



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

**COMPARACIÓN ENTRE GABAPENTINA Y FLUOXETINA PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR PROVOCADO POR OSTEOARTRITIS EN
PERROS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MAESTRO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

PRESENTA:

ANDY TAPIA GIL

El Cerrillo Piedras Blancas, Toluca, Estado de México. Mayo 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

**COMPARACIÓN ENTRE GABAPENTINA Y FLUOXETINA PARA EL
TRATAMIENTO DEL DOLOR PROVOCADO POR OSTEOARTRITIS EN
PERROS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MAESTRO EN CIENCIAS
AGROPECUARIAS Y RECURSOS NATURALES

PRESENTA:

ANDY TAPIA GIL

COMITÉ DE TUTORES:

Dr. en c. José Antonio Ibancovich Camarillo

Dr. en c. Pedro Sánchez Aparicio

Agradecimientos

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante el periodo de estudio de la Maestría, con número XXXXX

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que participaron directa o indirectamente en la realización de este trabajo.

- Al Dr. en C *José Antonio Ibanovich Camarillo*, al Dr. en C *Pedro Sánchez Aparicio* por todo el apoyo brindado.
- Al MVZ *Felipe Islas Solano*, al MVZ *Gustavo Campos Pérez*, al MVZ *Saúl Vicenteño*, al MVZ *Raúl Martínez* por su amistad e invaluable apoyo en la realización de este trabajo.
- A los *Propietarios* de los perros incluidos en el desarrollo de este proyecto.

Dedicatorias

A mi familia, porque siempre ocupan un lugar especial en mi vida.

A mis amigos, porque siempre están conmigo.

A los perros participantes en este estudio, por brindarme un momento de su vida.

Índice

<i>Agradecimientos</i>	III
<i>Dedicatorias</i>	IV
<i>Resumen</i>	9
<i>Summary</i>	10
<i>Capítulo I. Introducción</i>	11
<i>Capítulo II. Revisión de Literatura</i>	14
<i>1 Anatomía y Fisiología de las articulaciones normales</i>	14
<i>1.1 Componentes articulares</i>	14
1.1.1 Cartílago articular	14
1.1.2 Condrocitos	15
1.1.3 Proteoglucanos (PG)	15
1.1.4 Colágeno	16
1.1.5 Cápsula sinovial	17
1.1.6 Hueso subcondral	19
<i>2 Osteoartritis en perros</i>	20
<i>2.1 Patofisiología</i>	21
<i>2.2 Hallazgos radiológicos de la Osteoartritis</i>	24
2.2.1 Espacio articular reducido	24
2.2.2 Esclerosis subcondral	25
2.2.3 Osteofitos	27
2.2.4 Quistes subcondrales	29
<i>3. Dolor provocado por la Osteoartritis</i>	30
3.1 Sensibilización periférica y central	34
<i>4. Métodos para evaluar el dolor en perros con OA</i>	37
4.1 Generalidades	37
4.2 Evaluación clínica	37
4.2.1 Claudicación	37
4.2.2 Postura	37
4.2.3 Movilidad de la articulación afectada	38

4.2.4 Mantener su peso sobre el miembro afectado elevando el miembro contralateral	40
4.2.5 Signología a la manipulación de la articulación afectada	41
4.3 Helsinki chronic pain index (HCPI)	41
5. Manejo del dolor provocado por la osteoartritis	43
5.1 Generalidades.....	43
5.2 Analgésicos antiinflamatorios no esteroidales	43
5.3 Carprofeno.....	45
6. Gabapentina	46
6.1 Generalidades.....	46
6.2 Mecanismo de acción	46
6.3 Dosis	47
6.4 Efectos secundarios.....	48
7. Fluoxetina	48
7.1 Generalidades.....	48
7.2 Mecanismo de acción	49
7.3 Dosis	49
7.4 Efectos secundarios.....	49
Capítulo III. Justificación	51
Capítulo IV. Hipótesis.....	51
Capítulo V. Objetivo general	52
Objetivos específicos.....	52
Capítulo VI. Material y Método.....	53
Tipo de estudio.....	53
Animales.....	53
Diseño Experimental	56
Análisis estadístico	58
Capítulo VII. Resultados	59
Capítulo VIII. Discusión.....	71
Capítulo X. Literatura citada.....	88
Anexo 1. Carta de Consentimiento.....	99

Anexo 2. Escala de Calificación Numérica	101
Anexo 3. Escala deHelsinki.....	102
Anexo 4. Datos epidemiológicos de los pacientes veterinarios incluidos en el estudio.....	104

Índice de imágenes y cuadros

Numero de imagen	Título de imagen	Página
1	Componentes normales del cartílago	19
2	Representación de una fisura en el cartílago articular, sinovitis y producción de citoquinas proinflamatorias y matriz metaloproteinasas por los condrocitos y fibroblastos	22
3	Cabeza de fémur con osteoartritis, donde es visible la pérdida de cartílago articular.	24
4	Macho entero, de raza Pastor Alemán, de 10 años, en proyección VD. La radiografía muestra signología severa de osteoartritis	25
5	Hembra castrada de raza Pastor Alemán, de 9 años de edad, en proyección VD, con severa degeneración articular.	28
6	Vías ascendentes y descendentes del dolor	31
7	Representación esquemática de la secreción antídromica de péptidos relacionados con la osteoartritis	33
8	Esquema que representa la comparación de la transmisión sináptica a nivel del asta dorsal entre una articulación normal y otra inflamada.	35
9	Toma de medidas con un goniómetro manual en un perro en decúbito lateral durante la extensión del codo	40
10	Hembra entera de raza Pastor Alemán de 7 años edad, en proyección VD, donde se observa severa signología bilateral de enfermedad articular degenerativa	53

Numero de Cuadro	Título de cuadro	Página
1	Esclava1 ucón dolo	39
2	HCPI, donde la sumatoria de cada categoría nos brinda un valor, el cual es utilizado para una comparación estadística. Cabe mencionar que la escala utilizada por los propietarios carecía de numeración en cada respuesta, debido a sugerencia de los creadores de la escala	43
3	Diseño experimental	54
4	Escala de Calificación Numérica	55

Resumen

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa, caracterizada por la presencia de dolor articular. En OA avanzadas, existen cambios a nivel celular los cuales producen una respuesta dolorosa a cualquier estímulo, incluso cuando no hay movimiento de la articulación afectada. Este tipo de dolor a veces no es controlado por los analgésicos no esteroideos. La gabapentina es una droga anticonvulsiva que ha mostrado efectividad en el control de diversos tipos de dolor crónico. La fluoxetina es un antidepresivo que ha mostrado tener efectividad en una gran variedad de formas de dolor crónico. El objetivo de este estudio consistió en evaluar la presencia del dolor provocado por la OA en perros antes y después de la administración de gabapentina y fluoxetina solas o en combinación con carprofeno y la comparación entre cada uno de los tratamientos. Se incluyeron 30 perros divididos aleatoriamente en 5 grupos (n=6) y se les proporcionó cada uno de los tratamientos durante un período de 8 semanas. Para medir el dolor se utilizó un sistema de calificación numérica e indicadores conductuales establecidos en la escala del dolor, Helsinki chronic pain index (HCPI). En este estudio se observó con la utilización del sistema de calificación numérica la disminución de los signos de dolor de manera estadísticamente significativa con respecto a su valor basal en todos los grupos de tratamiento en la cuarta y octava semana de tratamiento, excepto en el grupo 5, el cual mostró leve mejoría clínica pero no estadísticamente significativa. Utilizando el HCPI, los propietarios observaron aumento significativo en la actividad de los perros en todos los grupos de tratamiento a partir de la tercera semana de tratamiento y en el grupo 3 a partir de la segunda semana de tratamiento. En conclusión, la gabapentina sola, gabapentina+carprofeno y fluoxetina+carprofeno disminuyeron de forma significativa los signos de dolor y aumentaron significativamente la actividad física de los perros con OA.

Summary

Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease and pain is the principal clinical sign. In advanced OA, there are cellular changes that perpetuate the pain response to mechanical, electrical and biochemical stimulus. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) do not always provide sufficient pain relief in dogs with OA. Gabapentin is an anticonvulsive drug, which has shown effectively in relief several pain conditions. Fluoxetine is an antidepressant drug and seems to have efficacy in several chronic pain conditions. The objective was to measure the osteoarthritic pain, before and after of the medication with gabapentin and fluoxetine alone or in addition to Carprofen therapy and to compare groups to the final treatment. A total of 30 dogs were included and were randomly divided in 5 groups (n=6) and then were medicated for 8 weeks. Numerical Rating Scale and Helsinki Chronic Pain Index (HCPI) were used to assessment the osteoarthritic pain. For Numerical Rating Scale used for the Clinical Researcher observed significant difference in all treatment groups in week 4 and 8 except to group 5, which shown mild improvement in comparison to basal measurement. Owners used HCPI and observed physical activity increased significant in all groups since week 3 and group 3 since week 2 of treatment in comparison to basal measurement. In conclusion, Gabapentin alone, Gabapentin+Carprofen and Gabapentin+Fluoxetin relief OA pain and increased the physical activity significant in dogs with OA pain.

Capítulo I. Introducción

La osteoartritis (OA), osteoartrosis o enfermedad articular degenerativa, es un padecimiento que sufren alrededor del 20 % de los perros de edad avanzada. En este documento nombraremos de ahora en adelante al padecimiento como osteoartritis.

Se caracteriza por deterioro articular, lo cual produce inadecuado funcionamiento de la articulación afectada, dolor y ocasiona que el perro afectado con este padecimiento se mueva con dificultad o en casos severos se rehúsa a moverse. El deterioro articular se acentúa con el tiempo, convirtiéndose así en un círculo vicioso que va deteriorando el estado físico del individuo que la padece (Johnstone, 1997). En este documento nombraremos de ahora en adelante al padecimiento como osteoartritis.

Una articulación es una estructura que une a dos o más huesos, lo cual permite realizar movimientos o prevenirlos. Está compuesta de cartílago articular, una cavidad articular, ligamentos y líquido sinovial (Renberg, 2005). El condrocito es la unidad anatómica funcional del cartílago articular, es muy sensible y responsivo a estímulos mecánicos y bioquímicos. Su función es degradar y reparar la matriz extracelular (ME) del cartílago articular, esta función se lleva a cabo mediante procesos bioquímicos, lo cual depende de la viabilidad del líquido sinovial que se encarga de transportar nutrientes y lubricar la articulación (Grujic y Nade, 2009). El movimiento de las articulaciones es esencial para producir el flujo del líquido sinovial dentro y fuera de la articulación. Cuando una articulación se extiende entra líquido sinovial acompañado de oxígeno (O₂) y nutrientes y cuando la articulación se flexiona el líquido sinovial sale junto con los desechos articulares (Levick y McDonald, 1995). La función del cartílago articular y el hueso que está inmediatamente debajo del cartílago (hueso subcondral) es amortiguar y distribuir el estrés ocasionado por el movimiento normal de las actividades físicas.

Cuando el catabolismo del cartílago articular sobrepasa al anabolismo, pequeños fragmentos de cartílago articular viajan por el líquido sinovial hasta ser fagocitados por los sinoviocitos tipo A, que se comunican mediante mensajes bioquímicos con los sinoviocitos tipo B. Estos últimos secretan citoquinas proinflamatorias que se posicionan en autoreceptores (iniciando una sinovitis) o viajan por el líquido sinovial hasta posicionarse en receptores ubicados en la membrana de los condrocitos para estimularlos a producir enzimas degradadoras del cartílago articular (Lipowitz *et al.*, 1985). Conforme se va perdiendo el cartílago articular, se reduce su propiedad amortiguadora, y existen microfracturas a nivel del hueso subcondral que tratan de ser reparadas por el propio organismo, ocasionando un aumento en el grosor del hueso subcondral (esclerosis subcondral), lo cual exagera la pérdida de la capacidad amortiguadora (Burr y Schaffler, 1997). Esta pérdida de capacidad amortiguadora junto con la sinovitis provocada inicialmente, ocasiona que la mayoría de los movimientos de la articulación afectada sean percibidos como dolor.

Los perros que sufren esta enfermedad, la manifiestan disminuyendo su actividad física, hay renuencia al movimiento (sobre todo cuando hace frío), claudicación en el miembro afectado, disminuye el consumo de alimento y en ocasiones pueden existir vocalizaciones (Hellyer *et al.*, 2007). Cuando los pacientes son presentados a consulta, se puede apreciar dolor a la manipulación articular, disminución en el rango de movimiento de la articulación, crepitación y atrofia muscular en el miembro afectado (Johnstone, 1997). Como es un padecimiento crónico, los cambios a nivel celular son diversos y ocasionan percepción de dolor con cualquier tipo de estímulo, incluso sin mover la articulación afectada y con estímulos alejados de la estructura anatómica afectada, el cual se conoce como sensibilización central (Driessen, 2007; Schaible *et al.*, 2011). En la mayoría de los casos existe daño en el tejido de las estructuras articulares y es probable que haya daño en las fibras nerviosas ubicadas en esa zona, generando la transmisión de descargas continuas que son percibidas como dolor, denominadas dolor de tipo neuropático (Ivanivicius *et al.*, 2007).

Los analgésicos no esteroideos han sido el tratamiento de primera opción para aliviar el dolor en humanos y perros que sufren esta enfermedad (Johnstone y Fox, 1997). Sin embargo, por los cambios ocurridos a nivel celular, es poco probable que tengan algún efecto en el control del dolor crónico (Lascelles y Main, 2002; Lascelles *et al.*, 2008). La gabapentina es un anticonvulsivo que por su mecanismo de acción puede utilizarse como adyuvante o en monoterapia en el tratamiento del dolor neuropático y en el dolor producido por la sensibilización central (Grubb, 2010a). La fluoxetina es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de serotonina e inhibidor indirecto de la liberación de glutamato y sustancia P (SP), moléculas que transmiten el impulso del dolor (Fitzgerald y Bronstein, 2013), además de poseer propiedades antiinflamatorias (Sacre *et al.*, 2010).

El objetivo de este estudio consistió en evaluar la signología del dolor provocado por la OA en perros antes y después de la administración de gabapentina y fluoxetina solas o en combinación con carprofeno, además de determinar si existe diferencia entre los tratamientos utilizando el comportamiento, la actividad física y la signología de dolor provocada por OA en perros.

Capítulo II. Revisión de Literatura

1 Anatomía y Fisiología de las articulaciones normales

Las articulaciones diartrodiales permiten mantener unidos a dos o más huesos y permiten realizar un grado de movimiento o prevenirlo. La típica articulación diartrodial está compuesta de huesos cuyas terminaciones están cubiertas de cartílago hialino (articular), cavidad articular, cápsula articular, ligamentos y líquido sinovial. La cápsula articular y los ligamentos le dan estabilidad a las superficies articulares. La cápsula articular se divide en capsula fibrosa (externa) y membrana sinovial o sinovium (interna) (Renberg, 2005; Sutton *et al.*, 2009).

1.1 Componentes articulares

1.1.1 Cartílago articular

El cartílago hialino es un tejido conjuntivo duro que es avascular, aneural y alymfático. Está compuesto por condrocitos metabólicamente activos que son relativamente escasos (menos del 2 %) y por la matriz extracelular (ME), constituida por colágeno, proteoglicanos (PG) y agua (Mankin, 1985 citado por Renberg, 2005). El cartílago hialino comprende aproximadamente de 70 a 80 % de su peso en agua, la cual está dispersa en la matriz y su presencia depende del colágeno y los PG. Los PG comprenden aproximadamente el 35 % de la matriz extracelular en peso seco y está asociado a glucoproteínas que comprenden un 10 % adicional. La combinación de orientación de las fibras de colágena y proteoglicanos, además del agua da como resultado una ME que distribuye eficazmente las fuerzas ejercidas sobre el hueso subcondral subyacente y proporciona una superficie lisa, prácticamente carente de fricciones que permite la movilidad articular (Martell-Pelletier *et al.*, 2008).

El cartílago está dividido histológicamente en varias zonas (en cada una de estas varía el arreglo de los condrocitos), la zona superficial llamada zona tangencial (que se encuentra más lejos del hueso subcondral), cuya capa celular se caracteriza por presentar células aplanadas, alargadas y paralelas a la superficie

articular. La zona transicional es más profunda que la primera, las células son redondeadas y el arreglo de los condrocitos es al azar. Debajo de la zona transicional se encuentra la zona radial, en la cual, las células están arregladas de forma perpendicular a la línea de marea (tidemark en inglés), la cual es una línea irregular de intersección de la zona calcificada y no calcificada del cartílago que se tiñe de azul con hematoxilina y eosina. A la fecha, la función de esta línea no se ha establecido. Debajo de la línea de marea se encuentra la zona calcificada, cuyas células están arregladas en columna y en una matriz calcificada. La zona calcificada está nutrida por la placa del hueso subcondral. El cartílago calcificado une al hueso subcondral con la intersección osteocondral. La naturaleza ondulante de la intersección osteocondral es importante para la transmisión de fuerzas del cartílago al hueso (Lorenz y Richter, 2006).

1.1.2 Condrocitos

Los condrocitos son el único tipo de células presentes en el cartílago, son los reguladores de la homeostasis del cartílago. Son altamente sensitivos y responsivos a estímulos mecánicos y bioquímicos. El daño al cartílago articular conduce a una pérdida de condrocitos diferenciados que no se dividen, y por lo tanto, no compensan estos defectos (Burrage *et al.*, 2006; Schulze-Tanzil, 2009). La función de los condrocitos es degradar y reparar a la ME, mediante procesos bioquímicos, su viabilidad depende del líquido sinovial ya que la principal función de este, es transportar nutrientes y lubricar la articulación. Por esta razón el aporte nutricional del cartílago articular ocurre relativamente más lejos que los demás tejidos del cuerpo (Grujic y Nade, 2009).

1.1.3 Proteoglucanos (PG)

Los PG son encontrados principalmente en la zona transicional y radial, son producidos en el aparato de Golgi de los condrocitos y se conforman por una proteína central uniéndose cadenas laterales de glucosaminoglicanos (GAG). En una articulación normal la mayoría de los PG se enlazan a una proteína central llamada hialuronano o ácido hialurónico. El hialuronano es un GAG que forma una

columna vertebral de una gran molécula llamada agregano. Existen 4 principales GAGs: condroitín 4 sulfato, condroitín 6 sulfato, keratán sulfato y dermatán sulfato. Las dos formas de condroitín sulfato son más largas que las otras. Los tipos de GAGs no están dispuestas de manera aleatoria a la proteína central y consistentemente encuentran un dominio en particular a ciertas distancias de la proteína central. Los PG en el cartílago de articulaciones con OA presentan alteraciones en su arreglo de GAG, específicamente la cantidad de condroitin sulfato incrementa en comparación al keratán sulfato. En el cartílago normal es posible extraer una pequeña cantidad de PG con varios solventes, los cuales indican que los PG están unidos firmemente al colágeno. Esta situación contrasta con la identificada en articulaciones enfermas, en las cuales los PG están siendo afectados y están débilmente unidos (Johnstone, 1997; Lorenz y Richter, 2006).

Los GAGs tienen una carga negativa distinta asociada con un grupo sulfato en sus terminaciones libres, lo cual resulta en una molécula fuertemente hidrofílica. Esta carga negativa sirve para mantener su separación espacial y contribuye al gradiente osmótico. El gradiente osmótico jala agua dentro de la matriz del líquido sinovial. La cantidad de agua absorbida es limitada en parte por los límites elásticos impuestos por las fibras de colágeno. El agua y la carga negativa, ayudan a mantener la estructura espacial del cartílago bajo fuerzas comprensivas. Cuando una fuerza comprensiva es aplicada al cartílago, el agua resiste la fuerza. Si la fuerza se mantiene, el agua es gradualmente expulsada de la matriz, lo cual resulta en un patrón de deformación viscoelástico por el que durante prolongadas cargas el agua del cartílago es expulsada. El agua expelida desde el cartílago también contribuye a la lubricación articular. Cuando la carga es liberada, el agua regresa lentamente al cartílago, ayuda a la difusión de nutrientes y la eliminación de desechos (Johnstone, 1997; Martell-Pelletier *et al.*, 2008).

1.1.4 Colágeno

Es uno de los mayores componentes de la matriz, las fibras de colágeno están designadas en triple hélice, forman fibras y fibrillas, las cuales sirven para impartir

la mayoría de las fuerzas tensiles al cartílago. El colágeno tipo II comprende alrededor del 90 % del cartílago articular normal, aunque los tipos I, III, V, VI, IX, X y XI también están presentes. Las fibras de colágeno están orientadas en forma única a cada zona del cartílago, y la orientación corresponde a la orientación de los condrocitos en esta zona. Por ejemplo en la zona tangencial, las fibras están paralelas a la superficie articular, en la zona transicional están dispuestas de forma oblicua y las fibras están perpendiculares en la zona radial y en la línea de marea (Martell-Pelletier *et al.*, 2008).

1.1.5 Cápsula sinovial

El sinovium se encuentra entre la cavidad sinovial y la capa articular fibrosa, se conforma de dos capas, la íntima sinovial (revestimiento sinovial) y el subsinovium (estroma sinovial o subíntima). La íntima sinovial es una capa muy delgada compuesta de 2 a 3 capas celulares, y de una microcirculación extremadamente rica. El revestimiento sinovial es discontinuo con espacios entre las células, no tienen intersecciones, y resulta en una ruta intercelular abierta. Además, los capilares de la capa íntima tienen fenestraciones en la pared externa de los vasos (Sutton *et al.*, 2009).

Las células sinoviales son de tres tipos: sinoviocitos tipo A, sinoviocitos tipo B (Athanasou, 1995) y células dendríticas. Los primeros son derivados de los macrófagos y su actividad es de tipo fagocítico. Los sinoviocitos tipo B son derivados de los fibroblastos, y de acción secretoria cuya principal función es la síntesis de la ME (Sutton *et al.*, 2009).

El subsinovium está formado por tejido conectivo, células grasas, contiene arterias, venas y plexo linfático. El plexo linfático es muy importante para drenar líquido y filtrar macromoléculas a través del revestimiento sinovial desde la cavidad articular. Tiene un importante papel en la respuesta de artritis inflamatoria, ya que es el lugar donde llegan los infiltrados de células inflamatorias y folículos linfoides. La capa subsinovial contiene vasos sanguíneos y linfáticos más grandes que los de la capa íntima. Los vasos de la capa íntima están en estrecha

proximidad al lumen articular, y este es el sitio donde se lleva a cabo el intercambio celular y de líquido sinovial. Los capilares sinoviales tienen tres importantes adaptaciones para la producción de líquido sinovial: alta densidad capilar, localización cercana a la articulación y fenestraciones en los vasos sanguíneos (Grujic y Nade, 2009).

El sinovium tiene un importante papel en la generación de líquido sinovial, contención-mantenimiento del líquido dentro de la articulación y drenando del líquido sinovial. El líquido sinovial es un ultrafiltrado de plasma con pocos aditivos como el hialuronano y la lubricina, sale a través de las fenestraciones que tienen los capilares dentro del intersticio sinovial. La cantidad de líquido sinovial en una articulación es la diferencia entre el líquido sinovial producido y la cantidad drenada. El reemplazo del líquido sinovial es dependiente de tres elementos clave: los capilares sinoviales, el intersticio (íntima) y el sistema de drenaje linfático (Levick y McDonald, 1995). La principal función del líquido sinovial es la lubricación de la articulación (Grujic y Nade 2009).

El hialuronano y la lubricina son GGs sintetizados por los sinoviocitos tipo B de la íntima, su función principal es lubricar la articulación. En seres humanos, la concentración de hialuronano en líquido sinovial es de 3 g/L mientras que en plasma es de 30 µg/L. El hialuronano además actúa como un filtro molecular para retener solutos y nutrientes (la glucosa se difunde libremente debido a su bajo peso molecular). El escape controlado de fluido ocurre mediante este filtro y es removido por el sistema de drenaje linfático (Grujic y Nade 2009).

La presión intraarticular es ligeramente subatmosférica en una articulación normal con una cómoda posición. La flexión de una articulación puede ocasionar que la presión intraarticular se eleve un poco arriba de la presión atmosférica y la extensión, que disminuya un poco debajo de la presión atmosférica. El movimiento de las articulaciones es esencial para producir el flujo del líquido sinovial dentro y fuera de la articulación. Cuando la cavidad articular está por debajo de la presión

atmosférica, el flujo es hacia la cavidad articular, y cuando está por encima, el flujo es hacia fuera de la cavidad articular (Levick y McDonald, 1995).

1.1.6 Hueso subcondral

El hueso subcondral (HS) comprende el tejido subarticular mineralizado que se extiende desde la línea de marea -que es la unión entre el cartílago calcificado y no calcificado- hasta el inicio de la médula ósea. El HS tiene 2 funciones principales, absorción del estrés y mantenimiento de la forma articular. El HS provee la mayoría de la amortiguación porque es más abundante que el cartílago articular y tiene un componente relativamente bajo de elasticidad. Por lo tanto, puede distribuir la carga mecánica a la diáfisis cortical subyacente, absorber la tensión de los impactos mecánicos continuos y nutrir las capas profundas del cartílago hialino, especialmente en el período de crecimiento (Kawcak *et al.*, 2001; Castañeda y Herrero-Beaumont, 2005; Madry *et al.*, 2010). La segunda función es proveer los medios suficientes para mantener una incongruente superficie articular, ideal para mantener el ambiente fisiológico articular. Las superficies articulares incongruentes tienen superficies externas que mantienen contacto, mientras que las superficies en el centro de la articulación se mantienen separadas. Esto permite a la articulación moverse axialmente durante la carga, transmitiendo el estrés al hueso cortical y manteniendo nutridas las capas externas del cartílago articular. Se cree que esta forma se desarrolla durante la gestación por las fuerzas aplicadas a la articulación a través de las inserciones de los tendones, y es mantenida después del nacimiento por las fuerzas fisiológicas normales que son aplicadas sobre la articulación. Por lo tanto, las fuerzas patológicas son una amenaza para el balance fisiológico normal que mantiene la forma articular y la capacidad de amortiguación (Madry *et al.*, 2010).

El HS incluye al menos 3 estructuras mineralizadas bien diferenciadas, el cartílago calcificado, el hueso laminar subcondral cortical y el hueso subcondral trabecular. El cartílago calcificado junto con el hueso cortical subcondral son conocidos como placa subcondral (Goldring y Goldring, 2010). El espesor del HS varía en función

de la especie animal, edad, masa corporal, localización y tipo de articulación. El HS contiene un alto número de ramas nerviosas y está muy vascularizado (Reimann y Christensen, 1977). La mayoría de los vasos no alcanzan al cartílago calcificado, y excepto en la enfermedad, ninguno de los vasos penetra en el cartílago hialino. El cartílago calcificado puede aumentar de espesor mediante la osificación endocondral, contribuyendo a la esclerosis subcondral observada en las radiografías. Asimismo, el HS puede incrementar el grosor por aposición directa de hueso (modelado) y aumentar su densidad a través del remodelado óseo, ambos factores incrementan la densidad aparente y la esclerosis subcondral. En condiciones normales, el crecimiento, modelado y remodelado óseos ocurren constantemente a lo largo de la vida, pero su actividad varía en los 3 tejidos mineralizados, en diferente grado y resultado sobre la masa y geometría del hueso y con diversas consecuencias en la mecánica articular (Burr, 2004).

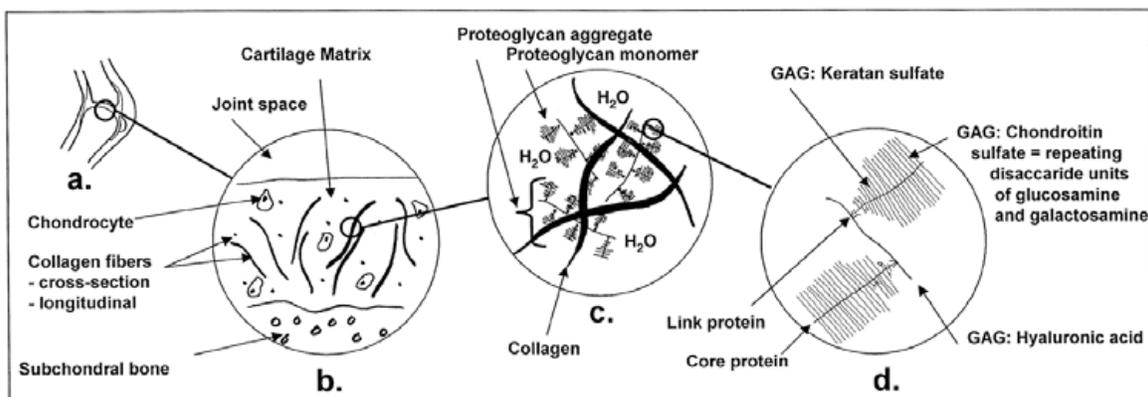


Imagen 1.

Componentes normales del cartílago (Hielm-Björkman, 2007).

2 Osteoartritis en perros

La OA es una enfermedad degenerativa que causa pérdida progresiva de la función articular, se caracteriza por deterioro del cartílago articular, formación de osteofitos, remodelación del hueso y alteraciones de tejidos periarticulares que

incluyen el líquido sinovial, hueso subcondral, cápsula articular, músculos, tendones y ligamentos (Johnstone *et al.*, 2008). Es la principal causa de dolor crónico y claudicación en perros de edad avanzada (Hielm *et al.*, 2011). Esta enfermedad puede afectar cualquier articulación, puede contribuir a disminuir la actividad física y calidad de vida en perros de todas las razas, edades y tamaños. Las razas grandes y gigantes son las que manifiestan más temprano el padecimiento y sus signos son más severos (Rychel, 2010).

La OA se clasifica en primaria y secundaria, la primaria es de origen idiopático, probablemente por eventos desencadenados por defecto en la biosíntesis del cartílago articular, observado con el paso de la edad. La OA secundaria se desencadena a raíz de la aplicación de fuerzas anormales sobre una articulación normal, o por fuerzas normales sobre una articulación anormal (Vaughan-Scott y Taylor, 1997; Arokosky *et al.*, 2000; Johnstone *et al.*, 2008).

2.1 Patofisiología

La OA involucra varios eventos que la hacen autoperpetuarse y con el paso del tiempo la hacen más severa. La pérdida de PG y de los enlaces de colágena parece ser el inicio del padecimiento (Fernandes *et al.*, 1998). La fibrilación o ruptura de la capa superficial del cartílago causa una rotura paralela a las fibras de colágena y conforme el padecimiento avanza, causa rupturas perpendiculares en estas fibras. Este parece ser el inicio de las alteraciones bioquímicas que resultan en la degradación del tejido articular. En ocasiones, cuando las fibrilaciones llegan a las zonas más profundas, se convierten en fisuras, se rompen los enlaces de colágena, se pierden PG y también se producen fragmentos libres de cartílago, los cuales permanecen suspendidos en el líquido sinovial hasta que los sinoviocitos tipo A los fagocitan. Esto da inicio a una sinovitis, lo cual provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias por los sinoviocitos tipo B, las cuales estimulan la producción de proteasas por parte de los condrocitos (Lipowitz *et al.*, 1985). El daño progresivo del cartílago trae como consecuencia su adelgazamiento y disminución del espacio articular, esto trae como consecuencia la pérdida del

mecanismo de absorción de golpes y provoca el contacto entre hueso y hueso. El hueso subcondral puede formar una nueva superficie articular, los osteoblastos empiezan a formar nuevo tejido óseo, probablemente en respuesta a mensajes químicos de los condrocitos (Lorenz y Richter, 2006).

Una vez que se ha iniciado la sinovitis por la fagocitosis de los fragmentos de cartílago, los sinoviocitos producen citoquinas proinflamatorias (Lipowitz, 1985), que se difunden a través del líquido sinovial para ejercer su actividad en los condrocitos, ya que estos sobreexpresan receptores para IL-1 α , IL-6 y TNF α . Aquí ejercen un importante papel en la degradación del cartílago, ya que estimula la síntesis de enzimas degradadoras que inhiben la producción de proteoglicanos (Goldring, 1999). Entre las principales enzimas que han sido identificadas en la degradación de colágeno y proteoglicanos son las matriz metaloproteinasas (MMPS), entre las que figuran: colagenasa, estromelina, gelatinasa, cisteína, catepsina y tejido activador del plasminógeno. La producción de estas enzimas es regulada por sus inhibidores, el tejido inhibidor de metaloproteinasas (TIMP) y el inhibidor del tejido activador del plasminógeno-7 (PAI-7), que trabajan formando complejos que inactivan las enzimas degradadoras. En la OA, no existe balance entre los niveles de enzimas degradadoras y sus inhibidores. Como parte del proceso de degradación y síntesis, algunos polipéptidos como el factor de crecimiento derivado de la insulina-1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), estimulan a los condrocitos a producir proteoglicanos. Los IGF-1 y TGF- β pueden regular la reparación de la matriz en pacientes con OA (Fernandes *et al.*, 2002). Hulejová *et al.* (2007), reportaron un aumento en la producción de varias citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF β e IL-8), en diversos compartimentos articulares, principalmente en el hueso subcondral. Esto sugiere la idea de que la placa vascularizada subcondral tiene un papel clave en la producción de citoquinas proinflamatorias y enzimas proteolíticas.

Se pueden encontrar altos niveles de óxido nítrico (ON) en el cartílago osteoartístico, ya que las citoquinas estimulan a los condrocitos a producirlo. Este

contribuye a la degradación del cartílago principalmente por la disminución en la síntesis de MEC. La IL-1 β estimula la producción de prostaglandinas E₂ (PGE₂), estas estimulan la producción de estromelisina (una MMPS), la cual tiene importante actividad proinflamatoria y contribuye a la vasodilatación y generación de dolor en los pacientes con OA (Omoigui, 2007).

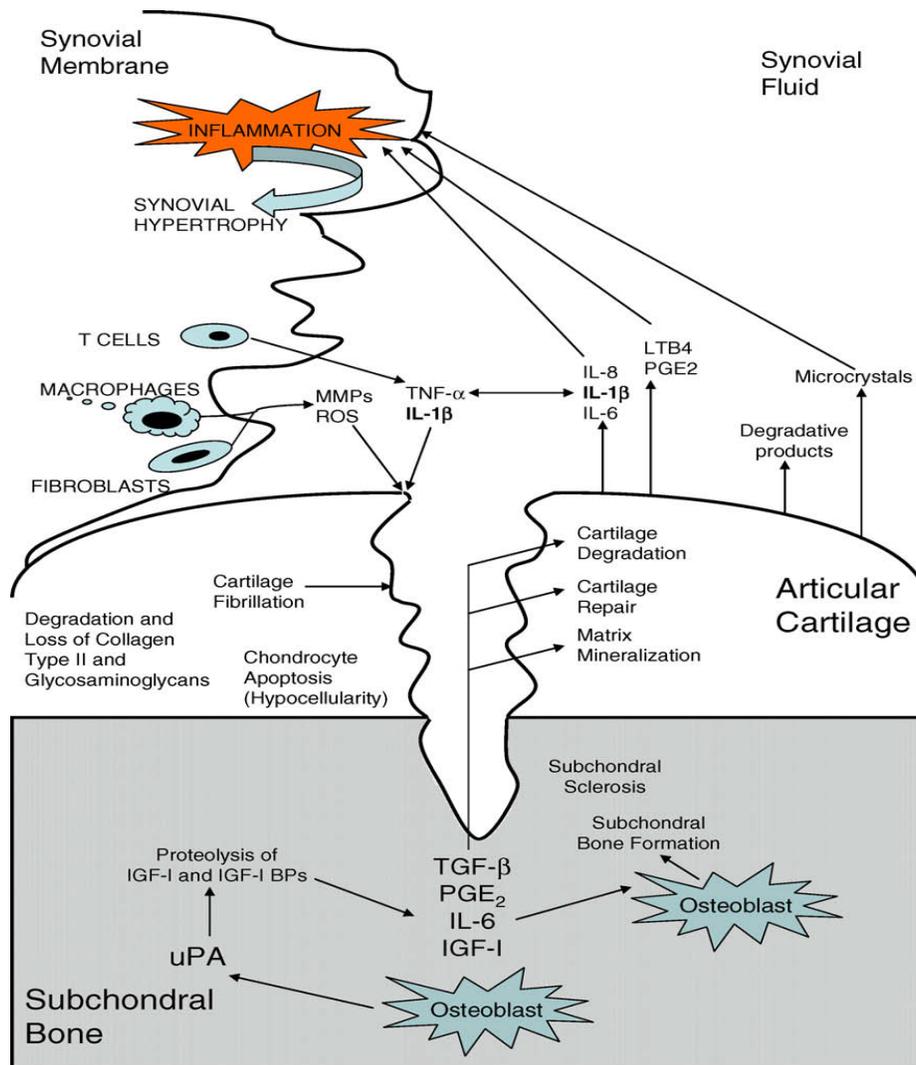


Imagen 2.

Representación de una fisura en el cartílago articular, una sinovitis y la producción de citoquinas proinflamatorias y matriz metaloproteinasas por los condrocitos y fibroblastos (Sutton *et al*, 2009).

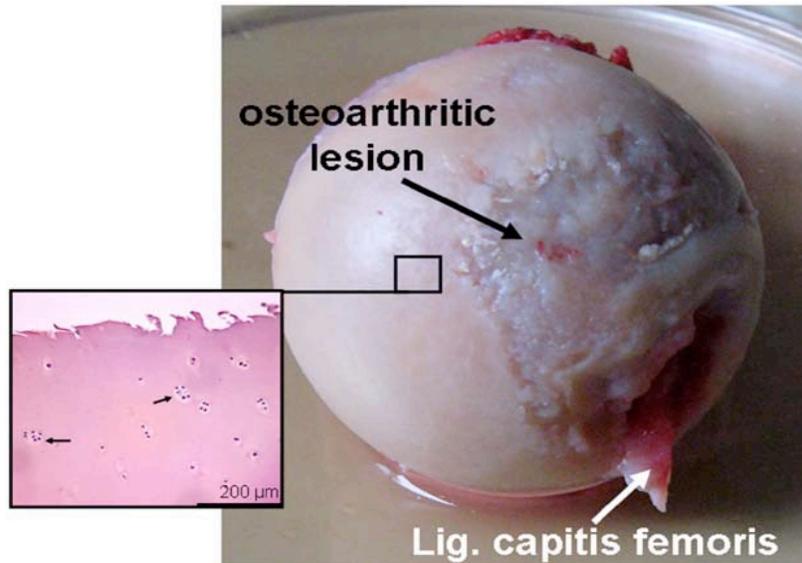


Imagen 3

Cabeza de fémur con OA, donde es visible la pérdida de cartílago articular. También se observa un corte histológico teñido con hematoxilina-eosina, donde se observan cambios en los grupos de condrocitos y fibrilación articular (Schulze-Tanzil, 2009).

2.2 Hallazgos radiológicos de la Osteoartritis

La radiografía es comúnmente utilizada para la valoración de signos compatibles con OA. Los cambios radiológicos que ocurren han sido ampliamente descritos como: espacio articular reducido, esclerosis subcondral, formación de osteofitos y formación de quistes subcondrales (Innes *et al.*, 2004; Jacobson *et al.*, 2008).

2.2.1 Espacio articular reducido

En trabajos realizados con menisectomía se observan cambios inducidos en el cartílago y el hueso tres meses después del procedimiento, especialmente en la meseta de la tibia del compartimento involucrado. Una disminución de los proteoglicanos de la matriz del cartílago articular, es encontrada en estadios tempranos después de la menisectomía. Indicando que estos cambios son los responsables de una ligera disminución en el espacio articular. El progreso de la enfermedad conduce a la destrucción del cartílago, con erosiones en la superficie,

hendiduras profundas y pérdida del tejido cartilaginoso. Se produce disminución permanente del grosor del cartílago y subsecuentemente reducción de espacio articular en las radiografías (Maletius y Messner, 1996). Messner *et al.* (2001), encontraron disminución del espacio articular, pero no cambios histológicos importantes en rodillas de conejos sometidos a meniscectomía.

La disminución del espacio articular está directamente relacionada con la presencia y larga duración del dolor en pacientes humanos con OA de rodilla (Chan *et al.*, 2008). Cicuttini *et al.* (1996), no reportaron alguna relación entre la disminución del espacio articular y la presencia de dolor en pacientes humanos con OA de rodilla.



Imagen 4.

Macho entero, de raza Pastor Alemán, de 10 años, en proyección VD. La radiografía muestra signología severa de OA. La flecha blanca indica la pérdida de espacio articular.

2.2.2 Esclerosis subcondral

Es el aumento en la densidad del hueso subyacente al cartílago articular osteoartrítico. El progreso en la degeneración del cartílago articular está asociado

a la remodelación del hueso subcondral y el incremento de la rigidez ósea (Burr y Schaffler, 1997). La cicatrización de microfracturas trabeculares en el hueso subcondral de pacientes osteoarthríticos pudiera generar un hueso rígido, el cual es menos efectivo para la absorción de golpes. Al contrario, la rigidez ósea subcondral puede ser parte de una alteración ósea mayor, lo cual conduce a un aparente incremento en densidad y volumen óseo (Dequeker *et al.*, 1997).

La elevada densidad ósea puede ser debida al aumento en la actividad de los factores de crecimiento locales, elevación generalizada de su producción por las células óseas o liberación de formas latentes vía remodelación aumentada. Los niveles del factor de crecimiento derivado de la insulina (IGF-I y II) y factor de crecimiento transformante (TGF- β) están más elevados en muestras de hueso de la cresta iliaca de pacientes con OA, sugiriendo una disfunción generalizada de la actividad metabólica ósea (Dequeker *et al.*, 1993). Los IGFs están entre los factores de crecimiento más importantes en la regulación de la formación ósea. Los osteoblastos subcondrales en OA producen niveles variables de IGF-I y menos de IGFBPs en comparación con los normales. El aumento de los niveles de IGF-I en el hueso subcondral de pacientes osteoarthríticos promueve la remodelación ósea, incrementando la rigidez ósea, situación que exacerba la degradación del cartílago ya que el hueso rígido no absorbe los golpes (Lajeunesse *et al.*, 2003).

En términos generales, en estadíos tempranos de OA existe un incremento de la remodelación ósea, lo cual está asociado a adelgazamiento de la placa subcondral y tejido óseo con un componente más bajo que es rígido. Conforme la enfermedad progresa, el rango de remodelación ósea disminuye, hay desbalance entre resorción y formación e incremento neto en la formación ósea. Este proceso incrementa el volumen óseo que puede estar asociado con la aparente esclerosis subcondral (Burr y Gallant, 2012).

2.2.3 Osteofitos

Son neoformaciones óseas, es un brote óseo de la tapa de fibrocartilago, se pueden observar en OA temprana e incluso antes de la disminución del espacio articular. Pueden tener un impacto clínico significativo, ser fuente de dolor (Cicutini *et al.*, 1996) y causar pérdida de la función articular. Lo último principalmente a través de la compresión de nervios, limitación de la movilidad articular y obstrucción de tejidos y órganos (Sánchez-Carmona *et al.*, 2006; Van der Kraan y Van den Berg, 2007). Hernborg y Nilsson (1973), mencionan que algunos osteofitos están más relacionados con la edad que con el padecimiento, en este caso de OA, aunque algunos estudios muestran correlación entre edad, padecimiento, número y tamaño de los osteofitos (Ozdemir *et al.*, 2006).

En articulaciones de la rodilla se ha observado que después de la rotura del ligamento cruzado anterior, los osteofitos se desarrollan anterior y posteriormente, limitando la traslocación del fémur sobre la tibia y estabilizando la articulación (Felson *et al.*, 2005). En OA primaria de la rodilla, la remoción de los osteofitos marginales incrementa de manera significativa la movilidad articular, indicando que en OA de rodilla estos limitan el movimiento articular (Pottenger *et al.*, 1990). En OA de cadera, la recuperación del espacio articular se relaciona con la formación de grandes osteofitos, aunque esto no indica la recuperación articular con cartilago funcional o la movilidad articular (Perry *et al.*, 1972; Guyton y Brand, 2002).

El periostio y la íntima sinovial contienen células involucradas en la formación de osteofitos. Las células del periostio que cubren el hueso en el límite entre el cartilago y el hueso son estimuladas a proliferar. Las células dentro del osteofito en desarrollo experimentan condrogénesis y depositan moléculas de la matriz (como agreganos en el tejido). El osteofito permanece cubierto con una capa de células derivadas de los fibroblastos durante su desarrollo. Las células en esta capa contribuyen al crecimiento del osteofito mediante la proliferación y diferenciación a condrocitos. La mayoría de los condrocitos centrales se

diferencian y se hipertrofian. La hipertrofia es seguida de osificación endocondral, deposición de hueso y formación de cavidades centrales. Un osteofito desarrollado completamente está integrado con el hueso subcondral original y muestra una capa fibrosa externa. La punta del osteofito está cubierta con cartílago en expansión a partir de la superficie del cartílago original de la articulación (Van der Kraan y Van den Berg, 2007).

Las células troncales mesenquimales del periostio e íntima sinovial son las precursoras de los osteofitos. A nivel experimental se ha demostrado en modelos murinos que los osteofitos se derivan del periostio que cubre al hueso entre la intersección del hueso con el cartílago. La formación de osteofitos es principalmente un proceso de neocondrogénesis de células troncales mesenquimales presente en el periostio. Las células derivadas de la íntima sinovial y la formación de hueso intramembranoso pueden contribuir a la formación del osteofito (Shirasawa *et al.*, 2006). La expresión de factores de crecimiento y moléculas de la matriz extracelular han sido estudiados en humanos y modelos animales. El TGF- β se ha detectado en osteofitos humanos, el Factor de crecimiento derivado de la insulina (IGF-1) también está involucrado en la formación de osteofitos. Otra molécula involucrada en la formación de osteofitos es la leptina, esta molécula está relacionada con el almacenamiento de grasa corporal, y es el factor principal que relaciona la obesidad con la OA. En experimentos animales la leptina induce la síntesis de TGF β y IGF-1 y estimula fuertemente la actividad anabólica de los condrocitos (Van den Berg *et al.*, 1993; Van der Kraan y Van den Berg, 2007).

Estudios indican que puede formarse cartílago a partir del periostio en articulaciones inmobilizadas o miembros paralizados. Esto demuestra que factores mecánicos no son indispensables en el proceso de condrogénesis. La formación de factores de crecimiento por parte de las células derivadas de los macrófagos, parece contribuir a la formación de osteofitos (Delaney *et al.*, 1989).

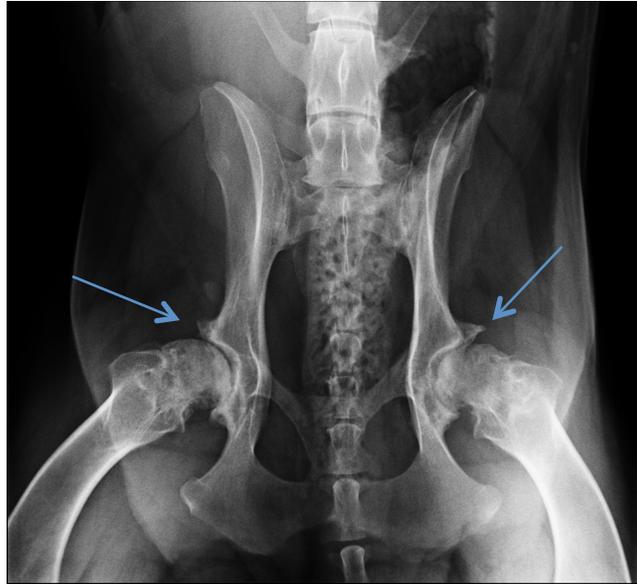


Imagen 5.

Hembra castrada de raza Pastor Alemán, de 9 años de edad, en proyección VD, con severa degeneración articular. Las flechas azules indican neoformaciones óseas en los márgenes acetabulares.

2.2.4 Quistes subcondrales

Existen microfracturas que ocurren en la zona calcificada, en el hueso subcondral, pero también en el hueso subcondral trabecular. Estas microfracturas permiten la conexión con el espacio articular. Esto permite el influjo de líquido sinovial y la formación de quistes subcondrales, que pueden ser encontrados por ejemplo en la cabeza femoral. Estos quistes contienen líquido y se comunican con el espacio articular por medio de pequeños espacios. El desarrollo de estos quistes se suscita por el aumento de la presión de las paredes y provoca necrosis, el proceso es lento y le permite al hueso circundante formar bordes escleróticos. La remodelación ósea da como resultado un incremento en el estrés y un engrosamiento de la placa subcondral, que incrementa el daño al cartílago articular (Madry *et al.*, 2010).

3. Dolor provocado por la Osteoartritis

El dolor es definido por la asociación internacional para el estudio del dolor (IASP) como una sensación no placentera y una experiencia emocional asociada con actual o potencial daño tisular (Hellyer *et al.*, 2007; Grubb, 2010a). Aunque puede definirse mejor como un evento sensitivo que involucra al sistema nervioso periférico y central, aunado a una experiencia no placentera que surge y afecta recíprocamente los procesos conscientes más altos (Lamont, 2008a).

El dolor provocado por OA puede ser expresado como claudicación en el miembro afectado, disminución en la actividad física, disminución en la interacción con otras mascotas y con miembros de la familia, renuencia al movimiento, atrofia muscular en el miembro afectado, disminución del apetito, agresión, incremento de la tensión corporal cuando se les manipula en el área afectada, agitación, elevación de parámetros fisiológicos y vocalizaciones (Hellyer *et al.*, 2007). Este dolor y la discapacidad pueden convertirse en un ciclo vicioso en el paciente. El dolor articular redundante en menos ejercicio, lo que a su vez ocasiona atrofia muscular. Este menor apoyo muscular de la articulación acentúa el estrés sobre la cápsula articular, los ligamentos y el cartílago articular. Los daños que sufre este último se asocian a la liberación de mediadores inflamatorios, con la consiguiente reducción del umbral nociceptor e hiperalgesia. Estímulos mínimos de los tejidos periarticulares provocarán dolor, haciendo que el individuo utilice menos la articulación y acrecentando así la debilidad muscular. Interrumpir este círculo vicioso es parte esencial del tratamiento de la OA (Johnstone, 1997).

Las articulaciones son ricas en receptores neurales, los cuales funcionan como transductores biológicos. Existen receptores mecanosensitivos asociados a fibras A β , estos receptores perciben el movimiento y el tacto. Las fibras A β están envueltas por una capa gruesa de mielina, esto le permite transmitir de manera rápida cualquier impulso nervioso percibido. También existen receptores especiales para detectar estímulos dolorosos, se llaman nociceptores y están asociados a fibras A δ , las cuales son envueltas por una capa delgada de mielina y

las fibras C, que son amielínicas, lo cual provoca una transmisión lenta de los estímulos dolorosos. Las fibras A δ y C terminan como terminaciones nerviosas libres en la capsula articular fibrosa, tejido adiposo, ligamentos, meniscos, músculos y el periostio. La capa sinovial y la capa subsinovial solo tienen fibras tipo C y la capa fibrosa tiene fibras tipo C y A δ (Muir III y Woolf, 2001; Fox, 2012).

La nocicepción inicia con la estimulación del nociceptor por un estímulo químico o mecánico. Esta estimulación da como resultado un impulso dirigido al asta medular dorsal (a las láminas de Rexed), ahí se conecta con una neurona de segundo orden, la cual decusa su axón y la señal es llevada por el lado contralateral por medio de los tractos espinotalámico y espinoreticular principalmente hacia el tálamo, alcanzando una neurona de tercer orden que transporta la señal hacia la corteza cerebral para reconocer el dolor. La vía espinotalámica está relacionada con el dolor agudo y la espinoreticular con el dolor de tipo crónico. Conforme asciende el impulso de dolor por esta última vía, a nivel del mesencéfalo hace sinapsis con un grupo de neuronas endorfinicas a nivel de la sustancia gris periacueductal. Estas neuronas descienden y estimulan a células serotoninérgicas a nivel de los núcleos de Rafé en la médula oblonga. Sus fibras descienden hasta las láminas de Rexed, a nivel de la primera sinapsis de los tractos ascendentes, y la serotonina inhibe la liberación de la SP y glutamato (Lee *et al.*, 2011). De esta manera impide el paso del estímulo de dolor hacia estructuras superiores del SNC. Puede suceder que en la sinapsis en la materia gris de la espina dorsal pueda conectar con el asta ventral, provocando un arco reflejo, el cual transmite un impulso eferente hacia los músculos que rodean la articulación.

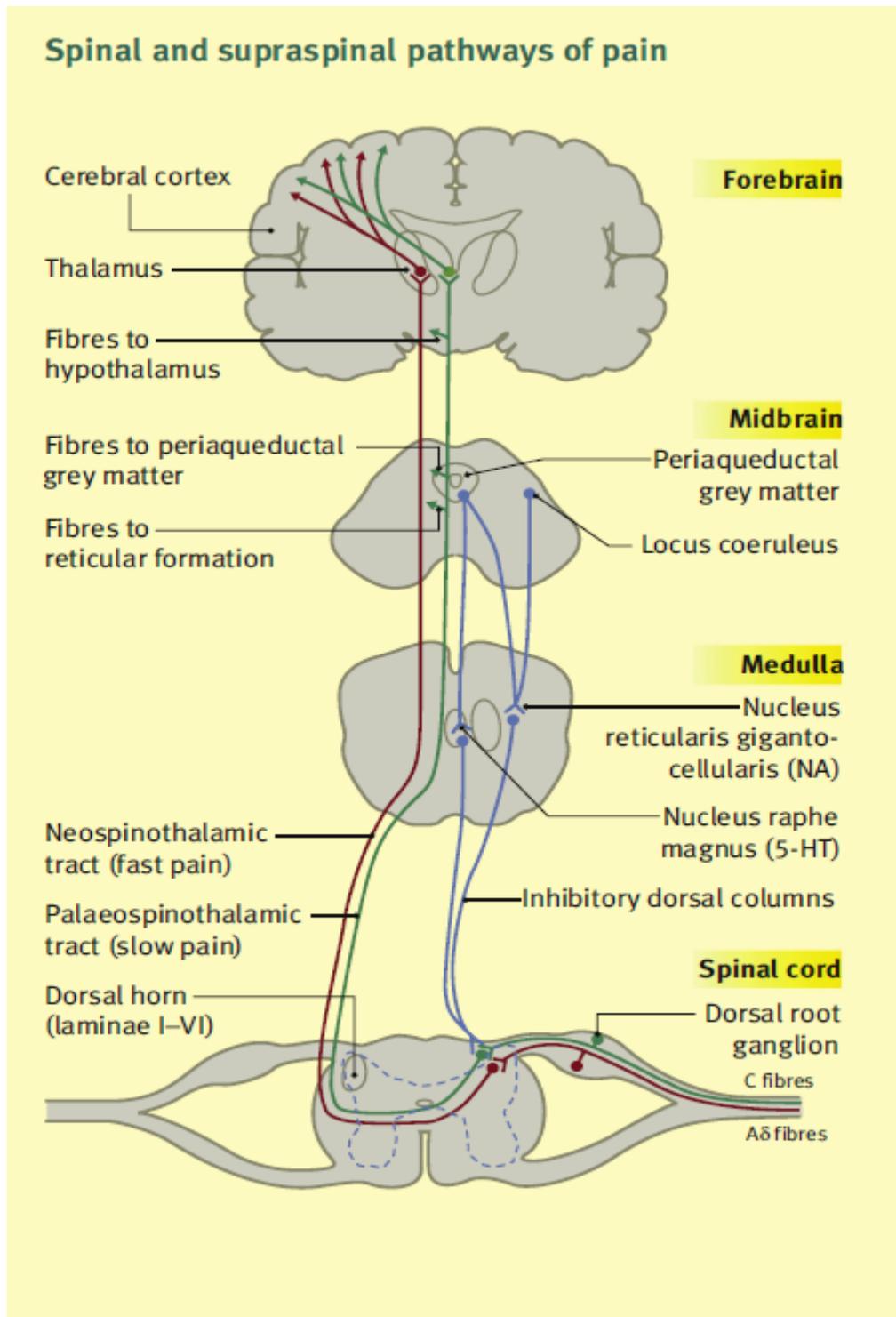


Imagen 6.

Vías ascendentes y descendentes del dolor (Steeds, 2009).

Existen mediadores químicos de la nocicepción como lo son: prostaglandinas, leucotrienos, citoquinas, bradiquinina y neuropeptidos como la SP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y somatostatina (Greene, 2010). Las prostaglandinas son un producto del metabolismo del ácido prostanoico, las cuales sensibilizan a los nociceptores a sustancias algésicas como la bradiquinina y la histamina. Esto resulta en disminución del umbral para el dolor tanto por estímulos químicos como mecánicos. Esta reducción del umbral nociceptor es un componente clave del dolor asociado a la OA y es la responsable de que estímulos normalmente inocuos como distensión, movimiento o presión provoquen dolor (Johnstone, 1997). Si bien el dolor crónico que caracteriza a esta enfermedad se presenta solo al mover la articulación afectada, en la especie humana y roedores se reportan otros componentes como hiperalgesia, dolor referido y dolor al descanso que generalmente es resistente al tratamiento con analgésicos no esteroideos (Okun *et al.*, 2012), sugiriendo un componente neuropático (Ivanavicius *et al.*, 2007; Vonsy *et al.*, 2009).

Los neuropeptidos son productos secretados por nervios aferentes, liberados de forma antidrómica como respuesta a la liberación de nociceptores. Existen numerosos péptidos pero son dos de gran importancia para la OA: la SP y el CGRP. Ambos provocan vasodilatación e inflamación, la SP también provoca hiperalgesia, estimula la producción de PGE₂ y la colagenasa por fibroblastos y sinoviocitos y la de citoquinas por los macrófagos. La liberación de la SP hacia la articulación se ha asociado a OA más severas (Konttinen *et al.*, 1994).

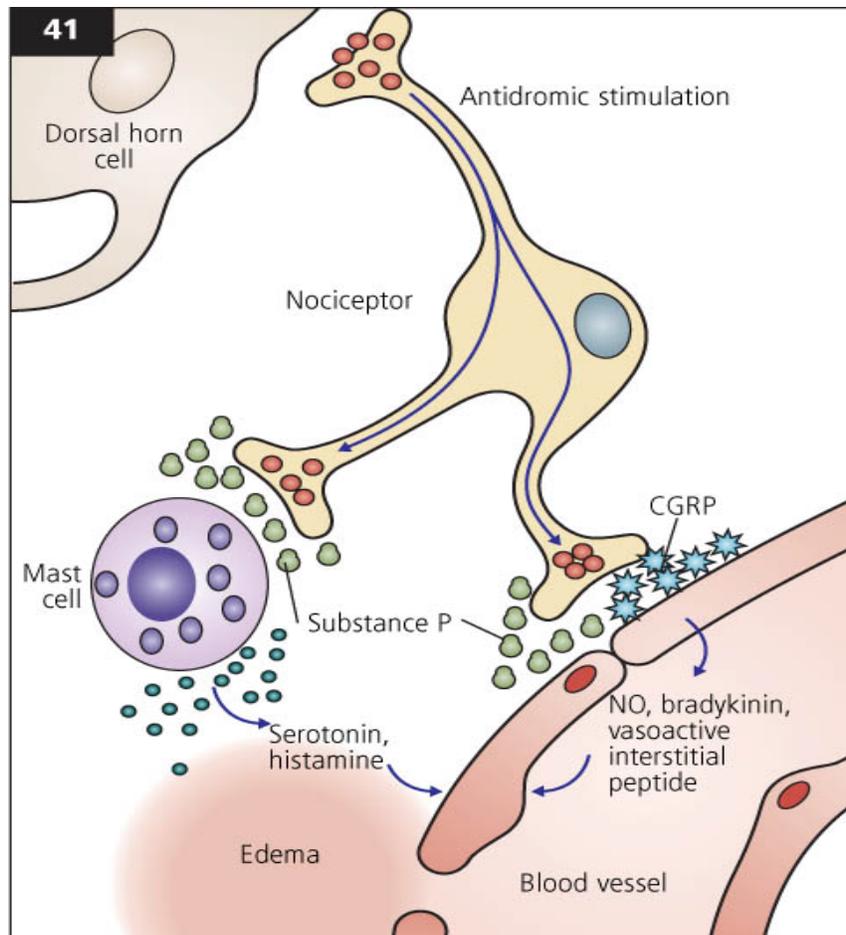


Imagen 7.

Representación esquemática de la secreción antidrómica de péptidos relacionados con la OA, algunos autores la llaman inflamación neurogénica (Fox, 2010).

3.1 Sensibilización periférica y central

Conforme el daño articular se acentúa, el umbral de los nociceptores disminuye y se excitan con estímulos con los que normalmente no lo harían como el movimiento o la palpación, además de que incrementan su respuesta a estímulos nocivos. Por otra parte, existen nociceptores mecanosensitivos que están silenciados de manera normal, pero en condiciones de inflamación son activados, responden a estímulos mecánicos y térmicos, y a sustancias algésicas, que da origen a la sensibilización periférica (Schaible *et al.*, 2006).

Si el proceso de dolor no es controlado, pueden existir cambios a nivel de la membrana post-sináptica de la neurona de segundo orden, dando origen a una transmisión continua del impulso del dolor; es decir, cuando una articulación normal es sometida a un estímulo inocuo, las fibras A β de bajo umbral son excitadas y liberan glutamato en sus terminales que se encuentran dentro de la médula espinal. El glutamato abre los canales catiónicos de unos receptores denominados AMPA. Otro tipo de receptores llamados NMDA no son abiertos porque están bloqueados por los Mg⁺. Una presión débil no activa las fibras de alto umbral A β y C, pero cuando la presión nociva es aplicada a la articulación, las fibras A β , A δ y C son activadas, esto provoca despolarización y aumento de la liberación del glutamato hacia las membranas post-sinápticas. En el proceso de despolarización, el Mg⁺ es expulsado de los receptores NMDA ubicados en las membranas postsinápticas, permitiendo la entrada del Ca⁺ y desencadenando el proceso de transmisión del dolor. De esta manera durante la estimulación nociva, ambos receptores AMPA y NMDA contribuyen a la transmisión sináptica (Schaible *et al.*, 2002; Lee *et al.*, 2011). La consecuencia de este proceso es que bajo condiciones inflamatorias el sistema nociceptivo es activado por estímulos mecánicos no dolorosos y normalmente inocuos, de esta manera las neuronas llegan a ser más responsivas a la estimulación de tejido inflamado y no inflamado (Driessen, 2007; Schaible *et al.*, 2011).

La sensibilización central es caracterizada por dolor difuso e incremento de la severidad del dolor durante y después del estímulo repetido. Individuos con sensibilización central tienen bajos umbrales térmicos y mecánicos en un patrón difuso, demostrando alargamiento de los campos receptivos de las neuronas de la médula espinal. La estimulación repetida resulta en una sensación posterior dolorosa que persiste después de que un estímulo fue aplicado, y resulta en un aumento de la suma temporal del dolor, tal que el rango de dolor para el último estímulo es más alto que el rango del dolor para el primer estímulo, siempre que el estímulo sea exactamente el mismo (Lee *et al.*, 2011).

Se sugiere que cambios en la expresión de canales iónicos (K^+ y Ca^{2+}) y de receptores (TRP, ASICs, B1, B2, EP1, EP2, Neurokinin 1 y CGRP) contribuyen a mantener el dolor crónico. Algunos de estos cambios son producidos por neurotrofinas como el factor de crecimiento del nervio (NGF), que durante la inflamación aumentan sus niveles, y por acción de los receptores de la tirosina cinasa (trk A) aumenta la síntesis de la SP y CGRP en las neuronas primarias aferentes. El NGF también actúa en los mastocitos provocando su degranulación, activando y sensibilizando las terminaciones nerviosas. Las PGE_2 también son capaces de causar sobre regulación en la expresión de receptores de neurokinin 1 en neuronas del ganglio de la rama dorsal (Schaible, 2012).

A Spinal synaptic transmission

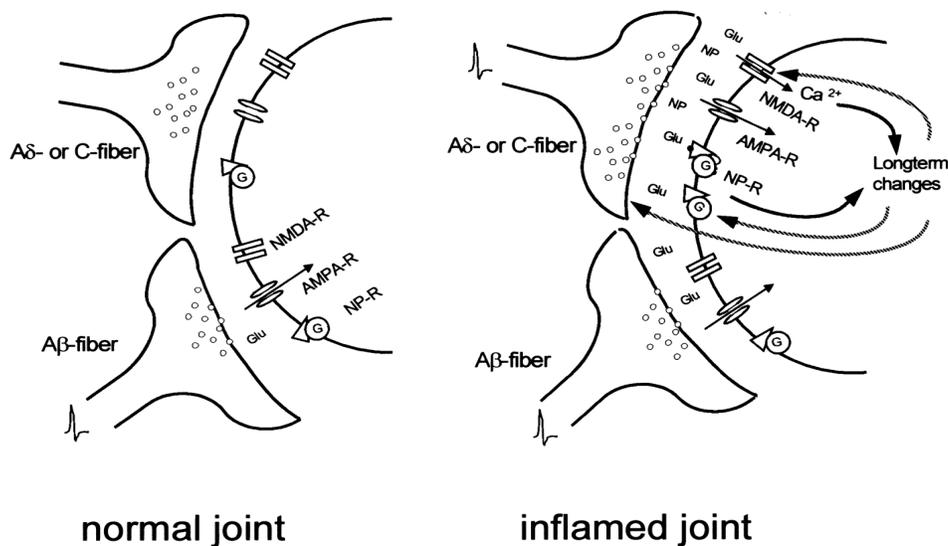


Imagen 8.

Esquema que representa la comparación de la transmisión sináptica a nivel del asta dorsal entre una articulación normal y otra inflamada. Nótese la apertura de los receptores NMDA y la consecuente entrada de Calcio aun cuando el impulso proviene de las fibras Aβ.

4. Métodos para evaluar el dolor en perros con OA

4.1 Generalidades

Desde que se empezó a escribir acerca del dolor percibido por los animales se ha aceptado que estos lo experimentan de una forma subjetiva como los humanos. La medición del dolor en pacientes veterinarios es un gran reto debido a que no pueden comunicar verbalmente su percepción o la intensidad del mismo. Es por esto, que sus actividades diarias y su comportamiento juega un papel muy importante en la evaluación del dolor. Sin embargo, debemos tener en cuenta que estas actividades y conductas están sometidas a la interpretación del observador (Sharkey, 2013).

4.2 Evaluación clínica

La escala de calificación numérica ha sido utilizado en diversos estudios clínicos (Vasseur *et al.*, 1995; MacCarthy *et al.*, 2007; Lascelles *et al.*, 2008; Edamura *et al.*, 2012) siendo una herramienta de utilidad clínica para medir los cambios percibidos por el clínico después de iniciar un tratamiento, y ya demostrado su utilidad con carprofeno (Tabla 1).

4.2.1 Claudicación

La evaluación de la claudicación se realizó en el exterior con el perro sujeto con una correa por el propietario. Primero se observó en estática, y posteriormente se le hizo caminar y trotar alejándose y acercándose al investigador clínico, también debió moverse delante o alrededor del investigador para que pudiera evaluar la amplitud de su paso. Todo se realizó sobre una superficie plana y de piso duro.

4.2.2 Postura

Con el perro sujeto con una correa por su dueño, en el exterior y en piso duro se evaluó primero en estática la simetría de su postura y la plantación de los cuatro

miembros sobre el suelo. Posteriormente se hizo caminar al perro alejándose, acercándose, hacia la derecha y hacia la izquierda para detectar una posible predilección del miembro afectado.

4.2.3 Movilidad de la articulación afectada

Para la evaluación de la movilidad, se colocó a los perros en decúbito lateral para manipular la articulación afectada. Mediante la manipulación de la articulación afectada y la utilización de movimientos de flexión, extensión y de rotación (en caso de la cadera) se pudo detectar crepitación articular. Con los perros en decúbito lateral se procedió a medir la flexión y la extensión de las articulaciones afectadas mediante el uso de un goniómetro portátil el cual se compone de dos brazos con un indicador en uno de ellos y una escala transportadora en el otro, unidos por un vértice. La longitud de los brazos del goniómetro es de aproximadamente 15 cm. La medida registrada del ángulo articular afectado fue determinada en el momento en que el perro opuso resistencia a la extensión y a la flexión. Para determinar el porcentaje de afección en el rango de movimiento, se utilizaron como control los datos obtenidos por Fox (2010).

Claudicación
<ul style="list-style-type: none"> (1) En estática normal y camina normalmente (2) En estática normal y ligera claudicación al caminar (apenas perceptible) (3) En estática normal, pero moderada claudicación al caminar (alza el miembro afectado en varias ocasiones) (4) Postura anormal en estática y severa claudicación al caminar (no apoya el miembro afectado) (5) Reacio a levantarse y no da más de 5 pasos
Postura
<ul style="list-style-type: none"> (1) Se mantiene de manera normal sobre todos sus miembros en descanso y cuando camina (2) Se mantiene de manera normal al descanso, pero al caminar da preferencia al miembro afectado (3) Cambio de postura en descanso y cuando camina (4) Cambio de postura en descanso y no apoya el miembro afectado al caminar (5) No apoya el miembro afectado en descanso ni al caminar
Movilidad de la articulación afectada
<ul style="list-style-type: none"> (1) Sin limitación de movimiento y no se palpa crepitación (2) Leve disminución del rango de movimiento (10-20 %), no se palpa crepitación (3) Leve disminución en rango de movimiento (10-20 %) con palpable crepitación (4) Disminución moderada en rango de movimiento (20-50 %) (5) Severa disminución en rango de movimiento (> 50 %) con crepitación palpable
Mantener su peso sobre el miembro afectado elevando el miembro contralateral
<ul style="list-style-type: none"> (1) Acepta rápidamente elevar el miembro contralateral (2) Ofrece resistencia a la elevación del miembro contralateral, pero mantiene su peso sobre el miembro afectado por más de un minuto (3) Ofrece moderada resistencia a la elevación del miembro contralateral y lo reemplaza después de 30 segundos (4) Ofrece resistencia a la elevación del miembro contralateral y lo reemplaza después de 10 segundos (5) Rehúsa a elevar el miembro contralateral
Signología de dolor a la manipulación de la articulación afectada
<ul style="list-style-type: none"> (1) No responde (2) Respuesta leve (voltea la cabeza hacia la articulación afectada), (3) Respuesta moderada (retira el miembro de la articulación afectada) (4) Respuesta severa (vocaliza y es agresivo) (5) No permite la manipulación o palpación de la articulación afectada

Cuadro 1. Escala de Calificación Numérica, donde la sumatoria de los valores de cada categoría brinda un valor, el cual es utilizada para la comparación estadística (Vasseur *et al.*, 1995; Lascelles *et al.*, 2008).



Imagen 9.

Toma de medidas con un goniómetro manual en un perro en decúbito lateral durante la extensión del codo (tomada de xxxx).

4.2.4 Mantener su peso sobre el miembro afectado elevando el miembro contralateral

Para medir el tiempo en que los perros podían mantener su peso sobre el miembro afectado, se pidió a los propietarios mantener a su perro sujeto con una correa, en estática y en cuadripedestación. Se precedió a levantar el miembro contralateral y se tomó el tiempo a partir de que el miembro contralateral fue despegado del suelo. El tiempo se detuvo en el momento en que el perro comenzaba a forcejear intentando bajar el miembro contralateral al afectado.

4.2.5 Signología a la manipulación de la articulación afectada

Con los perros en decúbito lateral, se evaluó mediante la flexión, extensión y rotación (en caso de la articulación coxofemoral) la presencia de algún signo que indicará dolor. Se determinó el grado de dolor de acuerdo a la signología mostrada a la manipulación de acuerdo a lo mostrado en la tabla.

4.3 Helsinki chronic pain index (HCPI)

El HCPI es un cuestionario validado, confiable y sensible al dolor que es llenado por los propietarios. El cuestionario consiste en 11 preguntas fáciles de responder cada una con 5 posibles respuestas, donde el propietario elige la que mejor describe la última semana de su perro. Hay preguntas acerca de cómo se mueve el perro, su estado de ánimo y su comportamiento. Todas las preguntas pueden ser fácilmente contestadas por cualquier propietario con cualquier cobertizo, casa o apartamento (Hielm-Björkman *et al.*, 2009; Hielm-Björkman *et al.*, 2011). El puntaje de las respuestas va de 0 a 4, donde 0 representa ausencia del signo y 4 la máxima presencia del signo clínico. La sumatoria de los puntajes de cada una de las respuestas es el valor que se somete a estadística.

Helsinki Chronic Pain Index

Marque una sola respuesta la cual se adecue a las observaciones que usted realiza en su mascota. Pregunte al equipo de investigación si tiene alguna duda con alguna pregunta.

NOMBRE:

FECHA:

#CUESTIONARIO:

1. Califica el estado de ánimo de tu perro:

- 0) Muy alerta.
- 1) Alerta.
- 2) Ni alerta, ni indiferente.
- 3) Indiferente.
- 4) Muy indiferente.

2. Califica los deseos de jugar que tiene tu perro:

- 0) Con mucho entusiasmo.
- 1) Con entusiasmo.
- 2) Reacio a participar.
- 3) Muy reacio a participar.
- 4) No participa.

3. Califica la vocalización de tu perro (quejidos audibles):

- 0) Nunca.
- 1) Casi nunca.
- 2) A veces.
- 3) Frecuente.
- 4) Muy frecuente.

4. Califica los deseos de caminar que tiene tu perro:

- 0) Con muchas ganas.
- 1) Con ganas.
- 2) Reacio.
- 3) Muy reacio.
- 4) No camina.

5. Califica los deseos de trotar que presenta tu perro:

- 0) Con muchas ganas.
- 1) Con ganas.
- 2) Reacio.
- 3) Muy reacio.
- 4) No trota.

6. Califica los deseos de correr que tiene tu perro:

- 0) Con muchos deseos.
- 1) Con deseos.
- 2) Reacio.
- 3) Muy reacio.
- 4) No corre.

7. Califica las ganas de brincar que presenta tu perro (al sofá o dentro del carro):

- 0) Con muchas ganas.
- 1) Con ganas.
- 2) Reacio.
- 3) Muy reacio.
- 4) No brinca.

8. Califica la facilidad que presenta para echarse:

- 0) Con gran facilidad.
- 1) Fácilmente.
- 2) Ni fácil, ni difícil.
- 3) Con dificultad.
- 4) Con gran dificultad.

<p>9. Califica la dificultad que tiene para levantarse después de estar echado:</p> <p>0) Con gran facilidad. 1) Fácilmente. 2) Ni fácil, ni difícil. 3) Con dificultad. 4) Con gran dificultad.</p>
<p>10. Califica la dificultad para moverse que presenta tu perro después de un largo descanso:</p> <p>0) Nunca es difícil. 1) Apenas es difícil. 2) A veces es difícil. 3) Con frecuencia es difícil. 4) Con mucha frecuencia es difícil.</p>
<p>11. Califica la dificultad para moverse que presenta tu perro después de una actividad física pesada:</p> <p>0) Nunca es difícil. 1) Apenas es difícil. 2) A veces es difícil. 3) Con frecuencia es difícil. 4) Con mucha frecuencia es difícil.</p>

Cuadro 2. HCPI, donde la sumatoria de cada categoría nos brinda un valor, el cual es utilizado para una comparación estadística. Cabe mencionar que la escala utilizada por los propietarios carecía de numeración en cada respuesta, debido a sugerencia de los creadores de la escala.

5. Manejo del dolor provocado por la osteoartritis

5.1 Generalidades

El objetivo del control del dolor es mejorar la movilidad, mejorar su bienestar y evitar el sufrimiento que ocasiona la OA. Es mejor un control multimodal del dolor provocado por esta enfermedad que la monoterapia, debido a que los distintos medicamentos funcionan en distintos puntos en la ruta del dolor, disminuyen las dosis efectivas y disminuye el riesgo de provocar los efectos secundarios (Lamont *et al.* 2010).

5.2 Analgésicos antiinflamatorios no esteroideos

El manejo analgésico es la base médica para el tratamiento de OA. Los analgésicos no esteroideos (aines) son agentes antiinflamatorios cuyo objetivo es inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX) y lipooxigenasa (LOX), que catalizan la

conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas y tromboxanos. Aunque la enfermedad no se detiene o se revierte, estos analgésicos tienen un importante papel en la paliación del padecimiento (Johnstone y Fox, 1997).

Muchos de los productos inflamatorios liberados en el desarrollo de la OA son el resultado de daño de la membrana celular, con el metabolismo subsecuente de ácido prostanoico. Muchos de estos productos están involucrados con la producción del dolor (Omoigui, 2007). El resultado del metabolismo del ácido prostanoico por la vía de la COX es la producción de endoperoxidasas inestables como la prostaglandina G₂ (PGG₂) y la prostaglandina H₂ (PGH₂) y la producción de ácido 5-hidroperoxieicosatetranoico por la vía de la lipooxigenasa (LOX). Varias enzimas actúan sobre la PGG₂ y PGH₂ para formar tromboxanos, PGE₂, PGF₂, PGI₂ y radicales de O₂. Trumble *et al.* (2004), indujeron una OA experimental en perros, reportaron correlación entre los niveles de PGE₂ con la presencia de dolor y claudicación. El metabolismo del ácido hidroperoxieicosatetraenoico da como resultado la formación de leucotrieno A₄, que posteriormente se convierte a leucotrieno B₄, C₄, D₄ y E₄. El leucotrieno B₄ es un potente quimiotáctico y parece también contribuir con la producción de radicales de O₂ y la liberación de proteinasas lisosomales. Los macrófagos y sinoviocitos liberan citoquinas, las cuales incrementan la síntesis de prostaglandinas y metaloproteinasa por el sinovium y disminuye la síntesis de PG por los condrocitos. Las prostaglandinas y leucotrienos no causan dolor directamente, pero causan hiperalgesia, disminuyen los umbrales de nocicepción y potencializan los efectos de la bradiquinina, histamina y serotonina (Johnstone y Fox, 1997).

Existen diversos estudios en donde la utilización de aines disminuye los signos de dolor manifestados por el padecimiento de OA en los perros. El Ketoprofen (Hazewinkel *et al.*, 2003), meloxicam (Moreau *et al.*, 2003; Aragon *et al.*, 2007), etodolaco (Budsberg *et al.*, 1999), carprofeno (Vasseur *et al.*, 1995; Mansa *et al.*, 2007) y recientemente el coxib llamado Firocoxib (Pollmeier *et al.*, 2006) han sido utilizados con éxito en diversas investigaciones. Sin embargo, existen algunos

reportes en los cuales se mencionan efectos perjudiciales para el cartílago. En experimentos *in vitro* se ha observado disminución de la síntesis de glicosaminoglicanos polisulfatados. En estudios *in vivo* han demostrado una más rápida progresión de la OA en modelos experimentales de resección del ligamento cruzado craneal o inmovilización de la articulación.

Los aines no siempre son efectivos para tratar el dolor, así se reporta en humanos (Edwards *et al.*, 2004). De hecho en algunos casos experimentan dolor continuo en descanso que muestra resistencia a los aines (Gwilym *et al.*, 2009). Okun *et al.* (2012), menciona la falta de control del dolor por el diclofenaco en un modelo de OA avanzada en ratas. En perros no existe algún tratamiento para atacar al dolor crónico y los aines no muestran completa efectividad en los perros afectados por OA (Lascelles y Main, 2002; Lascelles *et al.*, 2008).

5.3 Carprofeno

Es un derivado del ácido propiónico autorizado para su uso en perros con OA y como un analgésico utilizado en el post-operatorio. Es bien absorbido en el tracto gastrointestinal de los perros y sus niveles pico son logrados durante las primeras 2 horas. Es metabolizado por el hígado, excretado principalmente por las heces y un pequeño porcentaje es excretado vías urinarias. Se enlazan a las proteínas, principalmente la albúmina, solo la parte no unida a las proteínas es biológicamente activa (Mitchell, 2005).

Su mecanismo de acción es principalmente atribuido a la inhibición de la Ciclooxygenasa (COX). La COX se divide en COX₁ que es constitutiva y COX₂ que es inducida. La primera está presente de forma natural en el cuerpo, y está involucrada en importantes funciones fisiológicas del organismo como en la función del flujo sanguíneo renal. Principalmente la encontramos en estómago, riñones, endotelio y plaquetas. La COX₂ está asociada a la inflamación, fiebre y dolor. La producen principalmente los monocitos, fibroblastos, sinoviocitos y condrocitos (Khan y Mclean, 2012).

Recomendaciones utilizadas para prescribir carprofeno varían mucho, algunos autores recomiendan terapia intermitente y algunos otros, terapia continua. Los beneficios que se reportan con el uso de este fármaco van desde un mejor control del dolor hasta la mejoría en la movilidad y el potencial retraso de la enfermedad por el continuo uso de la articulación afectada (Innes *et al.*, 2010). Existen también posibles efectos secundarios provocados por estos fármacos que van desde gastritis (Luna *et al.*, 2007) hasta aumento en la presión sanguínea (Armstrong y Malone, 2003). Sin embargo, el carprofeno parece ser el que ofrece mayor seguridad (Mansa *et al.*, 2007; Luna *et al.*, 2007).

6. Gabapentina

6.1 Generalidades

La gabapentina inicialmente se utilizó en humanos como anticonvulsivo, pero en los últimos años se ha utilizado en monoterapia o terapia adyuvante para aliviar diferentes formas de dolor crónico (Grubb, 2010a), y en algunos hallazgos clínicos ha mostrado tener propiedades analgésicas en el tratamiento de OA en perros y gatos con mínimos efectos secundarios (Gaynor, 2008; Rychel; 2010).

Dyson (2008) y Mathews (2010), señalaron en su experiencia personal el uso de la gabapentina como terapéutico en perros y gatos en casos de dolor neuropático secundario a enfermedad del disco intervertebral cervical o toracolumbar y trauma pélvico, reduciendo el dolor considerablemente en casos severos.

6.2 Mecanismo de acción

Al existir algún daño en los nervios periféricos, se expresan en gran cantidad receptores $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, esto explica el éxito de la gabapentina. Esta se liga a nivel neuronal a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, impidiendo la entrada de calcio a la neurona y en consecuencia impide la despolarización de la misma. También se ha sugerido que la gabapentina reduce la liberación de la sustancia P y CGRP en médula espinal de ratas, pero solo después inducirles inflamación o inducir la activación de la proteinquinasa C (Fehrenbacher *et al.*, 2003). La sustancia P

estimula a los macrófagos a producir citoquinas proinflamatorias (Konttinen *et al.*, 1994).

6.3 Dosis

Grubb (2010b), mencionó el éxito en un caso de linfosarcoma, en el cual se adicionó gabapentina (10 mg/kg/BID a TID) a un protocolo de analgésicos (carprofeno, codeína, acetaminofen, tramadol, morfina y acupuntura) con el cual no se obtenía el éxito deseado. Se reporta mejor analgesia cuando se adiciona como terapia adyuvante de algún opioide. La dosis inicial puede ir de 2.5 a 10 mg/kg/BID o TID pero puede ser aumentada hasta los 50 mg/kg/BID o TID dependiendo de los resultados obtenidos (Gaynor, 2008).

Cashmore *et al* (2009), reportaron el uso de este fármaco en monoterapia (14.3 mg/kg/BID) en un perro con claudicación crónica por dolor neuropático, en el cual los propietarios reportaron una dramática mejoría un mes después del inicio del tratamiento. En un estudio se evaluó la administración perioperatoria de la gabapentina como terapia adjunta (10 mg/Kg/una vez al día), no mostró beneficios significativos en el tratamiento del dolor postoperatorio (Wagner *et al.*, 2010). En humanos si ha mostrado una disminución significativa del dolor post-operatorio utilizada como terapia adyuvante (Turan *et al.*, 2004; Syal *et al.*, 2010).

Curros-Criado y Herrero (2007), reportaron disminución de los signos de dolor en un modelo de ratas con artritis. Ivanavicius *et al.* (2007), señalaron la probabilidad de que la OA esté acompañada de algún componente neuropático, explicando así la razón de la respuesta a la gabapentina. Lamont (2008a), indicó su uso en este padecimiento, además de otros casos de dolor crónico como cáncer, dolor neuropático y en dolor perioperatorio. Un estudio experimental de OA inducida probó un componente relacionado con la gabapentina denominado PD-0200347, demostrando reducción en la progresión de este padecimiento. La prueba consistió en administrar por VO la sustancia a razón de 15 mg (5 mg/3 veces al día), 90 mg (30 mg/3 veces al día), un grupo control y un grupo placebo por 12 semanas. Al examen post-mortem compararon lesiones articulares de los grupos

involucrados y notaron que el PD-0200347 reduce la severidad del daño al cartílago articular y reduce también la producción de varios factores catabólicos (Boileau *et al.*, 2005).

Rychel (2010) indicó que la droga es muy segura y la dosis puede ser incrementada hasta lograr el control del dolor. El retiro abrupto del fármaco puede generar reincidencia en el dolor, el cual puede ser mucho más severo que el original (Dyson, 2008). En los perros es rápidamente absorbida. Su vida media es de 3.3 a 3.4 horas en dosis de 10 y 20 mg/kg respectivamente. La eficacia en humanos está asociada a los 2 µg/mL, pero en los perros es desconocida (Kukanich y Cohen, 2011).

6.4 Efectos secundarios

En pacientes caninos, se reportan efectos secundarios en el 25% de los casos, aunque suelen ser autolimitantes, los cuales incluyen fatiga, ganancia de peso, entre otros (Lamont, 2008b). La sedación es otro efecto secundario, que está relacionado con la dosis, ya que al disminuir la concentración, la sedación también. Existen reportes que indican que en combinación con tramadol, exagera la sedación. La administración de Gabapentina con antiácidos (aluminio y magnesio) reduce el porcentaje de absorción a nivel. Se recomienda al menos 2 horas después del antiácido (Grubb, 2010a).

7. Fluoxetina

7.1 Generalidades

La fluoxetina es un inhibidor de la recaptación de serotonina (IRS), ha demostrado propiedades analgésicas en diversos modelos de dolor (Monfared *et al.*, 2004), y en algunos modelos murinos muestra aunque débil, propiedad antinociceptiva (Schreiber y Pick, 2006). Ha sido utilizada en humanos para tratar diversas neuropatías del diabético (Max *et al.*, 1992). Alivia el dolor provocado por la prostatitis crónica/síndrome de dolor pélvico crónico en humanos (Xia, 2011). En combinación con morfina aumenta la efectividad analgésica de esta en ratones con cáncer de piel, además de que retrasa el desarrollo a la tolerancia a la morfina

(Nayebi *et al.*, 2009). Resultados similares se observan en estudios en los que se mide su actividad antinociceptiva sola y en combinación con morfina y otros antidepresivos en ratones sometidos a un apretón de cola, en el cual se medía el tiempo de reacción al dolor provocado. La fluoxetina sola y en combinación mostró retraso en el tiempo de respuesta del dolor (Sikka *et al.*, 2011).

Usha Rani *et al.* (1996), compararon el efecto de la fluoxetina, amitriptilina y placebo por cuatro semanas en pacientes humanos con dolor provocado por OA y artritis reumatoide, encontrando reducción significativa en los marcadores del dolor.

7.2 Mecanismo de acción

La fluoxetina actúa específicamente sobre las concentraciones de serotonina mediante el bloqueo de su recaptación en la membrana presináptica, de esta manera se incrementan los niveles de serotonina en la sinapsis (Fitzgerald y Bronstein, 2013).

Yaron *et al.* (1999), reportaron la inhibición de la producción de ON, prostaglandina E₂ y ácido hialurónico en células sinoviales humanas. Sacre *et al.* (2010) observaron en un modelo murino de artritis reumatoide, inhibición de la progresión de esta enfermedad con fluoxetina, además de proveer alto efecto antiinflamatorio, ya que inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF) inducidas por los receptores tipo Toll (TLR).

7.3 Dosis

La dosis utilizada en problemas conductuales de los perros va de 1 a 2 mg/Kg por vía oral cada 24 horas (Simpson *et al.*, 2007; Irimajiri *et al.*, 2009).

7.4 Efectos secundarios

Simpson *et al.* (2007), reportaron en perros que recibieron de 1 a 2 mg/kg efectos como: relajación, letargia, depresión, vómitos, anorexia e hiporexia. Estos efectos secundarios disminuyeron cuando se disminuyó la dosis o por lo menos disminuyó la intensidad de estos signos.

El estudio fue aprobado por el comité de ética para la utilización de animales con fines de experimentación de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Autónoma del Estado de México. En todos los casos deberá existir consentimiento firmado por parte del propietario.

Capítulo III. Justificación

El dolor crónico conlleva a sensibilización central, proceso en el que la mayoría de los analgésicos de uso común en la práctica clínica, resultan poco eficientes para aliviar el dolor en pacientes caninos con osteoartritis. La administración de fármacos novedosos en el ámbito de las pequeñas especies para tratar la osteoartritis de una manera más eficaz y con menos efectos secundarios, resulta necesario evaluar los efectos analgésicos de la gabapentina y la fluoxetina en monoterapia y terapia adyuvante. Ambos son medicamentos distintos a los analgésicos convencionales en cuanto a su mecanismo de acción y posiblemente cuentan con mayor margen de seguridad en el tratamiento de la osteoartritis en el perro, de resultar correcto, se ayudaría a mejorar la calidad de vida de los perros que padecen osteoartritis.

Capítulo IV. Hipótesis

El efecto analgésico de la gabapentina administrado solos o concomitante a Carprofeno en perros diagnosticados con osteoartritis disminuyen significativamente el dolor.

Capítulo V. Objetivo general

Evaluar durante ocho semanas el efecto analgésico de la gabapentina o fluoxetina administrados en monoterapia o concomitantes a Carprofeno en perros diagnosticados con osteoartritis.

Objetivos específicos

Evaluar el efecto analgésico de la gabapentina y la fluoxetina en monoterapia y terapia adyuvante en perros diagnosticados con OA durante ocho semanas mediante la medición de su actividad física en su ambiente cotidiano.

Determinar si el efecto analgésico de la gabapentina y la fluoxetina en monoterapia y terapia adyuvante en perros diagnosticados con OA durante ocho semanas es mejor que el tratamiento convencional.

Capítulo VI. Material y Método

Tipo de estudio

El tipo de estudio realizado fue experimental prospectivo longitudinal, aleatorio controlado y ciego. El tipo de muestreo fue no probabilístico y de oportunidad.

Animales

Criterios de inclusión

Se realizó un formato de consentimiento y conclusión del estudio (ver anexo 1). En este documento se describió el objetivo del estudio, procedimiento, programación de las citas a las que debería acudir el propietario con el paciente. Para cada paciente incluido en el estudio, se contó con el aval del propietario. Los animales incluidos fueron perros con signología y diagnóstico de OA, el cual incluyó examen físico general, ortopédico, neurológico y radiológico.

Examen Físico General Consistió en la inspección empleada para determinar la presencia de una enfermedad. Esta información se basó en el ECOP. Para realizar el examen físico en los perros incluidos en este estudio y en aquellos que fueron candidatos, fue necesario utilizar métodos propedéuticos directos e indirectos que incluyeron la inspección, palpación, percusión y auscultación. La intención, consistió en confirmar y orientar los signos que el propietario había detectado en su mascota, y en otros casos para detectar problemas o alteraciones que el dueño no había observado o que consideraba normales. En relación a los signos clínicos, se realizó el llenado de un cuadro en donde se señaló si el paciente estaba deprimido, aislado, si presentaba actividad física, el tipo de movilidad, emisión de vocalizaciones, comportamiento agresivo, e incluso si corría o brincaba, o si subía o bajaba.

Examen ortopédico: Al concluir el examen físico general, se inició el examen ortopédico en dos fases, uno en estática y otro en dinámica. En estática a nivel de piso, observando las características de conformación y de posicionamiento. Fue

necesario la ayuda del propietario o manejador para mantener tranquilos a los pacientes y en estado de relajación. Se observó la simetría y la armonía de los miembros en lo referente a su posición, masas musculares y articulaciones. También se observó si el paciente tenía dificultad o era renuente a incorporarse o a caminar. Cuando el paciente estaba de pie se determinó si existía anormalidad en el apoyo, mediante la identificación del miembro afectado. El examen en dinámica se efectuó en una superficie plana y no resbaladiza, inicialmente se pidió al propietario o manejador caminar a su perro alejándose, acercándose y por ambos flancos. Después se les pidió realizar los mismos movimientos pero al trote para evaluar locomoción, adaptación y equilibrio.

Finalmente, para detectar el dolor de huesos, articulaciones y músculos se realizó palpación y manipulación de éstos, iniciando en el miembro contralateral sano y de la parte más distal hasta la más proximal. Los pacientes fueron colocados en posición de recumbencia lateral en una mesa de exploración. Se examinó en forma completa sus miembros y se corroboraron los hallazgos del examen en estática y dinámica.

Examen neurológico: Se realizó a fin de determinar si los signos clínicos que se observaban eran debido a Osteoartritis u ocasionadas por una lesión en el sistema nervioso. Se incluyó la evaluación del estado mental, marcha, postura, reacciones posturales, reflejos de nervios craneanos y espinales, tono, masa muscular y percepción sensitiva.

Examen radiológico: Permitió determinar la presencia de cambios osteoartrotríticos o alteraciones anatómicas en las articulaciones, para lo cual se utilizaron proyecciones radiológicas ortogonales a fin de corroborar o descartar el diagnóstico ortopédico. Las proyecciones usadas fueron ventro-dorsal (Vd), lateral izquierdo - lateral derecho (Li-Ld) para la cadera cráneo-caudal (CrCa) y medio-lateral (M-L) para la rodilla, cráneo caudal y medio lateral en 45 grados para el codo y dorso plantar D-PI y medio-lateral para el tarso (M-L). En la imagen 10 se ejemplifica la proyección Vd en uno de los sujetos bajo estudio.



Imagen 10

Hembra entera de raza Pastor Alemán de 7 años edad, en proyección VD, donde se observa severa signología bilateral de enfermedad articular degenerativa.

Criterios de exclusión

Con la finalidad de descartar enfermedades subyacentes en los pacientes, se realizaron las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma completo, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, ALT, AST, FA) y examen general de orina. Respecto a los valores obtenidos para cada una de las variables antes citadas, se considero el no incluir en el estudio a los pacientes que hubieran presentado alteración en cuando menos uno de los valores de estás variables.

Debido a que el sobrepeso de un perro esta relacionado con la presencia de dolor y, a que los tratamientos convencionales no son efectivos para el tratamiento del dolor, los animales con obesidad fueron descartados para el estudio. El peso corporal de cada animal se obtuvo empleando una báscula veterinaria electrónica de la marca (MARCA, PAIS DE ORIGEN) de 0 a 200 Kg marca con una precisión de 0.1 Kg.

Diseño Experimental

Fueron incluidos 30 perros de edad entre 10.13 ± 1.9 años, con variación en la raza, peso, edad y sexo, fueron incluidos en el estudio y distribuidos aleatoriamente en 5 grupos ($n=6$) utilizando el Random Sequence Generator, cada paciente fue asignado a solo uno de los cinco grupos (cuadro 3). El estudio inició el 24 de febrero del 2013 y concluyó el 30 de marzo del 2014. Para evitar que el propietario conociera el tipo de tratamiento asignado a su perro, únicamente se le proporcionó el tratamiento en un frasco blanco etiquetado con una clave de identificación y con la cantidad exacta de tabletas a administrar durante todo el tratamiento. Las indicaciones, horarios de tratamiento y posibles efectos secundarios fueron entregadas al propietario por escrito.

Grupo 1 (GC) Grupo Control ($n=6$). Se les administró Carprofeno (Carprobay[®]) a una dosis de 2.2 mg Kg^{-1} vía oral (PO) cada 12 horas por 8 semanas, sulfato de condroitina 13 mg Kg^{-1} (PO) y glucosamina 11 mg Kg^{-1} (PO) cada 24 horas por 8 semanas (Artroflex[®]).

Grupo 2 (GGCN) Gabapentina+Carprofeno ($n=6$). Se les administró Gabapentina a una dosis de 10 mg Kg^{-1} PO cada 12 horas por 8 semanas, carprofeno (Carprobay[®]) a razón de 2.2 mg Kg^{-1} (PO) dos veces al día por 8 semanas.

Grupo 3 (GFCN) Fluoxetina + Carprofeno ($n=6$). Se les administró Fluoxetina a una dosis de 1 mg Kg^{-1} PO cada 24 horas por 8 semanas, Carprofeno (Carprobay[®]) a una dosis de 2.2 mg Kg^{-1} PO cada 12 horas por 8 semanas.

Grupo 4 (GG) Gabapentina ($n=6$). Se les administró Gabapentina a una dosis de 10 mg Kg^{-1} PO dos veces al día por 8 semanas.

Grupo 5 (GF) Fluoxetina ($n=6$). Se les administró Fluoxetina a una dosis de 1 mg Kg^{-1} PO una vez al día por 8 semanas.

Cuadro 3. Diseño experimental.

		Tratamientos				
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5	
	Control	Carp+Gab	Carp+Fluox	Gabapentina	Fluoxetina	
	Carp	a	(n=6)	(n=6)	(n=6)	
	(n=6)	(n=6)				
Evaluación del dolor						
Escala de calificación numérica						
Escala de Helsinki						

Evaluación del dolor

El dolor fue evaluado en los animales bajo estudio durante un periodo de 8 semanas. Se implementaron dos sistemas de evaluación de dolor, la escala de calificación numérica descrita por Lascelles *et al.* (2008) fue utilizada por el MVZ para realizar dicha evaluación en la clínica; la escala de Helsinki descrita previamente por Hielm-Björkman *et al.* (2011) fue requisitada por el propietario para evaluar el dolor en el perro mientras este se desenvolvía en su medio ambiente.

Escala de calificación numérica: la evaluación fue realizada por un solo MVZ durante todo el estudio; para cada paciente se realizaron 3 evaluaciones, en la semana 0 o semana previa al inicio del tratamiento, semana 4 y semana 8 posterior al inicio el tratamiento (ver anexo 2).

Escala de Helsinki: la evaluación fue realizada únicamente por el propietario del paciente; para cada paciente se realizaron 9 evaluaciones, en la semana 0 o semana previa al inicio del tratamiento y posteriormente a la semana 1,2,3,4,5,6,7 y 8 posteriores al inicio el tratamiento (ver anexo 3).

Análisis estadístico

Todos los datos fueron agrupados y expresados como mediana \pm error estándar. Para comparar los valores basales entre cada grupo se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. Para comparar los valores de cada grupo se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney para muestras no relacionadas. Se consideraron valores estadísticamente significativos para un nivel de $p < 0.05$.

Capítulo VII. Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 30 perros (15 hembras, 15 machos), 11 de raza Pastor Alemán, 5 de raza Mestizo, 5 de raza Labrador, 2 de raza San Bernardo, 1 de raza Boxer, 1 de raza Cocker Spaniel, 1 de raza Golden Retriever, 1 de raza Antiguo Pastor Inglés, 1 de raza Pastor Belga, 1 de raza Basset Hound y 1 de raza Doberman.

La edad de los pacientes fue expresada como $\text{media} \pm \text{DE}$, resultando en 10.13 ± 1.9 años. La edad promedio en hembras y machos fue de 10.13 y 10.2 años respectivamente. Los animales más jóvenes presentaron una edad de 7 años y el perro con mayor edad fue de 14 años. La edad promedio fue obtenida para los pacientes incluidos en cada grupo, registrándose una edad de 11.16 años en el Grupo 1 (GC), 8.5 años para los del Grupo 2 (GGCN), 10.3 años en los incluidos en el Grupo 3 (GFCN), 11 años en los pacientes del Grupo 4 (GG) y 10 años para los animales incluidos en el Grupo 5 (GF).

El peso corporal de los animales incluidos en el estudio fue expresado como $\text{media} \pm \text{DE}$, resultando en 30.26 ± 7.9 Kg. El promedio del peso entre hembras y machos vario en 3.68 Kg, resultando mayor en los machos 32.08 Kg e inferior en las hembras 28.4 Kg. El paciente con el peso más bajo fue de 13.6 Kg, el de mayor peso fue de 48.6 Kg. En el anexo cuatro, se observan los nombres de los pacientes, raza, sexo, edad, peso corporal, tipo de alimentación consumido, miembro afectado a causa de la claudicación, articulación afectada y tiempo de enfermedad.

Respecto a los signos clínicos, en el cuadro 4 se indican aquellos que fueron reportados por los propietarios. En solo cinco pacientes de los 30 incluidos en el estudio, presentaron depresión relacionada con el inicio del padecimiento, lo cual era detectado por los propietarios principalmente por la disminución de las actividades diarias y los pocos deseos de jugar de sus mascotas. De los 30 perros participantes en el estudio, 24 buscaban aislarse de los propietarios o de otras mascotas, estos perros se quedaban dentro de su casa o pasaban la mayoría del tiempo solos y alejados. Desde el inicio del estudio, 14 perros vocalizaban por

dolor, principalmente cuando intentaban levantarse o echarse. Cuatro pacientes mostraron conductas agresivas hacia sus propietarios cuando ellos intentaban acariciarlos o manejarlos, y hacia otras mascotas cuando estas intentaban interactuar con ellos. Dos de los perros fueron agresivos constantemente y dos lo hicieron de forma interrumpida, pero siempre relacionado con el inicio del padecimiento.

Cuadro 4. Examen clínico general.

	Depresión	Buscan Aislarse	Vocalizaciones (Aullidos)	Agresividad
Si	16.6% (5/30)	80% (24/30)	46.6% (14/30)	6.6% (2/30)
No	83.3%(25/30)	20% (6/30)	53.3% (16/30)	86.6% (26/30)
A veces				6.6% (2/30)

La actividad de los pacientes fue registrada en el cuadro 5, propietarios de 7 perros registraron en su animal de compañía actividad diaria muy disminuida, observando en ellos dificultad para moverse, resistencia a participar en juegos, poco responsivo a los estímulos (sonidos, visitas), poco entusiasmo a los paseos, poca socialización con los integrantes de la familia y otras mascotas. Se reportó actividad disminuida en 19 perros, además de dificultad para moverse, poca respuesta a los estímulos (sonidos, visitas), conducta de juego intermitente y no siempre presentaban entusiasmo a los paseos. Cuatro perros mostraron actividad poco disminuida, manifestándose principalmente en disminución en la conducta asociada al juego y disminución en la socialización con los propietarios y otras mascotas.

Cuadro 5. Examen clínico general.

	Actividad
Muy disminuida	23.3% (7/30)
Disminuida	63.3% (19/30)
Poco disminuida	13.3% (4/30)

Durante el examen ortopédico en estática, 27 pacientes modificaron su postura corporal en cuadripedestación y sentados. La modificación en cuadripedestación se manifestó con modificación de la carga del peso corporal hacia el miembro

contralateral, con la carga del peso corporal hacia craneal o bien con una postura agachada en el caso de los pacientes con afección en los miembros torácicos. La modificación de la postura cuando estaban sentados se manifestó principalmente con la predilección del miembro contralateral. También se observó algún grado de atrofia muscular en 25 de los 30 perros incluidos en el estudio (cuadro 6).

Cuadro 6. Examen Ortopédico en estática.

Postura Corporal		Atrofia muscular	
Modificada	90% (27/30)	Si	83.3% (25/30)
Normal	10% (3/30)	No	16.6% (5/30)

En relación al examen ortopédico en estática, se observó que a 15 de los pacientes les resulto difícil intentar levantarse, haciendo más de tres intentos y de forma muy lenta. En 13 de los pacientes se observó que fue difícil levantarse, haciendo 2 intentos y de forma lenta. Mientras que a dos de los pacientes, les fue poco difícil, haciéndolo en el primer intento pero de forma lenta. En cuatro de los perros participantes hubo dificultad para echarse, mostrándose reacios a hacerlo, de forma muy lenta y por pausas. A 23 de los pacientes incluidos en el estudio, les resulto difícil intentar echarse, haciéndolo de manera muy lenta y por pausas. Finalmete, en tres de los perros, se observó que al intentar echarse era poco difícil, haciéndolo lento, sin pausas ni reacio.

Cuadro 7. Examen Ortopédico en estática.

	Dificultad para levantarse	Dificultad para echarse
Muy Difícil	50% (15/30)	13.3% (4/30)
Difícil	43.3% (13/30)	76.6% (23/30)
Poco Difícil	6.6% (2/30)	10% (3/30)

El examen ortopédico en dinámica permitió observar para 7 pacientes, que la movilidad era muy difícil, mostrándose reacios a moverse y haciéndolo muy lento. En 21 de los perros se observó que su movilidad era difícil y cuando recibía estimulación, lo hacia muy lento. En dos casos, se observó poca dificultad en la

movilidad, haciéndolo lento, pero cooperativo. Cuando los pacientes fueron incitados a correr, 7 de ellos no lo hicieron, a 7 les resulto muy difícil hacerlo mostrándose reacios y mostrando una clara signología de dolor, a 12 perros les fue difícil hacerlo, aunque lo hicieron de manera lenta y con signología de dolor, mientras que en dos casos les fue poco difícil correr, observándose claudicación en el miembro afectado. Respecto a la variable de Brincar, siete de los perros participantes se negaron, a 7 pacientes les resulto muy difícil, mostrándose reacios, haciéndolo de forma muy lenta, teniendo poca fuerza de impulso y soportando poco tiempo su peso sobre los miembros pélvicos, a 13 de ellos les fue difícil, aunque brincaron muy lento y soportando su peso por poco tiempo sobre sus miembros pélvicos, finalmente a 3 de ellos les fue poco difícil brincar, aunque lo hicieron de forma lenta. En relación a la variable de subir y bajar, 3 de los perros incluidos en el estudio no subieron ni bajaron escaleras, a 12 de ellos les fue muy difícil, mostrándose reacios, haciéndolo muy lento y con signología de dolor, mientras que a 13 perros les resulto difícil subir y bajar, pero lo hicieron de forma lenta y con signología de dolor, y tan solo a 2 de los perros, les fue poco difícil haciéndolo lento (cuadro 8). Finalmente, el examen ortopédico en dinámica permitió identificar que 27 de los 30 perros presentaron claudicación grado 2 (90 %), 2 perros claudicación grado 3 (6.6%) y 1 perro claudicación grado 4 (3.3%) .

Cuadro 8. Examen Ortopédico en dinámica.

	Movilidad	Correr	Brincar	Subir y bajar
No lo hace		23.3% (7/30)	23.3% (7/30)	10% (3/30)
Muy difícil	23.3% (7/30)	23.3% (7/30)	23.3% (7/30)	40% (12/30)
Difícil	70% (21/30)	40% (12/30)	43.3% (13/30)	43.3% (13/30)
Poco	6.6% (2/30)			
Difícil		13.3% (4/30)	10% (3/30)	6.6% (2/30)

La presencia de dolor se determino a la medición de la extensión y la flexión de los miembros. En los casos de osteoartritis de codo, rodilla y tarso, se observó alguna manifestación de dolor como agresión, vocalización, retiro del miembro afectado o en ciertos casos, que el paciente volteará hacia el manipulador cuando la

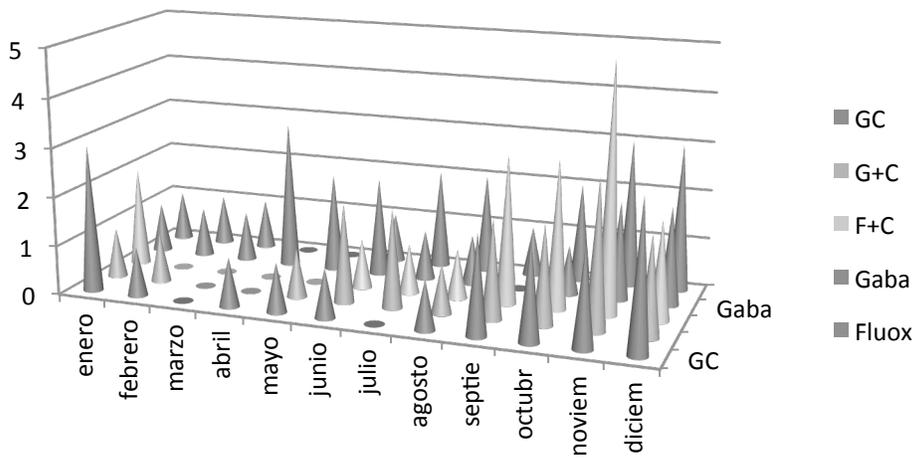
articulación afectada se extendía o se flexionaba. Los 30 perros incluidos en el estudio presentaron osteoartritis de cadera y se observó alguna manifestación de dolor como agresión, vocalización, retiro del miembro afectado o que el paciente volteará hacia el manipulador a la extensión, flexión, rotación, aducción y abducción del miembro afectado. En lo que respecta a la crepitación articular a la manipulación, 25 de los perros la presentaron. Mientras que en todos los perros participantes en el estudio, se apreció disminución en el rango de movimiento de la articulación afectada (cuadro 10). Los signos radiológicos observados fueron esclerosis subcondral, formación de osteofitos periarticulares, incongruencia articular, disminución del espacio articular y formación de entesofitos en cabeza y cuello femoral.

Cuadro 10. Manipulación de los miembros.

	Dolor a la manipulación articular	Crepitación articular	Disminución en rango de movimiento
Si	100% (30/30)	83.3% (25/30)	100% (30/30)
No		16.6% (5/30)	

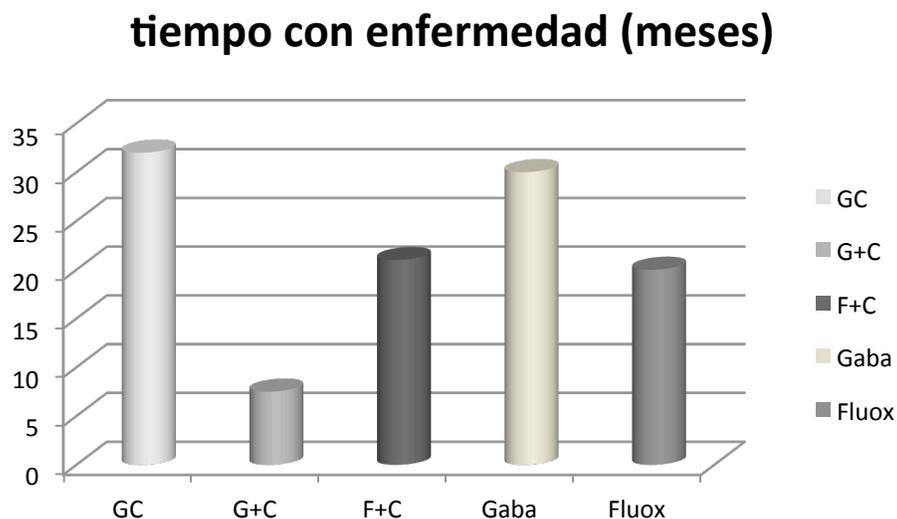
La distribución de los tratamientos en el transcurso del año tuvo una tendencia general hacia los meses húmedos y fríos. Para el grupo control 3 perros incluidos recibieron tratamiento en meses fríos (noviembre-febrero), 2 en meses húmedos (agosto-octubre) y 1 en meses calurosos e inicio de las lluvias (mayo-junio). Para el grupo gabapentina+carprofeno 2 de los perros recibieron su tratamiento en meses fríos (noviembre-febrero), 2 al finalizar la época húmeda e inicio de la época fría (agosto-noviembre) y 2 en la época húmeda (mayo-agosto). En el grupo fluoxetina+carprofeno se observa que 2 de los perros recibieron su tratamiento entre noviembre y enero, 3 lo hicieron entre septiembre y noviembre y 1 entre junio y agosto. En el grupo gabapentina 2 perros recibieron su tratamiento en la época de frío (octubre-enero), 1 en la época húmeda (junio-agosto), 2 en la época calurosa (abril-junio) y 1 al finalizar el invierno y el inicio de la primavera (febrero-abril). Finalmente en el grupo fluoxetina 4 de los perros recibieron su tratamiento entre octubre y marzo (otoño-invierno) y 2 entre junio y septiembre (verano).

Grafico 1. Distribución de los tratamientos en el transcurso del año



En el gráfico 2 se representan los promedios en meses, desde que se observaron los primeros signos de la enfermedad. Podemos observar que el grupo control es el que tiene el mayor tiempo con la enfermedad con 32 meses, mientras que el grupo gabapentina+carprofeno es el que tiene el menor promedio con la enfermedad con 7.5 meses.

Gráfico 2. Promedio desde que inició la signología de OA



En el relación a la evaluación del dolor con la escala de calificación numérica, se observó que en los animales incluidos en el grupo 4 con tratamiento a base de Gabapentina, hubo una reducción significativa ($p= 0.0141$) en el dolor posterior a las 8 semanas de tratamiento respecto al grupo control (cuadro 11).

Respecto a la evaluación del dolor mediante el uso de la escala de calificación numérica, los datos muestran una disminución estadísticamente significativa en la signología de dolor de los pacientes incluidos en los G1, G2, G3 y G4. La cual esta determinada por la diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.015$) en el G1, cuando se comparo el grado de dolor entre la semana 0 vs. semana 4 y la semana 0 vs. semana 8. La misma tendencia se observo para los tratamientos de los Grupos 2, 3 y 4, a las 4 y 8 semanas, cuyos valores de p corresponden a 0.031, 0.015 y 0.015 respectivamente (cuadro 12).