

Banfield Journal

Alcanzando el éxito en la Práctica®

Veterinario

Artritis en gatos y perros:

Tratamiento

El tratamiento exitoso de la artritis depende de la eliminación de los factores predisponentes, del control de los mediadores de la inflamación y del mantenimiento de la salud articular.

DR. EN MED. VET. BRYAN S. BEALE, DIPLOMADO ACVS*
AUTOR COLABORADOR

Los procesos artríticos en perros y gatos son dolorosos y tienen un efecto negativo en la actividad diaria. La artritis es una enfermedad progresiva y su grado de severidad depende de que se le proporcione el tratamiento adecuado. El tratamiento se enfoca en tres áreas: la eliminación de los factores predisponentes, el control de los mediadores de la inflamación y el mantenimiento de la salud articular. De acuerdo al grado de inflamación que produce, la artritis se puede clasificar en artritis con grado bajo de inflamación y artritis con grado alto de inflamación. La artritis con grado bajo de inflamación es común en la osteoartritis (OA) mientras que la artritis con grado alto de inflamación es típica de las artritis infecciosas o inmunomediadas y entre estos dos grupos de artritis, el tratamiento es muy diferente. Frecuentemente el tratamiento de la OA requiere la administración de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). El tratamiento de las artritis con grado alto de inflamación requiere el uso de antibióticos o de fármacos inmunosupresores; sin embargo, en los dos grupos de

artritis también se pueden administrar tratamientos coadyuvantes, entre los que se incluyen analgésicos, condroprotectores, nutraceúticos y terapia física.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOARTRITIS

En el tratamiento de la OA se pueden considerar dos opciones: el manejo conservador y el manejo quirúrgico. El presente artículo se enfocará al tratamiento conservador. (Figura 1, página 2). Es importante comprender que no se puede establecer un protocolo único y definitivo para el tratamiento de los pacientes caninos y felinos afectados por la OA, ya que los pacientes responden de manera individual a cada una de las diferentes opciones disponibles para el tratamiento. El tratamiento puede involucrar una sola modalidad de terapia o una combinación de varias. Sin importar el protocolo de tratamiento establecido, éste debe ajustarse a cada paciente con base en la evaluación del éxito obtenido, el cual se determinará con base en exámenes físicos frecuentes y los cambios observados por el propietario de la mascota.

Fundamentos del tratamiento conservador

Existen varias facetas en el tratamiento conservador, en donde los factores que parecen influir en la progresión y signos clínicos asociados a la OA incluyen la actividad, el peso corporal, la edad y la genética¹⁻⁴. La actividad del perro tendrá un efecto en la progresión de la enfermedad; cuando se presentan cuadros agudos, el reposo absoluto durante un periodo de 10 a 14 días parece permitir que la mayoría de estos casos se resuelvan; por lo tanto, la actividad en el largo plazo en un paciente con OA debe modificarse. En estos casos, se prefieren las caminatas cortas con correa, con periodos de descanso si los signos empeoran.

Por otro lado, el control de peso es un factor importante en perros con OA. En humanos, la obesidad contribuye de manera importante en la progresión de la OA de la rodilla, pero no tiene el mismo efecto en la OA de la cadera; y se ha asociado al peso con un mayor riesgo para desarrollar la OA asociada a displasia de cadera¹. Existe una cantidad limitada de información publicada relacionada con el efecto de la reducción de peso en los signos clínicos de la OA, sin embargo, las evidencias disponibles sustentan el hecho de la reducción de peso como una estrategia de manejo de

la enfermedad². También la fisioterapia es una parte importante del tratamiento por las mismas razones y además, tiene un efecto positivo en la actitud general del paciente^{3,4}. El envejecimiento está asociado con múltiples cambios en procesos del cartílago articular tales como la actividad y respuesta celular, mecanismos de reparación y características de la matriz extracelular, los cuales favorecen la pérdida de tejido cartilaginoso^{5,6}. Los diferentes estudios basados en resultados de laboratorio, están sustentados por resultados de estudios clínicos en pacientes caninos, los cuales sugieren que los resultados a largo plazo en pacientes seniles con ruptura de los ligamentos cruzados y OA secundaria, no son tan favorables como para perros más jóvenes que presentan la misma enfermedad⁷. Los genes que determinan la susceptibilidad a la OA aún no han sido identificados en perros, a pesar de que se ha tenido un avance en las bases genéticas de las enfermedades que causan OA secundaria, tales como la enfermedad de los ligamentos cruzados y la displasia de cadera⁸⁻¹¹. Debido a que la edad y los factores genéticos no pueden ser tratados directamente, es importante establecer un tratamiento agresivo para todos los demás factores en este grupo de riesgo y así obtener una respuesta óptima.

Figura 1. Manejo de la Osteoartritis canina



TRATAMIENTO MÉDICO DE LA OA

La estrategia del tratamiento médico es una parte importante del manejo de la OA. En las etapas tempranas de la enfermedad, el tratamiento médico podría requerirse sólo ocasionalmente, pero conforme la enfermedad progresa podría ser necesario administrarlo de manera permanente. Existe una gran variedad de enfoques y protocolos para el tratamiento médico de la OA; sin embargo, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías generales: AINEs, analgésicos coadyuvantes, corticosteroides y fármacos de acción lenta en la OA (SADSOA por sus siglas en inglés).

AINEs

Los AINEs son los fármacos más comúnmente usados en el tratamiento de la artritis en perros (*Tablas 1 y 2*, pág. 5). Mientras que para perros existe una gran cantidad de AINEs aprobados, para gatos sólo se puede utilizar un número limitado de ellos y deben ser utilizados con mucha precaución en gatos. Los AINEs inhiben el metabolismo del ácido araquidónico (AA) y la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂). Estos fármacos pueden ser derivados de los salicilatos o del ácido carboxílico, incluyendo a los índoles (*p.e.* indometacina); ácidos propiónicos (*p.e.* carprofeno); fenamatos (*p.e.* ácido mefenámico); oxicanos (*p.e.* meloxicam); pirazonas o ácidos enólicos (*p.e.* fenilbutazona); y los coxibs recientemente desarrollados, (*p.e.* deracoxib y firocoxib)¹².

Los AINEs han sido utilizados desde hace más de 100 años para el tratamiento de la artritis y la aspirina fue el primer AINE utilizado para tratar el dolor crónico asociado a la OA. Desde entonces, se han desarrollado una gran cantidad de nuevos AINEs para uso en humanos y animales con una mayor eficacia y menor número de eventos adversos. Una revisión sistemática del manejo de la OA canina concluyó que existen evidencias muy bien sustentadas de la eficacia de ciertos AINEs¹².

La OA produce daño en el hueso, cartílago y sinovio¹³⁻¹⁹; el problema principal es el incremento en la degradación de la matriz extracelular del cartílago articular con la subsecuente liberación de mediadores de la inflamación y enzimas degradantes que producen

una mayor degeneración e inflamación. Existen evidencias importantes que sustentan que las citocinas pro-inflamatorias interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF por sus siglas en inglés) y la IL-6 juegan un papel clave en este proceso. En este proceso la sinovitis parece ser un elemento clave de la patología de la OA y el sinovio parece ser el tejido clave en el proceso de nocicepción de las articulaciones afectadas^{13-19,20}. En la última fase de la enfermedad, conforme se erosiona el cartílago, existe un mayor sustento de que el hueso subcondral también tiene un papel en la activación de las vías del dolor.

El mecanismo de acción de la OA involucra la liberación de fosfolípidos de la membrana celular cuando se presenta algún daño^{20,21}; entonces, el ácido araquidónico, el cual es un ácido graso poli insaturado (PUFA por sus siglas en inglés) eicosanoide, se libera por acción de la fosfolipasa A₂. El metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la ciclo oxigenasa (COX) genera una prostaglandina G₂ endoperóxido inestable, la cual se convierte a PGE₂ así como otras prostaglandinas y tromboxanos^{20,21}. La PGE₂ se considera como el eicosanoide predominante asociado a procesos inflamatorios, y se ha demostrado que la su concentración está elevada en líquido sinovial de articulaciones con OA. Además, la PGE₂ está asociada a vasodilatación, mayor permeabilidad vascular y edema; por lo tanto, la capacidad de disminuir la formación de PGE₂ se considera un evento deseable para disminuir el control del dolor asociado a los procesos de OA.

La enzima ciclo-oxigenasa se encuentra presente en el organismo en dos isoformas conocidas como COX-1 y COX-2²²⁻²⁴. La COX-1 es considerada como la forma fundamental debido a que induce la formación de prostaglandinas (PGs) que son importantes para el funcionamiento fisiológico normal, estas PGs se producen en diversos tejidos incluyendo las células gastrointestinales, plaquetas, las endoteliales y las células renales. La COX-2 se considera como una forma inducible de la enzima y su expresión está altamente controlada en condiciones basales, pero altamente inducida en la presencia de inflamación. Las citocinas proinflamatorias como TNF y la IL-1 estimulan la expresión de la COX-2 en una gran

variedad de células como las sinoviales, endoteliales, condrocitos, osteoblastos, monocitos y macrófagos²³⁻²⁴ en consecuencia, la mayoría de los AINEs ejercen su mayor efecto al bloquear la síntesis de PGs al unirse a la COX y bloquear su efecto el cual es dependiente del fármaco y de la dosis utilizada; además, se ha correlacionado este efecto con los efectos terapéuticos y tóxicos de los AINEs. El objetivo actual en el desarrollo de nuevos AINEs es lograr la inhibición selectiva de la COX-2 sin afectar la COX-1, lo que en teoría permitirá proporcionar analgesia sin provocar los efectos colaterales comunes a la inhibición de la COX-1.

Hoy en día existen muchos AINEs autorizados para su uso a largo plazo en perros (*Tabla 1*, página 5 y *tabla 3*, pág. 6). Una revisión sistemática reciente sobre el manejo de la OA menciona que existen evidencias importantes de la eficacia del uso de carprofeno, firocoxib y meloxicam¹².

Varios factores influyen en la elección del AINE como agente terapéutico:

- Respuesta clínica
- Efectos colaterales (muy importante si existe enfermedad renal, hepática o gastrointestinal concurrente)
- Costos
- Tipo de preparación (inyectable, cápsulas, pastilla, gotas)
- Conveniencia de la frecuencia de administración

La mayoría de estos fármacos se administran una vez al día de acuerdo a las recomendaciones del fabricante y durante el tiempo necesario, con el objetivo de proporcionar alivio al paciente y permitirle una función óptima. En pacientes con OA, se recomienda administrar los AINEs por un periodo de seis a ocho semanas después de la cirugía ortopédica²⁵. En el seguimiento posquirúrgico por medio de artroscopia de articulaciones del codo, rodilla y cadera, se ha observado la persistencia de sinovitis en perros que fueron operados debido a displasia de codo, ruptura de ligamento cruzado craneal y triple osteotomía pélvica (*figura 2*, pág. 5). Pacientes que han sido medicados con AINEs por periodos de seis a ocho semanas después del procedimiento quirúrgico, mostraron un retorno a la actividad más rápido, hecho

que tiene un efecto positivo en la masa muscular y en el rango de movimiento articular y a su vez, puede afectar de manera positiva el bienestar del paciente. De acuerdo a revisiones sistemáticas recientes se concluyó que el tratamiento a largo plazo con AINEs en perros parece aportar beneficios clínicos con muy pocos riesgos de presentar eventos adversos^{12,26}.

En los Estados Unidos, no existen AINEs para administración oral aprobados para su uso crónico en el manejo de la osteoartritis en gatos, pero existen reportes sobre el uso de aspirina, carprofeno y firocoxib, aunque no existen estudios de eficacia y seguridad sobre el uso de estos fármacos para el tratamiento de la OA felina; no obstante, muchos veterinarios usan AINEs de manera cuidadosa en gatos con objeto de controlar el dolor asociado a procesos de OA (*Tabla 2*, pág. 5).

El número de AINEs disponibles para el tratamiento de la OA en perros continúa en aumento. La disponibilidad de fármacos específicos o selectivos de COX2 es un desarrollo reciente, por lo que se requieren estudios multicéntricos con estos nuevos fármacos con objeto de poder realizar recomendaciones basadas en evidencias, para su uso a largo plazo para el tratamiento de la OA canina considerando un balance entre eficacia y seguridad. **Los AINEs representan un problema constante para su uso en gatos, por lo que su uso en esta especie deberá ser cauteloso.**

Corticosteroides

El uso de los corticosteroides en la OA es fuente de controversia^{21,27,38,39}. Los resultados de algunos trabajos experimentales en modelos de OA sugieren que los corticosteroides aceleran la degeneración del cartílago³⁹; sin embargo, existen evidencias recientes que la administración intraarticular de metilprednisolona (Depo-medrol®, Upjohn Ltd.) a una dosis de 20 mg podría proporcionar generar efectos benéficos para el tratamiento de OA canina en modelos de experimentación²¹. Indudablemente que podría haber una mejoría dramática en los signos presentados aunque la respuesta sea variable. Los reumatólogos médicos podrían indicar repetir la administración intraarticular (IA) de esteroides hasta tres veces en un año. La

respuesta a administración IA de corticosteroides parece depender de la articulación involucrada. Probablemente sea importante mantener en reposo estricto al paciente por al menos dos días después de la aplicación IA con objeto de favorecer que el fármaco permanezca en el líquido articular y evitar sus efectos sistémicos. No se recomienda la administración IA de estos fármacos para el tratamiento a largo plazo de la OA debido al riesgo de desarrollar eventos sistémicos secundarios así como por los efectos negativos que produce al cartílago articular^{21,39}. Este tipo de medicación es adecuado para el tratamiento a corto plazo como método previo al manejo definitivo mediante cirugía, AINEs, condroprotectores o nutraceúticos.

Antes de administrar los corticosteroides por vía IA, se deben considerar sus indicaciones y contraindicaciones. De manera importante, se debe descartar cualquier proceso infeccioso y se debe seguir un protocolo aséptico estricto para realizar la técnica y así evitar producir artritis séptica iatrogénica. El autor usa esteroides de manera ocasional para las siguientes indicaciones:

- Cuando otros tratamientos médicos han fallado y la calidad de vida del perro se ha deteriorado.
- En perros seniles en los cuales el uso de AINEs representa un mayor riesgo.
- Después del establecimiento agudo de OA. En estos casos, la enfermedad podría estar asociada con un número elevado de células polimorfonucleares (15 a 30%) en el líquido sinovial.

Si los corticosteroides se administran de manera sistémica, se prefiere el uso de dosis bajas de prednisona o prednisolona (0.25 a 0.5 mg/kg cada 48 horas). En un inicio, se recomienda administrarlos por un periodo de 2 a tres semanas.

Fármacos de acción lenta en OA (SADSOA por sus siglas en inglés)

La liga Internacional en contra del reumatismo (ILAR por sus siglas en inglés) propuso clasificar este grupo de fármacos en dos categorías: “fármacos que modifican la enfermedad OA” y “fármacos de acción lenta sobre la OA”²⁷. Este sistema de clasificación se diseñó para medicamentos humanos pero puede ser aplicado de manera sencilla a la medicina veterinaria.

Tabla 1. Fármacos AINEs usados en el tratamiento de la OA en perros

Carprofeno (Rimadyl®)	4.4 mg/kg sid ó 2.2 mg/kg bid
Deracoxib (Dermaxx®)	1-2 mg/kg sid
Etodolaco (Etogesic®)	5-15 mg/kg sid
Firocoxib (Previcox®)	5 mg/kg sid
Meloxicam (Metacam®)	Dosis inicial: 0.2 mg/kg y después 0.1 mg/kg sid
Tepoxalina (Zubrin®)	10 mg/kg sid

NOTA: se puede encontrar una descripción completa de las características de cada AINEs en la literatura,^{12,26,27} pero los principales AINEs utilizados en perros se discuten en detalle en la *Tabla 3*, página 6²⁷.

Tabla 2. Fármacos usados en el tratamiento de la OA en gatos

Meloxicam	0.1 mg/kg dosis inicial, después 0.05 mg/kg c/24 horas
Carprofeno	12.5 mg cada 48 horas
Adequan®	5 mg/kg cada 5 días, 8 aplicaciones

NOTA: Estos fármacos no están aprobados en los Estados Unidos para el manejo de la OA en gatos. Los pacientes deben ser monitoreados de manera cuidadosa para detectar cualquier efecto adverso, y el tratamiento debe ser administrado a las dosis mínimas posibles que proporcionen un alivio de los síntomas.

Figura 2



A pesar de una mejoría clínica aparente en el paciente, se observa la persistencia de sinovitis 8 semanas después de la estabilización quirúrgica de la ruptura de ligamento cruzado craneal. Para este paciente el tratamiento con AINEs 6 a 8 semanas después del procedimiento quirúrgico hubiera tenido muchos beneficios

Tabla 3

AINEs	
Carprofeno	El carprofeno es un AINE derivado del ácido propiónico y autorizado en todo el mundo para el tratamiento de OA en perros. El carprofeno se considera un inhibidor selectivo de COX-2, con un cociente COX2:COX1 de 17 en niveles en sangre total en perros ²⁸ . Se ha demostrado en análisis subjetivos y objetivos en pruebas clínicas de perros con desarrollo natural de OA que el carprofeno mejora la función de las extremidades. Con este fármaco, como podría esperarse por su cociente favorable COX2:COX1, se han reportado efectos secundarios mínimos y parecen limitarse a toxicidad gastrointestinal. En una revisión sistemática reciente sobre el uso a largo plazo de los AINEs para el tratamiento de la OA canina, se encontró que la mayoría de los trabajos realizados estaban relacionados con carprofeno ²⁹ . Experimentos realizados con el modelo de OA generado por la transección del ligamento cruzado también sugieren ciertos efectos positivos del carprofeno en la OA ³⁰ .
Deracoxib	El deracoxib pertenece al grupo de los "coxibs" de los AINEs y está aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) para el control del dolor e inflamación asociados a la OA en perros ³¹ ; sin embargo, existe limitada información publicada en revistas arbitradas sobre su eficacia y seguridad en poblaciones de perros con OA. La mayor biodisponibilidad se alcanza cuando el deracoxib se administra con alimentos. El metabolismo del fármaco ocurre principalmente en el hígado, el fármaco posee una vida media de eliminación de tres horas cuando se administran dosis orales de 2.35 mg/kg, aunque los efectos clínicos se pueden observar por un periodo de tiempo mayor. El deracoxib puede ser usado de manera efectiva para el manejo a largo plazo de la OA, pero la dosis recomendada es de 1-2 mg/kg cada 24 horas y debe ser usada en el nivel mínimo efectivo que controle los signos ya que se ha observado una inhibición mínima de las plaquetas.
Etodolac	El etodolac es un indol derivado del ácido acético que inhibe tanto a la COX-1 como a la COX-2 y está autorizado para el tratamiento de perros con OA. En estudios de sangre total en perros, el etodolac inhibe principalmente a la COX-1 ²⁸ , aunque algunos de sus efectos antiinflamatorios se atribuyen a la interferencia en la quimiotaxis de los macrófagos ³¹ . El etodolac se absorbe rápidamente después de su administración oral alcanzando niveles máximos en sangre y el inicio de sus efectos después en una hora. La dosis recomendada es de 10 - 15 mg/kg peso corporal (4.5 - 6.8 mg/lb) cada 24 horas. La dosis efectiva se debe determinar con base en los resultados clínicos de la enfermedad y en la tolerancia del paciente al tratamiento. La dosis inicial debe ajustarse hasta obtener una respuesta clínica satisfactoria pero no debe exceder los 15 mg/kg cada 24 horas. Una vez que se obtiene una respuesta clínica satisfactoria, la dosis diaria debe reducirse a la mínima efectiva que se usa en tratamientos a largo plazo. Al igual que otros AINEs, el etodolac debe usarse con precaución en pacientes con disfunción renal, hepática o hematológica.
Firocoxib	El firocoxib, una piridilsulfona, es un AINE específico para la COX-2 con un cociente <i>in vitro</i> COX-/COX-2 de 342-430 ^{32,33} que está autorizado para el alivio del dolor e inflamación asociada a la OA y para el control del dolor quirúrgico de tejido suave en perros a una dosis recomendada de 5 mg/kg cada 24 horas. Con base en los niveles plasmáticos del fármaco después su administración a perros en dosis terapéuticas y de su comparación con las curvas de concentración inhibitoria obtenidas en estudios <i>in vitro</i> en muestras de sangre total de perros, los niveles terapéuticos en plasma necesarios para inhibir a la COX-2 son menores a los requeridos para inhibir la COX-1. El firocoxib está disponible en forma de tabletas masticables las cuales pueden ser administradas con o sin alimentos. El firocoxib alcanza su nivel máximo en plasma a los 90 minutos después de la administración oral; el fármaco puede utilizarse de manera efectiva para el manejo a largo plazo de la OA en perros. La dosis y frecuencia de administración debe ajustarse a cada paciente con base en su respuesta clínica. Se ha reportado una inhibición mínima de las plaquetas.
Meloxicam	El meloxicam es un AINE que pertenece al grupo oxicam y que es selectivo para COX-2. El cociente COX-1/COX-2 en muestras de sangre total de perros se encuentra en la región 3 ²⁸ . Su uso clínico ha mostrado una actividad antiinflamatoria potente con una baja toxicidad gastrointestinal y renal. La eficacia del meloxicam para el tratamiento de alteraciones del sistema locomotor en perros es comparable de manera favorable con otros AINEs. También se ha demostrado que disminuye los signos clínicos de la sinovitis inducida químicamente en articulaciones rotulianas caninas. Su vida media relativamente larga en perros (20 a 30 horas) permite la administración cada 24 horas; se recomienda una dosis inicial (0.2 mg/kg) administrada el primer día y seguida por una dosis de mantenimiento de 0.1 mg/kg. Un estudio de seguimiento por 14 días confirmó la eficacia del meloxicam para el tratamiento de la OA canina en comparación con el placebo ³⁴ . Los resultados de otros estudios en perros demostraron que este fármaco no reduce la síntesis de proteoglicanos en el cartílago canino ³⁵ . El meloxicam es el único AINE que actualmente posee una indicación para el tratamiento a largo plazo de gatos con OA, aunque actualmente este registro sólo es válido en Europa, Australia y Nueva Zelanda. El tratamiento inicial es una dosis oral única de 0.1 mg/kg de peso corporal el primer día y el tratamiento debe continuar una vez al día por vía oral (en intervalos de 24 horas) con una dosis de mantenimiento de 0.05 mg/kg de meloxicam/kg de peso corporal. Se debe tener particular cuidado en dosificar de manera precisa al paciente y no se debe exceder la dosis recomendada.
Teпоxalina	La tepoxalina es un inhibidor no selectivo de la COX ³⁶ y también de la 5-lipooxigenasa. También se ha dicho que este efecto en la actividad de los leucotrienos puede ser la responsable de la protección contra la toxicidad gastrointestinal, evitando la adhesión de los leucocitos al recubrimiento endotelial de los vasos sanguíneos de y en consecuencia, mantiene el flujo sanguíneo. La indicación de la tepoxalina es para reducir la inflamación y para el alivio del dolor ocasionado por trastornos musculoesqueléticos agudos y crónicos en perros. Las recomendaciones de dosis son de 10 mg/kg por vía oral cada 24 horas por un máximo de 28 días. El fármaco está formulado en forma de una tableta liofilizada que se puede colocar en el alimento en caso de que el perro no permita la administración directa. Se pueden esperar complicaciones gastrointestinales en un 10% de los casos, y estas complicaciones pueden estar relacionadas con su naturaleza ácida o con su inhibición selectiva de la COX. De manera interesante, recientemente se ha demostrado que la tepoxalina reduce la degradación de la colágeno en un modelo <i>in vitro</i> para estudiar el catabolismo del cartílago canino ³⁷ .

Existen ciertas evidencias de que algunos fármacos pueden alterar *in vitro* el ambiente o actividad de los condrocitos tal como disminuir o eliminar la degeneración del cartílago. Desafortunadamente, a pesar de que los resultados de los estudios *in vitro* sugieren que ciertos fármacos poseen estas cualidades, los estudios *in vivo* se han visto obstaculizados por el hecho de que hasta el momento, no existe un método cuantitativo válido para evaluar los resultados del tratamiento en la OA en perros²⁷.

Mucha de la información con la que se cuenta sobre estos productos proviene de estudios *in vitro*, y aunque existen algunos estudios clínicos que apoyan el uso de estos productos, los pacientes no fueron aleatorizados, los estudios no fueron cegados y tampoco se utilizaron criterios de inclusión y exclusión adecuados. No obstante, la mayoría de estos fármacos se consideran seguros e informes anecdóticos de éxito han ocasionado que su uso se popularice en el manejo de la artritis canina y felina. Los nutracéuticos y condroprotectores inyectables son SADOAs populares usados en perros y gatos.

NUTRACÉUTICOS

Se considera nutracéutico a cualquier sustancia que es un alimento o parte de él y que proporciona beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedades. Las evidencias experimentales y clínicas actuales sugieren que estos compuestos pueden aportar beneficios en el tratamiento de la OA^{12, 40-41}. Ejemplos de nutracéuticos incluyen al sulfato de condroitina (CS por sus siglas en inglés), sulfato de glucosamina (GS por sus siglas en inglés) y clorhidrato de glucosamina (GHCL), ácidos grasos esenciales particularmente los ácidos grasos poli insaturados n-3 (PUFA por sus siglas en inglés) y a los azúcares antioxidantes (vitamina C).

Sulfato de condroitina

El sulfato de condroitina es un ingrediente común en muchos nutracéuticos, ya que la molécula se incluye como precursor para el metabolismo de los condrocitos y por sus efectos anti inflamatorios. Los estudios de la

distribución del CS en perros han mostrado desacuerdo en cuanto al destino de la molécula una vez que ha sido administrada^{27,42-46}; mediante el marcaje de la molécula con H3 se demostró su distribución hacia el cartílago articular en perros⁴²; sin embargo, en un estudio realizado con C¹⁴ marcado en un perro de tres meses de edad, no fue posible demostrar su distribución en el cartílago articular a pesar de que se demostró su presencia en el cartílago de la fisis de crecimiento⁴⁵. La importancia de estos resultados es que el CS administrado por vía oral podría no llegar intacto al cartílago articular; es decir, que podría sufrir cierto grado de despolimerización.

En estudios en animales de experimentación, se ha demostrado que el CS posee efectos antiinflamatorios; en particular, se ha visto que el CS reduce la formación de edemas en un modelo en rata^{43,44}, aunque su efecto no fue tan potente como el del ibuprofeno o de la indometacina. También se ha observado que el CS reduce la infiltración de neutrófilos y macrófagos^{43,44}; sin embargo, estos experimentos no fueron realizados en articulaciones sinoviales sino en tejidos blandos. Las investigaciones realizadas en conejos y en humanos han demostrado que el CS puede estimular la síntesis de hialuronato en los sinoviocitos^{43,44}.

En un estudio experimental en perros, la administración oral de CS (junto con glucosamina y manganeso) provocó un aumento de la expresión de epítomos nuevos de sulfato de condroitina en el fluido sinovial en articulaciones sanas y con artritis^{27,46}; resultados que sugieren que la administración oral de CS produce efectos sistémicos. También se ha demostrado que el CS posee un efecto estimulante en condrocitos de humano en cultivo celular⁴⁴ y sus efectos colaterales son muy raros. El uso clínico del CS se recomienda tanto para articulaciones sanas como osteoartríticas; sin embargo, debido a la falta de estudios que evalúen de manera válida los resultados del tratamiento, no se pueden dar indicaciones específicas. El uso del CS en conjunto con la glucosamina podría ser de utilidad en el control de los signos clínicos de pacientes con OA leve a moderada con un riesgo muy bajo de presentar eventos adversos. El uso de estos

productos también podría permitir la reducción de la dosis y frecuencia de administración de AINEs, fármacos necesarios para el control de los signos clínicos en perros con osteoartritis.

Glucosamina

La glucosamina es un ingrediente común en los productos nutracéuticos usados para mantener la salud articular en perros y gatos osteoartroticos o sanos. La glucosamina oral se absorbe bien y se distribuye hacia los tejidos articulares. La glucosamina oral induce a los condrocitos a producir glucosaminoglicanos y proteoglicanos en la matriz extracelular del cartilago articular⁴⁷⁻⁵¹ y también se ha demostrado que estimula la síntesis de proteoglicanos *in vitro*⁴⁹. Como agente antiinflamatorio, se ha visto que sus efectos son débiles y en cuanto a los eventos adversos, éstos son muy raros y se limitan a diarreas leves. En algunos pacientes su uso se ha relacionado con diabetes; sin embargo, no existen evidencias contundentes que sustenten tales afirmaciones. El uso clínico de la glucosamina se recomienda tanto para articulaciones sanas como en aquellas afectadas por OA y al igual que con el Cs, a la fecha, no existen evidencias que permitan establecer indicaciones específicas.

Ácidos grasos esenciales

Los ácidos grasos esenciales son un grupo particular de ácidos grasos poli insaturados (PUFAs por sus siglas en inglés) que contienen más de una doble ligadura entre carbonos. El ácido linoléico (18:2 n-6 LA) y el ácido linolénico (18:3 n-3 LnA) son los principales ácidos grasos esenciales²⁷. El término "n-" se refiere a la posición de la doble ligadura con relación al átomo de carbono omega (el carbono metílico en el extremo distal de la cadena)²⁷. Los ácidos grasos esenciales son componentes de las membranas celulares, están involucrados en el transporte de lípidos y sirven como precursores de la familia de hormonas eicosanoides que regulan los procesos de inflamación²⁷.

Los ácidos grasos n-3 y n-6 compiten por su incorporación a los fosfolípidos y como sustratos para las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2 y para la

5-lipooxigenasa²⁷. Mientras que el metabolismo de ambos tipos de ácidos grasos conduce a la producción de eicosanoides; se cree que los ácidos grasos n-6 participan en mayor proporción dentro de las membranas celulares en la producción de prostaglandinas inflamatorias, leuco-trienos y tromboxanos²⁷. La administración de grandes cantidades de ácidos grasos n-3 podría incrementar su disponibilidad en la membrana celular, lo que conduciría a la producción de prostaglandinas con un menor efecto inflamatorio.²⁷

*Lippiello et al*⁵² demostraron en un estudio, una asociación entre la composición de los lípidos y los cambios patológicos tisulares desarrollados en el cartilago articular en procesos de OA. Estudios más recientes^{53,54}, proporcionaron evidencias directas de que la suplementación de ácidos grasos n-3 puede reducir la respuesta inflamatoria y de degradación de la matriz, eventos que son provocados por los condrocitos durante la progresión de la OA. Los suplementos o las dietas con altos contenidos de ácidos grasos n-3 han demostrado mejorar la funcionalidad en perros y gatos que padecen OA^{55,58}.

Glicosaminoglicanos polisulfatados inyectables

Los glicosaminoglicanos polisulfatados inyectables (PSGAGs por sus siglas en inglés) están autorizados para el tratamiento de OA en perros y también son utilizados para el tratamiento de OA en gatos de manera extraoficial. Los PSGAGs pueden modificar la progresión de los cambios osteoartroticos en el cartilago articular manteniendo la viabilidad de los condrocitos o estimulando de la división celular así como protegiendo contra la degradación de la matriz extracelular²⁷. La dosis recomendada de Adequan[®] Canine (*Novartis Animal Health*) es de 4.4 mg/kg de peso corporal por vía intramuscular únicamente con una frecuencia de dos veces por semana por un periodo de hasta cuatro semanas (máximo 8 inyecciones). Los resultados de 2 revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de la OA canina concluyeron que se obtuvo un nivel moderado de comodidad con el uso de PSGAGs en la OA canina^{12,27,59}. El producto Adequan[®] posee

propiedades similares a la heparina y está asociado con la inhibición a corto plazo de la cascada que conduce a la coagulación y a la formación de plaquetas. El polisulfato de pentosan (PPS por sus siglas en inglés), es un glicosaminoglicano semisintético preparado a partir de la hemicelulosa de haya, que ha sido utilizado para el tratamiento de la OA en perros^{27,61-67}; los efectos secundarios son raros, sin embargo se ha visto un efecto anticoagulante que permaneció durante 24 horas⁶¹. Se ha encontrado que el PPS inhibe la degradación del cartilago articular e incrementa la síntesis de hialuronato y proteoglicanos⁶⁴⁻⁶⁵. Los resultados de los estudios clínicos realizado con este fármaco indican resultados controvertidos en perros con OA⁶⁶⁻⁶⁹; sin embargo, los resultados de dos revisiones sistemáticas sobre el tratamiento de OA canina concluyeron que se obtuvo un nivel moderado de comodidad con el uso PPS en la OA canina^{43,61}.

Terapias basadas en células

Se ha propuesto el uso de células madre como tratamiento para una gran variedad de procesos degenerativos y crónicos tanto en humanos como en animales^{27,68}. Las células madre mesenquimales adultas se encuentran en una gran variedad de tejidos incluyendo la médula ósea, la pulpa dental, el sinovio, el tejido adiposo y el cartilago²⁷. Se ha descrito⁶⁸ el uso clínico en perros de células madre derivadas del tejido adiposo pero se requieren estudios adicionales para determinar las indicaciones y la efectividad del uso de terapias basadas en células en los perros y gatos.

FÁRMACOS COADYUVANTES

Otros fármacos que se han usado junto con los AINEs en algunos pacientes caninos que no responden al tratamiento con AINEs y a los SADSOAs son tramadol, gabapentina y la amantadina⁶⁹ (*Tabla 4*).

Tabla 4. Fármacos coadyuvantes en el tratamiento de la OA en perros.

Amantadina	1-4 mg/kg c/24 horas
Gabapentina	0.25-1 mg/kg c/48 horas
Tramadol	3-5 mg/kg c/8-12 horas

El tramadol es un analgésico no narcótico, el cual ejerce su acción a través de la interacción con receptores opiáceos, adrenérgicos y de la serotonina. El tramadol se puede combinar de manera segura con los AINEs, y en casos en que esta combinación de fármacos no produjera una analgesia adecuada, se puede agregar gabapentina para enfrentar el dolor por medio de un mecanismo diferente. La gabapentina se ha usado históricamente para contrarrestar el dolor neurogénico y para el tratamiento de la epilepsia. Su mecanismo de acción es poco comprendido, pero se cree que actúa sobre los canales de calcio en el sistema nervioso central (CNS por sus siglas en inglés). El objetivo principal del tratamiento con gabapentina es contra el dolor crónico; sin embargo, algunos pacientes parecen tener un beneficio aparente en el periodo posoperatorio temprano. La amantadina es un antagonista del N-metil D-aspartato (NMDA por sus siglas en inglés) que parece trabajar de manera sinérgica con los AINEs en el control del dolor, desafortunadamente, actualmente no existe evidencia suficiente que demuestre la eficacia de estos tres fármacos en el control del dolor asociado a la OA⁶⁹.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS INMUNOMEDIADA

Las formas inmunomediadas de la artritis generalmente se tratan con terapia inmunosupresora⁷⁰⁻⁷² (*Tabla 5, tabla 6, pág. 10*).
Tabla 5. Fármacos de uso común en el tratamiento de la poliartritis inmunomediada en el perro.

Prednisona	1-2 mg/kg/día y disminuir a la dosis efectiva
Azatioprina	1-2 mg/kg sid y disminuir
Ciclofosfamida	2.5 mg/kg en perros menores a 10 kg 2 mg/kg en perros de 10-30 kg 1.5 mg/kg en perros de 30 kg
Leflunomida	3 mg/kg

Tabla 6. Fármacos de uso común en el tratamiento de la poliartritis inmunomediada en el gato.

Prednisona	2-4 mg/kg/día y disminuir a la dosis efectiva
Metotrexato	2.5-5 mg/m ² vía oral, dos o tres veces por semana
Leflunomida	2 mg/kg una o dos veces por semana según se requiera para controlar los signos clínicos (dosis máxima de 10 mg / 2 veces por semana)
Azatioprina	0.3 mg/kg sid y reducir

Nota: estos fármacos no están aprobadas en los Estados Unidos para su uso en el manejo de la OA en gatos. Los gatos se deben monitorear muy cuidadosamente para detectar cualquier evento adverso y la dosis del tratamiento debe disminuirse a la dosis mínima posible que proporcione alivio de los síntomas.

La poliartritis inmunomediada (IMPA por sus siglas en inglés) es causada por una respuesta inmune exagerada ante un estímulo antigénico; por lo tanto, de ser posible, se debe dar tratamiento para eliminar la causa principal de la estimulación antigénica aunque es común que la causa no se identifique y se dé inicio a la terapia inmunosupresora. El tratamiento que se utiliza con mayor frecuencia para la IMPA es la administración de prednisolona a dosis inmunosupresoras (2 a 4 mg/kg). Muchos casos se pueden controlar con el uso de este fármaco únicamente, buscando como objetivo llegar a la mínima dosis efectiva. Los fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs por sus siglas en inglés) se utilizan comúnmente para el tratamiento de formas avanzadas de artritis reumatoide en humanos. Los fármacos que pertenecen a este grupo son metotrexato, sulfasalazina, hidroxicloroquina, aurotiomalato áureo inyectable, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, d-penicilamina y leflunomida. Algunas de estos fármacos también se usan para el tratamiento de la IMPA en perros, particularmente cuando los pacientes requieren terapia de por vida o que han mostrado poca respuesta al uso de prednisolona

solamente. Sólo pocos de estos fármacos han sido evaluados completamente para su uso en perros y gatos que padecen IMPA, y la mayoría de ellos poseen un enorme potencial para producir efectos secundarios graves. Casos de perros con IMPA que son refractarios, muestran efectos secundarios marcados asociados a los corticosteroides. Casos que padecen enfermedad erosiva o multisistémica podrían requerir una terapia farmacológica más agresiva, en estos casos, a menudo se usa un fármaco inmunosupresor (siendo el más común la ciclofosfamida o azatioprina) en combinación con prednisolona. Esta combinación de fármacos puede resultar en una remisión en un periodo de una a cuatro semanas; periodo durante el cual se mantiene la combinación de fármacos por uno a tres meses más antes de comenzar a retirarlos de manera gradual. Posteriormente se recomienda regresar a la administración de dosis bajas a moderadas de prednisolona para mantener la remisión. La ciclosporina y la leflunomida también son opciones para la terapia, pero se tiene muy poca información sobre la evaluación de los resultados obtenidos. La respuesta al tratamiento debe evaluarse por medio de la respuesta clínica y del análisis del líquido sinovial. Los eventos adversos en todos los pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores deben monitorearse cuidadosamente por medio de exámenes físicos y estudios de sangre periódicos. Las complicaciones que se pueden presentar incluyen problemas gastrointestinales, anemia, leucopenia, trombocitopenia y toxicidad hepática y renal.

TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS INFECCIOSA

Artritis bacteriana (artritis séptica)

La artritis bacteriana debe tratarse de manera agresiva debido al daño severo que la artritis puede ocasionar en el cartílago y en el hueso si la enfermedad persiste. En el tratamiento se debe considerar el uso de antibióticos sistémicos y locales, lavado de la articulación y sinoviectomía por medio de artroscopia (Tabla 7, pág 11). A la fecha, existe poca evidencia prospectiva que apoye

Tabla 7

Micorganismo	Fármaco	Duración	Comentarios	Referencias
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doxiciclina	Mínimo 30 días	Para humanos se han recomendado otros fármacos como ampicilina, ceftriaxona y minociclina. Existen informes de infección persistente a pesar del tratamiento adecuado. La poliartritis no erosiva crónica podría persistir a pesar de la terapia.	74,75
<i>Formas bacterianas L</i>	Tetraciclinas		Pronóstico reservado	76
<i>Mycoplasma</i>	Fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclina, espiramicina, cloranfenicol, lincomicina, clindamicina y aminoglicósidos			77,78
<i>Leishmania</i>	Animionato de meglumina, estibogluconato sódico		Rara en EUA. Respuesta al tratamiento reservada. Pueden ocurrir recaídas y la enfermedad es potencialmente zoonótica.	79-84
<i>Hongos</i> <i>Aspergillus</i> , <i>Sporothrix</i> <i>Blastomyces</i> <i>Cryptococcus</i> y <i>Coccidioides</i>	Anfoteracina B, ketoconazol, itraconazol y fluconazol		Pronóstico reservado debido a que la mayoría de los pacientes cursan con problemas de inmunodeficiencia concomitantes	85-87
<i>Ehrlichiosis canina</i>	Doxiciclina y minociclina	Cuatro semanas, pero podría ser necesario prolongarlo si los signos clínicos persisten o si los resultados del análisis del líquido sinovial son anormales. La infección crónica requiere generalmente de 2-3 meses de terapia.	Algunos pacientes pueden permanecer como portadores asintomáticos.	88,89

algún protocolo específico de tratamiento. Se debe enviar una muestra de líquido sinovial para su análisis, cultivo microbiano y antibiograma antes de iniciar el tratamiento con cualquier antibiótico. Esto representa las condiciones basales para poder evaluar la respuesta al tratamiento y asegura una selección correcta del antibiótico. Se recomienda el lavado articular con solución salina fisiológica por medio de un puerto de ingreso y otro de egreso, con el objetivo de reducir la carga bacteriana y retirar las enzimas degradantes. El primer paso del tratamiento

es la administración de antibióticos sistémicos por vía intravenosa (IV) para alcanzar de manera rápida una concentración tisular adecuada del antibiótico. Inicialmente, se debe elegir el antibiótico de acuerdo a la experiencia del ortopedista y a los organismos que se aíslan con mayor frecuencia en el hospital, o con base en una citología preparada con tinción de Gram. Generalmente se selecciona un antibiótico de amplio espectro. Un estudio sugirió iniciar la terapia con antibióticos con amoxicilina potenciada con clavulanato, cefalexina, amoxicilina potenciada

con clavulanato combinada con metronidazol, o cefalexina en combinación con metronidazol¹⁹. La terapia con antibióticos debe modificarse cuando sea necesario una vez que los resultados del cultivo y las pruebas de sensibilidad estén disponibles. La ruta de administración de los antibióticos administrados por vía IV puede cambiarse a la vía oral una vez que se comience a observar mejoría clínica y se deben mantener por un periodo inicial de 28 días⁷³. Si el análisis del líquido sinovial continúa mostrando evidencia de inflamación o presencia de bacterias, la terapia con antibióticos deberá continuar y se deberá repetir el cultivo de líquido sinovial y las pruebas de sensibilidad. Una vez que el análisis del líquido sinovial resulte normal o sea consistente con OA, se podrá suspender la terapia con antibióticos.

Tratamiento de la artritis causada por *Borrelia*

La doxiciclina es el tratamiento recomendado para la borreliosis de Lyme en perros^{74,75}. Otros fármacos recomendados para su uso en humanos incluyen ampicilina, ceftriaxona y minociclina. Generalmente la respuesta clínica al tratamiento se observa dentro de las primeras 24 a 48 horas; sin embargo, el tratamiento debe administrarse por un periodo mínimo de 30 días, aunque se cuestiona si después de este periodo se logra eliminar al patógeno del organismo y existen evidencias de infecciones persistentes a pesar del tratamiento adecuado. La poliartritis crónica no erosiva podría persistir a pesar de la terapia.

Tratamiento de la forma L de la artritis

Las formas L de las bacterias son deficientes de pared celular y el diagnóstico y tratamiento de estos microorganismos puede ser un verdadero reto⁷⁶. El tratamiento con tetraciclinas ha resultado exitoso, pero el pronóstico es reservado.

Artritis causada por *Mycoplasma*

La artritis causada por *Mycoplasma* es rara en los perros y gatos. El tratamiento resulta generalmente

exitoso cuando se administran fluoroquinolonas, macrólidos, tetraciclina, espiramicina, cloranfenicol, lincomicina, clindamicina y aminoglucósidos^{77,78}.

Artritis causada por protozoarios

La artritis causada por protozoarios es rara en los perros y gatos⁷⁹⁻⁸⁴. La leishmaniasis canina se presenta de manera muy rara en el sureste de los Estados Unidos. La artritis puede ser una manifestación de la infección. Un paciente seropositivo con signos clínicos compatibles es sospechoso de estar afectado por leishmaniasis. El animonato de meglumina y el estibogluconato de sodio son los fármacos de elección contra esta enfermedad; sin embargo, los resultados al tratamiento son reservados; es posible que se presenten recaídas y la enfermedad en potencialmente zoonótica.

Artritis fúngica

La artritis fúngica es rara en perros y gatos⁸⁵⁻⁸⁷. Se tienen reportes de artritis fúngica causadas por *Aspergillus*, *Sporothrix*, *Blastomyces*, *Cryptococcus* y *Coccidioides*. Se recomienda el tratamiento con los siguientes fármacos antifúngicos: anfotericina B, ketoconazol, itraconazol y fluconazol, sin embargo, el pronóstico es reservado en virtud de que es posible que la mayoría de los pacientes padezcan problemas inmunomediados.

Artritis causada por rickettsias

La infección por erlichiosis canina puede provocar poliartritis no erosiva^{88,89}. La mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento con doxiciclina y minociclina y dicho tratamiento debe mantenerse durante un periodo de cuatro semanas, pero es posible que se requiera un tratamiento con mayor duración si los signos clínicos persisten o si los resultados del análisis del líquido sinovial continúan anormales. Generalmente las infecciones crónicas requieren dos a tres meses de terapia y algunos pacientes pueden permanecer como portadores asintomáticos.

CONCLUSIONES

El manejo de la OA requiere de un enfoque multifacético que involucre el control del peso y actividad, terapia física, el uso de nutracéuticos y la administración de fármacos antiinflamatorios. El manejo médico de la OA puede involucrar el uso de AINEs (como carprofeno, deracoxib, etodolac, firocoxib, meloxicam y tepoxalina), analgésicos coadyuvantes (como tramadol, gabapentina y amantadina) y nutracéuticos (como sulfato de condroitina, glucosamina, ácidos grasos esenciales y azúcares antioxidantes como la vitamina C). El tratamiento de la artritis inmunomediada comúnmente involucra la inmunosupresión, algunas veces modulada con la adición de otros fármacos. El tratamiento de las artritis infecciosas involucra la administración de fármacos diseñados para eliminar al agente etiológico específico, sin embargo, las dosis y periodos de tratamiento pueden variar. El manejo de la artritis es un proceso dinámico ya que no existe un protocolo de tratamiento único ideal para todos los pacientes o para todas las etapas de la enfermedad. Además, el proceso debe involucrar evaluaciones repetidas regulares y una comunicación constante con los propietarios de mascotas.

.....
* N del T. Diplomado ACVS se refiere a un médico veterinario que ha sido certificado en cirugía veterinaria y que ha cumplido los requisitos del Colegio Estadounidense de Cirujanos Veterinarios (ACVS por sus siglas en inglés).

Referencias

- Smith GK, Paster ER, Powers MY, et al. Lifelong diet restriction and radiographic evidence of osteoarthritis of the hip joint in dogs. *JAVMA*. 2006;229(5):690-693.
- Impellizzeri JA, Tetrack MA, Muir P. Effect of weight reduction on clinical signs of lameness in dogs with hip osteoarthritis. *JAVMA*. 2002;216(7):1089-1091.
- Beraud R, Moreau M, Lussier B. Effect of exercise on kinetic gait analysis of dogs afflicted by osteoarthritis. *VCOT*. 2010;23(6):87-92.
- Sallander MH, Hedhammar A, Trogen MEH. Diet, exercise, and weight as risk factors in hip dysplasia and elbow arthrosis in Labrador Retrievers. *J Nutr*. 2006;136:2050S-2052S.
- Martin JA, Buckwalter JA. The role of chondrocyte senescence in the pathogenesis of osteoarthritis and in limiting cartilage repair. *J Bone Joint Surg Am*. 2003; Volume 85A(Suppl 2):106-110.
- Martin JA, Buckwalter JA. Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology*. 2002;3:257-264.
- Innes JF, Bacon D, Lynch C, et al. Long-term outcome of surgery for dogs with cranial cruciate ligament deficiency. *Vet Rec*. 2000;147:325-328.
- Wilke VL, Zhang S, Evans RB, et al. Identification of chromosomal regions associated with cranial cruciate ligament rupture in a population of Newfoundlands. *Am J Vet Res*. 2009;70(8):1013-1017.
- Zhu L, Zhang ZW, Friedenbergs S, et al. The long (and winding) road to gene discovery for canine hip dysplasia. *Vet J*. 2009;181:97-110.
- Zhu L, Zhang Z, Feng F, et al. Single nucleotide polymorphisms refine QTL intervals for hip joint laxity in dogs. *Anim Genet*. 2008;39:141-146.
- Mateescu RG, Burton-Wurster NI, Tsai K, et al. Identification of quantitative trait loci for osteoarthritis of hip joints in dogs. *Am J Vet Res*. 2008; 69(10):129-413.
- Sanderson RO, Beata C, Flipo RM, et al. Systematic review of the management of canine osteoarthritis. *Vet Rec*. 2009;164:418-42.
- Lark MW, Bayne EK, Flanagan J, et al. Aggrecan degradation in human cartilage: Evidence for both matrix metalloproteinase and aggrecanase activity in normal, osteoarthritic, and rheumatoid joints. *J Clin Invest*. 1997;100(1):93-106.
- Loeser RF, Shanker G, Carlson CS, et al. Reduction in the chondrocyte response to insulin-like growth

- factor 1 in aging and osteoarthritis: Studies in a non-human primate model of naturally occurring disease. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2110-2120.
15. DeGroot J, Verzijl N, Budde M, et al. Accumulation of advanced glycation end products decreases collagen turnover by bovine chondrocytes. *Exp Cell Res.* 2001; 266:303-310.
 16. DeGroot J, Verzijl N, Wenting-van Wijk, et al. Nonenzymatic glycation increases the severity of osteoarthritis in the dog ACLT model: A biochemical basis for age as a risk factor in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1241.
 17. DeGroot J, Verzijl N, Jacobs KMG, et al. Accumulation of advanced glycation end products reduces chondrocyte-mediated extracellular matrix turnover in human articular cartilage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:720-726.
 18. DeGroot J, Verzijl N, Wenting-Van Wijk, et al. Age-related decrease in susceptibility of human articular cartilage to matrix metalloproteinase-mediated degradation: The role of advanced glycation end products. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2562-2571.
 19. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. *J Biol Chem.* 2000;275(50):39027-39031.
 20. Creamer P, Hunt M, Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: Effect of intra-articular anaesthetic. *Br J Rheumatol.* 1995;34(Suppl.2):78.
 21. Johnston SA, Budsberg SC. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids for the management of canine osteoarthritis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1997;27(4):841.
 22. Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, et al. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by m-RNA splicing. *Proceedings, Natl Acad Sci USA.* 1991;88:2692-2696.
 23. Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, et al. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible m-RNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase cyclooxygenase homolog. *J Biol Chem.* 1991;266:12866-12872.
 24. Lascelles BDX, King S, Roe S, et al. Expression and activity of COX-1 and 2 and 5-LOX in joint tissues from dogs with naturally occurring coxofemoral joint osteoarthritis. *J Orthop Res.* 2009;27:1204-1208.
 25. Beale BS, unpublished data.
 26. Innes JF, Clayton J, Lascelles BDX. Review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec.* 2010;166:226-230.
 27. Innes JF. Arthritis. In Slatter: *Textbook of Small Animal Surgery.* 4th ed. in press.
 28. Streppa HK, Jones CJ, Budsberg SC. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in canine blood. *Am J Vet Res.* 2002; 63:91-94.
 29. Innes J, Clayton J, Lascelles BDX. Systematic review of the safety and efficacy of long-term NSAID use in the treatment of canine osteoarthritis. *Vet Rec.* 2009;166:226-230.
 30. Pelletier JP, Lajeunesse D, Jovanovic DV, et al. Carprofen simultaneously reduces progression of morphological changes in cartilage and subchondral bone in experimental dog osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000;27:2893-2902.
 31. Curry SL, Cogar SM, Cook JL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2005;41:298-309.
 32. McCann ME, Andersen DR, Zhang DH, et al. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in dogs with experimentally induced synovitis. *Am J Vet Res.* 2004;65(4):503-51.
 33. Li J, DeMello KML, Cheng H, et al. Discovery of a potent, selective and orally active canine COX-2 inhibitor, 2-(3-difluoromethyl-5-phenyl-pyrazol-1-yl)-5-methanesulfonyl-pyridine. *Bioorg Med Chem Letters.* 2004;14:95-98.
 34. Peterson KD, Keefe TJ. Effects of meloxicam on severity of lameness and other clinical signs of osteoarthritis in dogs. *JAVMA.* 2004; 225(7):1056-1060.
 35. Rainsford KD, Skerry TM, Chindemi P, et al. Effects of the NSAIDs meloxicam and indomethacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs. *Vet Res Commun.* 1999;23:101-113.
 36. Punke JP, Speas AL, Reynolds LR, et al. Effects of firocoxib, meloxicam, and tepoxalin on prostanoid and leukotriene production by duodenal mucosa and other tissues of osteoarthritic dogs. *Am J Vet Res.* 2008; 69(9):1203-1209.
 37. Macrory L, Vaughan-Thomas A, Clegg PD, et al. An exploration of the ability of tepoxalin to ameliorate the degradation of articular cartilage in a canine *in vitro* model. *BMC Vet Res.* 2009;5(25).
 38. Pelletier JP, Mineau F, Raynauld JP, et al. Intra-articular injections with methylprednisolone acetate reduce osteoarthritic lesions in parallel with chondrocyte stromelysin synthesis in experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 37:414-423:1994.
 39. Murphy DJ, Todhunter RJ, Fubini SL, et al. The effects of methylprednisolone on normal and monocyte-conditioned medium-treated articular cartilage from dogs and horses. *Vet Surg.* 2000;29:546-55.
 40. Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1994;21:65-71.
 41. Rovati LC. Clinical research in osteoarthritis: Design and results of short- term and long-term trials with disease-modifying drugs. *Int J Tissue React—Experimental and Clinical Aspects.* 1992;14:243-251.
 42. Ronca G, Roncatestoni S, Lualdi P. Pharmacokinetics of H-3 chondroitin sulfate following oral administration in animals. *Zeit Rheumatol.* 1988;47:325-326.
 43. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(Suppl A)0:14-21.
 44. Bassleer C, Henrotin Y, Franchimont P. In vitro evaluation of drugs proposed as chondroprotective agents. *Int J Tissue React—Experimental and Clinical Aspects.* 1992;14(5):231-241.
 45. Benard P, Germain C, Bousquet E, et al. Radioactivity distribution in a young dog dosed orally with (acetyl-1-14C) chondroitin sulphate. *Proceedings, BSAVA.* Birmingham, UK. April 2000.
 46. Johnson KA, Hulse DA, Hart RC, et al. Effects of an orally administered mixture of chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride and manganese ascorbate on synovial fluid chondroitin sulfate 3B3 and 7D4 epitope in a canine cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;9:14-21.
 47. Setnikar I, Palumbo R, Canali S, et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man. *Arzneim-Forsch/Drug Res.* 1993;43(2):1109-1113.
 48. Setnikar I, Zanolio G. Pharmacokinetics of exogenous glucosamine in rats and dogs. *Scand J Rheumatol.* 1986;12.
 49. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage *in vitro.* *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6:427-43.
 50. Setnikar I, Pacini MA, Revel L. Antiarthritic effects of glucosamine sulfate studied in animal models. *Arzneim-Forschung/Drug Res.* 1991;41-1:542-545.
 51. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000; 283(11):1469-1475.
 52. Lippiello L, Walsh T, Fienhold M. The association of lipid abnormalities with tissue pathology in human osteoarthritic articular cartilage. *Metabolism.* 40(6):571-576, 1991.
 53. Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, et al. n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem.* 2000;275:721-724.
 54. Curtis CL, Rees SG, Cramp J, et al. Effects of n-3 fatty acids on cartilage metabolism. *Proceedings Nutr Soc.*;61:381-389, 2002.
 55. Lascelles BDX, Depuy V, Hansen B et al. Evaluation of a therapeutic diet for feline degenerative joint disease. *J Vet Intern Med.* 2010;24:487-495.
 56. LeBlanc CJ, Horohov DW, Bauer JE, et al. Effects of dietary supplementation with fish oil on *in vivo* production of inflammatory mediators in clinically normal dogs. *Am J Vet Res.* 2008;69(4):486-493.
 57. Roush JK, Cross AR, Renberg WC, et al. Evaluation of the effects of dietary supplementation with fish oil omega-3 fatty acids on weight bearing in dogs with osteoarthritis. *JAVMA.* 2010;236(1):67-73.
 58. Roush JK, Dodd CE, Fritsch DA, et al. Multicenter veterinary practice assessment of the effects of omega-3 fatty acids on osteoarthritis in dogs. *JAVMA.* 2010; 236(1):59-66.
 59. Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *JAVMA.* 2007;230(4):514-521.
 60. Beale BS. The effect of a semi-synthetic polysulfated glycosaminoglycan on the hemostatic mechanism in dogs. *Proceedings, ACVS.* October 1989.
 61. Giedrojic J, Radziwon P, Klimiuk M, et al. Experimental studies on the anticoagulant and antithrombotic effects of sodium and calcium pentosan polysulphate. *J Physiol Pharmacol.* 1999; 50:111-119.
 62. Francis DJ, Hutadilok N, Kongtawelert P, et al. Pentosan polysulfate and glycosaminoglycan polysulfate stimulate the synthesis of hyaluronan *in vivo.* *Rheumatol Int.* 1993; 13:61-64.
 63. Francis DJ, Read RA. Pentosan polysulfate as a treatment for osteoarthritis (degenerative joint disease) in dogs. *Aust Vet Pract.* 1993;23:104-109.
 64. Innes JF, Barr ARS, Sharif M. Efficacy of oral calcium pentosan polysulphate for the treatment of osteoarthritis of the canine stifle joint secondary to cranial cruciate ligament deficiency. *Vet Rec.* 2000; 46:433-437.
 65. Read RA, Cullis-Hill D, Jones MP. Systemic use of pentosan polysulfate in the treatment of osteoarthritis.

- J Small Anim Pract.* 1996;37:108-114.
66. Brunnberg L, Smith JG, Hannon RL, et al. A comparator study of pentosan polysulfate and carprofen on the clinical signs of pain and lameness in osteoarthritis. *Kleintierpraxis.* 2007;52:133.
 67. Budsberg SC, Bergh MS, Reynolds LR, et al. Evaluation of pentosan polysulfate sodium in the postoperative recovery from cranial cruciate injury in dogs: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Vet Surg.* 2007;36:234-244.
 68. Black LL, Gaynor J, Gahring D. Effect of adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on lameness in dogs with chronic osteoarthritis of the coxofemoral joints: A randomized, double-blinded, multicenter, controlled trial. *Vet Therap.* 2007; (4):272-284.
 69. Lascelles BDX, personal communication.
 70. Clements DN, Gear RNA, Tattersall J, et al. Type I immune-mediated polyarthritis in dogs: 39 cases (1997- 2002). *JAVMA.* 2004;224(8):1323-1327.
 71. Bennett D, Nash AS. Feline immune-based polyarthritis: A study of 31 cases. *J Small Anim Pract.* 1988;29:501-523.
 72. Pedersen N, Pool R, Castles J, et al. Noninfectious canine arthritis: Rheumatoid arthritis. *JAVMA.* 1976; 169(3):295-303.
 73. Clements DN, Owen MR, Mosley JR, et al. Retrospective study of bacterial infective arthritis in 31 dogs. *J Small Anim Pract.* 2005;46:171-176.
 74. Little SE, Heise SR, Blagburn BL, et al. Lyme borreliosis in dogs and humans in the USA. *Trends Parasitol.* 2010;26(4):213-218.
 75. Littman MP, Goldstein RE, Labato MA, et al. ACVIM small animal consensus statement on Lyme disease in dogs: Diagnosis, treatment, and prevention. *J Vet Int Med.* 2006;20:422-434.
 76. Carro T, Pedersen NC, Beaman BL, et al. Subcutaneous abscesses and arthritis caused by a probable bacterial L-form in cats. *JAVMA.* 1989; 194(11):1583-1588.
 77. Barton MD, Ireland L, Kirschner JL, et al. Isolation of *Mycoplasma spumans* from polyarthritis in a Greyhound. *Aust Vet J.* 1985;62(6):206-207.
 78. Stenske KA, Bemis DA, Hill K, et al. Acute polyarthritis and septicemia from *Mycoplasma edwardii* after surgical removal of bilateral adrenal tumors in a dog. *J Vet Int Med.* 2005;19:768-771.
 79. Solano-Gallego L, Koutinas A, Miro G, et al. Directions for the diagnosis, clinical staging, treatment and prevention of canine leishmaniosis. *Vet Parasitol.* 2009; 165:1-18.
 80. Yamaguchi RA, French TW, Simpson CF, et al. Leishmania donovani in the synovial fluid of a dog with visceral leishmaniasis. *J Am Anim Hosp Assoc.* 1983; 19:723-726.
 81. Spreng D. Leishmanial polyarthritis in two dogs. *J Small Anim Pract.* 1993;34:559-563.
 82. Wolschrijn CF, Meyer HP, Hazewinkel HAW, et al. Destructive polyarthritis in a dog with leishmaniasis. *J Small Anim Pract.* 1996;37:601-603.
 83. McConkey SE, Lopez A, Shaw D, et al. Leishmanial polyarthritis in a dog. *Can Vet J.* 43:607-609:2002.
 84. Agut A, Corzo N, Murciano J, et al. Clinical and radiographic study of bone and joint lesions in 26 dogs with leishmaniasis. *Vet Rec.* 2003; 153:648-652.
 85. Echeto OEV, Morillo MSA, Orozco EEF, et al. Canine systemic coccidioidomycosis: Radiologic and pathologic study of one case. *Rev Cien-Facul De Ciencias Vet.* 1999; 9:267-275.
 86. Oshin A, Griffon D, Lemberger K, et al. Patellar blastomycosis in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2009;45:239-244.
 87. Oxenford CJ, Middleton DJ. Osteomyelitis and arthritis associated with *Aspergillus fumigatus* in a dog. *Aust Vet J.* 1986;63(2):59-60.
 88. Nicholson WL, Allen KE, McQuiston JH, et al. The increasing recognition of rickettsial pathogens in dogs and people. *Trends Parasitol.* 2010;26(4):205-212.
 89. Cowell RL, Tyler RD, Clinkenbeard KD, et al. Ehrlichiosis and polyarthritis in three dogs. *JAVMA.* 1988; 192(8):1093-1095.
-

Brian S. Beale. Es Doctor en Medicina Veterinaria y Diplomado ACVS. Es cirujano certificado en el Centro de Especialistas Veterinarios de la Costa del Golfo (GCVS por sus siglas en inglés) en Houston Texas. Inició su participación en el GCVS en 1992 después de concluir su residencia y servicio como docente en el Colegio de Medicina Veterinaria de la Universidad de Florida. El Dr Beale es autor de muchos capítulos de libros y artículos científicos y es co autor de dos libros de texto de veterinaria. El Dr Beale también es diplomado del Colegio Estadounidense de cirujanos Veterinarios. 