

UNIVERSIDAD NACIONAL DE RÍO NEGRO

MEDICINA VETERINARIA



**INFORME FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO
DE MÉDICO VETERINARIO**

TÍTULO:

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE TERAPIAS
REGENERATIVAS APLICADAS EN
OSTEOARTRITIS DE EQUINOS**

AUTOR:

EMILIO GABRIEL TORRES LORENTE

PROFESOR TUTOR:

M.V. EDUARDO ROBERTO THERN

ESCUELA DE VETERINARIA Y PRODUCCIÓN AGROINDUSTRIAL

CHOELE CHOEL

2021

AGRADECIMIENTOS

..... A mis padres, que siempre estuvieron en cada momento para brindarme sus sabios consejos, ánimo, voluntad y me enseñaron los valores para luchar por mis propósitos en la vida

ÍNDICE

	Página
Introducción.....	1
Objetivos.....	4
Revisión Bibliográfica.....	5
Anatomía y Fisiología articular.....	5
Osteoartritis.....	13
Etiopatogenia.....	14
Signos Clínicos.....	26
Diagnóstico.....	29
Tratamientos Convencionales.....	38
Terapias Regenerativas.....	41
Proteína antagonista del receptor de Interleucina 1 (IRAP).....	46
Preparación.....	48
Modo de utilización.....	53
Ventajas y Desventajas.....	56
Consideraciones Finales.....	64
Descripción de la Práctica Profesional.....	66
Bibliografía.....	84
Anexos.....	93

INTRODUCCIÓN

La carrera de Medicina Veterinaria en la Universidad Nacional de Río Negro (UNRN) tiene una duración de seis años, divididos en 12 cuatrimestres. Para obtener el título, en el último de ellos se debe realizar la denominada Orientación Práctica Profesional (OPP), la cual consta de 368 horas de actividad con entrenamiento presencial en alguna de las cuatro Orientaciones ofrecidas a los estudiantes.

Elas son:

- ✓ Salud Pública
- ✓ Producción Animal
- ✓ Medicina de Pequeños Animales
- ✓ Medicina de Grandes Animales (Bovinos o Equinos)

En el caso particular del autor se escogió la OPP Medicina de Equinos y dentro de ella se orientó a la Clínica Deportiva, abordando un tema de relevancia por su actualidad y potencial efectividad; las terapias regenerativas aplicadas en trastornos como la Osteoartritis.

En la actualidad la producción de equinos destinados a la actividad deportiva crece aceleradamente, en particular en deportes como lo son Polo, Turf, Salto y *Endurance*. Es así que se presenta una gran demanda laboral para los Médicos Veterinarios por las múltiples patologías que suelen ocurrir, siendo las de mayor frecuencia en extremidades y articulaciones.

La enfermedad articular es la causa más común de cojeras en equinos, se relaciona con factores como traumatismo constante, inestabilidad articular, infecciones y alteraciones de la osificación endocondral (Weeren, R., 2014).

Una de las enfermedades más debilitantes y prevalentes que afectan al equino es la Osteoartritis (OA) y genera un notable impacto económico en la actividad equina (Frisbie, D. *et al*, 2013). En los equinos esta enfermedad corresponde aproximadamente al 60% de los problemas de claudicación (Oke, S. & McIlwraith, C., 2010).

Las terapias tradicionales están dirigidas hacia la inhibición de los factores inflamatorios para la recuperación clínica del paciente, pero en la actualidad se consideran terapias alternativas enfocadas en la regeneración del cartílago articular. (Gallego, R. y col., 2019).

El tratamiento convencional de la OA básicamente es enfocado hacia la neutralización de la cascada de la inflamación, ya sea por el bloqueo de las cicloxigenasas (COXs) o de la fosfolipasa A2 con el uso de AINES y corticoesteroides respectivamente (Carmona, J. & Giraldo, C., 2007). Estos fármacos logran reducir en gran medida la inflamación y el dolor, pero pueden tener efectos supresivos en el metabolismo del cartílago articular (Sandoval, J. *et al*, 2013).

Una opción de reemplazo a estos tratamientos convencionales, es utilizar terapias regenerativas como lo son las denominadas hemovacunas, cuyo objetivo es extraer desde la sangre del equino afectado factores de crecimiento y receptores antagonistas de las interleucinas, para ser aplicados en la articulación lesionada (King, M. *et al*, 2012).

El propósito de la terapia regenerativa articular es restaurar la estructura normal y fisiológica de

la superficie articular, hueso subcondral, ligamentos, meniscos, membrana sinovial y otras estructuras alrededor de la articulación afectada, dañadas por trauma, degeneración o procesos inflamatorios (Sandoval, J. *et al*, 2013).

OBJETIVOS

- ✓ Describir diferentes aspectos de la Osteoartritis y las limitantes para su resolución mediante tratamientos convencionales.

- ✓ Efectuar una revisión sobre los reportes más relevantes de las terapias basadas en la regeneración del cartílago articular.

- ✓ Describir la preparación, modo de uso y seguimiento de la terapéutica en Osteoartritis utilizando la Proteína Antagonista del Receptor de Interleucina 1 (IRAP, según la sigla en inglés).

- ✓ Emitir algunas consideraciones finales respecto de ventajas y desventajas ofrecidas por las terapias convencionales frente a las de tipo regenerativas.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Anatomía y Fisiología Articular:

Las articulaciones son órganos compuestos por hueso subcondral, cartílago articular, cápsula articular e interiormente contiene la membrana sinovial y líquido sinovial, con un aporte sanguíneo local, inervación, intercambio de fluidos para mantener la homeostasis articular, producir locomoción y tener capacidad de remodelación de la articulación (Bertone, A., 2008).

De acuerdo a Konig, H. (2011), se clasifican en tres tipos; cartilaginosas, fibrosas y sinoviales:

- a) *Cartilaginosas*: Cuando el cartílago ocupa toda la articulación sin espacio.
- b) *Fibrosas*: Cuando la articulación sin espacio intraarticular se encuentra rellena de tejido conjuntivo.
- c) *Sinoviales*: Presentan una cavidad articular que contiene una sustancia líquida llamada sinovia.

Las articulaciones sinoviales se diferencian entre sí por la cantidad de huesos que las forman, por la forma de sus superficies articulares y por el grado de capacidad de movimiento. Al tener como función gran capacidad de movimiento están muy expuestas a diversas lesiones (Konig, H., 2011).

Están constituidas por la capsula articular que la envuelve, la cavidad articular y el cartílago articular hialino que cubre los extremos libres de dos o más huesos. Estas articulaciones se dividen en simples y compuestas. Siendo las primeras donde participan dos huesos como por ejemplo la articulación del hombro. En tanto las compuestas son en las que participan varios huesos como por ejemplo la articulación del carpo (Konig, H., 2011).

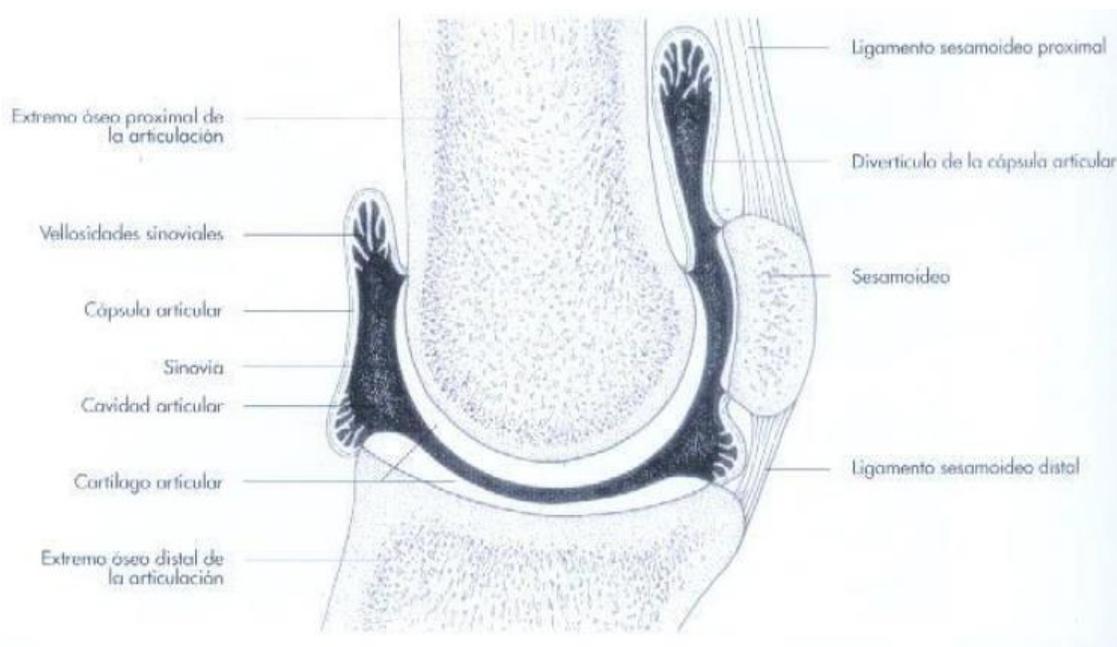


Figura N° 1: Representación esquemática de una articulación sinovial con hueso sesamoideo y aparato suspensorio. (Fuente: Konig, H., 2011).

En la articulación sinovial, el líquido sinovial lubrica la articulación, suple con nutrientes y elimina los productos de residuo del cartílago hialino articular. Es la única estructura de la articulación, cuyo daño es difícil de reparar (Dijkgraaf, L. *et al*, 1995; MacLeod, J., 2001).

Respecto de los componentes de una articulación es necesario describir, en breve, a cada uno de ellos para una mejor comprensión de la anatomía y fisiología en función de su vulnerabilidad:

- *Hueso subcondral:*

El hueso subcondral soporta el cartílago y está conectado con él a través de una capa de cartílago calcificado. Se compone de una capa de hueso compacto directamente adyacente a la capa de cartílago calcificado y un hueso trabecular a gran distancia de la cavidad articular. Se ha observado que el hueso trabecular es aproximadamente 10 veces más deformable que el hueso compacto (Frisbie, D. *et al*, 2013).

Según Weeren, R. (2014), el hueso subcondral a diferencia del cartílago articular, es altamente vascularizado y está ampliamente innervado, lo que juega un rol importante en la percepción del dolor en enfermedades articulares.

La placa ósea subcondral contribuye a las funciones dinámicas de la articulación, protege al cartílago como amortiguador en los esfuerzos axiales y promueve el aporte metabólico de las capas cartilaginosas más profundas (Konig, H., 2011).

- *Cartílago articular:*

Este cartílago articular es un tejido conectivo altamente especializado, carente de irrigación sanguínea, sin innervación y tampoco vasos linfáticos; y está compuesto de condrocitos (1-2% de su biomasa) embebidos en una matriz extracelular compuesta de colágeno tipo II, proteoglicanos y agua (Buckwalter, J. & Martin, J., 1995).

De acuerdo a Dyce, K. (2012), el cartílago articular está encargado de proporcionar una adaptación a la articulación respecto a los cambios de presiones y la amortiguación de fuerzas compresivas, ya que se relaciona con macromoléculas, colágeno y proteoglicanos que forman su matriz extracelular. En esta matriz, la cantidad de agua varía entre la superficie, donde alcanza el 80% respecto de la profundidad donde es del 60%. Según reporte de Buckwalter, J. & Martin, J. (1995)

el elemento agua es muy importante para la nutrición del cartílago y para la lubricación articular. En casos de Osteoartritis aumenta hasta niveles del 90%, tal incremento ocasiona elevación en la permeabilidad y descenso de la resistencia del cartílago (Buckwalter, J. & Martin, J., 1995).

El cartílago articular tiene propiedades biomecánicas como lo son la absorción de fuerzas por acción de la arcada de *Benninghoff*, y a medida que el cartílago se comprime absorbiendo fuerzas libera el agua contenida. Esto permite la deformación del cartílago en respuesta al estrés, fluyendo el agua dentro y fuera del mismo.

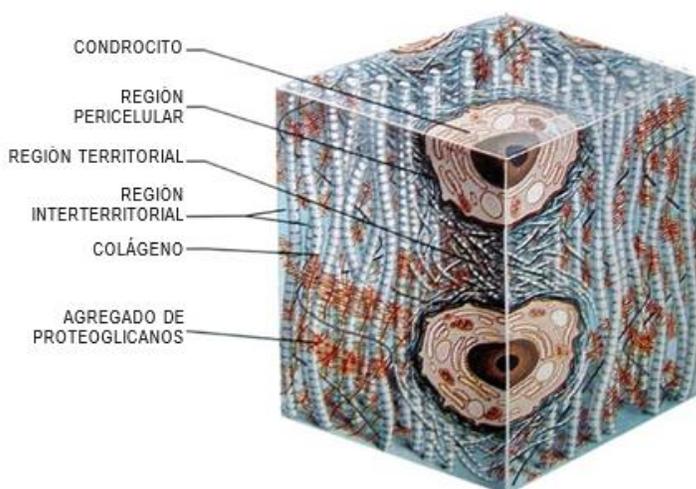


Foto N° 1: Ilustración de la organización regional de la matriz extracelular. (Fuente: Buckwalter, J. & Martin, J., 1995).

A nivel histológico el cartílago articular se compone por cuatro capas; Capa superficial ó tangencial (a), Capa intermedia o de transición (b), Capa radiada o profunda (c), Capa calcificada (d). (Fuente: <http://cal.vet.upenn.edu>).

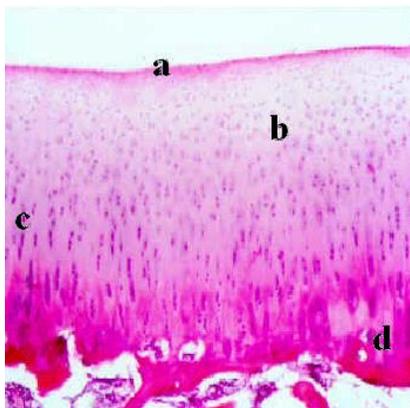


Foto N° 2: Componentes histológicos del cartílago articular.

(Fuente: <http://cal.vet.upenn.edu>).

Condrocitos:

Estas células representan aproximadamente el 10% del peso del cartílago. Se sitúan en unas lagunas dentro de la matriz extracelular (MEC), a las que se adaptan. Producen la MEC adyacente, pero también son capaces de despolimerizarla y eliminarla para ensanchar sus lagunas, tal mecanismo se observa muy claramente en el proceso de osificación endocondral (Buckwalter, J. & Martin, J., 1995). En el mismo reporte, los autores destacan que los condrocitos sintetizan el colágeno y los proteoglicanos. Ambos interactúan conformando la matriz extracelular del cartílago, capaz de retener grandes cantidades de agua. (Buckwalter, J. & Martin, J., 1995).

La función celular es determinada por cambios sufridos en la propia MEC, por ejemplo, la pérdida de proteoglicanos genera la activación funcional del condrocito, variaciones en la presión en la membrana celular, la edad y determinados factores de crecimiento; mientras que el Factor de Crecimiento Transformante-beta induciría la condrogénesis. (Buckwalter, J. & Martin, J., 1995).

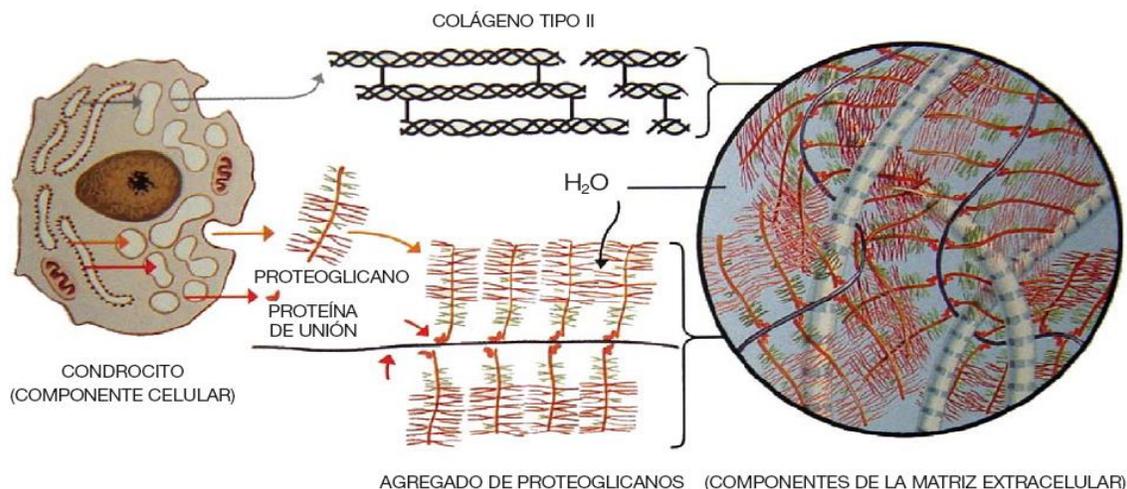


Figura N° 2: Representación de condrocitos en la síntesis de colágeno y proteoglicanos. (Fuente: Buckwalter, J. & Martin, J., 1995)

Colágeno:

Respecto de la composición bioquímica, el cartílago articular contiene colágeno, el que representa el 10% del peso del cartílago, mayoritariamente colágeno del tipo II (90-95%), lo que confiere al cartílago una gran resistencia a la tensión. También se observan pequeñas cantidades de colágeno tipo I, V, VI, IX, X y XI. El colágeno tipo VI se encuentra en fases precoces de osteoartritis. (Buckwalter, J. & Martin, J., 1995)

El colágeno está dispuesto en forma de arcadas, las denominadas Arcadas de Benninghoff que contribuyen con las propiedades biomecánicas, y tienen una disposición de la red de colágeno en cuatro zonas. (Buckwalter, J. & Martin, J., 1995)

Proteoglicanos:

Como ya se mencionó, el cartílago articular está compuesto por proteoglicanos que comprenden el 30% del peso seco del cartílago, y se encuentran anclados al colágeno. Los proteoglicanos son proteínas formadas por glicosaminoglicanos (condroitín 6-sulfato y condroitin 4 sulfato) y keratan sulfato. Estas moléculas son secretadas a la matriz extracelular y se agregan al ácido hialurónico.

Membrana sinovial: Es de color blanco amarillento y presenta vellosidades sinoviales, éstas dentro de una misma articulación varían en número, tamaño, forma y distribución. En la capa sinovial a su vez se diferencian una íntima sinovial y una subsinovial. (Konig, H., 2011). El mismo reporte menciona que la íntima sinovial contiene sinoviocitos que sirven para la asimilación de sustancias por fagocitosis (sinoviocitos A) y para la secreción de proteínas (sinoviocitos B).

La función de la membrana sinovial es segregar sinovia hacia la cavidad articular, el cual es un líquido amarillento pálido y claro, de consistencia viscosa. Este líquido sinovial reduce la resistencia a la fricción de las superficies articulares contiguas y en cierta medida provee de nutrición al cartílago. Para ello la sinovia contiene compuestos de ácido hialurónico, azúcares, electrolitos y enzimas. (Konig, H., 2011)



Foto N° 3: Vellosidades sinoviales en cavidad articular con sinovia. (Fuente: Konig, H., 2011)

También los autores antes citados, Buckwalter, J. & Martin, J. (1995), señalan que la membrana sinovial del equino posee mayor cantidad de vellosidades que el resto de las especies domésticas, además que pueden proyectarse hacia el interior articular a una distancia considerable. Estas vellosidades contribuyen a la circulación del líquido sinovial y aumentan de tamaño en los procesos de enfermedad.

Tal incremento, según menciona König, H. (2011), puede conllevar a la formación de higromas articulares que delatan una producción excesiva de sinovia. También se pueden formar los denominados artrolitos como consecuencia de los trastornos patológicos de las vellosidades sinoviales, que se calcifican y flotan por la sinovia pudiendo llegar a producir excesivo dolor articular.

Osteoartritis:

La Osteoartritis (OA) es una enfermedad articular degenerativa, que produce deterioro del cartílago articular acompañado de cambios en hueso y tejidos blandos de la articulación, incluye esclerosis del hueso subcondral y formación de osteofitos marginales. Es un proceso con grado variable de sinovitis, dolor, dificultad de movimiento y alteración de cartílago articular.

Las articulaciones juegan un papel muy importante en el desplazamiento de los equinos manteniendo una estructura e integridad adecuada de sus extremidades y proporcionando un soporte adecuado (Rolando, J., 2013). En los equinos deportivos las articulaciones más afectadas son las del carpo, del tarso e interfalángicas, las cuales soportan mayor peso, y resultan exigidas a mayor movilidad en los deportes. (Sommer, N., 2012).

Según el reporte de Jara, E. *et al* (2016) en los procesos inflamatorios interactúan citoquinas degradadoras, que aumentan el daño en el cartílago articular.

De acuerdo al reporte de McIlwraith, C., *et al* (2012) la osteoartritis sería inducida por un desequilibrio entre péptidos que activan la producción y la remodelación de los componentes de la matriz extracelular del cartílago articular. Por ende, la estabilidad articular dependerá de la expresión de factores de crecimiento, citoquinas, y enzimas remodeladoras de la matriz, al interrumpirse la homeostasis articular se da el inicio hacia los cambios degenerativos del cartílago

articular y el hueso subcondral (Carmona, J. & Giraldo, C., 2007).

Etiopatogenia:

En cuanto a la etiología de OA, existen diversos factores causales como hipoxia, sinovitis-capsulitis, traumatismos recurrentes derivados o no del gran peso del individuo, inestabilidad articular, infecciones y alteraciones de osificación. (Weeren, R., 2014; Jara, E. *et al*, 2016)

Según reporte de McIlwraith, C. (2001), considera que la etiología es principalmente de origen traumático, por ejemplo: sinovitis traumática, daño en los ligamentos, daño en los meniscos, fractura osteocondral y enfermedad del hueso subcondral.

Pueden ser clasificadas en base a los factores que influyen en la homeostasia de la articulación y contribuir a cambios degenerativos de esta (Mc Donald, L., 2010). Tres mecanismos patogénicos son propuestos en el desarrollo de las OA. (Caron, J., 2011).

1- Cartílago normal sometido a fuerzas biomecánicas anormales:

El primer mecanismo presenta una articulación con un cartílago normal sometido a fuerzas biomecánicas anormales, como trauma, malos aplomos, desbalance de cascos, displasia articular, o elevada condición corporal (Riggs, C., 2006). Esta es la hipótesis más difundida para explicar la patogénesis de OA, la matriz o células son dañadas por factores señalados resultando en alteración del metabolismo de condrocitos, conduciendo a la liberación de enzimas proteolíticas que causan la fibrilación del cartílago y ruptura de la red de proteoglicanos (Caron, J., 2011).

2- Cambios físicos del hueso subcondral:

El estrés mecánico normal resulta en micro fracturas del hueso subcondral y epífisis trabecular

(Ley, C. y col., 2009). Sin embargo, cuando estas fracturas son recurrentes en un corto periodo de tiempo, y superan la capacidad óptima de recuperación del hueso, puede ocurrir la remodelación de éste.

La remodelación del hueso incluye esclerosis del plato subcondral y hueso trabecular con una reducción de la capacidad de absorber cargas fisiológicas (Caron, J., 2011). El hueso subcondral responde al estrés del ejercicio incrementando la formación de hueso y densidad en un intento de incrementar su fuerza y resistencia. (Li, G. *et al*, 2013).

3- Defectos del cartílago articular frente a fuerzas biomecánicas anormales:

En esta vía una matriz de cartílago biomecánicamente defectuoso falla bajo cualquier carga incluso normal. No obstante, la OA atribuido a una matriz de cartílago defectuosa no ha sido identificada en el equino (Caron, J., 2011).

Otros factores etiológicos mencionados por Schlueter, A. & Orth, M. (2004) se pueden observar en la Figura N° 4, y ellos son:

- *Inmovilización*: la reducción de la carga o inmovilización, a causa de la falta del ejercicio, puede llevar a atrofia o degeneración del cartílago articular debido a la disminución en el contenido de GAGs.
- *Conformación*: ciertos rasgos conformacionales pueden predisponer al equino a claudicaciones, rasgos tales como abierto de rodilla, junto de rodilla, *varus/valgus* de carpo conducen a sobrecargar la conformación anormal de carpo y pudiendo generar Osteoartritis.
- *Herraje*: el casco del caballo debe estar balanceado para absorber las vibraciones de alto impacto cuando es expuesto a traumas repetitivos de la competencia. Por ello, una orientación alterada del casco, que podría ser el resultado de un inadecuado despalme y herraje, influye en la presión intra-articular de articulaciones con OA.
- *Edad*: En los equinos las OA se pueden desarrollar en animales jóvenes, alrededor de 2

años, debido al temprano inicio de su vida deportiva. El entrenamiento a temprana edad puede participar del daño a las articulaciones, debido a que son incapaces de soportar las fuerzas extremas a las que son sometidas en ejercicio.

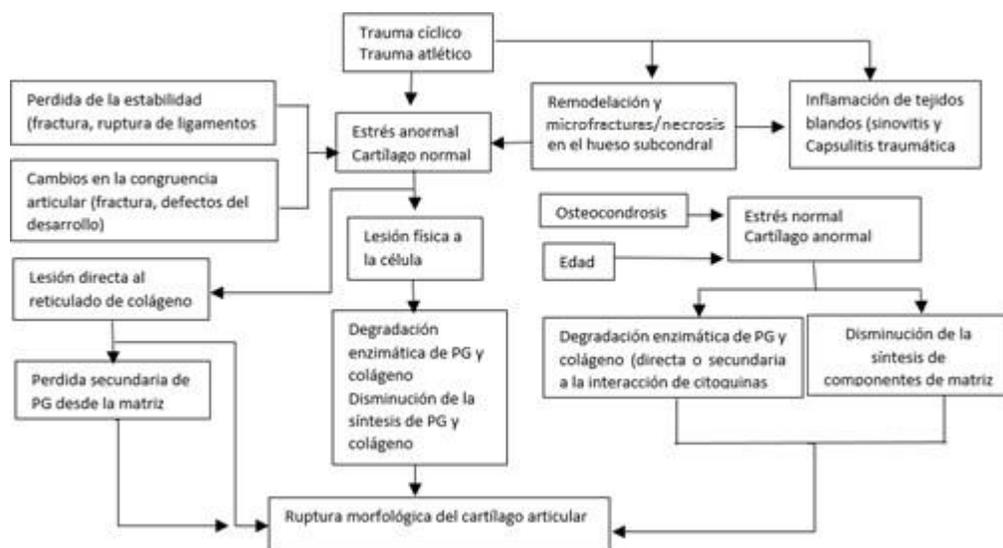


Figura N° 4: Factores asociados a la degradación del cartílago en equinos. (Fuente: McIlwraith, C., 2004)

Factores asociados a la degradación del cartílago:

Existen diversos factores asociados a la degradación del cartílago articular bajo condiciones de estrés normal y patológico, que serán abordados en forma sintética a continuación:

Según McIlwraith, C. (2004) reporta que los factores mecánicos a los que el cartílago articular se encuentra normalmente expuesto *in vivo* son insuficientes para destruir el tejido de forma directa, pero cuando la integridad química de la matriz está comprometida, desde el punto de vista bioquímico, el daño directo puede ser posible.

A pesar de todas las posibles causas de OA, los cambios resultantes son muy similares. Básicamente estos cambios consisten en que la articulación es incapaz de mantener su propia homeostasis. Este complejo puede romperse por un trauma o luego de micro traumas repetidos, que dañen a los condrocitos y a la matriz extracelular (MEC), o bien puede deberse a la presencia de leucocitos, que estén presentes por algún proceso inflamatorio y que liberen mediadores pro-inflamatorios destructivos para la estructura del cartílago. (McIlwraith, C., 2005a).

Mecanismos de agotamiento de la matriz de cartílago articular:

- *Rol de los condrocitos*

Los condrocitos articulares son responsables de la mantención del ambiente articular mediante complejas interacciones de mediadores anabólicos y catabólicos como resultado del estímulo mecánico (Frisbie, D., 2012).

En una articulación normal la homeostasis es mantenida por complejas interacciones entre condrocitos, citoquinas y mecanismos estimuladores. En las OA los procesos catabólicos son predominantes, llevando a la depleción de la matriz, pérdida progresiva de la masa cartilaginosa y las propiedades visco elásticas resultan ineficientes para soportar la carga normal, ocurriendo la fisura y separación del cartílago, remodelación del hueso y tejidos blandos articulares (Caron, J., 2011).

Al ocurrir degradación del cartílago, la sobre regulación de la síntesis de proteoglicanos de los condrocitos es insuficiente para compensar la degradación del cartílago, de esta manera la concentración de la matriz disminuye progresivamente. La degradación del colágeno acompaña la pérdida de proteoglicanos manifestándose como fibrilación superficial del cartílago. Se estima que

las enzimas proteolíticas sintetizadas por los condrocitos son los mayores mediadores de la depleción de la matriz. De acuerdo al reporte de Caron, J. (2011), las enzimas tales como proteinasa aspártica, proteinasa cisteína, proteinasa sérica, y metaloproteinasa contribuyen a la degradación del cartílago.

- *Sinovitis y Capsulitis*

El rol de la membrana sinovial y la cápsula articular en la patogénesis de OA a menudo no se ha enfatizado, debido al mayor enfoque en el cartílago y hueso articular (Frisbie, D., 2012). Así mismo, Caron, J. (2011) señala que en varias especies animales se ha demostrado que los sinoviocitos son una abundante fuente de mediadores inflamatorios y enzimas de degradación implicadas en la degradación del cartílago, incluyendo prostaglandinas, citoquinas y metaloproteinasas de matriz.

La sinovitis puede resultar de un continuo y repetitivo trauma, aunque sea de forma discreta. Si bien la membrana sinovial no posee propiedades biomecánicas estabilizadoras, responde al daño a través de vías celulares y enzimáticas (Caron, J., 2011). En tal sentido, McIlwraith, C. (2004) señala que algunas lesiones pueden afectar la difusión a través de la membrana sinovial y otras tendrán un efecto primario en el metabolismo de los condrocitos. Es por esto que el daño mecánico a los sinoviocitos produce la liberación de mediadores involucrados en la enfermedad articular, estos mediadores incluyen: interleuquina 1 (IL-1), Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Metaloproteinasas (MMP) y agrecanasas, Prostaglandinas E2 (PGE2) y radicales libres. (McIlwraith, C., 2005a).

Se ha sugerido que la alta presión intraarticular en las articulaciones lesionadas asociadas con efusión podría impedir el flujo de sangre a través de los capilares sinoviales. Esto podría disminuir

la tensión de oxígeno y causar daño por reperfusión. (McIlwraith, C., 2004).

Respecto de la patogénesis de OA, Carmona, J. (2009) reporta que se caracteriza por la superposición de complejos mecanismos moleculares, resultando en el daño al tejido compresible de la articulación.

Para facilitar el entendimiento de la patología es importante conocer las moléculas involucradas en este proceso, según la figura siguiente:

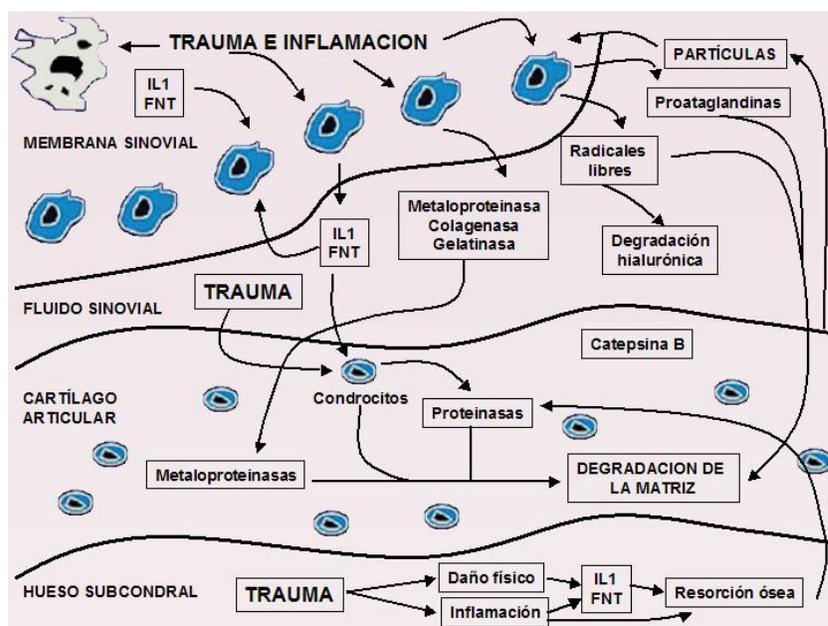


Figura N° 5: Cascada de acontecimientos inflamatorios que se generan en una articulación cuando es injuriada. Extraída de: (<http://www.equineortho.colostate.edu/questions/tjd.htm#corticosteroids>)

La activación de la cascada de la inflamación con la salida de prostaglandinas E2, citoquinas e interleucinas pertenecientes a la membrana sinovial llevarán a afectar el cartílago articular, y más puntualmente a los condrocitos, generando daño a los proteoglicanos, seguido de la salida de precursores articulares como keratan sulfato, condroitin sulfato, metaloproteinasas y plasminógeno, lo que conlleva a un cambio del tejido por adaptación o metaplasia condroide, insuficiencia de la membrana sinovial y efusión articular (Ver Figura N° 5). Finalmente se inicia un

proceso crónico en el cual se genera un daño tanto en el cartílago como en el hueso subcondral que lleva a reacciones periósticas y en consecuencia a la degeneración de la articulación (Sánchez, J. & López, D., 2011).

- *Enzimas degradadoras de matriz:*

Las metaloproteinasas son activadas por las interleuquinas y el FNT, llevando a la destrucción del cartílago articular. Se dividen en tres grupos, según el tipo de actividad; de acuerdo a McIlwraith, C. (2005a) ellas son: colagenasa, gelatinasa y estromelisin. A su vez, las mismas se incluyen dentro de:

a) *Metaloproteinasas (MMP):*

Son consideradas por jugar el mayor rol en la degradación de la matriz del cartílago en OA puesto que este grupo de proteinasas son capaces de digerir la mayoría de los componentes de la matriz extracelular (Caron, J., 2011). Estas enzimas pertenecen a un grupo de endopeptidasas dependientes de zinc y pueden ser secretadas por sinoviocitos, condrocitos, macrófagos y neutrófilos (Carmona, J., 2009).

Las MMP están presentes en altas concentraciones en el cartílago enfermo, y su distribución topográfica y concentración está correlacionada con la severidad histológica de la lesión (Caron, J., 2011). Según Frisbie, D. (2012) la mayoría de las MMP descritas que se han relacionado a OA incluyen la colagenasa 1 (MMP-1), colagenasa 2 (MMP-8), colagenasa 3 (MMP-13), estromelisin 1 (MMP-3) y dos gelatinasas (MMP-2 y MMP-9).

La MMP-1 también conocida como colagenasa intersticial o tisular, es capaz de romper las moléculas de colágeno tipo 2 intactas. También se ha observado que MMP son producidas en gran

cantidad estimulada por IL-1 y FNT (McIlwraith, C., 2004).

El mismo autor destaca que las MMP son inhibidas por dos inhibidores tisulares: TIMP-1 y TIMP-2, estos inhiben a todas las MMP formando un complejo 1:1 entre enzima e inhibidor. El inhibidor TIMP se encuentra en diversos tejidos, puede ser el inhibidor más importante del cartílago articular, la deficiencia de TIMP en equinos con OA en relación con MMP se considera importante en la patología (McIlwraith, C., 2004).

b) Citoquinas

Las citoquinas, interleuquina-1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral generan depresión en la síntesis de metaloproteinasas por parte de los condrocitos y sinoviocitos, ya que son producidas por estos y los linfocitos (McIlwraith, C., 2005). Además, se ha demostrado que las citoquinas disminuyen la síntesis de proteoglicanos. La Interleuquina-1 es la citoquina de mayor importancia en la degradación del cartílago articular, mientras que el FNT contribuye en gran parte a la morbilidad clínica y la presentación de dolor (Sommer, N., 2012).

Tal lo menciona Caron, J. (2011) en la OA existe un gran número de citoquinas catabólicas que participan en el desarrollo de la enfermedad. En OA son importantes las proteínas pro inflamatorias, como IL-1 y TNF- α . Los receptores en condrocitos para IL-1 y TNF- α están sobre expresados en el cartílago con OA, la activación de estos receptores tiene severos efectos deletéreos en el metabolismo de los condrocitos (Caron, J., 2011). Estas citoquinas inducen a células articulares como condrocitos y células sinoviales a producir otras citoquinas como IL-8, IL-6 (Fernández, J. *et al*, 2002). Se ha demostrado que TNF- α estimula la actividad de IL-1, ambas moléculas promueven la producción de MMP, óxido nítrico y prostaglandinas E₂, además inhiben agreganos y la síntesis de colágeno tipo 2, según reporte de Frisbie, D. (2012). Además, Caron, J. (2011) señala que la IL-1 también contribuye en eventos proliferativos, la formación de osteofitos en parte es causada por la estimulación de células tipo osteoblasto por la IL-1.

Se ha propuesto, reporte de Carmona, J. (2009) que IL-1 β es una de las más importantes citoquinas catabólicas involucradas en OA, promueve la expresión de un importante factor llamado factor nuclear κ - β e inhibe las vías metabólicas en los condrocitos que son usadas para reparar la MEC dañada y disminuye la expresión de los inhibidores naturales de MMP conocidos como TIMPs (inhibidor tisular de metaloproteinasas).

También se han observado citoquinas moduladoras o reguladoras, como IL-4, IL-10 y IL-13, su acción balancea o modula las citoquinas pro inflamatorias, inhiben la síntesis de IL-1, promueven la síntesis de inhibidores naturales, específicamente TIMP y IL-1Ra (Frisbie, D., 2012). Además, existen citoquinas que promueven la cascada anabólica del metabolismo del cartílago como son el factor de crecimiento tipo insulina (IGF) y el factor transformador de crecimiento (TGF) que juegan un rol en OA (Frisbie, D., 2012).

c) *Prostaglandinas*

Se ha observado que prostaglandina E₂ (PGE₂) causa inflamación sinovial y puede contribuir a la degradación de la matriz del cartílago y la erosión de cartílago y hueso (Caron, J., 2011). El mismo autor menciona que las prostaglandinas regulan la expresión de citoquinas y liberación de MMPs que en células articulares es regulada por prostaglandinas de la serie E. Las PGE₂ tienen un importante efecto en el proceso inflamatorio debido a que promueven la dilatación vascular, reduce el umbral del estímulo doloroso, facilita la regulación de activador de plasminógeno y promueven la degradación de proteoglicanos (Carmona, J. 2009). La PGE₂ es liberada desde los condrocitos a partir de la estimulación de estas células por IL-1 y TNF- α (McIlwraith, C., 2004).

d) *Neuropéptidos*

También McIlwraith, C. (2004) ha señalado que el sistema nervioso tiene un posible rol en la patogénesis de la enfermedad. La percepción sensitiva de los nervios articulares no solo entrega información del dolor, sino que además da lugar a la liberación de neurotransmisores con un potencial papel inflamatorio, puesto que la exposición a sustancia P y otros neuropéptidos causan la liberación de citoquinas tales como IL-1 y IL-6 y TNF (McIlwraith, C., 2004).

e) *Dolor articular*

El dolor articular se manifiesta generalmente como una claudicación que es el resultado de la inflamación articular, exposición del hueso subcondral, neo vascularización, neo inervación y el incremento de la presión intramedular ósea (Carmona, J., 2009). El cartílago es aneural, por lo que mientras su rol en la patogénesis de OA es central, este no puede ser la fuente del dolor. Por el contrario, el hueso subcondral, periostio, membrana sinovial, ligamentos y cápsula articular son vastamente inervados y contienen terminales nerviosas que podrían ser la fuente del estímulo nociceptivo (Dieppe, P. *et al*, 2005). Los nervios sensoriales son conocidos por responder a estímulos mecánicos como el estiramiento y mediadores químicos tales como quininas y neuropéptidos (sustancia P) y se ha observado que estimulan las fibras dolorosas directamente, PGE₂ y IL-1 sensibilizan fibras volviéndolas más reactivas a estímulos mecánicos posteriores (Frisbie, D., 2012).

f) *Formación de osteofitos*

Además del proceso central de degradación del cartílago articular en la osteoartritis, se produce un segundo proceso patológico de proliferación de nuevo cartílago y hueso en la periferia de las

articulaciones denominado osteofitosis (McIlwraith, C., 2004). Los osteofitos pueden limitar el movimiento y representar una fuente de dolor articular, su formación ha sido interpretada como una adaptación de la articulación a biomecanismos alterados de osteoartritis (Hashimoto, S. *et al*, 2002).

Cambios anatómicos y patológicos del cartílago articular:

En una articulación con OA acontecen cambios del cartílago articular, los cuales se inician con los condrocitos cuyo citoplasma se encuentra aumentado de volumen, intentando compensar la pérdida de matriz para evitar la destrucción del cartílago articular.

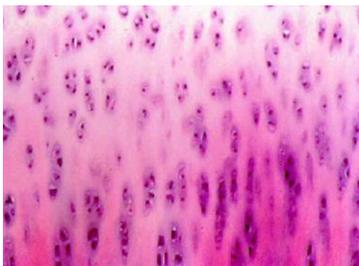


Foto N° 4: Corte histológico del cartílago articular con presencia de condrocitos cuyo citoplasma se encuentra aumentado de tamaño intentando compensar la pérdida de matriz (Corte 400X tinción HE). (Extraída de: <http://www.vet.cornell.edu>)

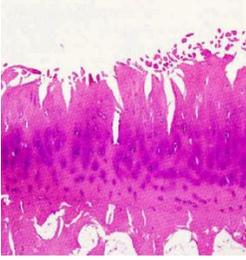


Foto N° 5: Corte histológico del cartílago articular cuya porción superficial se encuentra destruida. Corte a pequeño aumento, tinción con HE. (En: <http://cal.vet.upenn.edu>)

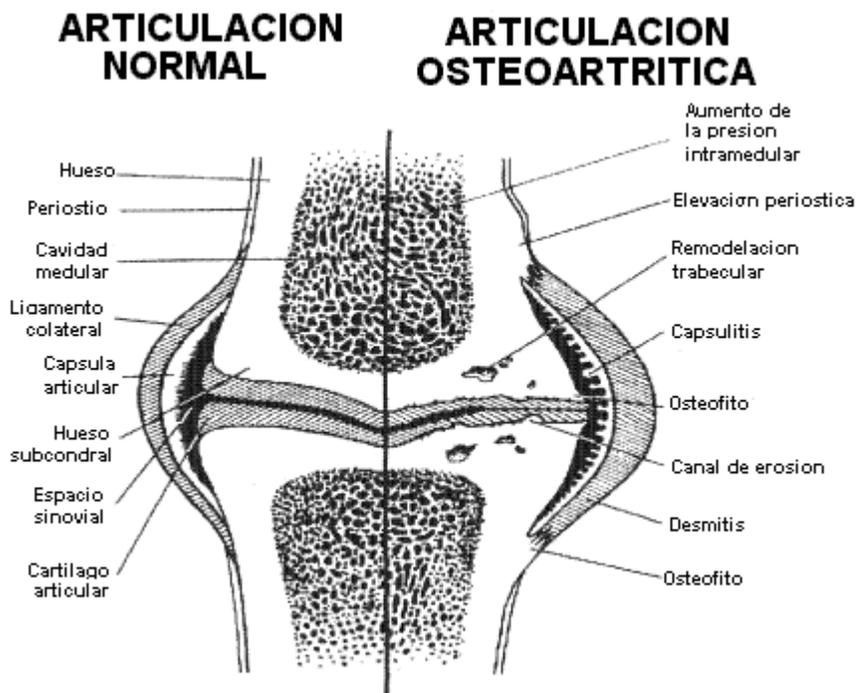


Figura N° 6: Dismorfosis de articulación osteoarthritica. Comparación de los cambios. Articulación normal (derecha), articulación con OA (Izquierda).

(Fuente: *Caron, J., 1996*)

Signos clínicos:

Los signos clínicos de las OA inician con leve claudicación o rigidez de la articulación, calor local, efusión sinovial y dolor a la flexión (Mora, M., 2011). En las fases iniciales esto solo se detecta en frío y con el calentamiento va desapareciendo. Al principio puede no presentarse efusión articular, pero con el progreso de la enfermedad se observa un paulatino aumento de volumen de la articulación. Éste inicialmente presenta consistencia blanda y con la evolución de la enfermedad se torna más turgente, por la fibrosis de la capsula articular. Por último, la Osteoartritis resulta en una anquilosis de la articulación, tal es el caso del esparaván (Mc Donald, L., 2010).

En el examen clínico se encuentra la claudicación y efusión sinovial como posibles signos aparentes de OA, aunque la inflamación con fibrosis, que es más específica, ocurre en casos de mayor cronicidad, provocan dolor a la flexión y un movimiento limitado (McIlwraith, C., 2009a).

En algunos estudios, citados por Raub, R. (2010) se ha encontrado que equinos diagnosticados con osteoartritis del tarso presentan cambios en la marcha compatible con claudicación, estas anormalidades se relacionan con acortamiento de la fase craneal del paso y amplitud disminuida en el eje vertical de la zancada, lo cual en estados más avanzados se observa con arrastre del casco.

La efusión sinovial es un factor común en pacientes con Osteoartritis y se manifiesta en el aspecto distal del miembro equino como una visible y palpable distensión de los recesos articulares, debe tenerse en cuenta que generalmente el incremento del líquido sinovial está acompañado por un evento inflamatorio articular, la efusión sinovial es el resultado del incremento en la permeabilidad vascular y la disminución del drenaje linfático. (Caron, J., 2011).



Foto N° 6: Esparaván del tarso derecho con osteoartritis, vista plantar. (*Fuente: Cátedra de Patología Quirúrgica, Escuela de Medicina Veterinaria, UNRN, Audisio, S. 2019*).



Foto N° 7: Anatómo-patología del esparaván. Presencia de abundantes y exuberantes osteofitos con anquilosis intertarsiana. *Espécimen perteneciente a la colección de la Cátedra Técnica y Patología Quirúrgica – Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Pampa.* (*Fuente: Cátedra de Patología Quirúrgica, Escuela de Medicina Veterinaria, UNRN, Audisio, S., 2019*).

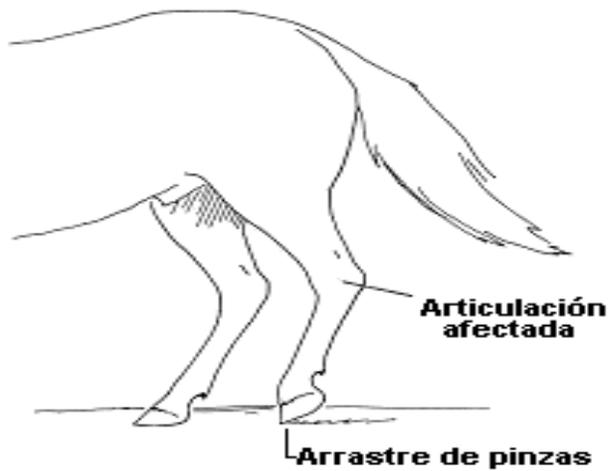


Figura N° 7: Forma de apoyo del casco en el miembro con esparaván izquierdo. (Fuente: www.omafra.gov.on.ca)

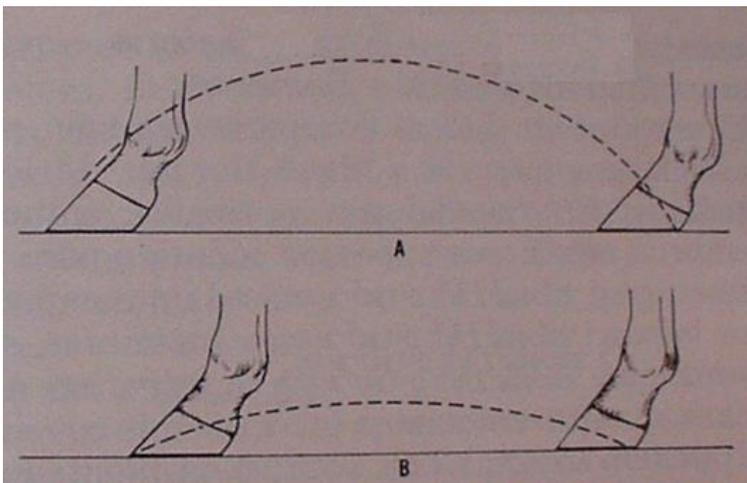


Figura N° 8: Esquema comparativo del arco que describe el pie en condiciones normales (A) y en condiciones patológicas de esparaván con acortamiento de la fase craneal del paso (B). (Fuente: www.omafra.gov.on.ca).

Diagnóstico:

Para el diagnóstico de la enfermedad articular debe tenerse en cuenta principalmente la anamnesis, signos clínicos, evaluación del líquido sinovial y ayudas diagnósticas como la radiografía (Ross, M., 2011).

Anamnesis:

Es fundamental para orientar en la clasificación del proceso en agudo o crónico y resultar de guía respecto de las modificaciones en el desempeño deportivo. En la inspección del paciente siempre debe considerarse la historia deportiva. (Monina, M., 2008).

Clínico:

Según Mora, M. (2011) clínicamente la OA inicia con leve claudicación o rigidez de la articulación, calor a la palpación, efusión sinovial y dolor a la flexión. La realización de pruebas de flexión, pueden ser útiles para acentuar la claudicación en un miembro. En general, las respuestas más severas a las pruebas de flexión son más confiables para ser tomadas en cuenta (Kidd, J., *et al*, 2001). Los caballos sanos pueden mostrar una respuesta positiva en las pruebas de flexión (Ver Foto N° 8). Esta respuesta varía directamente con la presión aplicada al miembro, por lo que se debe tener cuidado al basarse en esta maniobra para diagnosticar claudicaciones (McIlwraith, C., 2004). Sin embargo, el lugar del problema se define de mejor forma con bloqueos peri neurales o intra articulares (McIlwraith, C., 2004).

La efusión articular es un factor común de OA y se manifiesta en el aspecto distal del miembro equino como una visible y palpable distensión de los recesos articulares (Caron, J., 2011). Aunque el incremento del líquido sinovial puede ser iniciado por un evento inflamatorio articular, la efusión

sinovial es en parte resultado de una permeabilidad vascular incrementada (fenómeno de ingreso) y un disminuido drenaje linfático (fenómeno de egreso) (Frisbie, D., 2012).

La reducción del movimiento articular puede deberse a dolor, efusión articular, espasmo y contractura de estructuras periarticulares o anquilosis fibrosa u ósea.

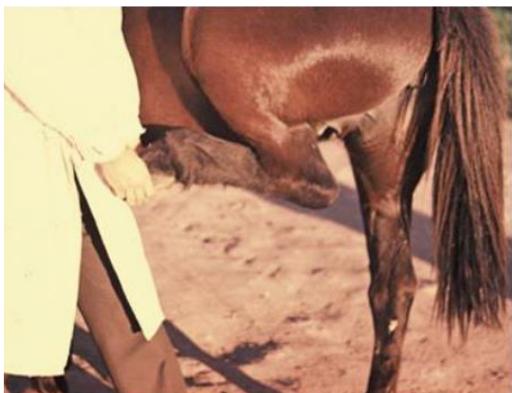


Foto N° 8: Prueba del esparaván, flexión forzada del tarso. (Fuente: *Manual de Semiología Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias – Universidad de Buenos Aires, 2016*)



Foto N° 9: Aspecto de la carpalitis (Inflamación del carpo) que afecta a la cápsula articular, ligamentos colaterales y huesos del carpo. (Fuente: *Cátedra de Patología Quirúrgica, Escuela de Medicina Veterinaria, UNRN, Audisio, S. 2019*).

Análisis del líquido sinovial:

Es una herramienta útil en enfermedades articulares y los cambios en su contenido se observan en la mayoría de las enfermedades articulares (McIlwraith, C., 2011).

Tal lo mencionado por Steel, C. (2008) el análisis del líquido sinovial se aborda desde el aspecto físico donde se evalúa la viscosidad, la turbidez, y el color. Luego se evalúa el aspecto celular, donde se tiene en cuenta la reacción leucocitaria y las proteínas plasmáticas y el aspecto citológico mediante cultivo bacteriológico (Steel, C., 2008).

Los equinos pueden presentar una disminución en la viscosidad del líquido sinovial, siendo este un hallazgo representativo de la osteoartritis (Caron, J., 2003) y secundario a la polimerización del

hialuronato (Kidd, J. *et al*, 2010). La viscosidad puede ser evaluada de forma subjetiva por la formación de fibras de 2,5 a 5 cm antes de su ruptura. También puede realizarse una citología del líquido sinovial evaluando la morfología celular (Steel, C., 2008).

Parámetros	Normal	Sinovitis OCD	osteoartritis	Artritis séptica
Leucocitos totales (μL)	50 - 500	20 – 250	$\leq 1 \times 10^3$	20 – 200 x 10^3
Neutrófilos (%)	<10	<10	<15	>90(cambios tóxicos variables)
Células mononucleares (%)	>90	>90	>85	50
Proteínas totales (g/dL)	0.8 – 2.5	0.8 – 3.0	0.8 – 3.5	4.0 – 8.0

Tabla N° 1: Valores citológicos y proteínas, de líquido sinovial en distintas patologías articulares.

(Fuente: Caron, J., 2011)

Radiografía:

La radiografía es uno de los métodos tradicionales más importante y más utilizado en el diagnóstico de la enfermedad articular ya que puede caracterizar los cambios encontrados en el hueso en un estadio crónico (Caron, J., 2003). No obstante, presenta alguna desventaja en los principales estadios de la enfermedad ya que no pueden observarse cambios radiográficos significativos en una fase inicial como lo es la degradación del cartílago, lo cual puede retrasar el diagnóstico y como resultado el avance progresivo de la enfermedad a largo plazo (Kidd, J. *et al*, 2010).

Los cambios observados en la radiografía a nivel articular, en estadio inicial, pueden ser: la disminución del espacio articular, esclerosis del hueso subcondral y la formación de osteofitos. Con el paso del tiempo se podrían evidenciar defectos radio lucidos en el hueso subcondral, fragmentos osteocondrales e incluso lisis y anquilosis de la articulación (Caron, J., 2003). También Caron, J. (2011), en un reporte más reciente destaca que los cambios radiográficos que pueden ser observados en una articulación afectada son los siguientes:

- a) Inicialmente, reducción del espacio articular, esclerosis del hueso subcondral, formación de osteofitos.
- b) Con el tiempo, defectos radio lúcidos en el hueso subcondral (lisis), fragmentos osteocondrales, anquilosis de la articulación.

Cambios Radiológicos presentes en osteoartritis	
Cambios radiológicos	Mecanismo patogénico
Osteofito peri articular	Osificación endocondral ocurre en los márgenes óseos, es de etiológica desconocida. Posiblemente asociado a procesos reparativos mediado por citoquinas
Reducción asimétrica del espacio articular	Degeneración y pérdida del cartilago. Usualmente en áreas de carga de peso o elevado estrés. Puede estar ausente cuando existe pérdida focal del cartilago.
Radio opacidad subcondral incrementada	Depósito de nuevo hueso en respuesta a cambios en la transmisión de fuerza y a causa de micro fracturas del hueso trabecular. Corresponde a áreas de máximo estrés. Esclerosis clínicamente significativa a menudo corresponde a una pérdida completa del cartilago articular
Área radio lucida subcondral	Cambio poco común de patogénesis incierta, posible necrosis por presión por el liquido sinovial contra el acceso de vías fisuradas del plato subcondral o relacionada a necrosis por presión a causa de trauma al hueso
Cuerpos osteocondrales	Desintegración de la superficie articular u Osteofito fracturado. Puede estar presente generando lesión.
Anquilosis/remodelación avanzada	Respuesta articular a una avanzada degeneración.

Tabla N° 2: Cambios radiológicos presentes en osteoartritis.

(Fuente: *Caron, J., 2011*)



Foto N° 10: Radiografía lateral articulación interfalángica distal con signos de OA en apófisis del extensor, tercera falange, perfil anterior de la segunda falange y perfil plantar del hueso navicular. (Fuente: *Cátedra de Patología Quirúrgica UNRN, Audisio, S., 2019*).



Foto N° 11: Presencia de osteofitos entre las filas proximal y distal del carpo. Proyección APLO. (Fuente: *Cátedra de Patología Quirúrgica UNRN, Audisio, S., 2019*).

Otras técnicas de diagnóstico por imágenes utilizadas en OA:

- *Resonancia magnética:*

Las imágenes obtenidas por resonancia magnética son similares a las obtenidas en la tomografía computarizada, proporcionando un muy buen detalle de los tejidos blandos y las estructuras

intraarticulares, información que actualmente solo era obtenida por artroscopía. (McIlwraith, C., 2004).

- *Tomografía computarizada:*

De acuerdo a Puchalski, S. (2011) la gran ventaja de la tomografía computarizada sería la detallada evaluación de la estructura ósea. Permite detectar pequeños cambios en la densidad ósea generada por procesos de Osteolisis o proliferación que podría pasar inadvertida en la radiografía.

- *Biomarcadores:*

Los biomarcadores pueden ser usados para definir y precisar procesos patobiológicos en la articulación, realizar diagnósticos diferenciales entre articulaciones afectadas y no afectadas; además distinguir el nivel de degradación en el cartílago articular, monitorear la respuesta al tratamiento y dar un pronóstico (Frisbie, D. *et al*, 2008). Según McIlwraith, C., (2005b) los biomarcadores directos del catabolismo del cartílago están relacionados a los procesos de degradación del cartílago y consisten principalmente en los productos de ruptura del colágeno tipo II y fragmentos de proteoglicanos que son liberados en grandes concentraciones al fluido sinovial. Los biomarcadores de la fase anabólica corresponden a proteínas producidas activamente por osteoblastos y condrocitos (Frisbie, D., 2011).

Los marcadores moleculares indirectos reflejan cambios más generales que no están claramente definidos y pueden contribuir en varios eventos y tejidos. Tal señala el mismo reporte de Frisbie, D. (2011), los marcadores indirectos son: citoquinas, factores de crecimiento y MMPs.

- *Artroscopia:*

La cirugía artroscópica es el avance más importante y uno de los más importantes métodos diagnósticos de la enfermedad articular en equinos, esta técnica posee una alta sensibilidad y especificidad según el reporte de Ross, M. (2011b). El uso de artroscopia para la examinación de

articulaciones supone ventajas tales como la reducción del trauma a ser realizado mediante pequeñas incisiones y disminuye el riesgo de daño a tejidos blandos articulares, mínimos riesgos de complicaciones como dehiscencia y posteriores seromas. En consecuencia, permite un rápido retorno al ejercicio del equino y es más versátil permitiendo el acceso a articulaciones que son difíciles de abordar con otros métodos diagnósticos como la articulación coxofemoral (Ross, M., 2011b). Al respecto, Kidd, J. *et al* (2001) reportaba que la artroscopia permite la visualización directa del cartílago, sinovia, ligamentos intra-articulares y es más sensible en la identificación de leve a moderada degeneración del cartílago.



Foto N° 12: Artroscopia donde se puede apreciar las vellosidades aumentadas de longitud debido al estado de OA en la articulación. (Fuentes: *Cátedra de Patología Quirúrgica UNRN, Audisio, S., 2019*); www.vetcenter.com).



Foto N° 13: Artroscopia donde se puede apreciar alteraciones del cartílago articular y la presencia de osteofitos marginales. (Fuentes: *Cátedra de Patología Quirúrgica UNRN, Audisio, S. 2019*); www.vetcenter.com)

Tratamiento:

El abordaje terapéutico de la Osteoartritis se enfoca en que el miembro y articulación afectada trabajen de la mejor forma, inhibiendo los cambios degenerativos del cartílago articular, asumiendo que los pacientes tratados de manera temprana tienen mejor pronóstico clínico y deportivo (Goodrich, L., 2006b).

Son varias las opciones médicas para el tratamiento de la enfermedad articular degenerativa, los medicamentos antiinflamatorios como corticoides y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) pueden ser administrados vía sistémica u oral. Así también, otro tipo de fármacos como el ácido hialurónico, el hialuronato de sodio, los glucosaminoglicanos polisulfatados, sulfato de condroitina, antibióticos como amikacina, gentamicina, entre otros, pueden ser administrados de forma intraarticular (Souza, M., 2016).

Tratamientos convencionales:

El tratamiento convencional de la OA básicamente ha sido enfocado hacia la neutralización de la cascada de la inflamación, ya sea por el bloqueo de las cicloxigenasas (COXs) o de la fosfolipasa A2 con el uso de AINEs o corticoesteroides respectivamente (Carmona, J. & Giraldo, C., 2007). A pesar que estos fármacos pueden tener efectos supresivos en el metabolismo del cartílago articular, permiten reducir en gran medida la inflamación y el dolor. (Sandoval, J. *et al*, 2013). Entre ellos, ameritan mencionarse:

- *Anti inflamatorios no esteroideos (AINEs):*

Son utilizados en el tratamiento al ser antiinflamatorios que inhiben agentes enzimáticos que convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos (Goodrich, L., 2006), éstos a su vez, hacen parte de las sustancias proinflamatorias. Además, los AINES detienen la actividad de la cicloxigenasa (COX) especialmente de las isoenzimas COX1 y COX2. (Zimmerman, M. & Dyson, S., 2011).

La Fenilbutazona (FBZ) es el AINEs más comúnmente usado para el manejo de inflamaciones músculo-esqueléticas y dolor en equinos, particularmente en OA (Barton, M., 2015).

- *Corticoides intra-articulares:*

Es la droga más común usada para tratamiento intraarticular de sinovitis no infecciosa, con potente efecto anti-inflamatorio y actividad analgésica indirecta (Grauw, J. *et al*, 2015). El mecanismo de acción ejercido por estos fármacos se relaciona con la inhibición de la fosfolipasa A2, al producir proteínas antifosfolipasa llamadas lipocortinas, de esta manera suprime la vasodilatación, la migración y el acúmulo de células inflamatorias (van Weeren, P., 2010).

Se describen en algunos reportes, citados por Goodrich, L. (2006), efectos adversos del uso de corticoides en el cartílago articular tales como disminución del tamaño de condrocitos, pérdida de GAGs y disminución de la síntesis de GAGs, inhibición de la síntesis de proteoglicanos, necrosis de condrocitos e hipocelularidad asociada al sobre uso de estos fármacos.

Algunos problemas asociados a la administración intraarticular de corticoides son: Artropatía esteroideal, se presenta en caballos con severa OA seguida de repetidas inyecciones de corticoesteroides combinada con ejercicio continuo; Inflamación pos inyección, y potenciación de infecciones (Goodrich, L., 2006).

- *Ácido hialurónico:*

El ácido hialurónico se encuentra presente en el líquido sinovial, su acción radica en restaurar la visco-elasticidad y lubricar los tejidos blandos intra-articulares, inhibición de la quimiotaxis de macrófagos, reducción de la proliferación linfocitaria, disminución de las concentraciones de prostaglandina y captación de radicales libres de oxígeno (McIlwraith, C., 2011). La administración de ácido hialurónico endovenoso es una forma no invasiva y útil para tratar múltiples articulaciones al mismo tiempo (Goodrich, L., 2006).

Mientras que la administración intra articular de ácido hialurónico generalmente se realiza combinada con corticoides, sin embargo diversos estudios citados por Grauw, J. *et al* (2015) demuestran que el uso de triamcinolona *versus*, triamcinolona más hialuronato, indican la reducción de claudicación en más de dos grados en los pacientes tratados solo con triamcinolona por sobre los tratados con la terapia combinada (Grauw, J. *et al*, 2015).

- *Glicosaminoglicanos sulfatados:*

Tienen propiedades condroprotectoras, debido a esto se consideran como opción para las terapias regenerativas del cartílago articular, más que para el tratamiento de los procesos degenerativos articulares (Sandoval, J. *et al*, 2013). El principal criterio para la inclusión de estos agentes en las terapias de la enfermedad articular es la prevención de la destrucción articular (McCarthy, H., 2012). El efecto antiinflamatorio de los glicosaminoglicanos incluye la inhibición de proteasas, óxido nítrico y metaloproteinasas, modificación de la actividad de las colagenasas y las plasmina, e inhibición de la Interleuquina 1 (Hassan, A. *et al*, 2015).

Según reporte de Sandoval, J. *et al* (2013), el condroitin sulfato permite el depósito de sustrato para la matriz extracelular, inhibe proteasas, síntesis de colágeno, mejora la viscosidad del líquido sinovial por favorecer las concentraciones de ácido hialurónico. Por ese motivo se propone, en el tratamiento de caballos con enfermedad articular, la combinación de glucosamina con Condroitin sulfato como agentes coadyuvantes y condro-protectores (Sandoval, J. *et al*, 2013).

Como complemento a la terapia convencional, sea una u otra la seleccionada, las indicaciones al encargado del equino deportivo son:

Reposo:

La base del reposo es reducir la fuerza y estrés en el tejido dañado y permitir que los procesos reparativos normales procedan. El músculo puede sanar más rápido que los tendones y ligamentos, por otra parte, la reparación del cartílago es complicada debido a la metaplasia del tejido al repararse, que toma alrededor de 4 a 6 meses (Grant, B., 2011).

Inmovilización:

Está indicada la fijación cuando hay cualquier tipo de lesión desestabilizante, pero, no es lo ideal si el problema está limitado a una Sinovitis/Capsulitis puesto que la inmovilización prolongada puede conducir a la atrofia muscular y a la formación de adherencias dentro de la articulación; así como también la atrofia del cartílago articular (McIlwraith, C., 2004). Una articulación normal puede tolerar hasta cuatro semanas de inmovilización sin cambios significativos e irreversibles del cartílago articular (Grant, B., 2011).

Rehabilitación:

En la rehabilitación los ejercicios pasivos proveen la distribución de nutrientes a los condrocitos y reducen el número de adhesiones sinoviales. Las caminatas lentas mantienen el movimiento de la cápsula articular y evitan cambios atróficos en el cartílago articular (McIlwraith, C., 2004).

A las terapias convencionales se suma el uso de tratamientos alternativos como las ondas de choque, acupuntura, campos magnéticos, ultrasonido terapéutico, terapia física y acuática (Koenig, T., 2014). La natación mejora la fuerza muscular y coordinación, disminuye el edema, mejora el rango de movimiento articular y disminuye el dolor, debido a la reducción del estrés mecánico aplicado al miembro (King, M. *et al*, 2012).

Terapias Regenerativas:

A modo de complemento a los tratamientos convencionales para las OA, han surgido desde el inicio del siglo XXI las denominadas terapias regenerativas. El propósito de estas terapéuticas

articulares, según destacan Sandoval, J. *et al* (2013), es restaurar la estructura normal y fisiológica de la superficie articular, hueso subcondral, ligamentos, meniscos, membrana sinovial y otras estructuras alrededor de la articulación afectada, dañadas por trauma, degeneración o procesos inflamatorios.

Uno de los primeros hallazgos en tales terapias, reportado por Weinberger, T. (2008), fue el Suero Autólogo equino en el año 2001 en Alemania. Se desarrolló un producto comercial llamado *Orthokine*®, correspondiente a una terapia de suero autólogo condicionado (ACS), para años después aparecer en USA bajo el nombre de *IRAP*® I. (Weinberger, T., 2008). El suero autólogo condicionado se genera de la misma manera que IRAP, pero por cuestiones legales, se denomina ACS. (Fortier, L. *et al*, 2011).

Es un suero sanguíneo enriquecido con la producción endógena de la proteína antagonista del receptor de interleucina 1 (IL-1Ra o IRAP) y puede obtenerse en laboratorio por medios bioquímicos (inmunoglobulinas, LPS, IL-1, TNF- α ...), o de manera mucho más sencilla por fenómenos físico-químicos. Algunos componentes sanguíneos, como los monocitos, son capaces de producir esta IL- 1Ra. (Vázquez, F. *et al*, 2012).

El ACS se produce, de acuerdo lo reportan Fortier, L. *et al*, (2011), por incubación de sangre venosa completa con diminutas esferas de vidrio recubiertas de sulfato de cromo, por un aumento en la concentración de factores de crecimiento como factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento transformante beta (TGF-*beta*), y además de aumento en la concentración de IL-1 Ra.

La sencillez del método posibilita que existan *kits* comerciales, tal es el *Orthokine*® con los que

los clínicos equinos pueden preparar ACS con un equipamiento de laboratorio mínimo. Estos preparados no sólo contienen elevados niveles de IL-1 Ra, sino que también presentan otros factores de crecimiento y citoquinas. (Vázquez, F. *et al*, 2012). Existen datos, tales los mencionados por Baños, A. *et al* (2009), donde se observó que los caballos tratados con suero autólogo condicionado tienen una mejoría clínica significativa, además de desarrollar menor hiperplasia de la membrana sinovial y menor grado de lesión histológica.

Existen dos mecanismos, para la aplicación terapéutica de IL-1 Ra (proteína antagonista del receptor de interleucina 1). Ellas son, tal señala Kusch, K. (2013): la proteína recombinante conocida como IRAP y la terapia génica.

Respecto de la Terapia Génica, Robbins, P. *et al* (2003) señala que tiene por objetivo transferir moléculas terapéuticas que codifican genes a los tejidos intraarticulares para convertirse en sitios endógenos de síntesis de proteína terapéutica, ya sea en las células sinoviales o condrocitos del cartílago articular. Estos genes pueden ser transferidos por vectores virales o no virales. Los virus más utilizados son *Adenovirus* y *Herpesvirus*, los cuales se emplean de forma directa (*in vivo*) o indirecta (*ex vivo*) (Robbins, P. *et al*, 2003).

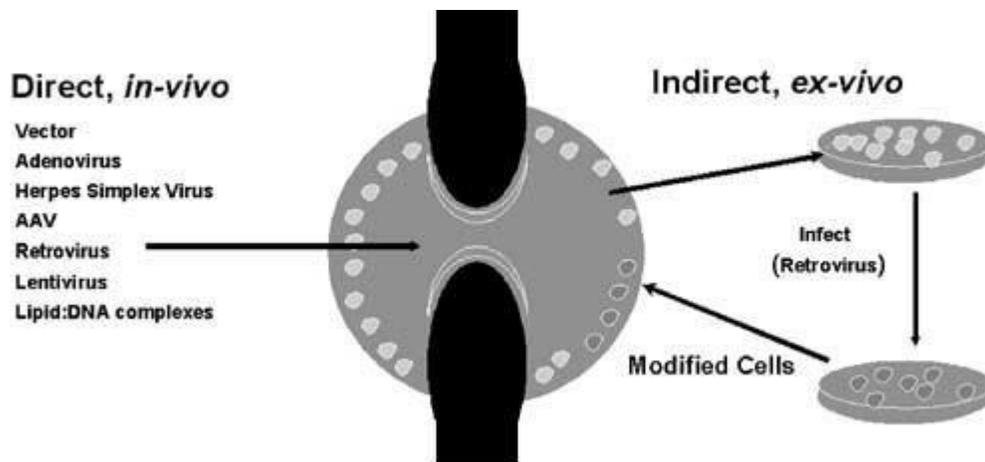


Figura N° 9: Uso de vectores para transferencia génica local en la articulación.

(Fuente: Robbins, P. *et al*, 2003).

A pesar de la potencialidad de la transferencia génica, debido a las limitaciones por la complejidad y exigencias en el uso de los vectores para transferencia génica de IL-1 Ra, se ha puesto especial atención al uso de la proteína recombinante IRAP (Gouze, J. *et al*, 2003).

En la Tabla que sigue, a modo de síntesis, se pueden observar los efectos de la terapéutica convencional y del SAC e IRAP sobre la patogenia de las Osteoartritis, donde resultarían destacables los efectos benéficos de las terapias regenerativas en la protección del cartílago articular en especial.

Tipo de Tratamiento	Efecto en la patogenia de OA
AINEs sistémicos y tópicos	↓PGE ↑GAG ↓daño Histológico
Corticoides IA	↓IL-1 ↓FNT α ↓COX ↓IL-4 y 10 ↓TGF β
Ácido Hialurónico IA y EV	↓agrecanasa ↓MMPs ↓migración de Células Blancas ↑Proteoglicanos ↓respuesta de células articulares y Leucocitos
Glucosaaminoglicanos polisulfatados IA e IM*	↓Sinovitis y capsulitis
Artroscopia	↓ Daño histológico , remplazo de CA y LS
Suero autólogo condicionado e IRAP	↓IL-1 ↓ Daño histológico

Referencia: (↑=aumento, ↓=disminución)

Tabla N° 3: Tipos de tratamientos y su efecto sobre la fisiopatología de la articulación.

(Fuente: Sommer, N., 2012).

Terapia de proteína recombinante IRAP (Proteína Antagonista del Receptor de IL-1):

Según el reporte de Weinberger, T. (2008) este tratamiento es utilizado en casos de Osteoartritis equina u otras condiciones inflamatorias desde el año 2001, y como ya fue señalado se desarrolló en Alemania con el producto llamado Orthokine®, correspondiente a una terapia de suero autólogo condicionado, para luego desarrollarse en USA bajo el nombre de IRAP®. (Weinberger, T., 2008).

Esta técnica utiliza el receptor antagonista de interleucina -1 (IL- 1Ra) a partir del suero del animal para conseguir los beneficios terapéuticos. Esto implica el aislamiento de proteínas antiinflamatorias y regenerativas de la sangre del equino que serán inyectadas en la articulación afectada del propio animal. (Pinto, F. y García Liñeiro, J., 2011).

De acuerdo al mismo autor la Interleucina 1 (IL-1) tiene un papel importante en el desarrollo de artrosis y degeneración del cartílago por su potente acción inflamatoria, por lo tanto, su antagonista (IL-1Ra), inhibe los efectos perjudiciales de la IL-1 y supone una terapia eficaz para la patología articular. (Pinto, F. y García Liñeiro, J., 2011).

El IRAP® se usa más comúnmente para tratar las primeras etapas de la osteoartritis y puede usarse repetidamente sin efectos perjudiciales para el cartílago. Este tratamiento puede prevenir la progresión temprana y el desarrollo de la osteoartritis, a fin de prolongar los años de rendimiento en un equino y prevenir el retiro anticipado de las competencias, así como disminuir la necesidad de un tratamiento veterinario continuo y terapias costosas. (*University of Florida, 2020*)

Muchos veterinarios usan administraciones de IRAP® semanales en casos de cojera aguda o periódicamente en casos de claudicación crónica de bajo grado, 1 y 2, según la clasificación de claudicaciones de la *American Association of Equine Practitioners (AAEP)* citada por Frisbie, D. *et al* (2007).

En un estudio clínico controlado, IRAP® mostró una mejoría clínica significativa ($p < 0.05$) en claudicación, disminución de la hiperplasia y hemorragia de la membrana sinovial y la creación de un entorno articular más favorable para la curación (Frisbie, D. *et al*, 2007).

A diferencia de las terapias intraarticulares convencionales (corticosteroides y ácido hialurónico) IRAP® utiliza agentes terapéuticos producidos por la propia sangre del caballo, con un riesgo reducido de reacción alérgica. Sin embargo, es una práctica común administrar EV de un AINE antes de la administración IA de IRAP® (Kawcak, C., 2013).

Según reporte de McIlwraith, C., *et al* (2012) el uso de IRAP® se ha vuelto más común en las carreras de caballos en Europa, ya que es una terapia biológica, sin efectos secundarios negativos y aún no está en la lista de sustancias prohibidas por la FEI (Federación Ecuéstre Internacional) en contraposición a la administración de corticoesteroides. Masri, M. (2020) al respecto señala que este medicamento regenerativo por provenir del suero del mismo animal y aplicarse en forma local no se considera *dopping*.

A pesar de su éxito reciente, IRAP® aún no se utiliza como tratamiento para primera línea de enfermedad articular. Esto se debe al hecho de que es bastante costoso, una mayor inversión inicial en comparación con la administración de corticosteroides (Frisbie, D., 2006).

A comienzos de la última década, según reporte de Hraha, T., *et al* (2011) se lanzó una nueva marca de IRAP, el IRAP II® comercializado por el laboratorio *Arthrex*, para competir con el IRAP I® comercializado por Laboratorios *Dechra*. Se han realizado algunos estudios clínicos comparativos entre ambos, y se concluyó que IRAP II® tiene el doble de cantidad de receptor antagonista de IL-1 (IL-1Ra), que teóricamente potenciará su efecto beneficioso y tiene una menor producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que es una citoquina pro inflamatoria, en comparación con IRAP I® (Hraha, T. *et al*, 2011). Sin embargo, Pinto, A. (2015) señala que al margen de estas ventajas, la mayoría de los veterinarios todavía prefieren el uso de IRAP I® porque están satisfechos con los resultados obtenidos.

Preparación de la IRAP:

Al seguir las recomendaciones de Wright-Carpenter, T., *et al* (2004) para la obtención de la IRAP, después de la asepsia local, se inicia de una muestra de sangre entera extraída de vena yugular, 50 ml, del equino enfermo mediante una jeringa que contiene en su interior micro-esferas de vidrio impregnadas en sulfato de cromo. Esta sustancia estimula la liberación de proteínas antiinflamatorias, incluyendo IRAP, que se une al receptor de IL-1. El proceso incluye además de la recolección de la sangre, su incubación a 37 °C durante 24 horas (+/- 5 horas). Luego se centrifuga 10 minutos a 3700 rpm para separar el suero con IRAP del resto de la sangre. (Wright-Carpenter, T. *et al*, 2004).

Después de la centrifugación, se procede a recoger el suero, para lo cual se conecta una cánula estéril que va unida a una jeringa de 20 ml, se coloca la jeringa en posición vertical, y se extrae lentamente el suero. (Weinberger, T., 2008).

Luego se pasa asépticamente el suero por un filtro de 0,22 μm y se distribuye en jeringas de 5 ml antes de su congelación para obtener un producto más homogéneo. (Wright-Carpenter, T. *et al*, 2004).

En promedio se colectan 20-25 ml de suero a partir de la sangre entera, por lo tanto, se obtienen 5-6 dosis de IRAP. Estas dosis variarán dependiendo de la articulación a tratar. Las dosis se utilizan en fresco o se congelan para su posterior uso (Weinberger, T., 2008).



Foto N° 14: Extracción de sangre para IRAP (Fuente: Platvoet, C., 2011).



Foto N° 15: Jeringa con micro-esferas de vidrio. (Fuente: Baños, A. *et al*, 2009)



Foto N° 16: *Kit* para IRAP® jeringa y catéter. (Fuente: Pinto, A., 2015)



Foto N° 17: Centrifugación de la sangre recolectada (Fuente: Pinto, A., 2015).



Foto N° 18: Recolección de suero después de la separación de componentes por centrifugación

(Fuente: Pinto, A., 2015).



Foto N° 19: Filtración final del suero en las jeringas, donde se coloca la dosis deseada que se administrará posteriormente. (Fuente: Pinto, A., 2015).

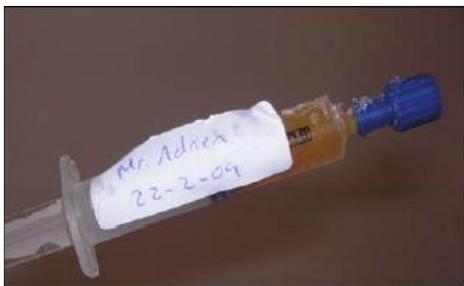


Foto N° 20: Jeringa con dosis de la IRAP. (Fuente: Baños, A. *et al*, 2009)

Respecto del mecanismo de acción, los reportes de Platvoet, C. (2011), Pinto, F. y García Liñeiro, J. (2011) coinciden en destacar que la inyección intra-articular del antagonista de la IL-1 genera una disminución drástica del dolor e inflamación de la articulación afectada. Restaura la articulación y función del cartílago articular. Es una terapia antiinflamatoria que bloquea a la IL-1. La proteína IRAP compite con la IL-1 por el sitio de unión al receptor de la IL-1 (tipo 1 y 2) evitando el incremento del proceso inflamatorio.

El efecto clínico se debe parcialmente al mecanismo endógeno de curación de las heridas activado por la exposición a la superficie de células sanguíneas “alienígenas” que estimularían mecanismos como la cascada de coagulación y reparación de tejidos. Sumado a la administración de IL-1 Ra exógena y a que la administración de IL-1 Ra estimularía la producción endógena de IL-1 Ra. (Frisbie, D. *et al*, 2002).

Desde el punto de vista histológico, se ha demostrado disminución en el grado de hiperplasia de la membrana sinovial y menor fibrilación del cartílago articular (Frisbie, D. *et al*, 2007).

Se menciona que la concentración local de IL-1 Ra es muy baja en enfermedades degenerativas para inhibir la destrucción del cartílago, músculo, tejido espinal y otras estructuras de la articulación. Aunque, se considera que un exceso en la cantidad de IL-1 Ra de 10-1000 veces más

que la IL-1 sería efectiva para bloquear todos los receptores a la IL-1 presentes en el tejido. (Wehling, P. *et al*, 2007).

Modo de utilización:

El tratamiento consiste en la administración intra-articular de 4 aplicaciones sucesivas de IRAP con intervalos de 7 días cada una, evaluando semanalmente aspectos clínicos como respuestas a flexión forzada y presencia de claudicación. (Baños, A. *et al*, 2009)

De acuerdo al reporte de McIlwraith, C. (2011) la aplicación de IRAP® tiene más éxito cuando se usa en casos de sinovitis en caballos con osteoartritis que no respondieron bien al tratamiento intraarticular con corticosteroides; así mismo en equinos después de una artroscopia con lesión focal del cartílago.

En tal sentido autores como Frisbie, D. *et al* (2002) advierten que la respuesta es menos favorable en articulaciones que muestran una lesión extensa del hueso subcondral y/o del cartílago. Mientras que no se aconseja el uso en casos avanzados de patología articular y cuando hay una pérdida sustancial de cartílago articular (Frisbie, D., 2005; Adrados, P., 2020).

Esta terapia tiene bajo riesgo de contaminación, dado que todo se realiza bajo estrictas condiciones de asepsia. Mediante una única extracción de sangre, se obtienen varias dosis que se pueden conservar entre 6-12 meses. El riesgo de reacciones adversas, principalmente de rechazo es bajo, dado que es una terapia proveniente del mismo animal, es decir terapia autóloga (Adrados, P., 2020).

En la Tabla que sigue se muestra el protocolo de aplicación de la IRAP inyectada dependiendo del tamaño y la ubicación de la articulación. Por lo general, se recomienda descansar después de cada inyección (*University of Florida, 2020*).

Indicaciones	Protocolo tratamiento
Articulación interfalángiana distal	D: 4-6ml; N: 2-3 veces, I: 8-14 días
Articulación interfalángiana proximal	D: 2-4ml, N: 2-3 veces, I: 8-14 días.
Articulación metacarpofalángica	D: 4-6ml, N: 2-3 veces, I: 8-14 días.
Articulación Carpo (una sección)	D: 2-4ml, N: 2-3 veces, I: 8-14 días.
Articulación humeroradiocubital	D: 4-6ml, N:2-3 veces, I: 8-14 días
Articulación escapulohumeral	D: 4-6ml, N:2-3 veces, I: 8-14 días.
Articulación tarsometatarsiana	D: 1-2ml, N: 2-3 veces, I: 8-14 días
Articulación tarso	D: 6-8ml, N: 2-3 veces, I: 8-14 días
Articulación femorotibiopatelar	D: 4-8 ml, N: 2-3 veces, I: 8-14 días.
Articulación acetabulofemoral	D: 4-8ml, N: 2-3 veces, I: 8-14 días.

Referencias: D = Dosis. N = Número total de dosis. I = Intervalo entre dosis.

Tabla N° 4: Protocolo de tratamiento desarrollado para el uso de IRAP en el tratamiento de enfermedades articulares en el equino (Fuente: Weinberger, T., 2008).

La articulación a tratar debe prepararse asépticamente para la administración de IRAP®. (Pinto, A., 2015).

Después de la inyección se debe vendar la articulación por dos días, y mantener al caballo en reposo absoluto durante tres días. Se comienza con caminatas a mano durante 30 a 45 minutos que sirven para promover la dispersión del IRAP® por la articulación, después una semana montado a

paso, se sigue con otra semana montado a paso y trote, antes de regresar a su programa de entrenamiento. También en algunos casos se suelen utilizar herraduras correctivas (Platvoet, C., 2011).



Foto N° 21: Administración intra-articular de la IRAP. (Fuente: Baños, A. *et al*, 2009).



Foto N°22: Administración de la IRAP en articulación metacarpofalángica. (Fuente: Pinto, A., 2015).

Por último, en cuanto a la decisión de implementar una terapia del tipo de la IRAP en las OA,

destaca Frisbie, D. (2005) que es necesario tener presente que no puede revertir un daño articular permanente, pero sirve para prevenir futuras inflamaciones y reducir el progreso de la enfermedad. (Ver Anexo I. Videos complementarios con modo de uso).

Ventajas y Desventajas:

Para hacer referencia a los efectos beneficiosos y no tan promisorios de la aplicación de las terapias regenerativas, en forma comparativa con las terapéuticas convencionales, sería necesario contar con reportes que refieran a ensayos clínicos realizados con rigor científico, es decir que en su diseño contemplen un grupo tratado con IRAP *versus* otro grupo con tratamiento clásico. A su vez con un registro de la evolución que resulte comparable, es decir que registren en forma paralela los mismos parámetros.

En la bibliografía consultada no se encontraron experiencia del tipo ensayos clínicos con fuerza estadística. Sin embargo, existen algunas evidencias tales como la de Pinto, F. y García Liñeiro, J. (2011), quienes realizaron tratamientos con la IRAP en la articulación interfalángiana distal de seis equinos, refractarias a infiltraciones de ácido hialurónico, acetónido de triamcinolona y AINEs, comprobando la efectividad de la terapia regenerativa. Los equinos tratados con IRAP tuvieron mejoría del cuadro clínico al cabo de la segunda inyección. La claudicación desapareció a la cuarta aplicación.

Así también, en un estudio de Baños, A. *et al* (2009), se describe en un caballo pura sangre de carreras de 4 años de edad, tras un entrenamiento moderado se apreció descenso del rendimiento deportivo acompañado por cojeras, inflamación articular con efusión sinovial y evidente dolor a la

palpación. Una vez realizado el estudio radiológico de la extremidad anterior izquierda, se observa un cambio radiológico llegando al diagnóstico de Enfermedad Degenerativa Articular (EDA) de carácter moderado.



Foto N° 23: Estudio radiológico de articulación metacarpo falángica, extremidad anterior izquierda. (Fuente: Baños, A. *et al*, 2009)

Se le instauro el tratamiento convencional, administrando por vía intra-articular tres dosis de ácido hialurónico y cortisona (Triamcinolona), más aplicación de antimicrobiano sistémico (Gentamicina) y un AINEs (Fenilbutazona) durante tres semanas disminuyendo el ritmo de entrenamiento. A las 24 horas de administrar la inyección intra-articular se observó disminución de la efusión sinovial y del dolor en la prueba de la flexión, aunque a las 72 horas después de haberse administrado el tratamiento vuelve a presentar dolor y cojera.

Al no obtenerse mejoría en los signos clínicos se decidió utilizar la terapia con la IRAP, que se mantuvo durante cuatro semanas con una aplicación semanal por vía intra-articular del preparado y se administró una quinta aplicación para aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento.

El equino regresó al entrenamiento a partir de la tercera semana aumentando gradualmente su nivel de trabajo deportivo y observándose una notable mejoría. A los cuatro meses después de la última inyección el caballo retornó a la competición obteniéndose resultados deportivos satisfactorios. (Baños, A. *et al*, 2009).



Foto N° 24: Equino pura sangre de carreras tras la aplicación de IRAP. (Fuente: Baños, A. *et al*, 2009).

A) Ventajas:

- Hay bajo riesgo de rechazo al tratamiento, ya que se prepara con la propia sangre del equino, siendo una terapia autóloga.
- Su preparación es rápida y simple.
- El uso de IRAP® se ha vuelto más común, ya que es una terapia biológica, sin efectos secundarios negativos y aún no está en la lista de sustancias prohibidas por la FEI (Federación Ecuéstre Internacional) en contraposición a la administración de corticosteroides (McIlwraith, C. *et al*, 2012).

- No hay *dopping* asociado a este tratamiento ya que proviene del suero del mismo equino. (Masri, M., 2020).
- IRAP® tiene menor riesgo de contaminación, dado que todo se realiza bajo estrictas condiciones de asepsia (Adrados, P., 2020).
- Mediante una única extracción de sangre, se obtienen varias dosis que se pueden conservar entre 6-12 meses (Adrados, P., 2020).
- Se puede usar en caballos en los que no se esté teniendo una buena respuesta con tratamientos convencionales (Adrados, P., 2020).
- No tiene riesgo de presentación de Laminitis en comparación con el uso de corticoides (Adrados, P., 2020).
- Mejora en los signos clínicos, morfología del cartílago articular y anomalías radiológicas asociadas al proceso de degeneración articular, respecto al uso de las terapias convencionales (Adrados, P., 2020).

B) Desventajas:

- La respuesta es menos favorable en articulaciones que muestran una lesión extensa del hueso subcondral y/o del cartílago (Frisbie, D. *et al*, 2002).
- No se aconseja su uso en casos avanzados de patología articular y cuando hay una pérdida sustancial de cartílago articular (Frisbie, D., 2005; Adrados, P., 2020).
- Todavía no existen estudios a largo plazo que verifiquen al 100% la efectividad de IRAP en artropatías de curso crónico, pero los resultados obtenidos a corto plazo en episodios agudos son muy satisfactorios y ha quedado confirmado su potente acción antiinflamatoria en el cartílago

articular (Pinto, F. y García Liñeiro, J. 2011).

- Tiene una corta vida media corta intra-articular, por lo tanto, el esquema de aplicación resulta insoslayable.
- Desde el punto de vista económico es una terapia de costo elevado.
- Todo tratamiento con IRAP es precedido de un examen locomotor completo, así como de exámenes de diagnóstico por imagen complementarios (radiológicos y ecográficos), hecho que aumenta aún más el costo de la terapia en sí (Adrados, P., 2020).
- La IRAP tiene menor concentración de plaquetas y factores de crecimiento a comparación de otras terapias regenerativas como el plasma rico en plaquetas (PRP) (Platvoet, C. 2011)

Por último, se destaca que las formas y productos de terapias regenerativas se encuentran en permanente actualización para mejorar eficacia y eficiencia. Un ejemplo de estos avances lo constituyen las utilizadas para tratar Osteoartritis en la actualidad que realizan la extracción de la sangre, la cual es procesada y centrifugada. Este proceso se realiza en la terapia IRAP ya citada, y también en la nueva terapia de aplicación intra-articular de la denominada Solución de Proteína Autóloga (APS), promovida por la cirujana e investigadora veterinaria equina, la doctora Alicia Bertone y la compañía *Owl Manor Veterinary* patrocinadora del sistema Pro-Stride (Masri, M., 2020).

El dispositivo Pro-Stride® APS es otro sistema autólogo de base comercial que se comporta de manera similar a IRAP® en el sentido de que potencia la proteína antagonista del receptor de Interleucina 1 (Bertone, A. *et al*, 2014); (*Owl Manor Veterinary*, 2016).



Foto N° 25: *Kit Orthokine®*. (Fuente: <https://www.dechra-us.com/our-products/us/equine/horse/prescription/orthokine-vet-irap-10>).



Foto N° 26: *Kit IRAP® I* (Fuente: <https://www.dechra-us.com/our-products/us/equine/horse/prescription/orthokine-vet-irap-60>).



Foto N° 27: *Kit IRAP ® I*. Incluye jeringa y catéter. (Fuente: Pinto, A., 2015).



Foto N° 28: *Kit Pro-Stride® APS*. Representación de izquierda a derecha de: 1° dispositivo separador de proteínas, 2° contrapeso azul de 60 ml, 3° dispositivo concentrador de proteínas, 4° contrapeso Pro-Stride verde. (Fuente: <https://www.omveterinary.com/pro-stride>).



Foto N° 29: Representación gráfica desde la extracción de sangre en el equino hasta la obtención de la solución de proteína autóloga. (Fuente: <https://www.omveterinary.com/pro-stride>).

CONSIDERACIONES FINALES

- ✓ El trauma repetitivo y la lenta reparación de los componentes del cartílago aún son consideradas las mayores causas de Osteoartritis en equinos atletas.
- ✓ IL-1 es la principal citoquina responsable de la degradación cartilaginosa articular y el TNF- α contribuye más en el dolor asociado al daño articular.
- ✓ En las OA, la Sinovitis es la clave en la producción de efectores inflamatorios, y la respuesta desencadena todos los procesos degenerativos que llevan a la destrucción de la articulación.
- ✓ El receptor antagonista de la IL-1 (IL-1 Ra) es producido en respuesta al proceso inflamatorio para inhibir competitivamente la inflamación local generada por IL-1, el desbalance entre IL-1 e IL-1 Ra predispone para Artritis u otras enfermedades inflamatorias.
- ✓ La terapéutica convencional más utilizada para el tratamiento de OA es la inyección intra-articular de corticoides, la cual sí es aplicada en forma reiterada genera efectos adversos que conducen a acelerar el desarrollo de la enfermedad agravando el pronóstico y el rendimiento deportivo del equino.
- ✓ La búsqueda por nuevas opciones terapéuticas condujo, a inicio de éste siglo, a las terapias regenerativas autólogas, iniciando con el empleo del SAC, para luego alcanzar mayor eficacia con el desarrollo de la denominada IRAP.
- ✓ Tanto la terapia de SAC como IRAP no sólo contienen elevados niveles de IL-1 Ra, sino que también presentan otros factores de crecimiento contribuyentes a contrarrestar procesos inflamatorios.

✓ Es importante comprender que la IRAP no revierte un daño articular ya iniciado y/o permanente, muy relacionado a las Osteoartritis, pero resulta muy efectiva para prevenir futuras inflamaciones y mitigar el progreso de la enfermedad.

✓ La preparación de la IRAP no requiere equipamiento de complejidad, es rápida y sencilla, utiliza el suero del mismo equino afectado por lo tanto se evitan reacciones adversas por hipersensibilidad tipo 1. No obstante, tales ventajas se opacan ante el elevado costo del *kit* comercial para la filtración durante el proceso de obtención.

✓ A pesar de la eficacia ofrecida por la IRAP® aún no se utiliza como tratamiento de primera instancia para la enfermedad articular debido a la desventaja del costo económico en comparación con las terapias convencionales, tales como la utilización de corticoides, AINEs e incluso ácido hialurónico.

✓ Por último, en relación a la bibliografía consultada correspondería señalar que son necesarios más ensayos clínicos con rigor científico comparando ambas terapéuticas, convencionales frente a las regenerativas. Tales experiencias, sumadas a una disminución en el costo del *kit* para la preparación de IRAP contribuirían al empleo más generalizado en las primeras fases de las OA y en otros procesos inflamatorios.

Descripción de la Práctica Profesional

Se cumplieron las 368 (trescientas sesenta y ocho) horas de OPP a modo de pasante, en la “Estancia San Martín”, ubicada a 20 km de la ciudad de Lincoln, a vera de la ruta 50, al noroeste de la provincia de Buenos Aires. Allí se crían y reproducen equinos dedicados a la actividad deportiva del polo; y está a cargo del MV Diego Tomás Benegas.

En el lugar se realiza principalmente actividad reproductiva y clínica general.

Dicho establecimiento pertenece a la firma “La Hache Polo” de Hilario Ulloa S.A. Quien facilitó las prácticas fue la Profesora Adjunta de la Escuela de Medicina Veterinaria, MV Mariela Heredia, y quienes oficiaron de guías fueron los Médicos Veterinarios Diego Tomás Benegas y Betiana Tscherig egresada de la Escuela de Medicina Veterinaria de la UNRN.

El Harás tiene una población de 320 (trescientos veinte) equinos aproximadamente, entre los cuales se encuentran: yeguas vacías (donantes y receptoras), yeguas gestantes (madres y receptoras), potrillos al pie de la madre, destetes, cría, potros en doma, equinos en hechura, jugadoras, caballos de andar, y padrillos.

El establecimiento consta de 820 hectáreas (ochocientos veinte hectáreas) de las cuales está dividido en 13 lotes según categorías, destinados a pasturas para la alimentación de los equinos.

En el casco del establecimiento se encuentra un sector llamado “enfermería” que consta de un potrero de 4 hectáreas, 5 corrales individuales, 1 toril con manga. La mayoría de las prácticas se llevaron a cabo en éste sector debido a que en el mismo se realizan las revisiones generales, tareas de enfermería, internaciones y se reciben los animales afectados que se traen desde el campo.

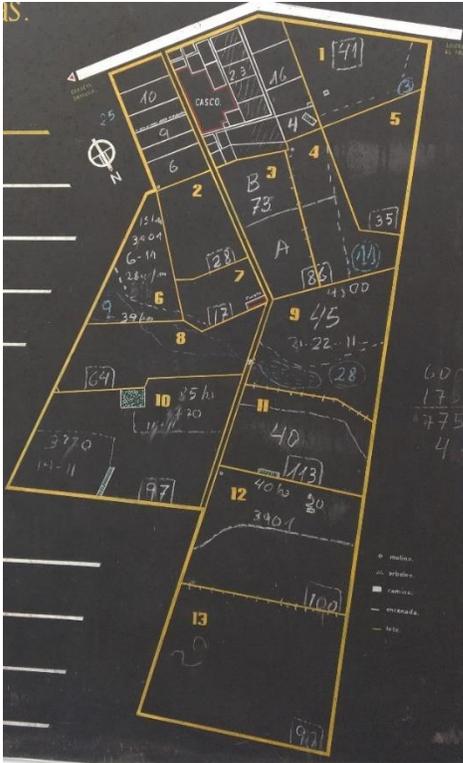


Foto N° 30: Mapa de Estancia San Martín con sus respectivas divisiones expresadas en hectareas. (Fuente propia).

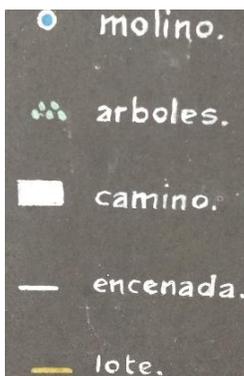


Foto N° 31: Referencias del mapa de la Estancia San Martín. (Fuente propia).



Foto N° 32: Corral en sector enfermería. (Fuente propia).



Foto N° 33: Se observa parte de los corrales individuales y manga con toril. (Fuente propia).



Foto N° 34: Potrero de enfermería. (Fuente propia)



Foto N° 35: Mangas de revisión general. (Fuente propia).

Además, el casco consta también del sector de galpones destinados para alojar equinos para enfermería e internación. También cuenta con un sector de padrilleras que consta con cuatro potreros de una hectárea cada uno y con cuatro boxes donde duermen de noche los padrillos.



Foto N° 36: Padrillera. (Fuente propia).



Foto N° 37: Boxes de padrillos. (Fuente propia).



Foto N° 38: Galpones de enfermería. (Fuente propia).



Foto N° 39: Farmacia. (Fuente propia).



Foto N° 40: Farmacia. (Fuente propia).



Foto N° 41: Laboratorio: (Fuente propia).

Entre el sector de mangas de revisión y los galpones se encuentra el laboratorio con su equipamiento necesario para las ecografías, transferencia de embriones e inseminación artificial. Además, la farmacia veterinaria donde se almacenan todos los medicamentos y dispositivos necesarios para poder realizar curaciones, tratamientos, desparasitaciones, vacunaciones y otras terapéuticas eventuales.

Descripción de Casos

Con el objetivo de una descripción más ordenada y precisa de los diferentes casos clínicos observados durante la OPP, se procedió a una clasificación de ellos según sistemas orgánicos comprometidos. De esa manera los 156 (ciento cincuenta y seis) casos clínicos se distribuyeron en patologías por sistema o en especialidad, según detalle que sigue:

- Patologías músculo esqueléticas → 7
- Patologías articulares → 2
- Podología → 7
- Patologías oculares → 2
- Cirugías → 1
- Patologías reproductivas → 3
- Neonatología → 4
- Heridas diversas → 18
- Dermatopatías → 8
- Patologías neurológicas → 1
- Comportamiento condicionado → 1 (conocidos como Vicios)

Así también se realizaron procedimientos de Exámenes Complementarios:

- Ecografías: 4 casos
- Radiografías: 5 casos

Además, se participó en tareas sanitarias diversas, entre ellas:

- Desparasitaciones: Lote de yeguas receptoras vacías (23 casos), lote de potrancas de 2 años (40 casos)
- Vacunación: Yeguas preñadas (30 casos).

Casos clínicos relevantes:

A continuación, se describen brevemente algunos casos clínicos de mayor relevancia dentro de la lista antes mencionada:

Cada caso se presenta con el formato de Ficha Clínica resumida, haciendo referencia a los siguientes aspectos:

- Reseña / Anamnesis o Motivo de Consulta
- Examen clínico
- Diagnóstico Presuntivo
- Tratamiento
- Pronóstico y Evolución
- Imágenes

Caso N°1: Contracción de flexores.



Foto N° 42: Contracción flexural en potranca. (Fuente propia).

Reseña:

- Nombre: Cría RP 20/5. Receptora 745 (Entonada/Lavinia Black Jack)
- Especie: Equino.
- Raza: Polo Argentino.
- Sexo: Hembra.
- Edad: 7 días
- Pelaje: Alazán
- Función: Cría

Historia clínica:

Potranca recién nacida se le dificulta incorporarse para poder mamar calostro. Ingresa al área de enfermería para control y seguimiento.

Examen clínico:

Sus parámetros eran los siguientes:

- FC: 68 lpm

- FR: 16 rpm
- T°C: 38° C
- Mucosas aparentes: Rosadas, humectadas con brillo.

Diagnóstico Presuntivo:

Contracción de tendones flexores por causa congénita.

Tratamiento:

- 24/09/2020: Nace potranca y entra a box inmediatamente a cuidados intensivos.
- 25/09/2020: Extracción de sangre de madre, para preparar plasma y se transfunde.
- Se complementa terapia con Ranitidina 4 ml vía oral, Meloxicam 2 ml vía oral. Terramicina vía endovenosa 1 gramo cada 24 horas por 3 días.

- Ayuda manual para incorporarse y que pueda mamar.
- 29/09/2020 se coloca yeso.
- 02/10/2020 se retira yeso
- 03/10/2020 Se coloca ovata y vet-rap con tutor, en miembro anterior derecho, y con el pasar de los días se rota al otro miembro anterior.

Evolución:

- 15/10/2020: Evoluciona favorablemente. Se coloca venda de polo en ambos miembros con férula como tutor. La evolución se acentuó en la mayor tonalidad muscular en los miembros permitiendo un mejor desplazamiento al caminar y pudiendo incorporarse para mamar por sus propios medios.

Pronóstico: Favorable.

Caso N°2: Melanomas en yegua de pelaje tordillo



Foto N° 43: Melanomas en región de la cabeza y del cuello. (Fuente propia).



Foto N° 44: Melanomas en cola. (Fuente propia).

Reseña:

- Nombre: Caprichosa
- Especie: Equino.
- Raza: Polo Argentino.
- Sexo: Hembra.
- Edad: 17 años
- Pelaje: Tordillo

- Función: Donante

Anamnesis:

Heridas de melanomas en toda la extensión de la cola a causa de prurito.

Examen clínico:

Sus parámetros eran los siguientes:

- FC: 40 lpm
- FR: 12 rpm
- T°C: 37,5 °C
- Mucosas aparentes: Rosadas, humectadas con brillo.

Diagnóstico Presuntivo:

- Melanomas: Tumores que se generan a partir de células que contienen melanina, predisponentes de equinos de pelaje tordillo, generalmente en equinos mayores a 15 años.

Tratamiento:

Tratamiento paliativo de las heridas con solución yodada, aplicación de cremas con ácido bórico y vitamina A, y complementariamente vendajes con cinta elástica vet-rap

Evolución:

La manera en que cicatrizan las heridas por segunda intención causa una fibrosis marcada, e impiden la movilidad normal de la cola. Además, los melanomas que se encuentran alrededor de la zona perineal, podrían afectar a la capacidad de excreción de la materia fecal y la micción en la yegua.

Pronóstico:

Desfavorable debido a que es una patología que avanza de manera progresiva.

Caso N°3: Herida con colgajo



Foto N° 45: Herida con colgajo. (Fuente propia).



Foto N° 46: Herida con colgajo suturada. (Fuente propia).

Reseña:

- Nombre: Gaucho
- Especie: Equino.
- Raza: Mestizo
- Sexo: Macho
- Edad: 9 años
- Pelaje: Zaino colorado

- Función: Trabajo

Anamnesis:

Herida en forma de colgajo. Causada a raíz de una tormenta eléctrica, debido al susto que los truenos le causaron al equino, se enredó en un boyero la noche del miércoles 21 de Octubre. El equino fue asistido el jueves 22 de Octubre por la mañana.

Examen clínico:

Sus parámetros eran los siguientes al momento de la asistencia veterinaria:

- FC: 40 lpm
- FR: 14 rpm
- T°C: 38 °C
- Mucosas aparentes: Rosadas, con poco brillo.

Diagnóstico Presuntivo:

Herida en forma de colgajos en región del pecho a la altura de la articulación del hombro extendiéndose hasta región del esternón ventralmente. La herida afectaba piel, subcutáneo y músculos pectorales.

Tratamiento:

El tratamiento requirió aproximadamente 1,5 horas.

- En primer lugar, se procedió a la tranquilización del paciente inyectando de manera combinada vía endovenosa en la misma jeringa 2,5 ml de xilacina y 1 ml de butorfanol que aporta analgesia.
- Luego se realizó la limpieza y desinfección de la herida con iodo diluido embebido en algodón en forma de embrocado limpiando parte central de herida y después áreas periféricas.

- Se realizaron aplicaciones de lidocaína de manera local inyectadas en el borde del tejido afectado.
- Se suturó con punto en U para dar firmeza al musculo desgarrado y luego se hizo punto simple, utilizando hilo reabsorbible *Vicryl*. Se evitó dejar la menor dimensión de espacios muertos. Las suturas de tejido subcutáneo y piel se realizaron con hilo de polietileno con suturas con punto en U.
- A la hora del tratamiento se realizó un refuerzo de dosis anestésica aplicando 1,5 ml de xilacina con 0,5 ml de butorfanol.
- Se realizó un drenaje con una sonda con orificios que ayudan a la expulsión de líquidos provenientes de la herida.
- Al terminar de suturar se aplicó agua oxigenada sobre bordes de herida.

Evolución:

Los días posteriores a la sutura, más allá de tener un drenaje colocado, se produjo edema local.

Posteriormente comenzó a cicatrizar de manera correcta.

Pronóstico:

Favorable con la debida atención de la herida.

Caso N° 4: Bursitis

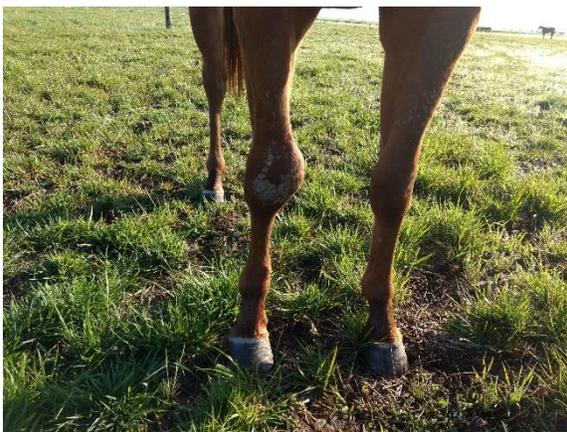


Foto N° 47: Bursitis en región del carpo de miembro anterior derecho. (Fuente propia).



Foto N° 48: Aplicación de hidroterapia. (Fuente propia).

Reseña:

- Nombre: Mareada Clon 04
- Especie: Equino.
- Raza: Polo

- Sexo: Hembra
- Edad: 2 años
- Pelaje: Alazán
- Función: Recría.

Anamnesis:

La potranca se encontraba en un lote con una marcada tumefacción en el carpo del miembro anterior derecho.

Examen clínico:

Sus parámetros eran los siguientes al momento de la asistencia veterinaria:

- FC: 46 lpm
- FR: 16 rpm
- T°C: 37,5 °C
- Mucosas aparentes: Rosadas con brillo.

Diagnóstico Presuntivo:

Bursitis carpal. Presuntivamente la causa es traumática producto de una posible patada con algún equino compañero de lote.

Tratamiento:

- Se aplica Distrepencil E-T, antibiótico inyectable que contiene: penicilina G sódica, procaínica y benzatínica, estreptomicina 2 gr, y acetona de triamcinolona 10 mg, durante tres días, dosis 20.000.000 U.I. → 20 ml vía intramuscular.
- Se colocó una bota de hidroterapia para equinos en el miembro afectado por 20 minutos una vez a la mañana y otra vez a la tarde. También se incluyeron cubos de hielo juntos con el agua para acentuar el tratamiento antiinflamatorio.

- Paralelamente se aplicó hielo local en la zona inflamada, como así también barro equino cuya propiedad es astringente, antiflogístico, descongestivo y antiinflamatorio.

El barro contiene en su fórmula salicilato de metilo 30 gr, sulfato de cobre 2 gr, sulfato de zinc 8 gr, alcanfor sintético 10 gr. El barro se coloca en el área y se cubre con una gasa, este tratamiento se debe realizarse dos veces al día.

Evolución:

Se observa una pronta desinflamación por efecto del fármaco antiinflamatorio aplicado, sumado al aporte de la hidroterapia. Dado que se trata de una paciente en etapa aguda de la bursitis la evolución es notoria.

Pronóstico:

Favorable, llevando a cabo el tratamiento indicado en tiempo y forma, a la mañana y a la tarde.

BIBLIOGRAFÍA

Adrados, P. 2020. Terapia con IRAP. <https://www.equisan.com/index.php/2013-10-19-09-46-05/terapia-deportiva/terapia-con-irap>

Audisio, S. 2019. Cátedra de Patología Quirúrgica, Escuela de Medicina Veterinaria, UNRN

Baños Piqueas A, I De Guindos Talavera, M Varela del Arco, I Santiago Llorente. 2009. Proteína antagonista del receptor de la interleuquina-1 (IRAP) para el tratamiento de enfermedades articulares en los caballos de carreras. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias* 3, 299-306.

Barton, M. 2015. Non-steroidal Anti-inflammatories. In: *Equine Clinical Immunology*. First ed. Wiley Blackwell. Pp 213 – 233

Bertone, A., 2008. Joint Physiology: Responses to Exercise and Training. In: *Equine Exercise Physiology the Science of Exercise in the Athletic Horse*. First ed. Saunder Elsevier. Pp 132 -142

Bertone, A. 2014. Evaluación de una única inyección intraarticular de solución de proteína autóloga para el tratamiento de la osteoartritis en caballos. *Revista Estadounidense de Investigación Veterinaria* 2014; 75: 141-151.

Buckwalter, J.A., Martin, J., Degenerative Joint Disease. Anatomy and Physiology of Synovial Joints. *Clinical Symposia*, Ciba, vol 47, nº 2, 1995, pp. 3-11.

Carmona, J. U., & Giraldo, C. E. (2007). Fisiopatología y tratamiento convencional de la osteoartritis en el caballo Pathobiology and medical treatment of the osteoarthritis in the horse. *Vet.zootec.*, 1(1), 60–73.

Carmona, J., Prades, M. 2009. Pathophysiology of Osteoarthritis. *Compendium Equine: Continuing Education for Veterinarians*; 28 – 40

Caron, J.P. 1996. “Factores neurogénicos en el dolor articular y patogénesis de

enfermedades”. *En Enfermedad de las articulaciones en el caballo*, editado por: McIlwraith, CW y Trotter, GW . 70 - 80 . Filadelfia, PA : WB Saunders .

Caron, J.P. 2003. Principal and practices of joint disease treatment. In, *Diagnostics and Management of Lameness in the Horse. Elsevier Science*, 746–763.

Caron, J. 2011. Arthritis: Osteoarthritis. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse. Saunder Elsevier*, 655–668.

Dieppe, P., Lohmander, S. 2005. Pathogenesis and Management of Pain in Osteoarthritis. *The Lancet* 365; Pp 965-973

Dijkgraaf, L. De Bont, G. 1995. Normal cartilage structure, biochemistry and metabolism: a review of the literatura. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 53, 924-929.

Dyce, K.M. 2012. *Anatomía Veterinaria*.

Frisbie D, SC Ghivizzani, PD Robbins, CH Evans, CW McIlwraith. 2002. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Therapy* 9, 12-20.

Frisbie D. 2005. Future Directions in Treatment of Joint Disease in Horses. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 21, 713-724.

Frisbie, D. 2006. “Principles of treatment in joint disease” *Equine Surgery*, 4^{Ed}, Saunders Company, 1055-1086

Frisbie D, C Kawcak, N Werpy, R Park, CW McIlwraith. 2007. Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research* 68, 290- 296.

Frisbie, D., Al-Sobayil, F., Billingham, C., Kawcak, E., McIlwraith, W. 2008. Changes in Synovial Fluid and Serum Biomarkers with Exercise and Early Osteoarthritis in Horse.

Osteoarthritis and Cartilage 16; 1196 - 1204

Frisbie, D. 2011. Makers of Osteoarthritis: Implications for Early Diagnosis and Monitoring of the Pathological Course and Effects of Therapy In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Second Ed. Saunder Elsevier, St Louis, MO, USA. Pp 668 - 671.

Frisbie, D. 2012. Synovial joint Biology and Pathobiology. In: *Equine Surgery*. Fourth ed. St Louis. Saunder Elsevier. Pp 1096 – 1113

Frisbie, D., McIlwraith, C., Kawcak, C., Werpy, N. 2013. Evaluation of Intra-articular Hyaluronan, Sodium Chondroitin Sulfate and N-acetil-D-Glucosamine Combination Versus Saline (0.9% NaCl) for Osteoarthritis Using an Equine Model. *The Veterinary Journal* 197 ; Pp 824-829

Fortier, L., J Barker, B Cole, E Strauss, T McCarrel. 2011. The Role of Growth Factors in Cartilage Repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 469, 2706–2715.

Gallego, R. y col. 2019. Osteoarthritis en equinos. Una revisión bibliográfica. En Revista Sinergia Pp 129

Goodrich, L., Nixon, A. (2006b). Treatment of Osteoarthritis in the Horse – A Review. *The Veterinary Journal*, 171, 51–69.

Gouze J, E Gouze, G Palmer, V Liew, A Pascher, O Betz, T Thornhill, C Evans, A Grodzinsky, S Ghivizzani. 2003. A comparative study of the inhibitory effects of interleukin-1 receptor antagonist following administration as a recombinant protein or by gene transfer. *Arthritis Research & Therapy* 5, 301-309.

Grant, B. 2011. Rest and Rehabilitation. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Second Ed. Saunder Elsevier, St Louis, MO, USA. Pp 877-880.

Grauw, J., Visser-Meijer, M., Lashley, F., Meeus, P., Weeren, P. 2015. Intra-articular Treatment with Triamcinolone Compared with Triamcinolone with Hyaluronato: A Randomised Open-label Multicentre Clinical Trial in 80 lame Horse. *Equine Veterinary Journal*. doi: 10.1111/evj.12383

Hashimoto, S., Creighton-Achermann, L., K. Takahashi, K., Amiel, D., Coutts, R., Lotz, M. 2002. Development and Regulation of Osteophyte Formation during Experimental Osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 10; 180-187

Hassan, A., El-Shafey, A., Ahmed, H., Hamed, M. 2015. Effectiveness of the Intra-articular Injection of Platelet Rich Plasma in the Treatment of Patients with Primary Knee Osteoarthritis. *The Egyptian Rheumatologist*, 37, 119– 124.

Hraha, T. H., K. M. Doremus, C.W. McIlwraith and D.D. Friesbie. 2011. Autologous conditional serum: The comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood. *Equine Veterinary Journal* 43(5):516-521. Doi:10.1111/j.2042-3306.2010.00321.x.

Jara, E., Corrêa, F., Bello, U. A., Naturales, F. D. R., & Veterinaria, E. D. M. 2016. “Osteoarthritis en equinos: descripción, diagnóstico y alternativas terapéuticas.” *Food and Environmental Research*, 4(3), 16–39.

Kawcak, C.E. 2013. “Intra-articular medication update” in Meeting AAEP Oklahoma, 2013

Kidd, J., Fuller, C., Barr, A. 2001. Osteoarthritis in the Horse. *Equine Veterinary Education* 13 (3), Pp 160 – 168.

Kidd, J. A., Fuller, C., & Barr, A. R. S. 2010. Osteoarthritis in the horse. *Equine Veterinary Education*, 13, 160–168.

King, M., Haussler, K., Kawcak, C., McIlwraith, C., Reiser, R. 2012. Mechanisms of aquatic Therapy and its Potential Use in Managing Equine Osteoarthritis. *Equine Veterinary Education* 25 (4), Pp 204-209.

Koenig, T.J. 2014. Treatment of experimentally induced osteoarthritis in horses using an intravenous combination of sodium pentosan polysulfate, N-acetyl glucosamine, and sodium

hyaluronan. *Vet Surg.*, 5, 612–622.

König, H. 2011. Anatomía de los Animales Domésticos. Segunda edición. Tomo 1 aparato locomotor. Pp 14-15.

Kusch, K. 2013. Proteína antagonista de receptores de interleukina y sus aplicaciones en traumatología equina. <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:gvNKCoWnXckJ:www.fvet.uba.ar/fcvanterior/equinos/eqcemde/tesina-Kusch.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=>

Ley, C., S Ekman, B Ronéus, M Eloranta. 2009. Interleukin-6 and high mobility group box protein-1 in synovial membranes and osteochondral fragments in equine osteoarthritis. *Res Vet Sci* 86, 490–497.

Li, G., Yin, J., Gao, J., Cheng, T., Pavlos, N., Zhang, Ch., Zheng, M. 2013. Subchondral Bone in Osteoarthritis: Insight Risk Factors and Microstructural Changes. *Arthritis Research & Therapy* 15: 223

MacLeod, J. 2001. Chondrocytic response to joint inflammation and corticosteroids. *Proceedings of a workshop on equine immunology. Santa Fe, Nuevo Mexico.*

Manual de Semiología Veterinaria, Facultad de Ciencias Veterinarias - UBA, Tomo 3, Brejov, G. 2016. Pp 77

Masri, M. 2020. Charla de equinos - José Adrián Iranzo. Terapias Regenerativas, 3era Parte Disertante: MV: María Masri, México Moderadora: MV. María Fernanda Torres, Colombia <https://www.youtube.com/watch?v=do5IasyiOVA&t=13s>

McCarthy HE, JJ Bara, K Brakspear, SK Singhrao, C. A. (2012). The comparison of equine articular cartilage progenitor cells and bone marrow-derived stromal cells as potential cell sources for cartilage repair in the horse. *Vet. J.* 192, 345–351.

Mc Donald L. 2010. Osteoartrosis. En: Smith, B. (ed). *Medicina Interna de Grandes Animales*. 4ª ed. Elsevier, Madrid, España. Pp 1207-1210.

McIlwraith, C. 2001. Disease processes of synovial membrane, fibrous capsule, ligaments, and articular cartilage. AAEP proceed 47, San Diego, California, USA. 142-156.

McIlwraith, C. 2004. Enfermedades de las Articulaciones, Los Tendones, Los Ligamentos y Las Estructuras Relacionadas. In: Adams Claudicaciones en Equinos. Quinta ed. Saunder Elsevier. Buenos aires. Argentina. Pp 469 – 493

McIlwraith, C. 2005a. From Arthroscopy to Gene Therapy - 30 Years of Looking in Joints. *Proceedings of the Annual Convention of the AAEP*, Seattle, Washington, USA, 65-113.

McIlwraith, C. 2005b. Use of Synovial Fluid and Serum Biomarkers in Equine Bone and Joint Disease: a review. *Equine veterinary journal* 37 (5); 473 – 482

McIlwraith C. 2009^a. Advances in the Diagnosis of Joint Disease. *Proceeding of the 11th International Congress World Equine Veterinary Association*, Guarujá, Brazil.

McIlwraith, C. 2011. Gene Therapy. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Second Ed. Saunder Elsevier, St Louis, MO, USA. Pp 671-673.

McIlwraith C.W., Frisbie DD, Kawcak CE 2012 “The horse as a model of naturally occurring osteoarthritis” in *British Editorial Society of Bone and Joint Disease*, 1(11), 297– 309. <http://doi.org/10.1302/2046-3758.111.2000132>

Monina, M. 2008. Diagnóstico clínico de las principales patologías locomotoras del equino. XXVII Jornadas de Actualización en Ciencias Veterinarias. Villa Giardino, Córdoba, Argentina, 26, 27 y 28 de setiembre de 2008. Colegio Médico Veterinario de la Provincia de Córdoba.

Mora, M. 2011. Determinación de las Principales Afecciones del Aparato Locomotor Causantes de Claudicación en Caballos Criollo Chileno de Rodeo. *Memoria de Título*. Escuela de Medicina Veterinaria. Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

Oke, S.L., McIlwraith CW. 2010. Review of the economic impact of osteoarthritis and oral

joint-health supplements in the horse. in *Proceedings*. 56 AAEP; 56; 12-18.

Platvoet, C. 2011. The success of IRAP treatment in degenerative joint disease in Swedish racehorses. *Memoria de título*. Facultad de Ciencias Veterinarias. Szent István University, Suecia.

Pinto, A. R. 2015. IRAP en el tratamiento de la osteoartritis equina.

<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:or0AmfjGAmgJ:https://document.onl/d ocuments.html+%&cd=4&hl=es&ct=clnk&gl=>

Pinto, F. y García Liñeiro, J.A. 2011. Proteína antagonista del receptor de la interleuquina-1 <http://www.fvet.uba.ar/fcvanterior/equinos/632012/proteinaantagonista-G.pdf>

Puchalski, S. 2011. Computed Tomography. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Second Ed. Saunder Elsevier, St Louis, MO, USA. Pp 269 – 274

Raub, R.H. 2010. Growing more durable equine athletes. *Comparative Exercise Physiology. Cambridge J*, 7, 49–56.

Riggs, C. 2006. Osteochondral injury and joint disease in the athletic horse. *Equine Vet Educ* 18, 100-112. Ross, M. 2011b. Arthroscopic Examination. In: *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. Second Ed. Saunder Elsevier, St Louis, MO, USA. Pp 289 – 297.

Robbins, P.D., CH Evans, Y Chernajovsky. 2003. Review:Gene therapy for arthritis. *Gene Therapy* 10, 902–911.

Rolando, J. (2013). Aplicación de la determinación de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) en las enfermedades articulares equinas. *Fisiología animal y laboratorio del metabolismo óseo*.

Ross, M. 2011. *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*.

Sánchez Naranjo, J. C., & López Zapata, D. F. 2011. Fisiopatología celular de la osteoartritis: El condrocito articular como protagonista. *Iatreia*, 24(2), 167–178.

Sandoval, J. A., López, C., & Carmona, J. U. 2013. Therapies intended for joint regeneration in the horse. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 45(3), 229– 236. <http://doi.org/10.4067/S0301->

732X2013000300002

Schlueter, A., Orth, M. 2004. Equine Osteoarthritis: A Brief Review of the Disease and its Causes. *Equine and Comparative Exercise Physiology* 1 (4); 221 – 231

Souza, M. V. de. 2016. Osteoarthritis in horses – Part 2: a review of the intra- articular use of corticosteroids as a method of treatment. *Braz. Arch. Biol. Technol.*, 59 (December), 1–10.
<http://doi.org/10.1590/1678-4324-2016150025>

Sommer, N. H. 2012. Avances en Osteoartritis equina.<http://cybertesis.uach.cl/tesis/2012/fvs711a/doc/fvs711a.pdf>

Steel, C. 2008. Equine Synovial Fluid Analysis. *Veterinary Clinics Equine Practice* 24; 437 – 454

University of Florida. 2020. IRAP™ Therapy, Large Animal Hospital, College of Veterinary Medicine.<https://largeanimal.vethospitals.ufl.edu/hospital-services/equine-lameness/irap-therapy/>

Van Weeren, P. R. 2010. Pain in osteoarthritis. *Vet Clin North Am Equine Pract*, 3, 619–642.

Vázquez, F.J., Romero, A., Rodellar, C. 2012. Revista complutense de ciencias veterinarias (RCCV) <https://pdfs.semanticscholar.org/317f/0cb330>

Veterinary Owl Manor, 2016 Medicina Regenerativa. Pro-Stride.BMA. Np, 2016.
<https://www.omveterinary.com/pro-stride>

Weeren, R. 2014. Joint physiology: responses to exercise and training. In: *Equine Sports Medicine & surgery*. Second Ed. Saunder Elsevier. St Louis, MO, USA. Pp 213-222

Wehling, P., Moser, C., Frisbie, D., McIlwraith, C.W., Kawcak, C.E., Krauspe, R., y Reinecke, J.A. 2007. Autologous Conditioned Serum in the Treatment of Orthopedic Diseases. *Biodrugs*. 21(5):323-332.

Weinberger, T. 2008. Clinical experience with ACS/Orthokine/IRAP in horses. *Equine Sports Medicine* 3. volumen3,http://www.irap.pl/wpcontent/uploads/2015/04/Artykuly_ze_swiata_3.pdf

Wright-Carpenter TP, Klein, P Schäferhoff, HJ Appell, LM Mir, P. Wehling. 2004. Treatment of muscle injuries by local administration of Autologous Conditioned Serum: A pilot study on sportsmen with muscle strains. *International Journal of Sports Medicine* 25, 588-593.

Zimmerman, M., & Dyson, S. (2011). Comparison of radiographic and scintigraphic findings of the spinous processes in the equine thoracolumbar region. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 52(6), 661–671.

Páginas web consultadas:

- <https://www.dechra-us.com/our-products/us/equine/horse/prescription/orthokine-vet-irap-10>
- <https://www.dechra-us.com/our-products/us/equine/horse/prescription/orthokine-vet-irap-60>)
- <https://www.omveterinary.com/pro-stride>
- <https://cal.vet.upenn.edu/projects/fieldservice/Equine/EqPE.html>
- <http://www.equineortho.colostate.edu/questions/tjd.htm#corticosteroids>
- Cornell University College of Veterinary Medicine. 2020. <https://www.vet.cornell.edu/>
- Horses - Health - <http://www.omafra.gov.on.ca/english/livestock/horses/health.html>
- VetCenter.<https://uniregistry.com/market/domain/vetcenter.com?landerid=www5f586209f1e793.75995107>

ANEXOS

- **ANEXO I:** Video complementario que ilustra desde la preparación hasta el modo de utilización de la terapia regenerativa IRAP aplicado en equinos.

<https://www.youtube.com/watch?v=P-4HR9gwbHo>