dolor y evitar que avance la degeneración articular (Taylor, 2010). La terapia farmacológica incluye una amplia variedad de fármacos (Beale, 2004), que se clasifican en dos grupos: fármacos que modifican la sintomatología de acción rápida y de acción lenta, y fármacos modificadores de la enfermedad artrósica (Mongil, 2006). En la clínica diaria predominan los analgésicos, como los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), estos tratamientos son sintomáticos y poco satisfactorios ya que no detienen la progresión de la OA. Esto ha promovido la investigación de nuevos fármacos que logren una acción específica sobre la OA.

Dentro de los fármacos de acción lenta están los moduladores de las citoquinas, como la Diacereína (DAR) (Mongil, 2006). La DAR tiene una actividad modificadora de los síntomas de la OA, a través de su metabolito activo, la reína, que actúa como un inhibidor de la Interleukina-1 β (Spencer, 1997) y de la secreción de metaloproteinasas, sin afectar la síntesis de prostaglandinas (Martel-Pelletier, 1998 y Moore, 1998). Es un fármaco bien tolerado cuyas alteraciones digestivas son moderadas y transitorias sin evidencias de hemorragia gastrointestinal o toxicidad renal, hepática o hematológica resultando ser una droga más segura que los AINEs (Nicolas Tod, Padoin & Petitjean, 1998).

Los caninos con OA presentan importantes mejoras clínicas después de la administración de esta droga (Nganvongpanit et al., 2014), reconociéndose además, una reducción significativa en la gravedad de los cambios morfológicos característicos de la OA (Smith, Myers, Brandt, Mickler & Albrecht, 1999).

Considerando estos antecedentes, se entiende importante el empleo de la DAR como tratamiento coadyuvante a la cirugía de RLCCr. Debido a la carencia de estudios clínicos sobre el uso de algunos fármacos, como la DAR, que puedan ser administrados por largos periodos de tiempo en forma segura, este trabajo busca aportar a la comunidad veterinaria una visión sobre el efecto analgésico de DAR oral en un paciente con osteoartrosis de rodilla secundaria a RLCCr en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 Articulación femoro-tibio-rotuliana

La articulación femoro-tibio-rotuliana es una articulación sinovial compleja, diartrodial, que permite el movimiento en tres planos (Pozzi & Kim, 2010), formada por tres articulaciones: femoro-tibial, femoro-rotuliana y femoro-fibular. La incongruencia que existe entre la tibia y el fémur está ocupada por dos fibrocartílagos, o meniscos, uno ubicado entre los cóndilos mediales adyacentes (menisco medial) y el otro entre los cóndilos laterales adyacentes (menisco lateral) del fémur y la tibia. La cápsula articular de la rodilla es la más grande del cuerpo y está formada por tres sacos, los cuales se comunican libremente. Dos de ellos se encuentran entre los cóndilos femoral y tibial y el tercero por debajo de la rótula (Dyce, Sack & Wensing, 1999; Evans & de Lahunta, 2013). Son varios los ligamentos involucrados en la articulación de la rodilla; los ligamentos meniscales unen los meniscos a la tibia y al fémur; y los femorotibiales (ligamentos colaterales y cruzados. El ligamento colateral medial es grueso y se extiende entre el epicóndilo medial del fémur y el borde medial de la tibia, se fusiona con el menisco medial; el colateral lateral termina distalmente en la cabeza del peroné, con algunas fibras que van al cóndilo lateral adyacente de la tibia. Los ligamentos cruzados se ubican centralmente en la fosa intercondilar. Limitan el movimiento de deslizamiento craneal y caudal de la tibia en el fémur (Evans & de Lahunta, 2013). Los ligamentos colaterales trabajan junto con los cruzados para limitar la rotación medial de la tibia sobre el fémur; en flexión el ligamento colateral lateral se encuentra menos tenso y los cruzados son la principal restricción contra la rotación medial de la tibia (Vasseur & Arnoczky, 1981). El ligamento rotuliano está separado de la membrana sinovial de la cápsula articular por una gran porción de grasa, la rótula se sujeta a la en la tróclea del fémur principalmente por la fascia femoral lateral gruesa, o fascia lata, y la fascia femoral medial más delgada; ayudan en ésta función los ligamentos femoropatetales medial y lateral (Evans & de Lahunta, 2013).

2.2 Ligamento cruzado craneal (LCCr)

Se origina como un ligamento en forma de abanico principalmente de una fosa en la cara caudomedial del cóndilo femoral lateral (Stouffer, Butler & Kim, 1983). Luego se estrecha, gira en espiral, y corre craneal, medial y distalmente para insertarse en forma de abanico en el área intercondilea craneal de la tibia (Arnoczky & Marshall, 1977 y Stouffer et al., 1983). Funcionalmente, el LCCr tiene dos bandas, una caudolateral que está tensa en extensión pero suelta en flexión, y una banda craneomedial que está tensa en flexión y extensión. El LCCr funciona para prevenir el desplazamiento craneal de la tibia en relación con el fémur, limitar la rotación interna excesiva de la tibia y prevenir la hiperextensión de la rodilla (Arnoczky, 1988; Arnoczky & Marshall, 1977).

El LCCr es una estructura multifascicular, cuya unidad base es el colágeno y contiene muchas subunidades fasciculares onduladas (Heffron & Campbell, 1978).

Su arquitectura es una combinación de redes helicoidales o planas, paralelas o retorcidas. Las fibrillas ubicadas en el centro son casi rectas, mientras que las de la periferia están dispuestas en un patrón de ondas helicoidales (Yahia & Drouin, 1989).

2.2.1 Rotura de ligamento cruzado craneal (RLCCr)

Históricamente la RLCCr en perros se ha considerado una consecuencia de una lesión accidental, con posterior desarrollo de artrosis en la rodilla. Sin embargo, desde finales de la década de 1980, este paradigma ha sido cuestionado. Se estableció que existía un alto riesgo de RLCCr contralateral en los perros afectados y que la historia y signos clínicos típicos no podían explicarse fácilmente por una lesión traumática. Se ha demostrado que la artritis de la rodilla precede al desarrollo de la RLCCr y que la inestabilidad de la articulación está asociada en la mayoría de los perros afectados (Muir, 2010).

La alta incidencia de RLCCr en perros indica que existe una causa subyacente de degeneración prematura del ligamento cruzado (Comerford et al., 2011; Cook, 2010). Si bien la etiopatogenia de la RLCCr es desconocida, parece ser una condición multifactorial que resulta en una alteración de las estructuras de la articulación de la rodilla. Una hipótesis es que factores genéticos, como la raza, así como el peso corporal, pueden contribuir a la conformación, cinética y marcha anormales de la rodilla (Duval et al., 1999). También está asociada a anomalías estructurales como extremidades posteriores rectas o aumento del ángulo de la meseta tibial (AMT), así como artropatías inmunomediadas aunque tales relaciones no se han identificado en todos los estudios (Morris & Lipowitz, 2001; Reif & Probst, 2003; Wilke, Conzemius, Besancon, Evans & Ritter, 2002).

A su vez, existen cambios estructurales dentro de la matriz extracelular del ligamento que puede contribuir a la laxitud del mismo y a la inestabilidad articular. Los cambios de composición de la matriz extracelular pueden activar una cascada inflamatoria, mediante liberación de citocinas y proteasas desde el líquido sinovial dentro de la articulación de la rodilla que contribuye a la enfermedad del ligamento cruzado craneal y la RLCCr. Este proceso, puede perpetuar el proceso degenerativo, dando como resultado que la enfermedad del ligamento cruzado craneal siempre se asocie a osteoartrosis (Comerford et al., 2011; Cook, 2010).

2.2.1.1 Anamnesis y signos clínicos

Las tres presentaciones clínicas de la RLCCr son lesión aguda, crónica y desgarró parcial. Los pacientes con lesión aguda se presentan con claudicación sin apoyo o con apoyo parcial del peso, de aparición súbita. Los que presentan lesión crónica tienen claudicación con apoyo prolongado, pueden tener antecedentes de claudicación aguda sin apoyo seguida de una mejoría gradual, hasta una claudicación con apoyo moderado. Pueden tener dificultad para sentarse y levantarse. Los tutores pueden informar de que el perro se sienta con la extremidad afectada alejada del cuerpo. La claudicación empeora tras el ejercicio o después del

reposo. El desgarro parcial del LCCr es difícil de diagnosticar en las primeras fases de la lesión. Al principio, presentan una claudicación leve con apoyo del peso que se asocia al ejercicio y se resuelve con el reposo; ésta fase puede durar varios meses y a medida que el ligamento sigue desgarrándose y la rodilla es cada vez más inestable, los cambios degenerativos empeoran y la claudicación se hace más evidente y no mejora con el reposo (Schulz, 2009).

2.2.1.2 Diagnóstico: examen clínico

En el examen clínico debe analizarse la marcha para valorar si la claudicación es bilateral y para registrar el grado de la misma, que puede ser extremadamente variable. Se debe evaluar la conformación y la postura con detenimiento, y el examen de toda la extremidad y de la columna vertebral lumbosacra para detectar otras posibles causas de claudicación (McKee & Cook, 2010).

Los pacientes con lesión completa aguda suelen estar inquietos durante la exploración de la articulación de la rodilla, puede ser difícil provocar la inestabilidad debido a la inquietud del mismo y a la contracción muscular. El derrame articular puede palparse adyacente al tendón rotuliano. Los pacientes con lesión crónica pueden presentar atrofia muscular en el muslo, y la crepitación es evidente cuando se extiende y se flexiona la rodilla. Si la articulación está flexionada y se extiende, puede oírse y sentirse un “clic”, que suele asociarse al desgarro del menisco. Con frecuencia puede palparse una dilatación a lo largo de la superficie medial de la articulación (refuerzo medial), causada por la formación de osteofitos en los rebordes trocleares y la formación de tejido fibroso a lo largo del cóndilo medial y la tibia proximal. Cuando los desgarros son parciales, es difícil detectar la inestabilidad al principio, porque una parte del ligamento está intacta e impide el movimiento craneocaudal; al principio no hay dolor, derrame sinovial ni crepitación, pero más adelante aparecen signo de inestabilidad (Schulz, 2009).

Para demostrar la inestabilidad en la articulación provocada por la RLCCr son utilizadas pruebas clínicas: la de desplazamiento craneal o de cajón y el test de compresión tibial. Éstas pueden realizarse con el paciente en estación o en decúbito lateral con la extremidad afectada hacia arriba. Si el dolor, la ansiedad o la agresividad hacen imposible la exploración exhaustiva, puede ser necesario sedar o anestesiarse al animal (McKee & Cook, 2010). Para la prueba de desplazamiento craneal o prueba de cajón, el clínico debe colocarse detrás del paciente y colocar el dedo pulgar y el índice de una mano sobre el fémur. El pulgar se coloca directamente detrás de la fabela lateral y el dedo índice sobre la rótula, los demás dedos se colocan alrededor del muslo. La otra mano se coloca sobre la tibia con el pulgar directamente detrás de la cabeza del peroné y el índice sobre la cresta tibial, los demás dedos alrededor de la diáfisis de la tibia. El fémur se estabiliza con una mano mientras se mueve la tibia con la otra mano hacia craneal y caudal en dirección paralela al plano transversal de la meseta tibial. La persona que realiza la exploración debe comprobar si existen signos de inestabilidad con la articulación de la rodilla extendida, con el ángulo normal cuando el animal está de pie, y con una

flexión de 90°. Si el grado de movimiento es cuestionable, es útil comparar con la extremidad contralateral (McKee & Cook, 2010; Schulz, 2009). El resultado de la prueba es positivo si el movimiento craneocaudal de la tibia es de 1-10mm en relación al fémur (Piermattei, Flo & DeCamp, 2016). En paciente jóvenes, el desplazamiento craneocaudal normal puede ser mayor de 4-5 mm, debido a que la articulación es más laxa. Si hay desgarró parcial, el signo del cajón craneal puede revelar sólo 2-3 mm de inestabilidad cuando se hace la prueba con la rodilla flexionada y no hay inestabilidad con la rodilla extendida (Schulz, 2009). Por otro lado, el test de compresión tibial se realiza con el paciente de pie o en decúbito lateral. El clínico que realiza la exploración se sitúa de pie detrás del paciente y le sujeta el cuádriceps distal con una mano desde la superficie craneal, de forma que el dedo índice pueda extenderse sobre la rótula y la punta del dedo se sitúa sobre la cresta tibial. Con la otra mano, se sujeta la extremidad a nivel de la región metatarsiana desde la superficie plantar. La extremidad se coloca en extensión moderada y, al flexionar el tarso, la otra mano debe impedir la flexión de la rodilla. El dedo índice se utiliza para apreciar el movimiento craneal de la cresta tibial mientras se flexiona el tarso. Si existe RLCCr, la cresta tibial se desplazará hacia craneal en la flexión (Schulz, 2009). La prueba imita las cargas que generan el empuje craneal tibial; ésta prueba puede provocar menos molestia que la prueba de cajón, pero puede ser menos sensible para la detección de roturas parciales del LCCr. La mayoría de los perros con claudicación de los miembros posteriores debida a enfermedad del LCCr, presentan inestabilidad femorotibial detectable por estas dos pruebas (McKee & Cook, 2010).

2.2.1.3 Diagnóstico: estudios de imagen

Convencionalmente se realizan radiografías de rodilla en perros con enfermedad del LCCr no como diagnóstico sino para detectar OA y excluir otras posibles causas de claudicación, como neoplasias óseas o articulares (McKee & Cook, 2010).

Los hallazgos radiológicos en los pacientes con lesión crónica o parcial del ligamento incluyen la compresión de la almohadilla grasa de la cara craneal de la articulación y la extensión de la cápsula articular caudal causada por el derrame articular y la formación de osteofitos a lo largo del reborde troclear, la superficie caudal de la meseta tibial y el polo distal de la rótula. También son evidentes, el engrosamiento de la cápsula articular fibrosa medial y la esclerosis subcondral. Los cambios radiológicos en los pacientes con RLCCr son inespecíficos y también pueden observarse en otros trastornos de la articulación femoro-tibio-rotuliana (Schulz, 2009).

Deben obtenerse radiografías mediolaterales y craneocaudales (Sanchez-Carmona et al., 2006) que permitan evaluar el ángulo de la meseta tibial, y posibles desvíos angulares y rotacionales en todos los perros. Para la proyección mediolateral, la superposición de los cóndilos femorales es crítica para la medición precisa del ángulo de la meseta tibial. El paciente se coloca en decúbito lateral con la extremidad afectada sobre la mesa y la extremidad contralateral fijada cranealmente.

La radiografía debe incluir la tibia y la articulación talocrural. Para la proyección craneocaudal, la colocación simétrica de los cóndilos femorales, la fabela y la rótula es fundamental para evaluar deformidades angulares o rotacionales. Se coloca el paciente en decúbito lateral al igual que la proyección mediolateral, y se extiende caudalmente la extremidad afectada. El haz de rayos X se centra en la rodilla y se colima para incluir el fémur, la tibia y la articulación talocrural (McKee & Cook, 2010).

La radiografía de estrés por compresión tibial es valiosa en el diagnóstico de inestabilidad de la rodilla por RLCCr. Es una técnica útil para probar o refutar un diagnóstico tentativo de rotura del ligamento, especialmente cuando hay una falta de signo del cajón craneal en el examen clínico. Ésta puede detectar desgarros completos o parciales del LCCr, es fácil y confiable y no requiere equipos costosos ni un alto nivel de competencia técnica (Van Bree, de Rooster & Gielen, 2010).

Si bien durante décadas la radiografía ha sido la técnica de imagen más utilizada para diagnosticar trastornos de la rodilla, se comprobó que la TC es extremadamente sensible para demostrar estructuras óseas o calcificadas como también de tejidos blandos con la selección de las ventanas adecuadas. A diferencia de la radiografía donde hay una superposición de las estructuras; en imágenes transversales, como la tomografía computarizada (TC), es posible la identificación de las estructuras articulares internas sin superposición. (Soler et al., 2007). Por otra parte, la resonancia magnética (RM) proporciona un diagnóstico más específico, para orientar las decisiones terapéuticas, ofrecer un pronóstico más detallado y evaluar la respuesta; lo cual logra una mejor atención del paciente. En medicina veterinaria, hay evidencia mínima disponible que la RM mejore la atención del paciente en relación con el costo del examen y el tiempo adicional de anestesia general. Las modalidades diagnósticas competitivas, como la radiografía, la ecografía o la artroscopia, ofrecen beneficios como guiar la terapia sin necesidad de anestesia o la capacidad de tratar el problema subyacente durante el mismo procedimiento. No obstante, la RM es prometedora y podría tener ventajas en la detección de lesiones parciales del ligamento o rotura de meniscos, o para establecer la causa de la claudicación que no ha podido ser diagnosticada por métodos convencionales (Scrivani, 2010).

2.2.1.4 Tratamiento

Existen diversas técnicas quirúrgicas: extracapsulares, intracapsulares y osteotomías correctivas. Con algunas variaciones, todas proporcionan resultados clínicos considerablemente buenos en relación a la estabilidad macroscópica, pero ninguna de las técnicas restablece la función original del ligamento cruzado craneal, provocando inevitablemente lesión subsiguiente del menisco y desarrollo de osteoartrosis (Murray & Vanken, 2010).

Las técnicas intracapsulares consisten en introducir tejido autógeno en la articulación, a través de orificios pre-taladrados en el fémur y/o la tibia. Una ventaja de estas técnicas es que imitan muy bien la posición original y la biología del LCCr

original. Las desventajas, son muy invasivas y la tendencia del injerto a dilatarse o fallar (Schulz, 2009). El fallo prematuro de los injertos, debido a factores mecánicos o biológicos, ha relegado estas técnicas a un segundo plano (Manley, 2010). La técnica de imbricación verdadera se ha descrito para el tratamiento de la RLCCr, generalmente como complemento de otras técnicas. Se realiza tensando la fascia lata mediante una técnica avanzada utilizando una sutura en pantalón o mediante escisión parcial y cierre (Schulz, 2009).

También existen diversas técnicas de osteotomía correctiva, una de ellas es la osteotomía niveladora de la meseta tibial (TPLO), la cual consiste en cambiar el mecanismo de la rodilla para conseguir la estabilización mediante restricción activa de la articulación (Rief, Hulse & Hauptman, 2002). Si la inclinación de la meseta tibial disminuye, el empuje tibial craneal también disminuye (Schulz, 2009). Otra técnica es la de trasposición de la tuberosidad tibial (TTA) se intenta eliminar el empuje tibial, situando el tendón rotuliano perpendicular a las fuerzas de cizallamiento en la rodilla, eliminando esta fuerza cuando se apoya el peso y aligerando la función del LCCr, la TTA teóricamente alivia la tensión del ligamento rotuliano (Carey, Aiken, DiResta, Herr & Monette, 2005; Schulz, 2009).

Por otra parte, se utilizan técnicas extracapsulares, La estabilización extracapsular es una técnica probada en el tiempo para la corrección de la inestabilidad articular como parte del tratamiento integral de la RLCCr en perros. Los procedimientos de estabilización extracapsular se han utilizado para este propósito desde la década de 1960 y han producido consistentemente buenos resultados con respecto a la seguridad y la eficacia. El concepto básico de esta técnica implica el uso de un material biológico o sintético con puntos de fijación femoral y tibial para proporcionar resistencia pasiva a la traslación tibial craneal, la rotación interna y/o la hiperextensión en la articulación de la rodilla de modo que se pueda producir suficiente fibrosis periarticular (Cook, 2010). Las ventajas potenciales de la estabilización extracapsular sobre otros procedimientos correctivos incluyen el perfil de seguridad, el potencial para abordar la rotación interna anormal, la relativa facilidad técnica y un pequeño requerimiento de equipo quirúrgico con bajos costos asociados. Las posibles desventajas se relacionan principalmente con el hecho de que todos los materiales se estiran o se rompen en algún momento después de la implantación, lo que puede provocar la falla de la corrección de la inestabilidad y resultar en disfunción. En suma, la estabilización extracapsular es un método eficaz para el tratamiento quirúrgico de RLCCr en perros. La evaluación y el tratamiento integrales de la patología articular, los puntos de fijación isométrica y el manejo posoperatorio que permite una fibrosis periarticular adecuada y el desarrollo de la fuerza, se consideran factores críticos para obtener resultados exitosos. Estos procedimientos se han asociado con el perfil de seguridad más alto y los resultados iguales o mejores que todas las demás técnicas para el tratamiento quirúrgico de la RLCCr en perros (Cook, 2010).

Con algunas variaciones, todas las técnicas proporcionan resultados clínicos considerablemente buenos en relación a la estabilidad macroscópica, pero ninguna de las técnicas restablece la función original del ligamento cruzado craneal, provocando inevitablemente lesión subsiguiente del menisco y desarrollo de osteoartrosis (Murray & Vanken, 2010). Independientemente de la técnica que se utilice para estabilizar la rodilla, debe explorarse el menisco mediante artrotomía abierta o artroscopia por si está desgarrado o existen otras pruebas de traumatismo. En el 50% - 75% de los pacientes con RLCCr, se observa lesión del cuerpo caudal del menisco medial (Schulz, 2009).

Si bien el tratamiento de elección es quirúrgico cuyo objetivo es recuperar la función normal de la rodilla, se debe tener como objetivo también disminuir la osteoartrosis secundaria (Vasseur, 1984).

2.3 Osteoartrosis

2.3.1 Generalidades

La osteoartrosis (OA) es una enfermedad crónica, progresiva y dolorosa que se caracteriza por la degeneración del cartílago articular (Guilak, 2011). También conocida como enfermedad degenerativa articular, es la anomalía articular más habitual en la clínica de pequeños animales (Allan, 2003). Debe contemplarse como un proceso patológico más que como una enfermedad, en el perro la OA es casi siempre un proceso secundario a otra anomalía (Abercromby, Innes & May, 2010).

Éste proceso degenerativo conduce a cambios en todos los componentes de la articulación sinovial, tanto del cartílago articular que es una característica importante de la OA, como del hueso subcondral, membrana sinovial, líquido sinovial y tejidos blandos periarticulares (Kapoor, Martel-Pelletier, Lajeunesse, Pelletier & Fahmi, 2011; Steffey & Todhunter, 2011).

2.3.2 Etiología

La OA se puede clasificar como primaria (idiopática) o secundaria a un trastorno del desarrollo o adquirido (Allan, 2003). La OA primaria es un trastorno de la vejez, y no se conocen las causas de la degeneración del cartílago. La OA secundaria, es la presentación más común en caninos, y se da en respuesta a anomalías que producen inestabilidad articular (ej. RLCCr) o cargas anormales sobre el cartílago articular (ej. displasia de cadera) (Schulz, 2009).

Aunque todavía no se comprende completamente la etiología de la OA, parece ser el resultado de un sistema complejo de interacciones mecánicas, biológicas, bioquímicas, moleculares y enzimáticas de retroalimentación (Martel-Pelletier, Lajeunesse & Pelletier 2005).

Los factores biomecánicos juegan un papel importante en la salud de las articulaciones diartrodiales. La susceptibilidad de cualquier individuo a la OA está relacionada con factores como la genética, la edad; la carga articular alterada,

asociada a la obesidad. A esta susceptibilidad inherente se superponen factores locales como la inestabilidad y la lesión de la propia articulación (Guilak, 2011; Pettit & German, 2015). A la OA no se la considera como una enfermedad única, sino una etapa final común de insuficiencia articular, cuyas etapas iniciales pueden desencadenarse y perpetuarse por numerosos factores causales (Brandt, Dieppe & Radin, 2008; Kapoor et al., 2011).

Entre el hueso, el cartílago articular y la región delgada de cartílago calcificado, forman un biocompuesto, adaptado de manera única para transferir cargas durante la carga de peso y el movimiento de la articulación. La alteración en la integridad de los tejidos articulares individuales puede ocurrir de manera aguda asociada a una lesión traumática o evolucionar con el tiempo a través de factores derivados de las células o de la matriz que alteran la composición, estructura y propiedades materiales de los tejidos articulares. Aunque los procesos patológicos pueden apuntar a un solo tejido, todos los tejidos articulares se ven afectados debido a su íntima asociación física y funcional (Martel-Pelletier et. al., 2016).

La capacidad de reparación intrínseca del cartílago articular dañado es limitada, pero las células extrínsecas al cartílago pueden proporcionar un mecanismo de reparación si el entorno local lo permite. Aunque el nuevo cartílago que producen, fibrocartílago, no es histológicamente, bioquímicamente o biomecánicamente comparable al cartílago articular hialino normal, no obstante permite la función articular normal en presencia de carga fisiológica y previene un mayor deterioro (Brandt et al., 2008).

2.3.3 Fisiopatología

La matriz del cartílago es avascular y aneural y está compuesta por un solo tipo de célula: el condrocito. En condiciones fisiológicas, el condrocito no presenta actividad mitótica y mantiene un recambio mínimo de colágeno. Los cilios primarios de la superficie de los condrocitos y sus receptores mecanosensibles permiten que éstos detecten y adapten su actividad metabólica en respuesta a fuerzas físicas. En la OA, la matriz del cartílago sufre cambios notables en su composición y estructura (Martel-Pelletier et. al., 2016).

La inflamación de la membrana sinovial juega un papel importante en la progresión de las lesiones del cartílago en la enfermedad. Histológicamente la membrana sinovial presenta una marcada hiperplasia de la capa de revestimiento sinovial, con un denso infiltrado celular que consiste principalmente en linfocitos y monocitos. Por otro lado la membrana sinovial está engrosada por tejido fibrótico con un infiltrado celular escaso. El hecho de que las enzimas proteolíticas liberen una mayor cantidad de fragmentos de la matriz del cartílago en el líquido sinovial promueve y ayuda a perpetuar la inflamación de la membrana sinovial. Por otro lado, a través de la síntesis de mediadores, la inflamación sinovial da lugar a un círculo vicioso, con una mayor degradación del cartílago, que posteriormente produce más inflamación (Martel-Pelletier et. al., 2005, Steffey & Todhunter, 2011).

La vía final común de la destrucción del cartílago resulta de una falla de los condrocitos para mantener un equilibrio homeostático entre la síntesis y la degradación de la matriz. A medida que la enfermedad progresa, el proceso de degradación excede al proceso anabólico, lo que lleva a una pérdida progresiva de cartílago y eburnificación ósea. Esto parece ocurrir cuando el equilibrio fisiológico entre la síntesis y degradación de la matriz extracelular favorece al catabolismo. En la etapa clínica de la OA, a menudo se presenta una reacción inflamatoria que involucra la membrana sinovial; este proceso favorece la síntesis de mediadores inflamatorios, que afectan la homeostasis de la matriz del cartílago al alterar el metabolismo de los condrocitos para potenciar el catabolismo y reducir el anabolismo (López-Armada, Carames, Cillero-Pastor & Blanco, 2004; Martel-Pelletier et. al., 2005).

Los factores inflamatorios secretados, como las citoquinas proinflamatorias, son mediadores críticos de la alteración del metabolismo y el aumento del catabolismo del tejido articular afectado. Las principales citoquinas proinflamatorias implicadas en la fisiopatología de la OA son la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral (TNF), lo que las vuelve interesantes al momento de plantear estrategias terapéuticas (Kapoor, et. al., 2011) en el presente trabajo se desarrollarán conceptos vinculados puntualmente a la IL-1 β .

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

La IL-1 β es inicialmente sintetizada como un precursor, para ser liberada al medio extracelular en forma activa. Su activación depende de una proteasa denominada enzima de conversión de IL-1 β (ICE), o caspasa-1. Esta enzima está incrementada tanto en el cartílago como en la membrana sinovial osteoartrósica (López-Armada et. al., 2004; Martel-Pelletier et. al., 2005).

Existe cada vez mayor evidencia que apuntan al papel clave de la degradación tisular de IL-1 en la OA. Se ha demostrado en condrocitos la presencia de ARN mensajero que codifica IL-1 α e IL-1 β . En estudios inmunohistoquímicos del cartílago enfermo se demostró la presencia de IL-1 β en condrocitos, predominantemente en la capa superficial. Además de inducir enzimas proteolíticas en tejidos, la evidencia apoya la participación de la IL-1 β en la modulación de la síntesis de condrocitos de macromoléculas de la matriz. Se vio que esta citoquina estimula la síntesis de colágeno tipo I y III y disminuye la síntesis de colágeno tipo II y IX; lo cual resulta en una reparación inadecuada de la matriz y conduce a una mayor erosión del cartílago (Martel-Pelletier et. al., 2005).

La activación biológica de las células por IL-1 β está mediada por su receptor de superficie celular específico IL-1 β receptor tipo I. En la OA la expresión de este receptor aumenta en los condrocitos y fibroblastos sinoviales en comparación con las células normales (Kapoor, et al., 2011).

La IL-1 β regula negativamente la síntesis de los principales componentes de la matriz extracelular (MEC) al inhibir las actividades anabólicas de los condrocitos.

También regula negativamente la expresión de agregano, un componente estructural principal del cartílago. El efecto supresor de IL-1 β sobre la síntesis de proteoglicanos en condrocitos, parece estar mediado por la supresión de la β -1,3-glucuroniltransferasa I, la enzima clave en la biosíntesis de glicosaminoglicanos unidos a proteínas del núcleo de agregano (Kapoor, et al., 2011; Lopez-Almada et al., 2004).

A su vez la IL-1 β junto con el TNF estimulan a los condrocitos a liberar varias enzimas proteolíticas, entre las que se encuentran las metaloproteinasas de matriz (MMPS): MMP-1 (colagenasa intersticial), MMP-3 (estromelisina) y MMP-13 (colagenasa 3). Estas tres proteasas son reguladores clave de la destrucción del cartílago, lo que hace que la terapia con anticitoquinas, especialmente la que se dirige a la IL-1 β , sea una estrategia atractiva para contrarrestar la OA (Kapoor, et al., 2011).

2.3.4 Signos Clínicos

En general los signos clínicos del paciente osteoartrosico varían, dependiendo de la edad de aparición, el grado de gravedad y la anomalía subyacente específica; pero básicamente sigue un patrón de alteraciones progresivas lentamente de la marcha, el dolor y la discapacidad (Harari, 1997).

Los signos clínicos asociados a la OA son, claudicación simétrica o asimétrica, rigidez después del ejercicio o del reposo, renuencia a saltar, renuencia a subir o bajar escaleras, incapacidad de realizar actividades físicas, preferencia a permanecer acostado en lugar de sentarse o pararse, cambios de actitud o en interacciones con la gente o animales, anorexia, insomnio, atrofia muscular de una o más extremidades (Harari, 1997; Johnston, 1998; Pettit & German, 2015). El grado de claudicación dependerá del compromiso de las estructuras periarticulares aunque, la respuesta al estímulo nociceptivo es muy variable entre individuos (Hellyer, Robertson & Fails, 2007). Existen varias escalas de claudicación, pero las más utilizadas diferencian 5 grados, donde 0 es apoyo normal y 4 sin soporte de carga (Mich & Hellyer, 2010).

La presencia de dolor es el principal signo clínico de la OA, y se puede estimar que el dolor articular secundario a OA es la causa del 99% de los dolores relacionados con las articulaciones (Marcellin-Little, 2017).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial. Además establece que la incapacidad para comunicarse verbalmente no niega la posibilidad de que se esté experimentando dolor. La capacidad de tratar el dolor eficazmente depende de qué tan bien se pueda medir (Sharkey, 2013).

Las causas de dolor se las divide en las que provienen de la estimulación mecánica o de la estimulación química. Los mediadores químicos asociados con el dolor

incluyen entre otros las prostaglandinas, citoquinas, iones de potasio e hidrógeno, leucotrienos, bradiquininas, histamina y serotonina; algunas de estas sustancias causan una sensación directa de dolor, mientras que otras, tales como las prostaglandinas, citoquinas y leucotrienos, aumentan principalmente la sensibilidad a los nociceptores (receptores del dolor) en los tejidos que rodean la articulación, como la cápsula articular, los ligamentos, tendones, músculos y hueso subcondral. Puesto que las prostaglandinas y otros mediadores aumentan la sensibilidad de estos nociceptores tanto a estímulos mecánicos como a los químicos, puede haber una respuesta dolorosa cuando la articulación experimenta estímulos mecánicos normalmente inocuos como estiramiento, movimiento y presión (Johnston, 1998).

Los estímulos inflamatorios inician una cascada de eventos, incluida la liberación de citoquinas por los condrocitos, lo que lleva a una interacción bioquímica y mecánica compleja con otros mediadores biológicos para inducir OA y promover el dolor. Luego los mediadores estimulan la hiperalgesia mediante una serie de acciones directas e indirectas, incluida la sensibilización de las fibras aferentes primarias para los estímulos mecánicos. Los ejemplos incluyen miembros proinflamatorios de la familia de las interleuquinas (IL-1, IL-6 e IL-17), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y prostaglandina E2 (PGE2). Cada uno de estos mediadores no solo estimula la producción de proteasas que degradan el cartílago para inducir la degradación de la MEC, sino que también contribuye a las vías del dolor asociadas a la OA. Si bien muchos de los mecanismos específicos implicados en la sensibilización nociceptiva por mediadores periféricos siguen siendo en gran parte desconocidos, la literatura disponible demuestra que estos factores pueden ser objetivos potenciales para nuevas terapias biológicas que pueden utilizarse para la prevención de la OA y el dolor en el futuro (Lee et al., 2013).

Se ha demostrado que la IL-1 β activa los nociceptores directamente a través de la activación de la quinasa intracelular, también puede inducir una sensibilización nociceptiva indirecta a través de la producción de quininas y prostanoides. Esta relación es relevante ya que se demostró la posibilidad de asociar los niveles de citoquinas del paciente con el resultado subjetivo, la percepción del dolor y los hallazgos radiológicos de los pacientes con OA de rodilla (Lee et al., 2013; Zhang & An, 2007).

El dolor es el principal signo clínico presente en la OA, por lo tanto debemos contar con escalas que nos permitan evaluarlo y cuantificarlo lo más objetivamente posible.

2.3.5 Cuantificación del dolor

El manejo del dolor basado en la evidencia depende de la capacidad para detectar el dolor en los perros, y si se ve afectado, distinguir los cambios en su movilidad, actividades diarias y comportamientos normales a través de herramientas de evaluación del dolor sensibles y validadas. Por esto, las escalas de dolor validadas ofrecen métodos confiables para que los veterinarios y/o tutores evalúen el dolor y cuantifiquen los cambios en la intensidad del dolor (Sharkey, 2013).

El Helsinki Index Chronic Pain (HCPI), se desarrolló como un cuestionario descriptivo multifactorial para evaluar el dolor crónico en perros. Es una herramienta de evaluación completada por el tutor y se basa en 11 preguntas evaluadas en perros con signos radiológicos y clínicos de OA; las respuestas a cada pregunta se basan en una escala descriptiva de cinco puntos. Los tutores evalúan la actitud de su perro, nivel de juego, disposición para caminar, trotar y saltar, vocalización, facilidad para acostarse y pararse, y nivel de actividad después del descanso y del ejercicio (Hielm-Bjorkman et al., 2003; Sharkey, 2013). El HCPI es un cuestionario de uso fácil, válido y confiable para la evaluación del dolor en perros; tiene la capacidad de detectar claramente cambios en el dolor por sus tutores y así poder evaluar el resultado de tratamientos para la OA. (Hielm-Bjorkman, Rita & Tulamo, 2009).

El rango de la escala de HCPI va de 0 a 44, donde valores individuales de 0 a 1 en cada pregunta indica normal, valores de 2, 3 y 4 indican dolor y severidad ascendente. Perros saludables usualmente tienen valores totales entre 0 y 6, y valores totales entre 7 y 35 han sido obtenidos en perros con dolor crónico. Sin embargo se debe tener en cuenta que valores entre 6 y 11 son ambiguos, pudiendo obtenerse en animales con o sin dolor (Hielm-Bjorkman et al., 2003, Hielm-Bjorkman et al., 2009; Mölsä, Hielm-Bjorkman & Laitinen-Vapaavuori, 2013).

Otro cuestionario es el Canine Brief Pain Inventory (CBPI), también conocido como escala de Brown, el cual también es completado por el tutor y fue desarrollado para medir el dolor por OA. Ésta herramienta pide al tutor que; califique el dolor del perro en su peor y menor grado, en promedio y en el momento actual y que califique el nivel de actividad y de calidad de vida del mismo (Brown, Boston, Coyne & Farrar, 2009; Sharkey, 2013).

Las escalas de dolor validadas que demuestran confiabilidad y capacidad de respuesta son esenciales para el reconocimiento y el manejo del dolor. Existe una necesidad de estandarización o consenso sobre el grado de reducción o aumento que se consideraría clínicamente significativo cuando se utilizan escalas de dolor individuales para evaluar el dolor en perros (Sharkey, 2013).

2.3.6 Diagnóstico de OA

La OA puede afectar a perros de cualquier edad o raza (Schulz, 2009), el diagnóstico apropiado de OA depende de una completa anamnesis y una evaluación completa del paciente, que incluya: un examen físico completo, ortopédico y neurológico; radiografía de la zona afectada e imagenología avanzada como tomografía computarizada o resonancia magnética (Fox, 2017).

En el examen físico la claudicación unilateral suele ser evidente en movimiento o estación. Las articulaciones afectadas de forma aguda pueden presentar inflamación debido al derrame articular, pero es más frecuente que la inflamación esté causada por fibrosis periarticular en la enfermedad crónica. La disminución del rango de

movimiento, la crepitación palpable durante el movimiento y la inestabilidad articular son hallazgos comunes (Schulz, 2009).

Un examen ortopédico debe ser parte de cada examen de rutina y debe realizarse junto con un examen neurológico cuando sea apropiado, para identificar causas neurológicas de dolor o la claudicación; se recomienda que la extremidad afectada sea examinada en último lugar y un patrón de examen consistente (por ej. de extremidad distal a proximal, y de lado izquierdo a derecho) es útil para evitar perder la estructura durante el examen. Se requiere la ayuda de un asistente que esté adecuadamente capacitado para sujetar al paciente, éste también puede identificar la respuesta dolorosa al examen, como cambios corporales y en la expresión facial (Fox, 2017).

Además de los signos clínicos detectados en la exploración física, como claudicación, inflamación, disminución del rango de movimiento y dolor, el diagnóstico debe completarse con radiografía simple. Los signos radiológicos dan la pauta de la gravedad de la OA de acuerdo a su cronicidad (Schulz, 2009).

Los signos radiológicos que se observan en la OA incluyen esclerosis del hueso subcondral, formación articular y periarticular de osteofitos y entesofitos, estrechamiento del espacio articular, derrame articular y protuberancia del tejido blando periarticular (Allan, 2003; Fox, 2017; Schulz, 2009). La mayoría de los cambios óseos son de carácter proliferativo, con aumento del volumen óseo y opacidad visualizada debido a la formación de osteofitos localizados marginalmente, entesofitos, esclerosis subcondral y espesamiento del hueso trabecular (Rendano & Shoup, 1998). Es importante evaluar siempre las radiografías de acuerdo con la situación clínica del paciente para poder manejar adecuadamente los casos (Pettitt & German, 2015).

Existen herramientas que nos permiten cuantificar con mayor practicidad los signos radiológicos de la articulación femoro-tibio-rotuliana como la Escala Bioarth.

2.3.6.1 Escala Bioarth

La Escala Bioarth es una herramienta práctica para el veterinario clínico que sirve para cuantificar los signos radiológicos de OA en las articulaciones de la rodilla y el codo canino, y de esta manera poder clasificar el grado de OA. Este sistema permite identificar de una manera sencilla las áreas anatómicas susceptibles de presentar cambios radiológicos, valorar la severidad de las lesiones y poder cuantificar si estas evolucionan o no con el tiempo (Sánchez-Carmona et al., 2006).

El sistema de puntuación escogido para esta Escala Bioarth, se basa en la valoración de los principales signos radiológicos de la OA; en las primeras fases, las alteraciones radiológicas que se aprecian son mínimas o inexistentes y a medida que avanza la enfermedad degenerativa, van apareciendo cambios en la articulación de diferentes formas: osteofitos (neoformaciones óseas) en los márgenes articulares o entesofitos cuando aparecen en el origen o inserción de ligamentos o tendones;

esclerosis subcondral, es un aumento de la densidad ósea del hueso subyacente al cartílago articular, consecuencia de una respuesta reactiva del hueso; colapso articular, es la disminución del espacio situado entre las superficies articulares, se produce por un adelgazamiento de los cartílagos de la articulación; quistes subcondrales, aparecen en estados de OA muy evolucionados, suelen ser múltiples, de forma piriforme y de un tamaño variable, entre 2 y 20 mm de diámetro (Sánchez-Carmona et al., 2006).

Para puntuar los diferentes signos radiológicos en la articulación, se delimitarán áreas numeradas consecutivamente y coloreadas de forma diferente, correspondientes a zonas anatómicas concretas. Siempre se puntuará sobre dos proyecciones distintas de la misma articulación, para la rodilla, proyección lateral y cráneo-caudal. Los valores de puntuación irán de 0 a 3, en función de los signos radiológicos de OA que presenten. Para determinar el grado de OA final, se realiza la suma de la puntuación asignada a cada una de las áreas anatómicas señaladas. El valor obtenido de esta suma, se lleva a la tabla de resultados final, para situar la articulación analizada, en uno de los cuatro estadios: sin signos radiológicos de artrosis, artrosis leve, artrosis moderada y artrosis severa (Sánchez-Carmon et al., 2006)

En la articulación de la rodilla en la mayoría de los casos de OA, los primeros cambios radiológicos los vamos a encontrar en los polos de la rótula (primero distal y posteriormente en el proximal), en forma de entesiofitos. A medida que avanza la enfermedad articular, aparece un collarete de osteofitos en los márgenes externos de los labios trocleares, que progresivamente se extenderán por el resto de la articulación hasta los sesamoideos del gastrocnemio. Ya en ésta fase puede también aparecer esclerosis subcondral en la meseta tibial y en los cóndilos femorales. Se determinan doce áreas, sombradas en diferentes colores y numeradas consecutivamente, para el estudio de la rodilla (Sánchez-Carmona et al., 2006).

Con esta escala se pretende además de sistematizar la lectura radiográfica y cuantificar las lesiones encontradas, conseguir una evaluación global, de forma que un número final expresa de la manera más objetiva posible la cantidad de signos radiológicos de artrosis presente en esa articulación y asocia cada valor numérico a un estadio de artrosis (Sánchez-Carmona et al., 2006).

2.3.7 Tratamiento de OA

Los objetivos del tratamiento de la OA son, aliviar el dolor y evitar que avance la degeneración articular (Taylor, 2010). Es muy importante que los tutores comprendan que la OA es una enfermedad crónica, no se puede curar, solo controlar, y el enfoque para controlar la enfermedad se basará en la gravedad y la cantidad de articulaciones afectadas (Rychel, 2010).

El tratamiento debe ser multimodal (Pettitt & German, 2015) debe incluir pérdida de peso, modificación del ejercicio, fisioterapia, acupuntura, terapia farmacológica y/o

cirugía (Beale, 2004). La pérdida de peso es muy importante debido a que el peso adicional ejerce tensión indebida en las articulaciones ya doloridas y además la obesidad contribuye a un estado de inflamación sistémica crónica, lo que influye negativamente en la salud de la articulación (Rychel, 2010).

La pérdida de fuerza y movilidad es un círculo vicioso para los pacientes con OA, por lo que la rehabilitación física es muy importante, los objetivos son reducir el dolor y mejorar la función. Una vez que el paciente se siente lo suficientemente cómodo para comenzar a hacer ejercicio, se realiza un programa de ejercicio terapéutico desarrollado por el veterinario (Rychel, 2010).

La terapia farmacológica incluye una amplia variedad de fármacos (Beale, 2004), se clasifican en dos grupos: fármacos que modifican la sintomatología de acción rápida y de acción lenta, y fármacos modificadores de la enfermedad artrósica (Mongil, Sánchez, Torre, Callejo & Arizaga, 2006) los de acción rápida son utilizados para reducir la degradación del cartílago articular, inhibir la liberación de mediadores inflamatorios y controlar el dolor, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son los más utilizados por sus efectos antiinflamatorios y analgésicos; la acción primaria de éstos es la inhibición reversible de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), impidiendo la síntesis de prostaglandinas responsables del dolor e inflamación, los más utilizados son el Carprofeno, Firocoxib, Meloxicam y Piroxicam, algunos producen efectos secundarios (erosiones y úlceras gastrointestinales) si son administrados de forma crónica (Taylor, 2010), siempre se deben realizar análisis de orina y sangre antes de iniciar el tratamiento con AINEs para descartar insuficiencia renal, hepática y deshidratación, ambas contraindicaciones para su administración (Bland, 2015; Rychel, 2010).

Los fármacos que modifican la sintomatología de acción lenta son los precursores de la matriz cartilaginosa como la Glucosamina, Condroitín sulfato y ácido hialurónico que no sólo inhiben los mediadores de la inflamación sino que también estimulan la actividad de los sinoviocitos y condrocitos (Beale, 2004; Mongil et al., 2006). Otros fármacos de acción lenta son los moduladores de las citoquinas, dentro este grupo se encuentra la Diacereína, *Persea gratissima* y los inhibidores de las metaloproteinasas (Mongil et al., 2006).

2.4 Diacereína

2.4.1 Generalidades

La Diacereína (DAR) es un compuesto heterocíclico con estructura antraquinónica de bajo peso molecular, el 5,5 Bis (acetiloxido)-9, 10-dihidro-9,10-dioxo-2-antraceno ácido carboxílico. Tiene una actividad modificadora de los síntomas de la OA, a través de su metabolito activo, la reína, que actúa como un inhibidor de la producción y función de la Interleukina-1 (Mongil et al., 2006; Spencer y Wilde, 1997; Yaron, Shirazi & Yaron, 1999) y de la secreción de metaloproteinasas, sin afectar la síntesis de prostaglandinas (Martel-Pelletier et al., 1998 y Moore, 1998). Reduce la expresión de la enzima colagenasa la cual produce la degradación del cartílago

articular, disminución de la actividad fibrinolítica en el líquido sinovial y en los fibroblastos sinoviales, disminución de la producción de anión superóxido, y otras acciones involucradas en la compleja fisiopatología de la OA (Cruz, 1996 y Del Rosso et al., 1990).

El tratamiento con DAR podría afectar el metabolismo anormal de los tejidos y células articulares de la OA al reducir los principales componentes catabólicos (Martel-Pelletier & Pelletier, 2010). Es un fármaco que modifica la sintomatología de la OA de acción lenta (SYSADOA, en inglés: Symptomatic slow-acting drug in osteoarthritis) con propiedades antiinflamatorias, anticatabólicas y pro anabólicas sobre el cartílago y la membrana sinovial (Pavelka et al., 2016).

Basándose en una revisión de la literatura de ensayos clínicos y meta-análisis, la Sociedad Europea de Aspectos Clínicos y Económicos en Osteoporosis y Artrosis (ESCEO) confirma que la eficacia de la DAR es similar luego de un mes de tratamiento, a la de los AINEs y superior a la del paracetamol además de contar con un mayor perfil de seguridad. ESCEO posiciona a la diacereína como un tratamiento farmacológico de primera línea para la OA en humanos (Pavelka et al., 2016).

2.4.2 Antecedentes

La DAR se comercializó para uso humano por primera vez en Italia durante la década de 1970, en 1982 varios ensayos probaron la DAR para el tratamiento de la OA; luego en 1992 se aprobó su comercialización en Francia y desde 1994 el fármaco se comercializa en todo el mundo, excepto en Estados Unidos (Fidelix, Macedo, Maxwell & Fernandes Moça Trevisani, 2014; Nicolas et al., 1998).

En 2013 el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) concluyó que el balance beneficio-riesgo de diacereína era desfavorable debido a la acumulación de casos de diarrea severa y hepatotoxicidad y recomendaron la suspensión de la autorización de comercialización (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, 2013). Posteriormente en 2014, el PRAC realizó una reexaminación y planteó que la DAR puede ser utilizada bajo ciertas restricciones, y concluyó que el balance riesgo beneficio puede mantenerse favorable si se aplican las recomendaciones planteadas (AEMPS, 2014).

En 2016 a partir de la opinión de 11 expertos en reumatología, el grupo de trabajo de la ESCEO subraya las conclusiones del PRAC de que los beneficios de la DAR superan sus riesgos y confirman que es una opción interesante en el arsenal médico para el tratamiento de la OA (Pavelka et al., 2016)

Se realizó un meta-análisis que incluyó 19 estudios y se vio que la DAR fue significativamente superior al placebo para reducir el dolor y mejorar la función durante la fase de tratamiento activo, además, mostró un efecto de arrastre que persistió hasta 3 meses después del tratamiento. Otro meta-análisis que incluyó 7

estudios, también mostraron un efecto beneficioso pequeño, consistente de la DAR con respecto al placebo (Bruyere et al., 2008)

2.4.3 Farmacodinamia

El principal mecanismo de acción de la DAR y su metabolito activo, la reína, es inhibir significativamente la síntesis de IL-1 β a nivel de la membrana sinovial y el cartílago en la OA (Martel-Palletier et al., 1998).

La IL-1 β se sintetiza en la célula como un precursor biológicamente inactivo, que requiere una escisión proteolítica para permitir la activación de la citoquina que sale de la célula. Esto se logra mediante la enzima convertidora de IL-1 (ICE), también denominada caspasa-1; por lo tanto, la acción de ICE sobre IL-1 β parece ser un factor limitante clave para la secreción y actividad de esta citoquina. Se ha demostrado que ICE se expresa y sintetiza a niveles elevados durante la OA, por la membrana sinovial y el cartílago como su proteasa altamente selectiva. La DAR y la reína disminuyen significativamente la producción de ICE en el cartílago y actúan además inhibiendo la densidad de receptores y así disminuyendo el nivel de unión de la IL-1 β a los condrocitos, evitando así las principales vías catabólicas inducidas por esta citoquina implicadas en el proceso patológico de la OA (Martel-Palletier & Palletier, 2010) (Figura 1)

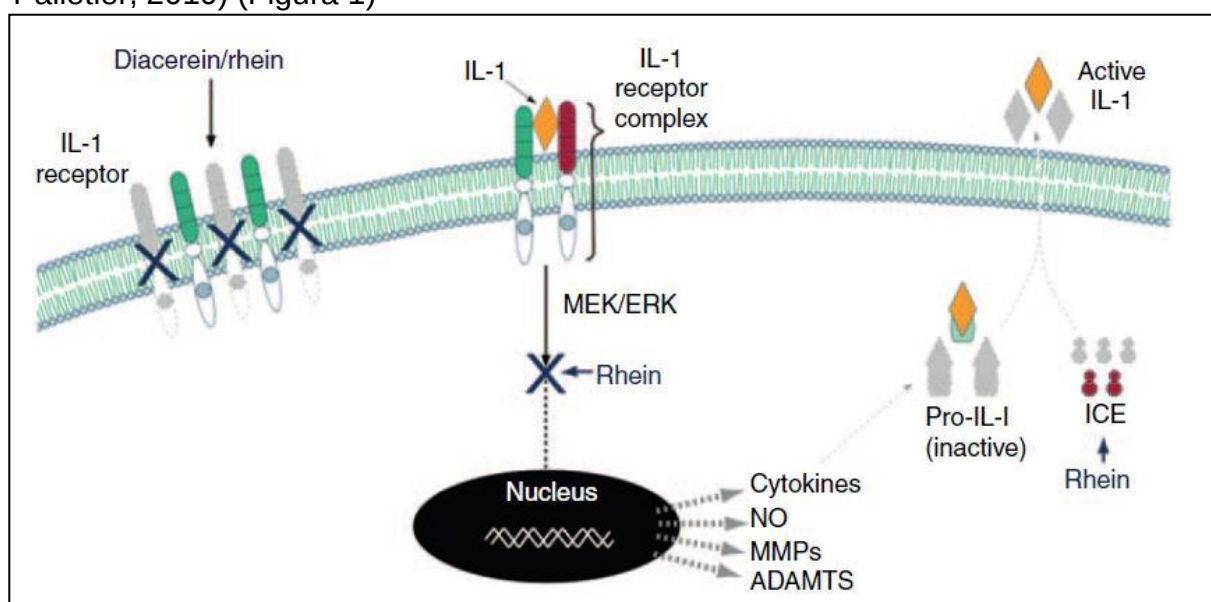


Figura 1: Efecto de la diacereína y la reína sobre el sistema IL-1 y su acción en varias vías catabólicas presentes en la fisiopatología de la osteoartritis. *Referencias:* óxido nítrico (NO), metaloproteasas (MMPs), agreganasas (ADAMTS), enzima convertidora de IL-1 (ICE), proteína quinasa activada por mitógenos (MEK), quinasa regulada por señal extracelular (ERK). Fuente: Martel-Pelletier y Pelletier (2010) adaptado de TRB Chemedica Internacional.

2.4.4 Farmacocinética

La DAR tras su administración oral, se metaboliza completamente en reína, su metabolito activo, antes de alcanzar la circulación sistémica. Un 80% de la reína es metabolizada en el hígado en dos metabolitos y tanto el 20% de reína libre como los

dos metabolitos (60% glucurónido reína, 20% sulfato reína) son eliminados por vía renal (Mongil et al., 2006).

El metabolito activo alcanza el estado de equilibrio luego de la tercera administración y tiene una vida media de 5 a 7 horas. Presenta una buena biodisponibilidad y absorción, que se incrementa en un 25% con las comidas (Mongil et al., 2006; Nicolas et al., 1998).

La reína alcanza el líquido sinovial a una concentración parecida a las del plasma (1-10 $\mu\text{mol/l}$), siendo éstas concentraciones suficientes para que se produzca el inicio de la inhibición de la IL-1 (Mongil et al., 2006).

No se han observado cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos en pacientes gerontes o hepatópatas, por lo que en cirrosis o hepatopatías leves o moderadas no es necesario modificar la posología, en cambio, en pacientes con insuficiencia renal se recomienda una disminución en la dosis del 50% diaria (Mongil et al., 2006; Nicolas et al., 1998).

2.4.5 Posología

Las dosis utilizadas en ensayos experimentales en caninos han sido de 15-20mg/kg cada 12 horas durante 8 semanas (Brandt et al., 1997), 40 mg/kg diarios durante 32 semanas en perros con un peso vivo de 25 a 30 kg promedio (Smith et al., 1999) y de 50 a 100 mg diarios durante 6 meses (Nganvongpaint et al., 2014).

Estudios recientes en caninos establecen que la DAR a dosis de 50mg (2 mg/kg) diarios vía oral, es eficaz en la disminución del dolor y en mejorar la calidad de vida de los pacientes. Radiológicamente no hay evidencia de progresión de la OA durante 90 días y los valores de IL-1 β tampoco demuestran variación significativa en relación al día de inicio, lo cual puede estar indicando que la diacereína logra detener los daños provocados por la OA. Los valores de la bioquímica sanguínea no se ven alterados, mostrando así un alto margen de seguridad en su administración durante 90 días (Di Sevo, 2017; Sollier, 2020).

2.4.6 Efectos Clínicos

En humanos se ha demostrado un moderado efecto beneficioso en los signos y síntomas de la OA, a partir de la cuarta semana de inicio del tratamiento (Mongil et al., 2006). Revisiones de ensayos clínicos indican que la DAR oral demostró un buen perfil de seguridad y se asoció con una mejoría significativa en los síntomas de pacientes con OA de cadera y rodilla, tuvo una eficacia similar a los AINEs pero con un efecto de arrastre una vez interrumpido el tratamiento (Martel-Pelletier & Pelletier, 2010). Una investigación en humanos con dosis de 50mg de DAR dos veces al día durante 3 meses combinada con un analgésico o AINE durante los primeros 15 días, mostró mejoría desde el inicio en el dolor al moverse, dolor en reposo y discapacidad funcional en pacientes con OA de rodilla, cadera o columna vertebral.

Esta mejoría se mantuvo hasta 2 meses después de interrumpir el tratamiento (Spencer & Wilde, 1997).

Los resultados del estudio de Smith et al., de 1999 mostró que la DAR ejerció un efecto de fármaco modificador de la enfermedad osteoartrósica en el modelo canino de OA con RLCCr, ya que el tratamiento redujo significativamente la gravedad de los cambios morfológicos de la OA en comparación con el placebo.

En un estudio clínico realizado por Nganvongpanit et al., en 2014 durante 6 meses compararon los efectos de la administración de DAR, condroitin sulfato y una combinación de DAR más condroitin sulfato; éste mostró efectos similares para las dosis de DAR de 50 y 100 mg diaria por perro. Los perros mostraron mejoría en el metabolismo del cartílago después de 3 meses y en signos clínicos luego de 4 a 5 meses del inicio del tratamiento con DAR. Por otra parte, el uso de condroitin sulfato sólo mostró beneficios al asociarse con DAR. Es de destacar, que con la dosis de 100 mg de DAR, aumentaron los efectos secundarios, como diarrea, vómitos y orina de color oscuro.

2.4.7 Efectos Adversos

En humanos la tolerancia de la DAR es generalmente buena, pero se debe mencionar dos efectos adversos. El primero es un efecto laxante, que se asocia con diarrea o heces blandas en un 20 a 30 % de los pacientes después de las primeras dosis, la frecuencia de esta alteración suele disminuir si se continúa el tratamiento, de modo que solo hasta el 5% de los pacientes deben interrumpir la administración debido a la diarrea persistente. Este efecto se debería a estructura química del fármaco y su degradación bacteriana en el colon (Mongil et al., 2006; Nicolas et al., 1998).

El segundo efecto adverso es la posibilidad de presentar una coloración amarillo-marrón en la orina, que se debe a una reacción química que se produce en medio ácido y está ligada a la estructura antraquinónica de la molécula, se debe advertir de este efecto adverso (a los propietarios) ya que es inocuo y puede generar temor o ansiedad si se presenta (Nicolas, et al., 1998). El prurito, exantema y dermatitis fueron otros efectos adversos, pero de considerable menor frecuencia e intensidad (Mongil et al., 2006)

En el estudio de Nganvongpanit et al. (2014) se vio que los pacientes que recibieron dosis de 100mg diarios presentaron mayor porcentaje de efectos secundarios, como diarrea y coloración de la orina, comparado con los que recibieron 50mg diarios.

En caninos el principal efecto adverso es la coloración oscura de la orina, luego las heces blandas o leve diarrea y en pocos casos vómitos en los que recibieron dosis más altas. Generalmente los efectos gastrointestinales se presentan al inicio del

tratamiento, y van disminuyendo con el tiempo (Brandt et al., 1997; Nganvongpaint et al., 2014; Smith et al., 1999).

2.4.8 Interacciones

Se realizaron diversos experimentos in vitro para estudiar la capacidad de unión a proteínas plasmáticas de la reina (se une 99% a la albúmina plasmática), utilizaron diferentes moléculas altamente unidas a proteínas, no observándose desplazamiento de unión a proteínas, ni con reina ni con el fármaco asociado. Esto permite predecir que es poco probable que ocurran interacciones medicamentosas por desplazamiento competitivo con la DAR, lo que sugiere que es más segura que los AINEs habituales y definitivamente puede coadministrarse con AINEs (Nicolas et al., 1998). No se conocen interacciones con otros fármacos salvo una disminución de su absorción si se asocia con antiácidos (Mongil et al., 2006).

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Evaluar el efecto antiálgico y la progresión de la osteoartrosis tras la administración de Diacereína a dosis de 50 mg diarios vía oral durante 90 días, en un canino con osteoartrosis en la articulación fémoro-tibio-rotuliana secundaria a rotura de ligamento cruzado craneal.

3.2 Objetivos específicos

- 1)** Determinar si existe mejora clínica y en las puntuaciones de las escalas multidimensionales de dolor crónico y calidad de vida, luego de 90 días de administración de Diacereína.
- 2)** Establecer si se presentan alteraciones en los parámetros sanguíneos luego de administrar Diacereína por 90 días.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Ubicación: El estudio se realizó en el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, en la Unidad de Cirugía y Anestesia de Pequeños Animales. La tutora de la paciente autorizó previamente la participación en el estudio. La paciente forma parte del protocolo aprobado por la CEUA y consejo de Facultad de Veterinaria, Exp. N° 111900-000468-20.

Caso clínico: Canino, hembra, cruza pitbull, castrada, de 3 años de edad, llamada Clarita, con motivo de consulta claudicación de miembro posterior izquierdo. Hacían 3 semanas que había comenzado a claudicar del miembro posterior izquierdo, al caminar y trotar, no vieron mejoría en los días posteriores y concurrió a consulta. No se le administró ninguna medicación antes de la consulta.



Figura 2: Clarita

4.1 Procedimientos para el ingreso al estudio:

Examen clínico: El examen ortopédico comenzó con la inspección en estación a distancia de la paciente, se observó que el miembro posterior izquierdo apoyaba sin soporte de peso y al sentarse no se observó seat. A la inspección dinámica se evaluó la marcha sobre una superficie plana y no resbaladiza, mientras la paciente era conducida por su tutora, se detectó alteración en la locomoción normal con claudicación del miembro posterior izquierdo grado 3 (Mich & Hellyer, 2010).

Posteriormente en el consultorio se completó el examen ortopédico. Con la paciente en decúbito lateral se comenzó la evaluación de miembros torácicos y pélvicos, en toda su extensión, de distal a proximal; en los miembros torácicos no se constataron

alteraciones. En el miembro posterior derecho no se evidenciaron alteraciones, mientras en el miembro posterior izquierdo que fue el último en evaluarse presentó dolor a la flexión a nivel de la articulación fémoro-tibio-rotuliana, crepitación, refuerzo medial leve y test de compresión tibial positivo. Para realizar el test de compresión tibial se sujeta el cuádriceps distal con una mano desde la superficie craneal, de forma que el dedo índice pueda extenderse sobre la rótula y la punta del dedo se sitúe sobre la cresta tibial. Con la otra mano, se sujeta la extremidad a nivel de la región metatarsiana desde la superficie plantar. La extremidad se coloca en extensión moderada y, al flexionar el tarso, la otra mano debe impedir la flexión de la rodilla. El dedo índice se utiliza para apreciar el movimiento craneal de la cresta tibial mientras se flexiona el tarso. En la paciente la cresta tibial se desplazó hacia craneal en la flexión por lo tanto se constató la presencia de RLCCr. En el examen neurológico completo no presentó ninguna alteración que mencionar.

Al momento del examen clínico la paciente no estaba recibiendo ninguna droga como analgésico y/o antiinflamatorio que pudieran enmascarar los signos clínicos.

Los datos se registraron en la ficha clínica facilitada por el Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR (Anexo 2).

Examen radiológico:

El estudio radiológico fue realizado con el fin de evaluar el grado de osteoartritis en la articulación afectada presente al momento de la consulta pre operatoria. El estudio fue realizado en el Servicio de Imagenología del Hospital Veterinario, Fvet, UdelaR.

La paciente fue sedada con morfina 0.5mg/kg y acepromacina 0.05 mg/kg intramuscular. Se indicaron dos incidencias de la articulación: medio-lateral y cráneo-caudal. Para la primera, fue posicionada en decúbito lateral con el miembro afectado apoyado en la mesa, en esta incidencia fueron incluidas las articulaciones Fémoro-tibio-rotuliana y tibio-társica, ambas formando un ángulo de 90°, para medir el ángulo del platillo tibial. Posteriormente, se colocó con el miembro extendido, en decúbito dorsal, para obtener una imagen cráneo-caudal. Las imágenes fueron tomadas con la siguiente técnica: 0.05 mAs y 65 kv. Las mismas fueron evaluadas por tres técnicos radiólogos ajenos al caso estudiado, en base a la Escala Bioarth (Sánchez Carmona et al., 2006). El score total para OA fue la media de los valores brindados por los tres radiólogos (Método utilizado por Kealy et al, 1997).

La puntuación se realizó sobre doce áreas anatómicas de la rodilla para el estudio de la OA, y se puntúa cada área según la escala siguiente:

- Sin signos radiológicos de OA. (0 Punto).
- Ligera esclerosis subcondral. Presencia de leves irregularidades de las superficies articulares. (1 Puntos).

- Esclerosis subcondral más intensa y generalizada con presencia moderada de osteofitos. (2 Puntos).

- Esclerosis muy severa. Osteofitos abundantes, posibilidad de quistes subcondrales y/o colapso articular. (3 Puntos).

La suma final de la puntuación de todas las 12 áreas determina el grado de OA: de 0 a 2 no hay evidencia de OA; de 3-8 hay OA leve; de 9 a 18 hay OA moderada y <18 hay OA severa (Anexo 1)

Examen de laboratorio: Se realizó extracción de sangre para valorar el estado de salud general, mediante hemograma completo y bioquímica sanguínea (perfil hepático y renal) en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Centro Hospital Veterinario de la Facultad de Veterinaria, UdelaR. Con 12 horas de ayuno la extracción fue realizada de la vena cefálica antebraquial, previa tricotomía y desinfección y se obtuvieron dos tubos, con volumen total extraído de 4 ml.

4.2 DISEÑO EXPERIMENTAL

Intervención quirúrgica:

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

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

El abordaje a la rodilla fue a través de una incisión cráneo lateral, desde la región femoral distal a la región medio-proximal de la tibia. Posteriormente, se realizó artrotomía medial con el fin de evaluar grado de OA en cóndilos femorales e integridad del menisco medial. En esta paciente se constató lesión de menisco

¹ ACEDAN, Laboratorio Holliday, Buenos Aires, Argentina

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

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

⁴ ISOFORINE, Laboratorio Rinque Pharma, Montevideo, Uruguay

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

⁶ Dipirona 50 R, Laboratorio Ripoll, Montevideo, Uruguay

⁷ AINIX inyectable, Laboratorio Vetcross, Montevideo, Uruguay

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

medial y se practicó la meniscectomía parcial. Inmediatamente, se llevó a cabo la técnica extracapsular, que consistió en la fijación de un nylon monofilamento de calibre adecuado para el peso del animal en puntos anatómicos determinados según la técnica descrita por Schaefer en Bojrab et al. (2014) con modificación según Roe et al. (2008): Caudalmente al ligamento femoro-fabelar, rodeando el sesamoide lateral; y cranealmente, un orificio realizado a través de la cresta tibial en el punto quasi isométrico, a dos tercios de la distancia desde el tendón extensor digital largo a la cresta, a nivel de la unión del tendón rotuliano a la cresta tibial (entre los puntos tibiales 3 y 4, Figura 3).

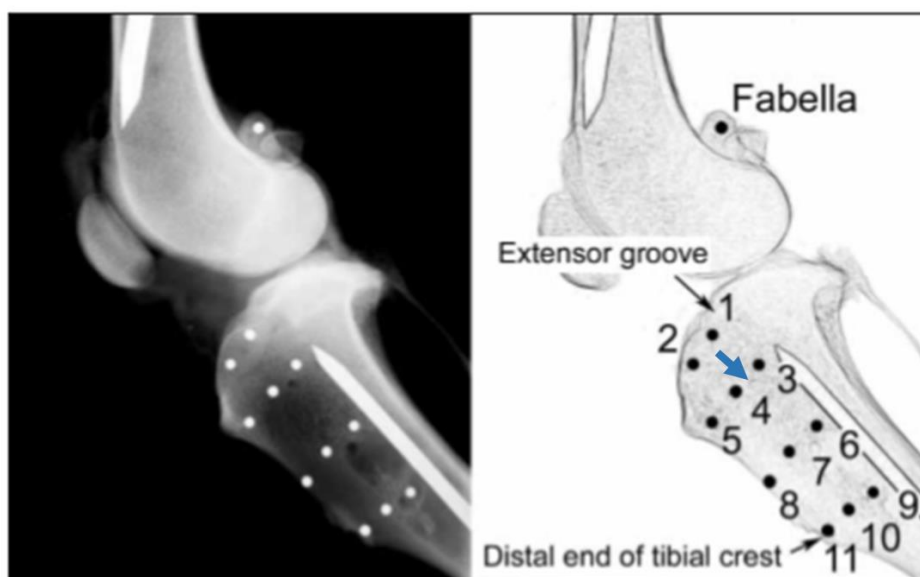


Figura 3: Punto quasi isométrico para sutura extracapsular fabelo tibial.

Radiografía lateral de articulación F-T-R canina, que muestra el patrón de colocación del marcadores en la fabela y cresta tibial para determinar el punto quasi isométrico.

Fuente: Roe et al. (2008)

Tratamiento médico: El tratamiento pos operatorio inmediato consistió en la administración Tramadol⁹ a dosis de 5 mg/Kg cada 8 hs durante 2 días, Dipirona¹⁰ 25mg/kg cada 12 hs durante 4 días, y Amoxicilina Clavulánica¹¹ a una dosis de 22 mg/Kg cada 12 hs durante 7 días. También se recomendó aplicar frío en el sitio de la herida quirúrgica y reposo (las caminatas con correa, evitar saltos, corridas y movimientos bruscos).

Se indicó administrar conjuntamente con los analgésicos y antibiótico, 50mg/kg de DAR, vía oral una vez al día en el mismo horario, con la comida. Para evaluar la seguridad de administración de la medicación se solicitó a la tutora que informara de cualquier cambio o alteración en su perra una vez comenzada la administración de DAR.

⁹ Algen 60 mg, Laboratorio Richmond o Rolenal 50 mg, Laboratorio Brower, Buenos Aires, Argentina

¹⁰ Novemina Fuerte, Laboratorio Lazar, Montevideo, Uruguay

¹¹ Amoxidal plus 875 mg, Laboratorio Roemmers, Montevideo, Uruguay

4.3 CONTROLES

Examen Clínico: Se realizó examen ortopédico y neurológico completo al día 30, 60 y 90 del tratamiento, por el mismo médico veterinario.

Examen Radiológico: Se realizó al día 30, 60 y 90, siendo evaluadas las radiografías por los tres mismos radiólogos y se realizó un promedio para obtener los puntajes finales.

Evaluación del dolor crónico y calidad de vida: Desde el día 0 hasta el día 90, la tutora completó semanalmente la escala de Brown (anexo 3) para evaluar dolor crónico y mensualmente la escala de Helsinki (anexo 4) para evaluar calidad de vida. En las primeras semanas se le asesoró en el llenado de las mismas, realizándolas en conjunto para poder evacuar dudas. En cada control mensual entregaba los cuestionarios completados. Los valores y la puntuación total no estuvieron disponibles para la tutora mientras respondía los cuestionarios.

Examen de laboratorio: Se realizó extracción de sangre para hemograma y bioquímica sanguínea al día 90 para evaluar el estado de salud y ver si presentaba alguna alteración luego de finalizado el tratamiento con DAR.

5. RESULTADOS

5.1. Examen clínico

En la siguiente figura (Figura 4) se muestra la evolución en la claudicación del examen ortopédico del miembro posterior izquierdo del día 0, 30, 60 y 90 de tratamiento con DAR.

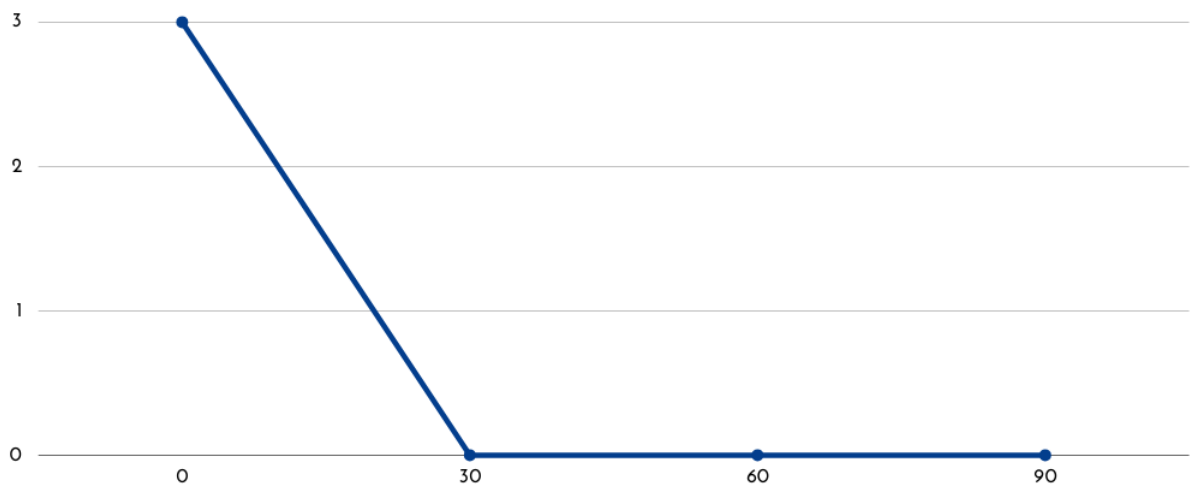
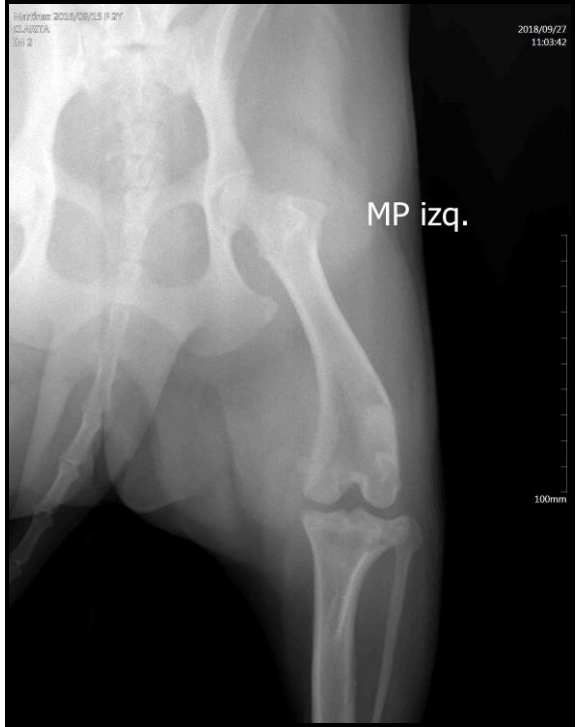
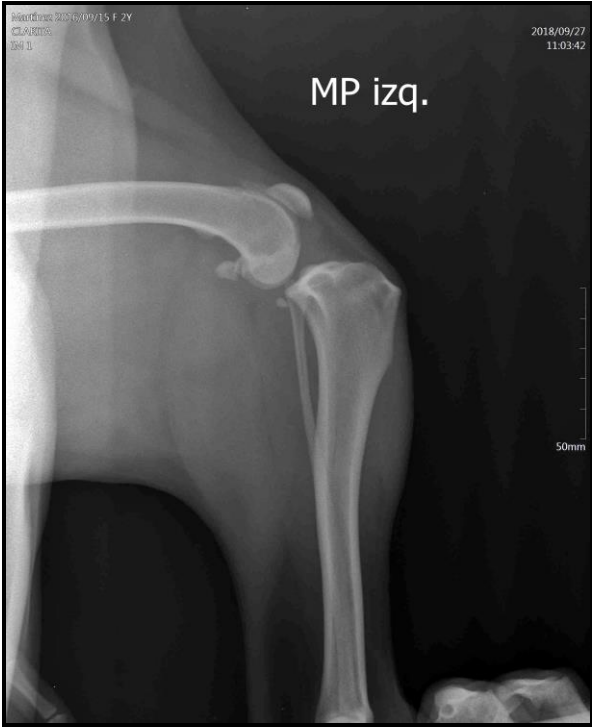


Figura 4: Grado de claudicación del MPI para el día 0,30,60 y 90

A la palpación de la articulación de la rodilla del MPI no presentó dolor los días 30, 60 y 90, ni crepitación, ni calor.

5.2. Examen radiológico

A continuación en la Figura 5 se presentan las imágenes radiológicas correspondientes al Día 0, 30, 60 y 90. Incidencias latero-medial y cráneo- caudal.



DIA 0



DIA 30



DIA 60



DIA 90

Las imágenes radiológicas fueron evaluadas por tres radiólogos distintos en base a la Escala Bioarth, detallada en la sección presentación de caso clínico. Los resultados de las puntuaciones se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1: Puntuación de las radiografías para la articulación de la rodilla del MPI. Realizada por 3 radiólogos del Centro Hospital del Departamento de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria, UdelaR.

Valores ESCALA BIOARTH				
	DIA 0	DIA 30	DIA 60	DIA 90
Observador 1	2	4	6	7
Observador 2	2	3	3	3
Observador 3	10	10	12	15
Promedio	4,6	5,6	7	8,3

Teniendo en cuenta los promedios de las puntuaciones de la escala Bioarth del Día 0 y los posteriores controles, la articulación femoro-tibio-rotuliana de la paciente se mantuvo en un grado de OA leve durante todo el tratamiento con DAR.

5.3. Examen de laboratorio

En la siguiente tabla se detallan los resultados de los exámenes paraclínicos de laboratorio realizados en Día 0 y el Día 90 una vez finalizado el tratamiento con DAR.

Tabla 2: Resultados de Hemograma y Bioquímica sanguínea.

HEMOGRAMA				
	DIA 0	DIA 90	Unidad	Valores Referencia
Hematocrito	45	41	%	37-55
Eritrocitos	7.5	6.8	mill/dl	5.5-8.5
Hemoglobina	15	13.8	gr/dl	12-18
Leucocitos	13300	13200	/μ	6000-17000
Neutrófilos	9500	9400	/μ	3000-11400
Linfocitos	3500	3500	/μ	1000-4800
Monocitos	150	150	/μ	150-1350
Eosinófilos	150	150	/μ	100-750
Basófilos	0	0	/μ	Raros

BIOQUÍMICA SANGUÍNEA				
	DIA 0	DIA 90	Unidad	Valores Referencia
<u>PERFIL RENAL</u>				
Urea	32	31	mgr/dl	21-60
Creatinina	0.9	0.9	mgr/dl	1.0-2.0
<u>PERFIL HEPÁTICO</u>				
Albumina	3.4	3.4	gr/dl	2.3-4.0
Proteínas totales	6.1	6.2	gr/dl	5.4-7.6
AST (GOT)	42	41	IU/l	14-51
ALT (GPT)	75	72	UI/l	100-750
FAS	120	95	UI/l	17-111
Bilirrubina total	0.1	0.1	mgr/dl	0.0-0.5
Colesterol	270	268	mgr/dl	150-275

5.4. Evaluación del dolor crónico y calidad de vida

Los resultados que se obtuvieron a partir de la evaluación semanal de la tutora a partir de la escala de Brown (*Canine Brief Pain Inventory*) mostraron una disminución consistente al correr de las 12 semanas como se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Puntuaciones para el Canine Brief Pain Inventory, Se puntúa cada pregunta del 0 al 10 con un score final que va del 0 (sin dolor/ no interfiere) al 100 (dolor extremo/Interfiere completamente).

Puntuación semanal total													
Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Score total	49	49	23	27	25	32	24	20	18	4	13	1	2

Para la impresión general del paciente que es la última pregunta del cuestionario del Canine Brief Pain Inventory, se describe la calidad de vida promedio en general semanal la cual puede ser de mala a excelente.

Tabla 4: Impresión general semanal del cuestionario del Canine Brief Pain Inventory

Puntuación semanal total													
Semana	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Impresión	B	B	B	B	R	R	B	B	B	B	MB	MB	MB

Referencias: B, Buena; R, Razonable; MB, Muy Buena.

Los resultados obtenidos de la escala de Helsinki (Helsinki Index Chronic Pain) se presentan en la Tabla 5. Se presenta el score total para cada cuestionario de los Día 0, 30, 60 y 90 de tratamiento con DAR.

Tabla 5: Puntuación mensual de la escala de Helsinki. Las 11 preguntas son puntuadas del 0 al 4 con un score total resultante de la suma de todas las respuestas que va del 0 (ausencia de dolor) al 44 (dolor crónico severo).

Puntuación mensual total				
Día	0	30	60	90
Score total	15	16	10	10

5.5. Efectos adversos

Al comienzo del tratamiento presentó un cambio de consistencia en la materia fecal, normalizándose en los días siguientes.

5.6. Seguimiento

Al año y medio de haber sufrido la enfermedad en su miembro posterior izquierdo, fue diagnosticada y operada nuevamente de RLCCr del miembro posterior contralateral.

6. DISCUSIÓN

La rotura de ligamento cruzado craneal, es una de las causas más comunes de claudicación del miembro posterior en el perro (McKee y Cook, 2010). La etiopatogenia parece ser una condición multifactorial que resulta en una alteración de las estructuras de la articulación de la rodilla y no de una lesión traumática (Duval et al., 1999). Además parece haber una causa subyacente de degeneración prematura del ligamento cruzado, dando como resultado que esta enfermedad siempre se asocie con la OA (Comerford et al., 2011; Cook, 2010). En el caso clínico estudiado la paciente no tuvo antecedente de sufrir un trauma previo a la presentación de la RLCCr. La presentación fue aguda, con claudicación súbita sin apoyo de peso, no obstante, en el examen clínico se detectó refuerzo medial. El mismo, es causado por osteofitos en los rebordes de la tróclea y formación de tejido fibroso en la articulación fémoro-tibio-rotuliana (Schulz, 2009), esto indica que si bien la rotura fue aguda, ya existían cambios articulares previos. De hecho en las radiografías preoperatorias se constató que la paciente tenía un grado de osteoartrosis leve. Por lo que podemos acentuar la idea de que la RLCCr es una enfermedad degenerativa y no traumática. Debido a la naturaleza degenerativa, se estableció que existe un alto riesgo de RLCCr contralateral en los perros afectados (Muir, 2010). La paciente luego de un año y medio de haber sufrido la enfermedad en el miembro posterior izquierdo, fue diagnosticada y operada nuevamente de RLCCr del miembro contralateral.

El tratamiento de la RLCCr es quirúrgico, la técnica de estabilización extracapsular se considera un método eficaz y tiene la ventaja de ser segura, abordar la rotación interna anormal, la técnica es relativamente fácil y requiere poco equipo quirúrgico con bajo costo asociado (Cook, 2010). Es importante la exploración del menisco medial durante la cirugía, ya que en el 50 – 75% de los pacientes con RLCCr se observa lesión del mismo (Schulz, 2009), lo cual fue observado en nuestra paciente. Esto es fundamental, porque la rotura de menisco está asociada a progresión de osteoartrosis más grave, lo que debe ser advertido a los tutores así como tenido en cuenta para implementar un tratamiento coadyuvante.

En este caso clínico se evaluó el beneficio de administrar como coadyuvante a la técnica extracapsular, un fármaco de acción lenta como lo es la Diacereína (DAR). La DAR tiene una actividad modificadora de los síntomas de OA (Mongil et al., 2006), y presenta un efecto clínico máximo entre el mes y los tres meses de comenzada la administración (Martel-Pelletier y Pelletier, 2010) tiene un efecto de arrastre que puede persistir hasta tres meses luego de culminado el tratamiento (Bruyere et al., 2008). En nuestro caso existe una concordancia en los resultados con el comienzo de la acción, al Día 30 se observaron mejoras en los valores clínicos y de dolor, no se pudo evaluar la persistencia del efecto en un mayor período de tiempo debido a que el estudio tuvo una duración de 90 días.

El examen clínico ortopédico en los controles fue uno de los criterios de seguimiento, donde se evaluó la estabilidad y rangos de movimientos de la articulación, y se

registró el score de claudicación (Figura 4). El grado de claudicación depende del compromiso de las estructuras periarticulares aunque la respuesta es variable entre individuos (Hellyer et al., 2007). La escala empleada en este caso es una de las más utilizadas, de 5 grados, considera el grado de claudicación y de atrofia muscular (Mich & Hellyer, 2010). En el Día 0 y los posteriores controles fue realizada por el mismo médico veterinario. El Día 0 la paciente presentó grado 3 de claudicación con notoria mejoría al Día 30 con un grado 0 de claudicación, continuando igual hasta el final del tratamiento. No hay trabajos comparables que evalúen el grado de claudicación en perros con RLCCr a los que se le administró DAR. El estudio de Nganvonpanit et al., (2014), se evaluaron los efectos de la administración de DAR por 6 meses, en perros con OA de cadera; los cuales mejoraron significativamente el score de claudicación, a dosis de 50 y 100 mg por día, luego de 3 meses de tratamiento. Podemos decir que la claudicación mejoró significativamente al día 30 porque fue una lesión aguda, presentaba un grado leve de OA y tuvo una respuesta muy favorable luego del tratamiento quirúrgico.

En cuanto a la presencia de dolor, el principal signo de la OA (Marcellin-Little, 2017), la paciente presentó dolor desde el Día 0 y se observó que la estabilización quirúrgica y el tratamiento médico, no fueron suficientes para disminuir a cero los valores al Día 90. No obstante, se observó una mejora consistente en la calidad de vida, lo que está de la mano con que el tratamiento quirúrgico asociado con el médico presenta ventajas en cuanto al alivio del dolor y avance la OA (Taylor, 2010). Para evaluar y cuantificar los cambios en la intensidad del dolor; las escalas de dolor validadas ofrecen métodos confiables para los veterinarios y/o tutores (Sharkey, 2013). La Escala de Helsinki es un cuestionario de uso fácil, válido y confiable para la evaluación de calidad de vida en perros, tiene la capacidad de detectar claramente cambios en el comportamiento por sus tutores y así poder evaluar el resultado de tratamiento para la OA. El cuestionario puede realizarse cada 2 semanas o cada 1 mes, pero el estado de los perros con OA puede cambiar de un día para otro, dependiendo del clima, actividad adicional y otros eventos haciendo los intervalos muy largos (Hielm-Bjorkman et al., 2009). El cuestionario consiste en 11 preguntas que evalúan, la actitud, nivel de juego, locomoción, vocalización, facilidad para acostarse y pararse, y nivel de actividad después del descanso y del ejercicio, el rango va de 0 a 44 (Hielm-Bjorkman et al., 2003). Los perros saludables usualmente tienen valores de 0 a 6, mientras los valores totales entre 7 y 35 han sido obtenidos en perros con dolor crónico; sin embargo se debe tener en cuenta que valores entre 6 y 11 son ambiguos, pudiendo obtenerse en animales con o sin dolor (Hielm-Bjorkman et al., 2009; Molsa et al. 2013). Nuestra paciente antes del tratamiento quirúrgico y médico al día 0 presentó puntaje mayor a 12, lo que indica una calidad de vida reducida al momento del diagnóstico de RLCCr. Al día 60 y 90 de tratamiento médico presentó un puntaje de 10 para este cuestionario, con lo cual no podemos afirmar que estaba libre de dolor debido a que según Hielm-Bjorkman et al. 2009 y Molsa et al. 2013 es un valor ambiguo presente tanto en perros con dolor o sin dolor. No obstante debido a que el puntaje al final del tratamiento disminuyó un 34% respecto al comienzo, se puede afirmar que hubo una mejora consistente en la

calidad de vida; una disminución del 30% ya se considera suficiente para confirmar una disminución del dolor. El trabajo de Di Sevo (2017) evaluó la influencia en el dolor crónico a través de HCPI, al administrar DAR 2 mg/Kg al día, y encontró que a partir del día 60 de tratamiento hubo una respuesta positiva a la medicación. Lo que concuerda con nuestra paciente el día en que mostró mejoría. Con respecto a los valores ambiguos del HCPI de los días 60 y 90, se pudo complementar y despejar las dudas mediante los resultados obtenidos en la Escala de Brown o CBPI, la cual será discutida a continuación.

El cuestionario CBPI, es completado por el tutor y fue desarrollado para medir el dolor por OA, ésta herramienta pide que el tutor clasifique semanalmente la severidad del dolor (preguntas 1 a 4) y además que clasifique el nivel de actividad (preguntas 5 a 10) y de calidad de vida del perro (pregunta 11) (Brown et al., 2009). Si consideramos una disminución del valor del 30% como efectivo podemos considerar que en nuestra paciente a partir de la tercera semana de tratamiento con DAR disminuyeron más del 50% los valores para el CBPI. En la quinta semana hubo un pequeño aumento en el valor de CBPI pero luego continuó disminuyendo hasta el día 90 el cual prácticamente disminuyó un 96% con respecto al día 0. Para la impresión general fue buena en casi todo el tratamiento, bajando a razonable en las semanas 5 y 6 y las últimas semanas la impresión de la tutora fue muy buena. Los cuestionarios semanales estaban disponibles para la tutora durante todo el mes ya que eran entregados en cada control, por lo tanto debemos tener en cuenta que no sabemos si los completaba en las fechas correspondientes y si no era influenciada por los cuestionarios ya realizados.

Para el diagnóstico y seguimiento de la OA deben realizarse radiografías simples (Schulz, 2009). Es de importancia evaluar siempre las radiografías de acuerdo con la situación clínica del paciente para poder manejar adecuadamente el caso (Pettit & German, 2015). Las radiografías de nuestra paciente fueron realizadas el Día, 0, 30, 60 y 90; siendo evaluadas posteriormente por tres radiólogos de la Unidad de Imagenología y Análisis Clínicos de la Facultad de Veterinaria, UdelaR, utilizando la Escala de Bioarth. Al Día 0 la paciente presentaba un grado de OA leve y si bien los valores finales para cada control fueron aumentando paulatinamente siempre se mantuvo dentro de la categoría de OA leve. Es interesante resaltar, que es una escala semi-objetiva, de hecho si se observan los puntajes de los tres radiólogos, hay uno que encuentra grandes diferencias respecto a los otros dos, por tal motivo, se resalta la necesidad de que la realicen varios expertos y se haga un promedio entre ellos.

Estudios recientes en caninos establecen que la DAR a dosis de 2 mg/Kg una vez al día radiológicamente no evidencian progresión de la OA durante 90 días (Di Sevo, 2017; Sollier, 2020). En estos estudios se comparó la administración de DAR con grupos controles y se observó que los pacientes no tratados con DAR radiológicamente presentaban una mayor progresión de la OA que los tratados. Estudios como el de Smith et al. (1999) administraron DAR por 8 meses y

encontraron una reducción significativa en la severidad de los cambios morfológicos de la OA en comparación con el grupo placebo. Por lo tanto podríamos suponer que a pesar de la progresión del grado de OA de nuestra paciente, si no se hubiera administrado DAR tal vez su grado de OA hubiera sido más severo en el período de 90 días; sería de importancia poder realizar más controles a largo plazo para seguir evaluando la progresión de la OA y si se mantiene la tendencia a no aumentar el grado de OA significativamente, ya que es una enfermedad crónica.

Para evaluar la seguridad del tratamiento en este caso clínico se evaluaron los parámetros sanguíneos luego de administrar DAR por 90 días. Debido a que el metabolito activo de DAR se conjuga en el hígado y se elimina vía renal (Nicolas et al., 1998), es fundamental conocer la funcionalidad de estos órganos y realizar los análisis correspondientes para detectar posibles alteraciones. En nuestra paciente los valores de hemograma sanguíneo y bioquímica sanguínea en Día 0 y Día 90 de tratamiento se mantuvieron dentro de los valores de referencia para la especie canina, coincidiendo con los estudios de Di Sevo (2017) y Sollier (2020), la administración de DAR por ese período de tiempo muestra un alto margen de seguridad. Al igual que en los estudios realizados por Brandt et al., (1997), Nganvongpanit et al., (2014) y Smith et al., (1999), que no encontraron alteraciones en la funcionalidad renal, hepática ni en el hemograma.

Luego de la administración de DAR los efectos adversos más comunes son el efecto laxante que se asocia a diarrea o heces blandas en un 20 – 30 % de los pacientes luego de las primeras dosis, que suele disminuir si se continua el tratamiento, otro de los efectos es la coloración amarillo-marrón en la orina (Mongil et al., 2006; Nicolas et al., 1998). En este caso la paciente presentó alteración en las heces, la tutora manifestó que la consistencia de las heces fueron más blandas de lo normal los primeros días de comenzado el tratamiento, ésta volvió a la normalidad a los días, por lo cual no fue necesaria la suspensión del tratamiento. Se encuentra dentro del porcentaje de los pacientes que presentan este efecto adverso. La alteración se debería a la estructura química del fármaco y su degradación bacteriana en el colon según Mongil et al. (2006) y Nicolas et al. (1998). El principal efecto adverso según los estudios realizados por Brandt et al. (1997), Nganvongpanit et al. (2014) y Smith et al. (1999) fue la coloración de la orina y luego las heces blandas o leve diarrea y en pocos casos vómitos. Los efectos gastrointestinales se presentaron al inicio de los tratamientos y fueron disminuyendo con el tiempo como en el caso de nuestra paciente. Además en el estudio de Nganvongpanit et al. (2014) se vió que los pacientes que recibían dosis de 100 mg por día presentaban mayor porcentaje de efectos adversos que los que recibían 50 mg al día. En este caso recibió 50mg de DAR al día.

Es fundamental que los tutores comprendan que la OA es una enfermedad crónica, progresiva y dolorosa (Guilak, 2011) y en el perro es casi siempre un proceso secundario a otra anomalía (Allan, 2013) como la RLCCr. En el caso de nuestra paciente presentó lesión del LCCr en la rodilla contralateral al año y medio, lo cual la

tutora ya estaba comunicada debido a la fisiopatología de la enfermedad, siendo tratada quirúrgicamente por la misma cirujana y con la misma medicación coadyuvante pos operatoria. Actualmente según la tutora se encuentra haciendo vida normal, no presenta claudicación y tiene buena calidad de vida; lo cual es fundamental debido a que tenía 3 años al momento del primer diagnóstico de RLCCr, muy joven como para padecer OA y el dolor crónico que conlleva, es importante brindarle herramientas para tener una mejor calidad de vida y aliviar el dolor crónico.

7. CONCLUSIONES

La administración de Diacereína a una dosis de 2 mg/Kg una vez al día, durante un período de 90 días, en este caso clínico es efectiva para el control de los signos clínicos de OA, así como para mejorar la calidad de vida mediante la disminución del dolor crónico. Además resultó ser segura al no desencadenar alteraciones en los parámetros sanguíneos evaluados.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abercromby, R., Innes, J., & May, C. (2010). Artritis. En J.E.F. Houlton, J.L. Cook, J.F. Innes, & S.J. Langley-Hobbs, *BSAVA Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales* (pp. 111-151). Barcelona: Ediciones S.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2013). *Diacereína: la evaluación europea concluye que el balance beneficio-riesgo es desfavorable*. Recuperado de https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_30-2013-diacereina.pdf?x80916
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2014). *Diacereína: Restricciones de uso tras la reexaminación de la información*. Recuperado de https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_03-2014-diacereina.pdf?x80916
- Allan, G. (2003). Signos radiográficos de la enfermedad articular. En D.E. Thrall, *Manual de Diagnóstico radiológico veterinario* (4ª ed., pp. 187-206). Madrid: Elsevier.
- Arnoczky, S. P. (1988). The cruciate ligaments: the enigma of the canine stifle. *Journal of Small Animal Practice*, 29(2), 71-90.
- Arnoczky, S. P., & Marshall, J. L. (1977). The cruciate ligaments of the canine stifle: an anatomical and functional analysis. *American Journal of Veterinary Research*, 38(11), 1807–1814.
- Beale B. S. (2004). Use of nutraceuticals and chondroprotectants in osteoarthritic dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 34(1), 271–viii. doi:10.1016/j.cvsm.2003.09.008
- Bland, S. D. (2015). Canine osteoarthritis and treatments: a review. *Veterinary Science Development*, 5(2), 84-89.
- Brandt, K. D., Dieppe, P., & Radin, E. L. (2008). Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 34(3), 531–559. doi: 10.1016/j.rdc.2008.05.011
- Brandt, K. D., Smith, G., Kang, S. Y., Myers, S., O'Connor, B., & Albrecht, M. (1997). Effects of diacerhein in an accelerated canine model of osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 5(6), 438–449. doi: [10.1016/s1063-4584\(97\)80048-9](https://doi.org/10.1016/s1063-4584(97)80048-9)
- Brown, D. C., Boston, R., Coyne, J. C., & 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. *Pain Medicine (Malden)*, 10(1), 133–142. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00513.x
- Bruyère, O., Burlet, N., Delmas, P. D., Rizzoli, R., Cooper, C., & Reginster, J. Y. (2008). Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 9, 165. doi: 10.1186/1471-2474-9-165
- Carey, K., Aiken, S. W., DiResta, G. R., Herr, L. G., & Monette, S. (2005). Radiographic and clinical changes of the patellar tendon after tibial plateau leveling osteotomy 94 cases (2000-2003). *Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 18(4), 235–242.
- Comerford, E. J., Smith, K., & Hayashi, K. (2011). Update on the aetiopathogenesis of canine cranial cruciate ligament disease. *Veterinary and comparative orthopaedics and traumatology. Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology*, 24(2), 91–98. doi: 10.3415/VCOT-10-04-0055
- Cook, J.L. (2010). Cranial cruciate ligament disease in dogs: biology versus biomechanics. *Veterinary Surgery*, 39(3), 270-7. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00653.x
- Cook, J.L. (2010). Extracapsular Stabilization. En P. Muir (Ed.), *Advances in the canine cranial cruciate ligament*. (pp. 163-168). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Cruz, T. F., Tang, J., & Pujol, J. P. (1996). Mechanisms involved in diacerhein inhibition of collagenase expression. *Revue du Praticien*, 46(6 Spec No), S15-S19.
- Del Rosso, M., Fibbi, G., Magnelli, L., Pucci, M., Dini, G., Grappone, C., ... Borella, F. (1990). Modulation of urokinase receptors on human synovial cells and osteoarthritic chondrocytes by diacetylrrhein. *International Journal of Tissue Reactions*, 12(2), 91-100.
- Di Sevo Mallo, V.V. (2017). Uso de la diacereína en caninos con osteoartrosis: estudio clínico y serológico (Tesis de Maestría). Facultad de Veterinaria, UDELAR.
- Dyce, K.M., Sack, W.O., & Wensing, C.J.G. (1999). Aparato Locomotor. En *Anatomía Veterinaria* (2ª ed., pp. 98-100). México: McGraw.
- Duval, J. M., Budsberg, S. C., Flo, G. L., & Sammarco, J. L. (1999). Breed, sex, and body weight as risk factors for rupture of the cranial cruciate ligament in young dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 215(6), 811–814.
- Evans, H.E., & de Lahunta, A. (2013). Arthrology. En *Miller's Anatomy of the dog* (4ª ed., pp. 177-183). St. Louis: Saunders.

- Fidelix, T. S., Macedo, C. R., Maxwell, L. J., & Fernandes Moça Trevisani, V. (2014). Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014, (2), CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3
- Fox, M.S. (2017). Multimodal management of canine osteoarthritis (2^a ed.) Boca Raton: Taylor & Francias.
- Guilak, F. (2011). Biomechanical factors in osteoarthritis. Best practice & research. *Clinical Rheumatology*, 25(6), 815–823. doi: 10.1016/j.berh.2011.11.013
- Harari, J. (1997). Clinical evaluation of the osteoarthritic patient. *Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 27(4), 725–734. doi: 10.1016/s0195-5616(97)50077-5
- Heffron, L. E., & Campbell, J. R. (1978). Morphology, histology and functional anatomy of the canine cranial cruciate ligament. *Veterinary Record*, 102(13), 280–283. doi: [10.1136/vr.102.13.280](https://doi.org/10.1136/vr.102.13.280)
- Hellyer, P.W., Robertson, S.A., Fails, A.D. (2007). Pain and Its management. En W.J. Tranquilli, J.C. Thurmon, K.A., Grimm, Lumb & Jones *Veterinary Anesthesia and Analgesia* (4^a ed., pp. 31- 57). Iowa: Blackwell Publishing.
- Hielm-Bjorkman, A. K., Kuusela, E., Liman, A., Markkola, A., Saarto, E., Huttunen, P., ... Raekallio, M. (2003). *Evaluation of methods for assessment of pain associated with chronic osteoarthritis in dogs. Journal of the American Veterinary Medical Association*, 222(11), 1552–1558. doi:10.2460/javma.2003.222.1552
- Hielm-Björkman, A.K., Rita, H., & 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(6), 727–734. doi:10.2460/ajvr.70.6.727
- Johnston, S.A. (1998). Osteoarthritis: Pathophysiology and expectations of treatment. En *Management of canine osteoarthritis: current options. A Pfizer Symposium held in conjunction with the XXIII Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Buenos Aires.
- Kapoor, M., Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., Pelletier, J. P., & Fahmi, H. (2011). Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nature Reviews. Rheumatology*, 7(1), 33–42. doi: 10.1038/nrrheum.2010.196
- Lee, A. S., Ellman, M. B., Yan, D., Kroin, J. S., Cole, B. J., van Wijnen, A. J., & Im, H. J. (2013). A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. *Gene*, 527(2), 440–447. doi: [10.1016/j.gene.2013.05.069](https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.05.069)

- López-Armada, M. J., Carames, B., Cillero-Pastor, B., & Blanco García, F. J. (2004). Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad?. *Revista Española de Reumatología*, 31(6), 379-93.
- Manley, P.A. (2010). Intra-articular Stabilization. En P. Muir (Ed.), *Advances in the canine cranial cruciate ligament*. (pp. 189-193). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Marcellin-Little, D.J. (2017). Skeletal Disorders in Companion Animals. En S.J. Ettinger, E.D. Feldman & E. Côté (Ed.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine: Diseases of the dog and the cat*. (8ª ed., pp. 2131-2145). St. Louis: Elsevier.
- Martel-Pelletier, J., Barr, A. J., Cicuttini, F. M., Conaghan, P. G., Cooper, C., Goldring, M. B., ... Pelletier, J. P. (2016). Osteoarthritis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2, 16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72
- Martel-Pelletier, J., Lajeunesse, D., & Pelletier, J.P. (2005). Etiopathogenesis of Osteoarthritis. En W.J. Koopman, & L.W. Moreland, *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology* (15ª ed., pp. 2199-2226). Baltimore: Williams & Wilkins.
- Martel-Pelletier, J., Mineau, F., Jolicoeur, F. C., Cloutier, J. M., & Pelletier, J. P. (1998). In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *Journal of Rheumatology*, 25(4), 753–762.
- Martel-Pelletier, J., & Pelletier, J. P. (2010). Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 2(2), 95-104.
- McKee, W.M., & Cook, J.L. (2010). La Rodilla. En J.E.F. Houlton, J.L. Cook, J.F. Innes, S.J. Langley-Hobbs, *BSAVA Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales* (pp. 463-520). Barcelona: Ediciones S.
- Mich P, & Hellyer P. (2010). Clinical pain identification, assessment, and management. En S. Ettinger & E. Feeldman, *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (7ª ed., pp. 48-63). St. Louis: Saunders.
- Mölsä, S. H., Hielm-Björkman, A. K., & Laitinen-Vapaavuori, O. M. (2013). Use of an owner questionnaire to evaluate long-term surgical outcome and chronic pain after cranial cruciate ligament repair in dogs: 253 cases (2004-2006). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 243(5), 689–695. doi: 10.2460/javma.243.5.689
- Mongil, E., Sánchez, I., Torre, F., Callejo, A., & Arizaga, A. (2006). Fármacos de acción lenta (Sysadoa) en el tratamiento de la osteoartrosis. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 7, 485-496.

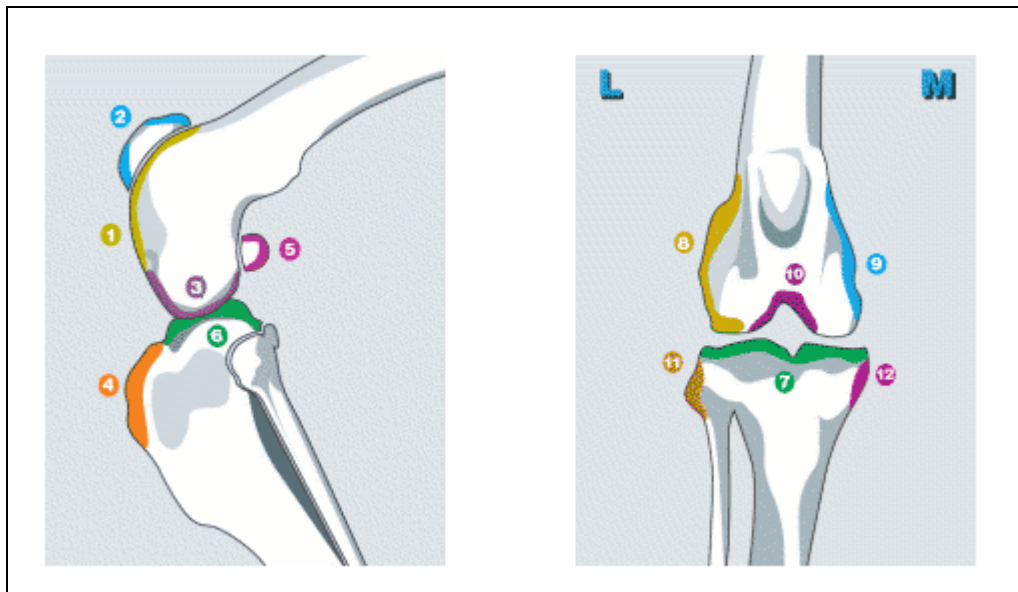
- Moore, A. R., Greenslade, K. J., Alam, C. A., & Willoughby, D. A. (1998). Effects of diacerhein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis and Cartilage*, 6(1), 19-23.
- Morris, E., & Lipowitz, A. J. (2001). Comparison of tibial plateau angles in dogs with and without cranial cruciate ligament injuries. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218(3), 363–366. doi: 10.2460/javma.2001.218.363
- Muir, P. (2010). Etiopathogenesis of the Cruciate Ligament Rupture. En P. Muir (Ed.), *Advances in the canine cranial cruciate ligament*. (pp. 43). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Murray, M.M., & Vavken, P. (2010). Regenerative Medicine and Cranial Cruciate Ligament Repair. En P. Muir (Ed.), *Advances in the canine cranial cruciate ligament*. (pp. 271-276). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Nganvongpanit, K., Boonsri, B., Sripratak, T., Markmee, P., & Kongtawelert, P. (2014). Clinical study on the effects of diacerein and diacerein combined with chondroitin sulfate on canine hip osteoarthritis. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 20(3), 383-392.
- Nicolas, P., Tod, M., Padoin, C., & Petitjean, O. (1998). Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clinical Pharmacokinetics*, 35(5), 347–359. doi: 10.2165/00003088-199835050-00002
- Pavelka, K., Bruyere, O., Cooper, C., Kanis, J. A., Leeb, B. F., Maheu, E., ... & Reginster, J. Y. (2016). Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs & Aging*, 33(2), 75-85.
- Pettitt, R. A., & German, A. J. (2015). Investigation and management of canine osteoarthritis. *In Practice*, 37, 1-8.
- Piermattei, D.L., Flo, G. L. & DeCamp, C.E. (2016). Orthopedic Examination and Diagnostic Tools. En D.L. Piermattel, G.L. Flo, & C.E. DeCamp, *Handbook of Small Animal Orthopedics and Fracture Repair* (5^a ed., pp. 1-23). Missouri: Elsevier.
- Pozzi, A., & Kim, S.E. (2010). Biomechanics of the normal and cranial cruciate ligament deficient stifle. En P. Muir (Ed.), *Advances in the canine cranial cruciate ligament* (1^a ed., pp. 37-42). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Reif, U., Hulse, D. A., & Hauptman, J. G. (2002). Effect of tibial plateau leveling on stability of the canine cranial cruciate-deficient stifle joint: an in vitro study. *Veterinary Surgery*, 31(2), 147–154. <https://doi.org/10.1053/jvet.2002.31041>

- Reif, U., & Probst, C. W. (2003). Comparison of tibial plateau angles in normal and cranial cruciate deficient stifles of Labrador retrievers. *Veterinary Surgery*, 32(4), 385–389. doi: 10.1053/jvet.2003.50047
- Rendano, V.T., & Shoup, C.L. (1998). Radiologic diagnosis of canine osteoarthritis. En *Management of canine osteoarthritis: current options. A Pfizer Symposium held in conjunction with the XXIII Congress of the World Small Animal Veterinary Association*. Buenos Aires.
- Rychel J. K. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), 20–25. doi: 10.1053/j.tcam.2009.10.005
- Sanchez-Carmona, A., Agut, A., Chico, A., Closa, J.M., Rial, J., & Velasco, A. (2006). Desarrollo de una Escala de valoración radiológica del grado de Osteoartrosis para las articulaciones de la rodilla y el codo en el perro- ESCALA "BIOARTH". *Revista AVEPA*, 26(3), 269-275
- Schulz, K. (2009). Enfermedades articulares. En T.W. Fossum (Ed.), *Cirugía en pequeños animales* (3ª ed., pp. 1143-1315). Barcelona: Elsevier.
- Scrivani, P.V. (2010). Magnetic Resonance Imaging of the Stifle. En P. Muir (Ed.). *Advances in the canine cranial cruciate ligament* (pp. 135-142). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Sharkey, M. (2013). The challenges of assessing osteoarthritis and postoperative pain in dogs. *The AAPS Journal*, 15(2), 598–607. doi: 10.1208/s12248-013-9467-5
- Smith, G. N., Jr, Myers, S. L., Brandt, K. D., Mickler, E. A., & Albrecht, M. E. (1999). Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 42(3), 545–554. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<545::AID-ANR20>3.0.CO;2-4
- Soler, M., Murciano, J., Latorre, R., Belda, E., Rodríguez, M. J., & Agut, A. (2007). Ultrasonographic, computed tomographic and magnetic resonance imaging anatomy of the normal canine stifle joint. *Veterinary Journal*, 174(2), 351–361. doi: 10.1016/j.tvjl.2006.08.019
- Sollier Podestá, F., (2020). *Eficacia pos operatoria de condroprotectores y diacereína en caninos con osteoartrosis secundaria a enfermedad del ligamento cruzado craneal* (Tesis de Maestría). Facultad de Veterinaria. UDELAR.
- Spencer, C. M., & Wilde, M. I. (1997). Diacerein. *Drugs*, 53(1), 98-106.
- Steffey, M.A., & Todhunter, R.J. (2011). Osteoarthritis. En M.J. Bojrab (Ed), *Mecanismos de enfermedad en cirugía de pequeños animales* (3ª Ed., pp. 736-748). Buenos Aires: Inter-médica.

- Stouffer, D. C., Butler, D. L., & Kim, H. (1983). Tension-torsion characteristics of the canine anterior cruciate ligament--Part I: Theoretical framework. *Journal of Biomechanical Engineering*, 105(2), 154–159. doi: 10.1115/1.3138399
- Taylor, S.M. (2010). Artropatías. En R.W. Nelson & C.G. Couto, *Medicina Interna de Pequeños Animales* (4ª ed., pp. 1127-1141). Barcelona: Elsevier.
- Van Bree, H., de Rooster, H., & Gielen, I. (2010). Stress Radiography of the Stifle. En P. MUIR (Ed.). *Advances in the canine cranial cruciate ligament* (pp. 113-116). Hoboken: Wiley-Blackwell.
- Vasseur, P.B. (1984). Clinical results following nonoperative management for rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. *Veterinary Surgery*, 13(4), 243-246. doi: 10.1111/j.1532-950X.1984.tb00801.x
- Vasseur, P. B., & Arnoczky, S. P. (1981). Collateral ligaments of the canine stifle joint: anatomic and functional analysis. *American Journal of Veterinary Research*, 42(7), 1133–1137.
- Wilke, V. L., Conzemius, M. G., Besancon, M. F., Evans, R. B., & Ritter, M. (2002). Comparison of tibial plateau angle between clinically normal Greyhounds and Labrador Retrievers with and without rupture of the cranial cruciate ligament. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 221(10), 1426–1429. doi: 10.2460/javma.2002.221.1426
- Yahia, L. H., & Drouin, G. (1989). Microscopical investigation of canine anterior cruciate ligament and patellar tendon: collagen fascicle morphology and architecture. *Journal of Orthopaedic Research*, 7(2), 243–251. doi: [10.1002/jor.1100070212](https://doi.org/10.1002/jor.1100070212)
- Yaron, M., Shirazi, I., & Yaron, I. (1999). Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis and Cartilage*, 7(3), 272–280. doi: 10.1053/joca.1998.0201
- Zhang, J. M., & An, J. (2007). Cytokines, inflammation, and pain. *International Anesthesiology Clinics*, 45(2), 27–37. doi: 10.1097/AIA.0b013e318034194e

9. ANEXOS

ANEXO 1: Escala Bioarth para articulación Femoro-tibio-rotuliana



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

0 Sin signos radiológicos de artrosis

1 Ligera esclerosis subcondral. Presencia de leves irregularidades de las superficies articulares

2 Esclerosis subcondral más intensa y generalizada con presencia moderada de osteofitos

3 Esclerosis muy severa. Osteofitos abundantes, posibilidad de quistes subcondrales y/o colapso articular.

Puntuación final:

0-2 Sin evidencias de OA

3-8 Artrosis leve

9-18 Artrosis moderada

>18 Artrosis severa

ANEXO 2: Ficha ortopédica de Facultad de Veterinaria

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
Analgesico	☐	☐	☐		
Antiinflamatorio	☐	☐	☐		
Antibiótico	☐	☐	☐		
Anticonvulsivante	☐	☐	☐		
Otro	☐	☐	☐		

Examen ortopédico - neurológico

Asimetría ☐

Hipotrofia ☐

Posición antialgica

Ataxia ☐

Comentarios

.....

Claudicación SI ☐ Grado

NO ☐

Miembro afectado.....



Miembros Anteriores

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



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

Miembros Posteriores



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



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

CONTROLES

Fecha:

Peso:

Claudicación: AUSENTE PRESENTE

Dolor: PRESENTE AUSENTE

Crepitación: PRESENTE AUSENTE

Test de compresión tibial: POSITIVO NEGATIVO

Seat test: PRESENTE AUSENTE

Refuerzo medial: AUSENTE PRESENTE

Radiografía - Score Escala Bioarth:

Otros:

ANEXO 3: *Canine Brief Pain Inventory*

Breve Inventário de dolor canino

Descripción del dolor:

Clasifique el dolor de su perro

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

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

Sin dolor
extremo

Dolor

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
extremo

Dolor

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
extremo

Dolor

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
extremo

Dolor

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 general:**

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

No interfiere
completamente

Interfiere

6. **Placer por la vida:**

☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10

No interfiere
completamente

Interfiere

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

ANEXO 4: *Helsinki Index Chronic Pain*

Cuestionario sobre calidad de vida de su animal:

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

1- Estado de **ánimo**

muy activo__ activo__ ni activo ni deprimido__ deprimido__ muy deprimido__

2- El animal **juega**

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

3- El animal **llora de dolor**

Nunca__ raramente__ a veces__ frecuentemente__ muy frecuente__

4- El animal **camina**

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

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

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

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

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

7- El animal **salta**

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

8- El animal **se acuesta**

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy difícilmente__

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

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy difícilmente__

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

Muy fácilmente__ fácilmente__ razonablemente__ difícilmente__ muy difícilmente__

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

Muy fácilmente___ fácilmente___ razonablemente___ difícilmente___ muy difícilmente___

