



Facultad de Veterinaria  
**Universidad Zaragoza**



# Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

---

## Índice

Resumen: .....	1
Abstract:.....	1
Introducción:.....	2
Justificación y objetivos.....	2
Metodología:.....	3
Resultados y discusión: .....	3
Anatomía y fisiología de la articulación:.....	3
Principales patologías articulares equinas: descripción, etiología, fisiopatología y sintomatología asociada.....	6
1- Artritis traumática:.....	6
2- Artritis séptica: .....	7
4- Sinovitis idiopática .....	8
5- Osteoartritis (OA): .....	8
Métodos de diagnóstico de las patologías articulares equinas: .....	12
Examen clínico:.....	12
Diagnóstico por imagen:.....	13
Radiografía: .....	13
Análisis de líquido sinovial:.....	15
Marcadores bioquímicos en suero y líquido sinovial:.....	16
Tratamientos disponibles: .....	17
Conclusiones: .....	24
Conclusions: .....	25
Valoración personal: .....	26
Bibliografía: .....	26

## Resumen:

Existen diversas patologías articulares frente a las cuales puede encontrarse el veterinario, tales como la artritis séptica, traumática, idiopática o la osteocondrosis, siendo especialmente relevante la osteoartritis (OA). El objetivo de esta revisión bibliográfica ha sido el de profundizar en el diagnóstico y tratamiento de estas patologías de gran importancia en la clínica equina. A parte de una buena anamnesis y exámenes de cojera estáticos y dinámicos, suele ser necesario recurrir a las técnicas de imagen para obtener un diagnóstico. La radiografía y ecografía son las más usadas por su accesibilidad, existiendo otras técnicas como la resonancia magnética o la artroscopia de uso más restringido pero capaces de complementar y aportar gran información. El análisis de líquido sinovial, además de revelar modificaciones en sus características básicas, está adquiriendo más importancia debido al desarrollo de marcadores biológicos como proteínas oligoméricas de la matriz cartilaginosa, factor de necrosis tumoral y algunas interleucinas que permiten obtener un diagnóstico precoz de la OA y otros problemas articulares. Respecto a los tratamientos, también se han venido desarrollando mejoras importantes, yendo desde el control del dolor y la inflamación hasta el desarrollo de nuevas terapias conocidas como medicina regenerativa que aspiran no solo a detener la progresión de la enfermedad sino también a promover la regeneración de los tejidos lesionados.

## Abstract:

Veterinarian may face many types of articular pathologies, as the infectious, traumatic, idiopathic arthritis or osteochondrosis, but the most relevant among them is the osteoarthritis (OA). The main goal of this review is getting deeper in diagnosis and treatment of these important ailments in equine practice. Apart from a good anamnesis and static and dynamic gait test, it is necessary to turn to diagnostic imaging in order to get a diagnosis. Radiography and ultrasonic evaluation are the most commons for their accessibility, but others as nuclear magnetic resonance or arthroscopic evaluation, apart from being of a more restricted use, are able to complete and bring valuable information. Synovial fluid analysis, in addition to reveal modifications of his base characteristics, is growing in importance due to biomarkers' development as Cartilage oligomeric matrix protein, necrosis tumoral factor and others interleukines allowing an early diagnostic of OA and others articular diseases. About the treatments, important improvements came over, from pain and inflammatory management to regenerative therapies that tend not only to stop the disease progression but also to promote lesioned tissue regeneration.

## Introducción:

En las últimas décadas el caballo ha pasado de ser un animal de trabajo a un animal de ocio. Pero del campo a la pista de salto o de doma, lo que no ha cambiado es que el valor de este animal se basa en sus capacidades locomotoras: un caballo incapaz de moverse correctamente y sin dolor es un caballo que no va a poder realizar sus actividades y que además va a ver disminuida su calidad de vida.

De este aparato locomotor, además de los tendones y ligamentos, tienen especial interés para el veterinario las patologías que afectan a las articulaciones: estas últimas se pueden considerar como un punto débil por su especial sensibilidad a los traumas y las infecciones, y por los problemas subsecuentes que pueden desarrollarse, principalmente la degeneración crónica, u osteoartritis (OA), de estas estructuras. Si a esto sumamos una escasa capacidad regenerativa de los tejidos que componen la articulación y un elevado impacto económico para los dueños, tanto por el coste de los tratamientos como por la pérdida de rendimiento del animal, podemos darnos cuenta de la relevancia que tienen estas patologías en la clínica equina y de la importancia de su correcto tratamiento.

En este trabajo se hablará de las principales patologías articulares equinas, pero se centrará principalmente en la OA por ser la más importante, por el gran número de animales a los que afecta (en EEUU se estima que el 60% de las cojeras se deben a esta enfermedad (Ross & Dyson, 2011) bien de forma primaria o bien secundaria a otras patologías, pero también debido al gran reto que supone tanto para el veterinario como para el propietario por su carácter crónico y progresivo. Por ello, son imprescindibles un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado. Actualmente, no existe ningún tratamiento capaz de detener la OA de forma completa, y mucho menos de revertir los daños causados, por lo que solo podemos aspirar a ralentizar su progresión y reducir el dolor para dar confort al animal.

## Justificación y objetivos

Debido a la gran importancia de las patologías articulares en el caballo y a la complejidad de su tratamiento, es de sumo interés en la práctica equina tener un conocimiento extenso de sus manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico y de los tratamientos disponibles.

El presente Trabajo Fin de Grado consiste en la realización de una revisión bibliográfica sobre las principales patologías articulares equinas con el fin de alcanzar los siguientes objetivos:

1. Describir las patologías articulares más importante en el caballo.
2. Conocer la etiología y factores predisponentes de las mismas, así como su fisiopatología y la sintomatología que producen.
3. Analizar los distintos métodos de diagnóstico de estas patologías, incluyendo sus indicaciones y limitaciones.
4. Recopilar información sobre los tratamientos disponibles y analizar sus mecanismos de acción, sus indicaciones y sus limitaciones.

## Metodología:

Para realizar este trabajo de revisión bibliográfica la metodología empleada ha sido la búsqueda en bases de datos de revistas y artículos, como Pubmed o Science Direct, pero también libros de referencia en el campo de la medicina equina disponibles en la biblioteca de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza. Como el objetivo es el de realizar una actualización de los conocimientos en la materia, se han analizado documentos publicados hasta diez años atrás, dando siempre más importancia a la información más reciente. La bibliografía de este trabajo se gestionó con el programa Mendeley.

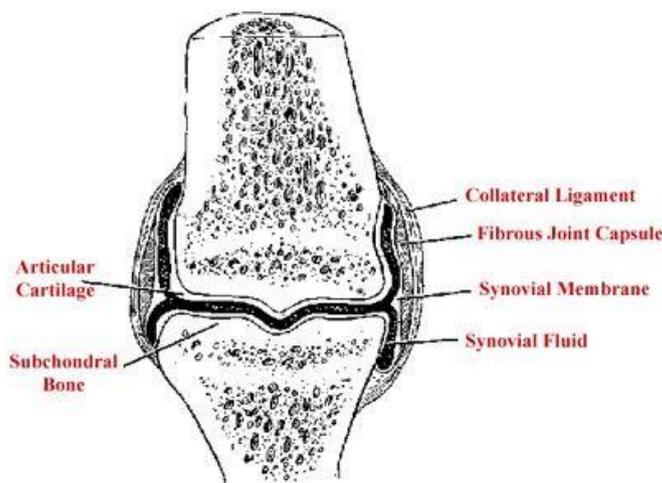
## Resultados y discusión:

### Anatomía y fisiología de la articulación:

Las articulaciones son estructuras altamente diferenciadas que conectan extremos óseos mediante cartílago y otros tipos de tejido conectivo.

Existen diversos criterios para clasificar las articulaciones, atendiendo a criterios estructurales o funcionales, como el grado de movilidad. Una de las clasificaciones más usadas se basa en el tipo de tejido que conecta los extremos óseos que componen la articulación. Atendiendo a esta clasificación, hay tres tipos de articulaciones: fibrosas, cartilaginosas y sinoviales (Frandsen, Wilke, & Fails, 2009). En este trabajo nos centraremos en las sinoviales por ser las de mayor interés para el tema que vamos a tratar, ya que al ser las más móviles y activas son también las más propensas a sufrir problemas.

Esquemáticamente, como se puede apreciar en la figura 1, los principales componentes de una articulación sinovial son:



- Hueso subcondral
- Cartílago articular
- Capsula articular, con membrana sinovial y fibrosa
- Cavity articular
- ligamentos

**Figura 1:** Esquema de una articulación sinovial (Stashak, 2002)

El cartílago articular es de tipo hialino y reviste al hueso subcondral. Es una estructura avascular, por lo que su nutrición y la retirada de los productos de su metabolismo se realizan a través del líquido sinovial. Además es una estructura no inervada, lo que explica que el animal pueda padecer lesiones importantes sin manifestar síntomas de dolor (Stashak, 2002).

### Estructura histológica del cartílago articular:

- La zona superficial o tangencial, en la cual las células son alargadas y orientadas paralelamente a la superficie, y que está en contacto con la cavidad sinovial.
- La zona transicional, donde las células se distribuyen aleatoriamente y tienen forma redondeada
- La zona profunda, en la cual las células se ordenan en columnas orientadas perpendicularmente a la superficie.
- Una zona calcificada, con cartílago mineralizado y condrocitos degenerados, que se encuentra en contacto con el hueso subcondral.

### Composición del cartílago articular:

Como sucede en todos los tejidos conectivos, los componentes del cartílago van a ser células y matriz extracelular, producida por las primeras. En el caso del cartílago es remarcable que el principal componente es la matriz extracelular, con una fracción celular muy baja.

- Células: Los condrocitos representan una pequeña fracción del volumen del cartílago (entre el 1% y el 12%) pero revisten una gran importancia por ser las encargadas de producir la matriz extracelular. Su morfología y disposición son diferentes en las distintas capas del cartílago, como se ha comentado en el apartado anterior, y además cambian a lo largo de la vida del animal. Los condrocitos tienen escasa capacidad mitótica, su reposición se realiza mediante la migración de células progenitoras desde el hueso subcondral. A pesar de este mecanismo, la capacidad de regeneración del cartílago es muy baja (Stashak, 2002).
- La matriz extracelular (ECM) se compone principalmente de agua (70%-80%, dependiendo de la edad del animal), y los principales componentes de su fracción seca son:
  - **Fibras de colágeno:** confieren al cartílago resistencia a la tracción. El 90% se compone de colágeno de tipo II, existiendo también otros tipos minoritarios pero también importantes como el VI, IV, XI, XII y XIV, que principalmente se encargan de dar estabilidad a la red de colágeno (Stashak, 2002)(Adams p462).
  - **Proteoglicanos o glicoproteínas (PG):** son un conjunto heterogéneo de moléculas formadas por polisacáridos y proteínas, que ocupan el espacio entre las fibras de colágeno. La más larga y abundante ellas, el agregan, forma agregados uniéndose con el ácido hialurónico, y posee además una alta capacidad de retención de agua, lo cual confiere al cartílago su elasticidad y capacidad para absorber fuerzas (Stashak, 2002).

Existen también otras moléculas más pequeñas, las funciones de algunas de las cuales no son del todo conocidas. Un ejemplo de estas moléculas es la proteína oligomérica de matriz (COMP), o trombospondina-5, que tiene un papel en la regulación celular y se utiliza como marcador biológico para la OA (Tseng, Reddi, & Di Cesare, 2009).

Las superficies cartilagosas de los huesos adyacentes que forman la articulación, junto con la cápsula articular, delimitan el espacio de la cavidad sinovial. Debido a su reducido volumen se considera un espacio casi virtual, que puede llegar a expandirse en caso de inflamación, produciéndose una efusión articular.

La cápsula articular consta de dos capas, una externa, la cápsula fibrosa, y otra interna, la membrana sinovial:

-La cápsula fibrosa está constituida por fibras de colágeno, que se insertan en el periostio de los huesos que conforman la articulación, y que suele estar reforzada por ligamentos, internos o externos, que hacen que esta capa sea muy resistente y flexible, y juntos confieren estabilidad a la articulación. Está ricamente vascularizada e innervada, siendo el punto donde se encuentran la mayoría de los receptores de propiocepción y nocicepción de la articulación.

-La parte sinovial de la cápsula articular es una membrana epitelial que presenta pliegues y vellosidades y que está en contacto directo con la cavidad sinovial, tapizando la misma a excepción del cartílago. Las células que la componen, los sinoviocitos, se encargan de la secreción de los componentes del líquido sinovial, como el ácido hialurónico (HA) y diversas glicoproteínas, de la nutrición (sinoviocitos de tipo B) y de la eliminación de cualquier partícula extraña presente en la articulación mediante fagocitosis (sinoviocitos de tipo A) (Iwanaga, Shikichi, Kitamura, Yanase, & Nozawa-Inoue, 2000). Mediante el líquido sinovial, la membrana sinovial aporta el oxígeno y los nutrientes al cartílago y se encarga de la retirada de los productos del metabolismo del mismo. Por ello, los sinoviocitos tienen un papel importante en el metabolismo del cartílago, ya que además sintetizan citoquinas que regulan la producción de ECM y que son de suma importancia por su papel en la OA.

El líquido sinovial (LS) es un líquido viscoso y claro de color amarillento, que se obtiene por filtración del plasma sanguíneo y que se enriquece en ácido hialurónico y glucoproteínas a su paso por la membrana sinovial. Sus funciones principales son la lubricación de las superficies articulares y ser el medio para la nutrición del cartílago como se ha comentado anteriormente. El volumen de LS depende de cada articulación, pudiendo verse aumentado o disminuido en determinadas patologías (Ley, Digraissie, Holyoak, & Slusher, 2002).

El LS extraído de una articulación sana tiene las siguientes características:

- Composición del LS(Ley et al., 2002):
  - Proteínas: **<2.5 g/dL** (las proteínas plasmáticas no suelen pasar la barrera de los sinoviocitos)
  - Células nucleadas: Varía mucho entre articulaciones e individuos, el rango se establece entre **<500-1000 células/μL**. Algunos recuentos en articulación temporomandibular sana han llegado a pasar de 2000 células/μL.
  - Como regla general se considera que debe haber menos de un 10% de neutrófilos en LS normal. Del resto, 50-90% son mononucleares, macrófagos y linfocitos. Su proporción varía según la articulación, pero los

macrófagos suelen predominar. También podemos encontrar sinoviocitos libres, difíciles de distinguir al microscopio de los macrófagos.

En teoría no tiene que haber eritrocitos en el LS pero es frecuente observar algunos por contaminación con sangre durante la obtención del líquido (Ley et al., 2002).

En las tablas presentes en el anexo I, se describirán de forma breve las articulaciones más importantes para las patologías articulares, así como las enfermedades articulares más frecuentemente asociadas. Además de las mencionadas, es importante recordar que todas las articulaciones pueden sufrir fracturas o artritis séptica, y sobretodo OA. Si bien hay articulaciones en las que esta última presenta una mayor incidencia, no debe descartarse su existencia en cualquiera de las demás.

## Principales patologías articulares equinas: descripción, etiología, fisiopatología y sintomatología asociada

### 1- Artritis traumática:

Bajo esta denominación se encuentran diferentes entidades clínicas:

a) La **sinovitis/capsulitis** se refiere a la inflamación de la membrana sinovial/cápsula articular. Suele afectar principalmente a las articulaciones del carpo y las metacarpo – falangiana/metatarso-falangiana (MCP/MTP), como consecuencia de traumatismos repetidos debido al entrenamiento en caballos jóvenes (Stashak, 2002). En las formas agudas el caballo manifiesta cojera y presenta distensión articular, mientras que las formas crónicas son más difíciles de detectar y la cojera suele presentarse solamente durante el ejercicio intenso. Las pruebas de flexión suelen permitir la identificación de la articulación implicada.

Un caso especial de sinovitis crónica es la sinovitis villonodular metacarpofalángica, en la que se produce una fibrosis de la cápsula acompañada de la pérdida de las vellosidades de la membrana sinovial. Puede detectarse mediante radiografía (en la cual pueden verse las masas intraarticulares que se forman) o incluso sólo con el examen clínico (Ross & Dyson, 2011)

b) Las **desmitis de ligamentos colaterales o interóseos** (provocados por un movimiento excesivo) pueden producir desde dolor, edema y una disfunción de la articulación en los casos más leves, hasta hemorragia, ruptura de ligamento e inestabilidad articular, predisponiendo al animal a una patología degenerativa articular (OA), en los casos más graves

Las **luxaciones** (desplazamiento anormal de las superficies articulares) pueden ser parciales (subluxación) o completas. La mayoría afectan a estructuras adyacentes como la cápsula articular fibrosa y los tendones. Las luxaciones completas se dan con mayor frecuencia en la interfalangiana proximal, MCP y tarso (Stashak, 2002)

c) **Fragmentos intraarticulares libres:** Tienen dos causas posibles, o bien un traumatismo que conlleva a la formación de fragmentos intraarticulares o por una OCD en la que se desprende un fragmento osteocondral intraarticular. Las zonas donde aparecen más frecuentemente son el carpo y el tarso. Aparte de la inestabilidad articular que provocan, llegan a dañarse otras

estructuras de la articulación por el desplazamiento del fragmento libre dentro de la cápsula articular. Si no se tratan adecuadamente conducirán a cuadros de OA (Ross & Dyson, 2011).

No hay signos clínicos característicos. En caso de fractura por traumatismo, el animal presenta un cuadro agudo de dolor, calor, a veces efusión sinovial y es positivo a los test de flexión, mientras en la OCD a veces sólo presenta cojera ligera y efusión sinovial. El diagnóstico tiene que ser radiológico, repitiéndose en caso de duda a los 10-14 días, cuando ya es evidente el fenómeno de lisis que acompaña la fractura (Stashak, 2002).

## **2- Artritis séptica:**

Existen 3 rutas de entrada a las articulaciones para las bacterias: hematógena, por traumatismo e iatrogénica. La vía hematógena afecta sobre todo a potros jóvenes: podemos pensar en el cordón umbilical como puerta principal, también las neumonías, enteritis o cualquier infección sistémica puede llevar bacterias a las articulaciones y desembocar en una artritis infecciosa. En animales adultos predomina la vía traumática. La forma iatrogénica resulta de la falta de asepsia en inyecciones o artroscopias. De hecho, se ha visto que la administración de antibióticos pre o post operatorio no influye de forma significativa sobre la posibilidad de evitar la infección articular (Borg & Carmalt, 2013).

Los microorganismos más frecuentemente encontrados en una artritis séptica son principalmente aerobios o anaerobios facultativos: enterobacterias, estreptococos y estafilococos (Bertone, 1999).

La colonización bacteriana de la membrana sinovial inicia una respuesta inflamatoria importante, que se manifiesta en menos de 24 horas con edema, calor y cojera. Si la infección no se elimina rápidamente, ocurre una destrucción irreversible del cartílago por la misma reacción inflamatoria, que conducirá a la aparición de OA. En caso de bacterias que llegan por vía hematógena, estas pueden desarrollar una osteomielitis (Close, Gerard, Davidson, & Schramme, 2011). La detección de la artritis infecciosa constituye una urgencia, y necesita un tratamiento precoz y agresivo para mejorar el pronóstico y evitar secuelas graves (Borg & Carmalt, 2013)

## **3- Osteocondrosis (OC):**

La OC es una alteración en la osificación endocondral, el proceso mediante el cual el cartílago de crecimiento se mineraliza y forma tejido óseo. De esta manera, se forma un área de hueso defectuosa que no puede soportar las cargas articulares y el cartílago que lo recubre se ve también afectado. La incidencia de OC en el Pura Raza Español es muy alta, se estima que la mitad del censo presenta lesiones osteocondrales, siendo la presencia de fragmentos la más frecuente (50% de las lesiones) (Boado & Lopez-Sanroman, 2016). Se diferencian dos formas de osteocondrosis (fig 2):

- Osteocondritis disecante (OCD)

- Quistes óseos

a) la OCD Se caracteriza por el desprendimiento del fragmento afectado por la osificación endocondral defectuosa (llamado "flap"). Afecta principalmente a las articulaciones femoropatelar, tarsocrural, MCP/MTP y el hombro.

b) Quistes óseos: son lesiones únicas de tipo circular o semicircular habitualmente localizadas en el hueso subcondral. Radiológicamente se aprecian como zonas radiolúcidas, que pueden estar comunicadas con la cavidad sinovial. Tienden a aparecer en el cóndilo medial del fémur y en el centro de la cavidad glenoidea de la escápula (Ross & Dyson, 2011).

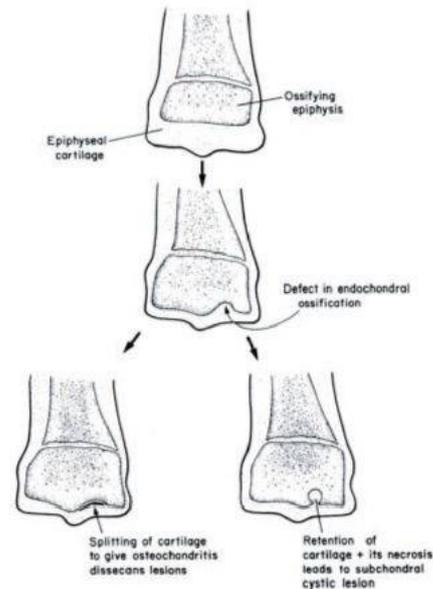


Figura 2: Formas de OC (Stashak, 2002)

#### 4- Sinovitis idiopática

Suelen aparecer en la articulación tibiotarsiana (denominándose vejigas o "bog spavin") y en las MCP/MTP. Son unas efusiones sinoviales crónicas que no se acompañan de dolor, cojera, calor u otros signos clínicos y radiológicos.

#### 5- Osteoartritis (OA):

La OA o Enfermedad degenerativa articular es una enfermedad crónica y progresiva que se caracteriza por la degeneración y la pérdida del cartílago articular y la remodelación ósea de la superficie y bordes articulares (ver anexo II). Todavía no se han aclarado todos los mecanismos que dan lugar al desarrollo de la osteoartritis, pero se han descrito diversos factores etiológicos con mayor o menor importancia en función de la articulación. Así pues, en las articulaciones de amplia movilidad como el menudillo y el carpo, los traumatismos repetidos así como la inflamación de la membrana sinovial parecen ser los principales factores predisponentes de la OA. En otras articulaciones con menos movilidad, como la intertarsiana distal y la interfalangiana proximal, son los traumatismos repetidos los que parecen estar más implicados (Jansson, n.d.)

A. **factores que pueden desencadenar** la patogenia de esta enfermedad. A continuación se explicarán detalladamente los más relevantes (Prades & Carmona, 2009).

##### 1. Un cartílago defectuoso per se:

Un cartílago que no sea capaz de soportar las cargas mecánicas que recibe y que acaba lesionándose. Ha sido identificado en humanos pero no en caballos.

##### 2. Estrés mecánico:

Se ha demostrado que en los animales sometidos a ejercicios intensos y prolongados se producen cambios en el hueso subcondral. De hecho, más que el cartílago, se considera que es el hueso el que absorbe la mayor parte del impacto que recibe la articulación.

Como consecuencia de estos impactos se forman micro fracturas, que acaban reparándose, pero en caso de traumas repetidos, estas reparaciones no se llevan a cabo de forma óptima y la densidad del hueso subcondral se ve aumentada, disminuyendo su capacidad de absorción de los golpes. La fuerza de los impactos que no es absorbida por el hueso repercute en el cartílago, que acaba lesionándose. Hoy en día no se considera este proceso como desencadenante de la osteoartritis, sino como un factor agravante de la enfermedad, sobre todo en animales sometidos a planes de entrenamiento intensivos con periodos cortos de recuperación, que no dejan tiempo al hueso para repararse correctamente.

### **3. Inestabilidad articular:**

Podemos definir la inestabilidad articular como una movilidad exagerada de las superficies articulares entre ellas, debido al fallo de los mecanismos encargados de estabilizar la articulación (cápsula articular, ligamentos, tendones, músculos...). En este caso debemos considerar dos etiologías distintas: lesiones por estrés mecánico, que puedan afectar a alguna estructura anatómica encargada de la estabilidad articular. Así, por ejemplo, un animal con una recuperación insuficiente y cansado será más propenso a padecer lesiones en tendones o ligamentos, conduciendo a dicha inestabilidad articular.

El segundo motivo puede ser una efusión sinovial importante debida a una sinovitis. Algunos autores señalan que el aumento de presión intrasinovial, podría causar alteraciones en la cápsula articular y como consecuencia de ello se modifique la conformación articular y se alteren los patrones normales de carga en la superficie condral.

### **4. Sinovitis o capsulitis:**

Consiste en la inflamación de la cápsula sinovial, que puede darse como consecuencia de un trauma, infección o mala praxis. Como lo veremos más adelante la inflamación juega un papel determinante en la patología de la OA.

### **5. Hipoxia del tejido cartilaginoso:**

En caballos y humanos se ha podido comprobar la presencia de una neovascularización del cartílago de articulaciones afectadas por OA. Cuando empieza a remodelarse el cartílago debido a otros factores (sinovitis, microfracturas...), se altera la capacidad de oxigenación de los tejidos cartilaginosos y se produce una hipoxia tisular. Para compensar esta hipoxia, el organismo intenta desarrollar una vascularización de estos tejidos. Aunque estos nuevos vasos permiten la llegada de nutrientes al cartílago afectado, también potencian la inflamación y degradación del cartílago.

### **B. Patogenia:**

Todos los factores comentados pueden desencadenar una serie de reacciones que constituyen la patogenia de la OA. Aunque no están del todo definido el/los factores desencadenantes de

la OA (no se sabe si ocurre primero la inflamación que conduce a la degradación del cartílago, o la propia degradación condral induce inflamación secundaria), sí que se conoce la importancia de la relación que se instaura entre degradación e inflamación:

Los tejidos lesionados por los factores previamente descritos, liberan mediadores de la inflamación al líquido sinovial. Estos atraen neutrófilos y macrófagos, que a su vez liberan más mediadores inflamatorios, radicales libres y enzimas lisosomales, que son capaces de lesionar directamente el cartílago y además inducen la activación de enzimas degradativas por parte de los condrocitos. Esta degradación del cartílago, que representa la parte clínica de la enfermedad, conllevará a su vez, una inflamación, consolidando un círculo vicioso y haciendo de la OA una patología progresiva (Sandoval, Lopez, & Carmona, 2013).

Al nivel molecular, podemos definir la OA como un desequilibrio entre la producción de moléculas que promueven la síntesis de la matriz extracelular del cartílago (ECM) y los que inducen su remodelación. El desequilibrio de estas moléculas, que se pueden clasificar como anabólicas (inducen producción de ECM) o catabólicas (destruyen la ECM para remodelarla) constituye la patogenia de la OA.

- **Factores catabólicos:**

Se han identificado una serie de factores que destacan por su papel en la destrucción del cartílago articular.

- 1- Citoquinas pro-inflamatorias:

Son moléculas encargadas de modular la función y actividad celular, y desempeñan un papel clave en el desarrollo de la OA (Martel-Pelletier, Alaaeddine, & Pelletier, 1999).

Las citocinas más importantes en el desarrollo de esta patología son la Interleucina 1  $\beta$  y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . Ambos juegan un papel muy similar en la patogenia de la OA, disminuyendo la síntesis de ECM, y aumentando producción de metaloproteinasas, óxido nítrico y otras moléculas responsables de la degradación de la articulación. (Lasarzik et al., 2016).

Sus niveles se incrementan en la OA, con lo que estimulan la producción de MMP, óxido nítrico y prostaglandina E2 (PGE2), a la vez que inhiben la síntesis de agregan y de colágeno tipo II. Además, IL-1 puede inhibir la producción natural de inhibidores tisulares de MMP (TIMP) y de antagonistas de los receptores de IL-1 (IL-1ra) (Martel-Pelletier et al., 1999).

- 2- Enzimas degradativas de la matriz extra celular del cartílago:

Son las responsables directas del daño tisular que se produce en el cuadro de la OA, y son reguladas por las citoquinas previamente descritas. Existen varias familias, que se clasifican según tengan afinidad por el ácido aspártico, la serina, la cisteína o los zinc-péptidos. Estas últimas constituyen el grupo de las metaloproteinasas de la matriz (MMP).

Son producidas por sinoviocitos, condrocitos, macrófagos y neutrófilos y están reguladas positivamente por las citoquinas catabólicas IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  (Prades & Carmona, 2009)

### 3- Eicosanoides:

Son metabolitos del ácido araquidónico, producidos en el cuadro inflamatorio por células como sinoviocitos, condrocitos y células inflamatorias estimuladas por citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ ). Las más importantes son la prostaglandinas (como PGE2) y los leucotrienos.

Hay que destacar que la parte más importante de los tratamientos de la OA se basa en la inhibición de estas moléculas, mediante AINES o corticoides, aunque solo permiten una mejoría sintomática y no modifican el curso de la enfermedad (Sandoval et al., 2013)

### 4- Óxido Nítrico (NO):

Este radical libre es un catabolito resultante de la oxidación de la L-arginina catalizada por enzimas sintasas (NOS) expresadas por macrófagos y células endoteliales bajo el estímulo de la presencia de endotoxinas y citoquinas (IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ ). (McIlwaith, 2005)

### 5- Derivados reactivos del oxígeno:

Son moléculas que incluyen radicales libres derivados del oxígeno (Reactive oxygen species o ROS), capaces de degradar muchos componentes de la articulación como el colágeno, proteoglicanos y ácido hialurónico. Se producen de forma fisiológica, pero en caso de destrucción tisular y fagocitosis intensa aumenta su concentración. (Dimock, Siciliano, & McIlwaith, 2000).

- **Factores anabólicos:**

El organismo, en el transcurso de la OA, sintetiza una serie de factores destinados a contrarrestar la degradación del cartílago inducida por los factores previamente citados. Desafortunadamente, estos factores anabólicos no logran contrarrestar los efectos catabólicos, que siguen predominando en el escenario de la OA.

#### 1. Factores de crecimiento:

Bajo este nombre se encuentran varias familias de péptidos con propiedades anabólicas sobre los condrocitos y la ECM. Hay un gran número de estas moléculas involucradas en la patogenia de la OA, pero las más importantes parecen ser los *factores de crecimiento insulínico* (IGF) y *factor de crecimiento transformante  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) y el Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) con potente efecto mitogénico y quimiotáctico sobre los condrocitos y células mesenquimales indiferenciadas (Schmidt, Chen, & Lynch, 2006).

#### 2. Citoquinas antiinflamatorias y moduladoras:

Producidas como consecuencia de la inflamación, regulan el efecto y la producción de las citoquinas pro inflamatorias responsables de la degradación articular. Las más importantes son el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra), y las interleucinas IL-4, IL-10, e IL-13. Estas últimas reducen la producción de las citoquinas pro-inflamatorias IL-1 $\beta$  y TNF $\alpha$ , MMPs y PGE2), y estimulan la síntesis de TIMP y IL-1ra (D D Frisbie & McIlwaith, 2000)

Es de particular importancia el conocimiento de las secuencias en las que intervienen los factores anabólicos, las sinergias que se producen entre ellos y las cascadas bioquímicas que originan para poder intervenir en el curso de la enfermedad.

## **Métodos de diagnóstico de las patologías articulares equinas:**

En este apartado se describirán los métodos más usados para llevar a cabo el diagnóstico de las patologías articulares.

### **Examen clínico:**

Las principales cuestiones que deben formar parte de una buena anamnesis en caso de patología articular son:

- La edad. Por ejemplo la OC afecta más a potros, y la OA a suele afectar a animales de edad más avanzada.
- El uso del animal o disciplina deportiva en la que participa, ya que las cargas mecánicas a las que son sometidas las articulaciones van a depender mucho de esto. Por ejemplo, los caballos de trote, de resistencia y de doma cargan más sobre las extremidades posteriores, por lo que tienden a lesionarse con más frecuencia a nivel del tarso; mientras que los caballos de carrera cargan más sobre las anteriores, por lo que se lesionarán con más facilidad a nivel del carpo (Murray, Dyson, Tranquille, & Adams, 2006)
- El inicio, evolución y cronología de la lesión. Es importante preguntar sobre la forma de aparición del proceso (agudo, crónico), la severidad y progresión de los signos clínicos (se mantienen igual, han mejorado o han empeorado desde su aparición). Si existe cojera, es importante saber si va asociada al trabajo (Denoix, n.d.)
- Tratamientos previos administrados y eficacia de los mismos.

Una vez recogidos los datos pasamos a la exploración: empezamos por la exploración estática (inspección, palpación y presión, movilización pasiva). Los signos que deben llamarnos la atención son:

- Cambios en la temperatura o el color de la piel
- Distensión articular
- Aumento de la sensibilidad local
- Dolor a la flexión
- Crepitación
- Limitación del movimiento
- Deformidades

Esta exploración debe completarse con pruebas dinámicas, comprobando la locomoción del animal a los distintos aires, en distintos tipos de suelo, en línea recta y en círculos e incluir pruebas de flexión dinámicas

## Diagnóstico por imagen:

### Radiografía:

El examen radiográfico nos permite identificar cambios en la forma y el contorno de los huesos, así como en la densidad y la conformación del tejido óseo. Esto hace que esta técnica sea imprescindible a la hora de diagnosticar patologías osteo-articulares, incluyendo la OA.

El tejido óseo reacciona de distinta forma según el estímulo que le es aplicado. Este es un proceso largo que muchas veces no se puede apreciar en la radiografía aunque ya se esté desarrollando. Por ejemplo, la densidad ósea puede aumentar hasta un 40% antes de ser visible radiológicamente (Ross & Dyson, 2011) En el caso de las patologías articulares los cambios más relevantes son:

1. **Esclerosis:** Aumento de la densidad del tejido óseo. Se detecta con más facilidad en la parte trabecular de los huesos, por lo que en el hueso subcondral puede resultar poco apreciable. Puede aparecer como resultado de un estrés mecánico (como en el caso de la OA) o como mecanismo de protección de una zona debilitada (como alrededor de una lesión quística).
2. **Osteofitos:** son neoformaciones óseas en el margen de una articulación que pueden aparecer a consecuencia de diversos estímulos, desde inestabilidad articular hasta OA ya en progresión. Según la causa, pueden pasar meses hasta que se identifiquen radiológicamente, y no siempre se asocian con signos clínicos.
3. **Quistes óseos y subcondrales:** aparecen como cavidades radiolúcidas con un halo esclerótico alrededor. A veces se puede apreciar una comunicación con la cavidad articular.
4. **Fragmentos osteocondrales** (característicos de la OCD)
5. Modificaciones en el contorno del hueso.

### Ecografía:

La ecografía es una buena herramienta, complementaria a la radiografía. Nos permite tener una imagen de los tejidos blandos de la articulación (cápsula articular, tendones y ligamentos, meniscos), visualizar irregularidades en la superficie articular, así como detectar efusión sinovial (fig. 5 & 6).

Aunque presenta limitaciones (zonas protegidas por el casco, por ejemplo), en ciertas situaciones puede revelar más información que la radiografía, incluso para patologías óseas como la OCD, donde se muestra más sensible para detectar lesiones que no aparecen en las radiografías (Relave, Meulyzer, Alexander, Beauchamp, & Marcoux, 2009)

Algunas situaciones en las que está indicada la valoración ecográfica son la efusión sinovial, edema localizado, una mejora de cojera después de una anestesia intraarticular o perineural, y para confirmar hallazgos de radiografía o escintigrafía.

### *Resonancia magnética nuclear (RMN) :*

La RMN ha llevado a la práctica equina la posibilidad de evaluar estructuras óseas y tejidos blandos de forma más profunda que lo permiten la radiografía y la ecografía. El desarrollo de sistemas de RMN de bajo campo, menos potentes pero más baratos y que no impliquen la anestesia general del animal ha contribuido a la expansión de esta técnica de imagen (Tucker & Sampson, 2007). No obstante, esta baja potencia de RMN de bajo campo implica ciertas desventajas: una menor definición de imagen, que hace que las estructuras más pequeñas como ciertos ligamentos sean más difíciles de apreciar y que sutiles lesiones subcondrales o medulares pasen desapercibidas (Tucker & Sampson, 2007).

Para superar estos problemas, se ha investigado la RMN de bajo campo para determinar sus aplicaciones y limitaciones para el diagnóstico de patologías articulares. En un estudio realizado sobre 131 animales presentando cojeras sin hallazgo radiológico, se detectaron lesiones como fracturas, lesiones osteocondrales, OA y desmitis en el 95% de los casos. No obstante, se han encontrado dificultades para la correcta apreciación de los tejidos blandos en algunos estudios (Powell, 2012). Pero por otra parte, se han obtenido resultados satisfactorios en el diagnóstico de desmitis, tenopatías y bursitis en las articulaciones interfalángicas (America & Imaging, 2012). Otros han definido protocolos para llegar a la correcta evaluación de articulaciones concretas, como la interfalángica distal (Olive, 2010) o el tarso (Blaik, 1998).

### *Tomografía axial computerizada (TAC) :*

Como la RMN, el uso del TAC en la medicina equina ha conocido una expansión importante estas últimas décadas. Su capacidad para generar imágenes espaciales con alto contraste la ha convertida en el método de elección para la valoración de la morfología ósea (Puchalski, 2007a). No obstante presenta desventajas como la necesidad de recurrir a una anestesia general, la producción de artefactos en tejido óseo profundo, un coste importante y la dificultad para obtener imágenes proximales al tercio distal del radio (Barba & Lepage, 2013).

Para aumentar las posibilidades diagnósticas del TAC, se puede usar un contraste inyectado intra-arterial, que permite una mejor apreciación de los tejidos blandos. De esta forma, cateterizando la arteria palmar medial al nivel del carpo se pueden valorar ligamentos colaterales de la interfalángica distal y los tendones flexores digital superficial y profundo (Puchalski, 2007b).

El TAC tiene especial interés en potros, por el tamaño reducido del aparato que se necesita. Ha demostrado su utilidad en problemas articulares para el diagnóstico de fracturas, osteomielitis y defectos de osificación. En adultos, hubo que esperar la aparición de máquinas más grandes que permitieran el estudio de cabeza y extremidades (Barba & Lepage, 2013), pero reveló ser un buen método diagnóstico para lesiones de tejidos blandos y óseos (Vallance, Bell, Spriet, Kass, & Puchalski, 2011).

Se ha comparado el TAC con la RMN de alto campo para la detección de defectos superficiales en el cartílago de las articulaciones MCP/MTP. El TAC demostró ser superior debido a un tiempo menor de adquisición de la imagen, una mejor correlación con la evaluación macroscópica del cartílago y su capacidad para detectar defectos sutiles (Hontoir et al., 2014).

Al contrario para la evaluación de estructuras y parámetros articulares no cartilagosos en MCP/MTP con OA (osteofitos, esclerosis y lisis subcondral, efusión sinovial y alteraciones de la medula ósea), la RMN permitió una mejor valoración de la articulación.

### **Artroscopia :**

Aquí hablaremos sólo del aspecto diagnóstico de esta técnica, su fin quirúrgico se comentará más adelante en el apartado correspondiente, aunque ambos usos suelen estar muy vinculados.

La artroscopia permite evaluar de forma directa el cartílago, el hueso y los tejidos blandos de la articulación. Es especialmente útil en diagnósticos tempranos, por eso está indicada en cojeras localizadas en una articulación donde la radiografía u otros medios de diagnósticos por imagen no revelen ningún cambio. También permite la exploración más pormenorizada y precisa de las alteraciones de la superficie articular detectadas previamente mediante otras técnicas de diagnóstico por imagen y así poder optimizar el tratamiento (Ross & Dyson, 2011).

Por otra parte, esta técnica también presenta limitaciones ya que lesiones leves del cartílago pueden pasar desapercibidas y en algunas articulaciones, por su configuración anatómica, no es posible valorar la superficie articular completa, por lo que se puede llegar a sub o sobreestimar los daños reales. Esto hace que la artroscopia sea una técnica muy buena pero no perfecta para la valoración del cartílago (Brommer, Rijkenhuizen, Brama, Barneveld, & van Weeren, 2004).

Algunas lesiones que podemos encontrar empleando la artroscopia son:

- i. Irregularidades en la superficie del cartílago, cambio de aspecto, fracturas, fisuras, fragmentos libres, lesiones focales del cartílago (ej. OC).
- ii. En la membrana sinovial pueden presentarse desgarros, proliferación de las vellosidades sinoviales.
- iii. Lesiones en ligamentos y otras estructuras intraarticulares (ej. Meniscos).

### **Análisis de líquido sinovial:**

Es una herramienta valiosa para complementar informaciones obtenidas por otros métodos. Se pueden determinar distintos parámetros:

- **Aspecto macroscópico:** cambios de color por presencia de sangre, coágulos de fibrina...
- **Prueba de coagulo de mucina o Mucin clot test (MCT)**
- **Concentración total de proteínas**
- **Recuento celular**
- **Citología**

La mayoría de los líquidos sinoviales con características anormales se pueden clasificar en dos tipos: los de recuento celular normal o poco aumentado con predominio de células mononucleares, y los de recuento muy aumentado con un alto porcentaje de neutrófilos. En

primer grupo se incluyen la OA y la artritis traumática, y el segundo tipo es característico de artritis séptica (Ley et al., 2002).

### **Marcadores bioquímicos en suero y líquido sinovial:**

Como se ha comentado antes, la cascada de reacciones que se producen durante la patología articular, conlleva una desregulación del metabolismo de la articulación, modificando los niveles de ciertas sustancias presentes en el líquido sinovial e incluso a nivel sistémico en el suero. Si el daño ocurre en el cartílago, dichos productos se liberarán primero al líquido sinovial, mientras si se produce en el hueso subcondral, pasarán al torrente sanguíneo y luego a la orina. Esto convierte el uso de biomarcadores en técnica de primera elección para el diagnóstico de la OA y OCD, ya que las alteraciones se pueden detectar de un modo más precoz que con otros medios, incluso antes de que aparezcan los primeros signos clínicos o radiológicos, permitiendo mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la patología. Hoy en día no se dispone de un único marcador completamente fiable, puesto que puede haber variaciones en sus niveles dependiendo de diversos factores como las características intrínsecas del individuo (raza, edad, etc.), los tratamientos previos recibidos, el entrenamiento y procedimientos como la artrocentesis, que pueden modificar de forma sensible los niveles, por lo que todavía se requieren más estudios. Actualmente, se usan sobre todo en investigación, pero ya existen algunos kits comerciales a disposición del veterinario y algunos laboratorios ofertan el análisis de algunos de estos biomarcadores (McIlwaith, 2005). Aquí presentaremos los más estudiados:

Marcadores directos: son moléculas que se originan directamente en el cartílago o en el hueso, dan una información directa sobre la alteración del metabolismo de estos tejidos. Son principalmente productos resultantes de la degradación de colágeno tipo II y PG: se liberan primero al espacio articular antes de pasar a la sangre. Otros marcadores potenciales son los resultantes de la actividad osteoblástica y condrocítica, que ven su actividad aumentada con los procesos de proliferación celular de tejido óseo y cartilaginosa.

**Condroitín sulfato:** es un componente del agregan y sus niveles aumentan en líquido sinovial y suero en animales con OA y OCD.

**Proteínas oligoméricas de la matriz cartilaginosa (COMP):** en la actualidad se reconoce como el marcador más representativo de la degradación del cartílago. Sus niveles en LS aumentan conforme progresa la destrucción del cartílago, por lo que esta molécula tiene aplicación en el diagnóstico y pronóstico de la OC y OA (Tseng et al., 2009). Aunque se encuentran en niveles mucho más bajos, también se pueden medir en suero y orina, con el inconveniente de que muchos factores influyen en su concentración (ejercicio, otras patologías, tratamientos...)(Misumi et al., 2006).

Marcadores indirectos: no derivan directamente de los tejidos de la articulación pero tienen la capacidad de intervenir en su metabolismo. A estas moléculas se les atribuyen poco valor diagnóstica en la OA, y para eso se prefieren los marcadores directos (McIlwaith, 2005)

**Citoquinas:** La IL-1 $\beta$  por sí sola no permite detectar los estados precoces de la OA, se investiga su uso en complemento de otros marcadores (Lasarzik et al., 2016). Es la IL-6 que presenta la mayor sensibilidad dentro de las citoquinas para el diagnóstico de OA (McIlwaith, 2005).

**HA:** el ácido hialurónico se encuentra entre las categorías de marcadores directos e indirectos: se encuentra de forma fisiológica en la ECM, pero aumenta de forma muy importante en caso de inflamación de la membrana sinovial ya que es sintetizado por los sinoviocitos.

**Proteína amiloide serica A (SAA):** Cuando se produce una inflamación local lo suficientemente importante (por ej en una articulación), puede llegar a modificar parámetros bioquímicos en sangre. Las citoquinas liberadas a consecuencia de esta inflamación, especialmente IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$ , estimulan los hepatocitos a producir proteínas de fase aguda. La SAA es la principal proteína de este grupo en el caballo (Hultén et al., 2002).

## Tratamientos disponibles:

En este apartado describiremos los medios de los que dispone el veterinario para enfrentarse a las patologías articulares. Cuando tratamos un caballo, y dependiendo del problema articular que presente, idealmente queremos lograr varios objetivos: eliminar el problema, devolver el caballo al trabajo, mejorar su calidad de vida, revertir las lesiones existentes y sobretodo evitar o ralentizar la posible OA. En este apartado nos centraremos en el tratamiento de esta última, estudiando a qué pueden aspirar las terapias disponibles a día de hoy.

### Tratamientos medicamentosos:

- **Convencionales**

**Antiinflamatorios no esteroideos (AINES):** son fármacos que impiden la conversión enzimática del ácido araquidónico en prostaglandinas y tromboxanos, a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), la enzima responsable de la oxidación del ácido araquidónico. Existen dos tipos de COX, COX-1 y COX-2: la primera interviene en la producción fisiológica de prostaglandinas, y la segunda en el proceso de inflamación. De la proporción de cada enzima inhibida por el fármaco dependerán sus efectos secundarios (inhibición COX-1) y su potencial terapéutico (inhibición COX-2). Entre los efectos secundarios destacan sobre todo úlceras gástricas y nefrotoxicidad, aunque a largo plazo pueden tener implicaciones negativas sobre el cartílago, inhibiendo la formación de proteoglicanos. Este efecto se vio in vitro para el AINE fenilbutazona, e in vivo se constató una reducción temporal del anabolismo del cartílago (In vivo effects of phenylbutazone on inflammation), aunque no se ha visto asociación entre síntomas clínicos y administración de fenilbutazona (Ross & Dyson, 2011).

El AINE más usado es la fenilbutazona, por su alta eficacia, disponibilidad y precio moderado. Se suele administrar por vía oral y también puede utilizarse la vía intravenosa, teniendo en cuenta que puede provocar necrosis perivascular en caso de extravasación. Los otros fármacos disponibles, como el flunixin meglumine, meloxicam, carprofeno o ketoprofeno, no tienen un uso tan extendido pero son también aptos como tratamiento de la OA (Goodrich & Nixon, 2006). Una alternativa interesante al uso de la fenilbutazona, que ha aparecido en los últimos

años, es el diclofenaco sódico. De aplicación tópica, lleva en su formulación liposomas que llevan directamente la sustancia activa a través de la piel. Permite una mejor aplicación y una reducción de los efectos secundarios, y ha demostrado su utilidad para el tratamiento de la OA (Lynn et al., 2004)

### **Corticoides (CES):**

Son moléculas antiinflamatorias muy potentes que se usan frecuentemente en los tratamientos intra-articulares. Impiden la liberación del ácido araquidónico, bloqueando la cadena inflamatoria en su inicio. El primer uso de corticoides en caballo data de 1955, pero hasta hace unos años no estaban totalmente claros sus beneficios y efectos secundarios, y a día de hoy se siguen investigando. El empleo de CES es un tema controvertido, por una parte se consideran una herramienta imprescindible para reducir la inflamación, el dolor y evitar la sobrecarga de los otros miembros; mientras que por otra parte se argumenta que su uso sólo sirve para enmascarar el dolor y provocar deterioro del cartílago (C. W. McIlwraith, 2010). Se ha llegado a describir una patología articular provocada por el uso de CES: la artropatía esteroidea, que cursa con pérdida de espacio articular, inestabilidad y osteonecrosis. Actualmente, muchos autores consideran esta patología como una manifestación de OA más que como algo derivado del uso de CES (Goodrich & Nixon, 2006).

Si bien los corticoides tienen un gran poder antiinflamatorio, también provocan efectos negativos sobre el cartílago, como la disminución de tamaño y necrosis de los condrocitos, pérdida y disminución de la síntesis de GAG o inhibición de la síntesis de proteoglicanos. No obstante, estos efectos se observan cuando se emplean dosis superiores a las terapéuticas (Goodrich & Nixon, 2006).

Además de la dosis, hay otros factores que influyen sobre los efectos adversos de los CES, como el tipo de corticoide, la duración del tratamiento y otras variables como el ejercicio.

- Tipo de corticoides (C. W. McIlwraith, 2010):
  - Metilprednisolona (MPA): es uno de los más comunes y el más estudiado. Se ha demostrado que la aplicación de una dosis única no tiene consecuencias a largo plazo sobre la reparación del cartílago, pero que más dosis sucesivas llegan a tener consecuencias negativas sobre este tejido, lo que también se ha observado en estudios in vitro, donde la MPA ha demostrado su potencial condrotóxico.
  - Betametasona: es un corticoide de larga duración, como la MPA. No ha demostrado tener efectos secundarios sobre el cartílago en estudios in vivo, pero sí in vitro (inhibición de la síntesis de proteoglicanos a dosis medias-bajas) (Goodrich & Nixon, 2006).
  - Triamcinolona (TA): los estudios lo presentan como el CES idóneo para el tratamiento de la OA. No presenta los efectos secundarios de la MPA, y tiene un efecto más pronunciado sobre la reducción de cojeras, sobre la mejora de los parámetros del líquido sinovial y sobre la morfología articular.

A parte de la afección del metabolismo del cartílago, uno de los efectos secundarios más temidos es la posibilidad de desarrollar laminitis, aunque este riesgo es más elevado cuando la

administración es sistémica. Un caso legal reciente donde un dueño demandó a su veterinario por una laminitis consecuente a la inyección de CES ha conducido a investigar los estudios existentes. En esta búsqueda se ha observado una asociación de 3 casos de laminitis de cada 2000 caballos tratados con CES intra-articular. Sin embargo, otro estudio incluyendo, 1200 animales tratados no desveló ningún caso de laminitis. (C. W. McIlwraith, 2010)

#### **Hialuronano (HA):**

El HA es un glicosaminoglucano no sulfatado. Está presente en el líquido sinovial y en la ECM del cartílago. El HA del LS es producido por los sinoviocitos tipo B y se encarga de promover la lubricación articular; el que forma parte de la ECM es sintetizado por los condrocitos, y forma parte del agregan, jugando un papel esencial en las características mecánicas de la ECM (Gomis, Pawlak, Schmidt, & Belmonte, 2001; Pozo, Balazs, & Belmonte, 1997).

Además de estas funciones, el HA administrado de forma exógena actúa como anti-inflamatorio: inhibe la quimiotaxis de granulocitos, macrófagos y neutrófilos, la migración de linfocitos, reduce la fagocitosis y la producción de PGE2 por los condrocitos estimulados por la IL1 (Jaramillo Parra, 2012). Otra ventaja de la administración de HA exógeno es que tiene la capacidad de estimular la síntesis de HA endógeno por los sinoviocitos. Además, el HA puede tener efectos directos o indirectos sobre la sustancia P, inhibiendo la permeabilidad vascular incrementada por la misma y reduciendo el dolor.

El HA administrado por sí solo está indicado sólo en animales que presentan una sinovitis de ligera a moderada (Ross & Dyson, 2011), pero su interés aumenta en combinación con CES, aunque el beneficio de la combinación de HA con triamcinolona no ha quedado demostrado. (de Grauw, Visser-Meijer, Lashley, Meeus, & van Weeren, 2016).

#### **Glicoaminoglucanos polisulfatados (PSGAG):**

Son moléculas capaces de actuar sobre la progresión de la OA, mejorando el metabolismo de los condrocitos e inhibiendo los efectos perjudiciales de las citoquinas y prostaglandinas sobre el cartílago. En esta categoría de productos los más usados son el adequan y el pentosan polisulfato.

El uso del adequan intra-articular está recomendado después de una cirugía con gran daño al cartílago, en caso de sinovitis aguda y hemartrosis, y en OA (donde se ha demostrado más eficiente que el HA) (C. W. McIlwraith, 2010). También puede administrarse de forma intramuscular, siendo una vía más segura y sencilla, pero los resultados divergen según estudios (Verde et al., 2010)(Ross & Dyson, 2011)). Se ha probado una combinación intravenosa de pentosan polisulfato, glucosamina (otro GAG) y HA en OA, pero con resultados bastante pobres (Koenig et al., 2014).

Existe otra categoría de productos que son los suplementos orales. No son medicamentos, y no existen estudios concluyentes que evalúen su efectividad. La mayoría de los mismos tienen entre sus componentes CS y glucosamina, pero la falta de uniformidad en las concentraciones y componentes de cada producto comercial dificultan aún más la determinación de su efectividad. Estudios in vitro sugieren que la mezcla de estos productos tiene efectos beneficiosos sobre el metabolismo del cartílago, pero la reducida biodisponibilidad de estas

moléculas después de la ingestión hace que todavía no se tenga una pauta de uso clara. El HA también se puede administrar como suplemento, aunque con las mismas limitaciones que los productos precedentes (Ross & Dyson, 2011).

### *Terapias regenerativas:*

Los tratamientos previamente descritos se basan en disminuir la inflamación y el dolor, tratando de mejorar el confort del animal y de frenar la progresión de la OA. Sin embargo, apenas tienen efectos beneficiosos sobre los daños que ya ha sufrido el cartílago, el cual recordemos que tiene una escasa capacidad regenerativa y el tejido de reparación formado es de baja calidad. Además de combatir los síntomas de la OA y reducir el dolor, un tratamiento ideal debería tratar de reparar los daños ya producidos. Con este objetivo surgen nuevos tratamientos basados en productos biológicos y conocidos como terapias regenerativas, como las células madre mesenquimales, el plasma rico en plaquetas o las proteínas antagonistas del receptor de la interleucina 1. En el anexo II se presenta un esquema de las terapias descritas a continuación (Sandoval et al., 2013).

#### **Células madre mesenquimales (MSC):**

Son células pluripotentes con capacidad de auto-renovación presentes en diversos tejidos del individuo adulto, capaces de diferenciarse en tipos celulares del linaje mesodérmico como osteoblastos, adipocitos y condrocitos (Sandoval et al., 2013). Recientemente se ha comprobado que también son capaces de diferenciarse in vitro a células de los linajes ectodérmico y endodérmico. Se encuentran en una gran variedad de tejidos aunque los más frecuentemente utilizados para su aislamiento son el tejido adiposo y, especialmente, la médula ósea.

Aunque no se conocen todos los mecanismos de acción que participan en el rol terapéutico de las MSCs, se ha abandonado la idea de que las MSC actúan principalmente sustituyendo los tejidos defectuosos del cartílago (apenas se injertan en este tejido, al contrario de otros como la membrana sinovial o los meniscos). Su acción parece tener más que ver con su actividad inmunomoduladora y anti-inflamatoria, teniendo efectos reguladores sobre las células inflamatorias del medio donde se encuentran. Los efectos tróficos de las MSC también juegan un papel importante, mediante la síntesis de factores como el IGF-1, el factor de crecimiento vascular endotelial VEGF, o el factor de crecimiento epitelial EGF entre otros. Estas propiedades son de especial interés para patologías como la OA (Ardanaz et al., 2016).

El proceso de obtención de las MSCs depende del tejido de origen que se utilice: La médula ósea puede utilizarse para aislar y cultivar células madre mesenquimales derivadas de médula ósea (BM-MSC) o bien centrifugarse para obtener concentrado de médula ósea (BMC) o sobrenadante de médula ósea (BMS) para su uso terapéutico inmediato. El tejido adiposo requiere una digestión por colagenasas para el posterior cultivo y obtención de MSCs derivadas del tejido adiposo (AT-MSCs) o el uso de un sistema comercial para aislar en menos de 24 horas células de la fracción vascular estromal derivadas del tejido adiposo (AD-SVF). Los métodos "rápidos" presentan una fracción de MSC menor pero una disponibilidad casi inmediata (Schnabel, Fortier, Wayne McIlwraith, & Nobert, 2013).

El uso de MSC como tratamiento para patologías ortopédicas ha aumentado de forma importante, aunque las pautas de administración en cuanto a número de células, número de dosis, mejor origen de las MSCs, mejor momento para el tratamiento, etc. no están estandarizados y son necesarios más estudios. A parte de la importante relevancia que está teniendo el uso de la medicina regenerativa con MSCs en la clínica equina no debemos olvidar la utilidad del modelo equino para la potencial aplicación a patologías humanas.

Un aspecto importante a tener en cuenta para lograr esta estandarización es la caracterización de las MSCs utilizadas. La Sociedad Internacional para la terapia celular (ISCT) propuso los criterios mínimos que tienen que cumplir las células para considerarse MSCs (Paebst et al., 2014). En la especie equina, y en otras especies animales, se siguen estos mismos criterios pero existen diferencias a nivel de marcadores de superficie, tanto entre especies como dentro de la misma especie en función del tejido de origen.

Existen distintas estrategias terapéuticas para usar MSC: inyección de MSCs libres en la cavidad articular (la más utilizada), perfusión regional, administración sistémica o bien injertadas embebidas en una matriz fibrinosa mediante artroscopia, aunque se piensa que la matriz limita la migración de las MSC y su capacidad secretora (Johnson & Frisbie, 2016). Las células pueden ser autólogas o alogénicas. Un estudio reciente demostró en ambos casos la ausencia de efectos secundarios importantes después de su uso intra-articular en animales sanos. Sin embargo, el escenario durante una patología articular podría cambiar este resultado y por lo tanto, sería necesario profundizar en el estudio de la interacción inmune entre donante y receptor, por sus implicaciones tanto en la eficacia de las MSCs como en la seguridad de su uso. Recurrir al uso de MSCs alogénicas presenta la ventaja de disponer de suficiente material terapéutico cuando se necesita y de una forma más rápida, sobre todo si las células autólogas del paciente son escasas o de mala calidad, como en el caso de individuos de edad avanzada (Ardanaz et al., 2016). Existe también la posibilidad de congelar MSC para su posterior uso, lo que permite la creación de bancos de células con donantes seleccionados (Renzi et al., 2012).

In vitro, las células procedentes de la médula ósea han demostrado tener un potencial condrogénico mayor que las extraídas del tejido adiposo, sintetizando una matriz de mejor calidad (Vidal et al., 2008). In vivo, se ha probado la inyección intra-articular de MSC después de cirugías por artroscopias en animales con lesiones en el menisco, resultando en un aumento del porcentaje de caballos que retornan a la actividad deportiva frente a los tratados únicamente mediante artroscopia (Ferris et al., 2014). Existen diferentes estudios en los que se ha utilizado MSC en tratamiento de OA inducida (David D. Frisbie, Kisiday, Kawcak, Werpy, & McIlwraith, 2009; C. Wayne McIlwraith et al., 2011), aunque los resultados son muy heterogéneos. Esto podría explicarse en parte debido a que existe una falta de estandarización de los protocolos terapéuticos utilizados (tipo de células, dosis usadas...) que hacen difícil extraer conclusiones definitivas. Aun así, la mayoría de estos ensayos clínicos muestran que las MSCs tienen efectos beneficiosos en la OA equina.

### **Células progenitoras del cartílago (ACPCs) e implantación autóloga de condrocitos (ACI)**

Las ACPC constituyen una subpoblación de células pluripotentes con potencial condrogénico. Se obtienen directamente de la superficie articular, antes de cultivarse y volver a implantarse en el defecto embebidas en una matriz fibrosa. Se comparó los dos tipos celulares, ACPCs y

MSC de médula ósea en un estudio in vitro. Los dos mostraron igual capacidad de diferenciación, pero con los MSC se obtuvo un cartílago hipertrófico con poca capacidad de reparación y propenso a mineralizarse, por lo que se considera a los ACPCs podrían ser buenas candidatas para revertir lesiones en el cartílago (McCarthy, Bara, Brakspear, Singhrao, & Archer, 2012). No obstante, presentan inconvenientes respecto a las MSC: solo representan 1% de las células del cartílago, y su aislamiento es técnicamente más difícil (Jayasuriya & Chen, 2015).

Otra forma de obtener un injerto consiste en utilizar cartílago triturado unido a una matriz constituida de fibrina. Ha dado buenos resultados y se comercializa para humanos como Biocartilago. Una técnica más elaborada es el cultivo de condrocitos para sustituir al cartílago dañado, que se conoce como implantación autóloga de condrocitos o ACI, que ha demostrado ser aún más eficiente que la precedente, tanto a corto como a largo plazo (Cokelaere, Malda, & van Weeren, 2016).

#### **Plasma rico en plaquetas (PRP):**

El PRP es concentrando plaquetario obtenido a partir de un reducido volumen de plasma. Estas plaquetas cuando se “activan” liberan altas concentraciones de factores de crecimiento, como los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), TGF  $\beta$ -1, factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF), e IGF-1, conocidos por tener efectos beneficiosos sobre la reparación de los tejidos (Fontenot, Sink, Werre, Weinstein, & Dahlgren, 2012). Además de estos factores, en su composición entran otras sustancias derivadas de la sangre como fibrina y leucocitos. Sus concentraciones dependen del método de obtención y del donante, haciendo de los PRP, un producto complejo, heterogéneo y difícil de definir y de estandarizar (Brossi, Moreira, Machado, & Baccarin, 2015).

De forma general, el uso de PRP para tratar lesiones en el cartílago parece tener efectos positivos, pero todavía se necesitan más estudios clínicos para consolidar estos resultados y definir pautas de tratamiento (Brossi et al., 2015).

#### **Proteína antagonista del receptor de la interleuquina 1 (IRAP):**

El IRAP, también conocido como suero autólogo condicionado (ACS), es un producto autólogo utilizado en medicina regenerativa equina obtenido a partir de sangre periférica del animal. Sus propiedades terapéuticas más importantes se deben a que contiene cantidades importantes de IL-1Ra, que es el antagonista del receptor de la IL-1. Esta IL-1 es una de las citocinas que juega un papel importante dentro de la inflamación articular. La inhibición de los efectos de la IL-1 se obtienen bloqueando su receptor mediante este antagonista ( la IL-1Ra ), que se fija en los receptores IL-1 de la membrana celular, impidiendo su acción.

Además de la IL-1ra, el ACS contiene otras citoquinas, en cantidades muy variables según el individuo: citoquinas inflamatorias, como el TNF- $\alpha$ , anti-inflamatorias como la IL-10 y factores de crecimiento IGF-1 y TGF- $\beta$ , aunque el papel de estas proteínas en la capacidad terapéutica del IRAP necesita ser investigado (Johnson & Frisbie, 2016).

A nivel clínico, los animales tratados con IRAP presentan una reducción de la hiperplasia sinovial, menor fibrilación del cartílago y hemartrosis, respecto a caballos tratados con placebo

(David D. Frisbie, Kawcak, Werpy, Park, & McIlwraith, 2007). Pese a que todavía son necesarios más estudios para comprobar la eficacia del ACS, se está usando ampliamente como tratamiento de la OA, durante el postoperatorio de artroscopias, para controlar la inflamación y restaurar la función articular, y también en algunos animales con OA que no responden a terapia con corticoides (Johnson & Frisbie, 2016).

### **Combinaciones de terapias regenerativas y otros productos:**

Se han estudiado varias pautas de tratamientos incluyendo combinar distintos productos de terapia regenerativa entre ellos o con otros productos, para averiguar las sinergias que pueden existir entre ellos.

En un estudio clínico se probaron varias combinaciones intraarticulares de MSC y PRP en 20 caballos con OA en el menudillo: PRP solamente, MSCs no diferenciadas a condrocitos, MSCs no diferenciadas junto con PRP, y MSCs diferenciadas a condrocitos con PRP. Las MSCs no diferenciadas se mostraron más eficaces a corto (6 semanas) y largo plazo (12 semanas) que el PRP, pero inferiores a las combinaciones PRP-MSC. En la segunda parte del estudio se trataron 30 caballos con la misma patología con las dos combinaciones, la segunda con MSCs diferenciadas mostró resultados ligeramente superiores (Broeckx et al., 2014). El uso de HA o AINES también es una opción en complemento del tratamiento con MSCs (Schnabel et al., 2013). Son necesarias más investigaciones para determinar los efectos de estos diversos productos combinados, aunque los resultados comentados apuntan a la posible existencia de sinergias.

### ***Tratamientos quirúrgicos:***

Como alternativa o de forma complementaria a los tratamientos farmacológicos, existe la opción de realizar distintas técnicas quirúrgicas, de las cuales la artrodesis y la artroscopia son las más relevantes.

#### **Artrodesis:**

La artrodesis (inmovilización permanente de una articulación) es una técnica usada con éxito en casos de OA y heridas traumáticas en articulaciones de bajo movimiento, como las interfalangiana proximal, intertarsiana distal y carpo-metacarpiana (Herthel, Rick, Judy, Cohen, & Herthel, 2015; Lang, Panizzi, Allen, Woodbury, & Barber, 2009). Si bien hemos estado hablando de tratamientos enfocados a ralentizar la progresión de la OA, en determinadas situaciones es preferible hacer lo contrario: acelerarla. La OA finalmente va a conducir a una anquilosis, es decir, a una inmovilización de la articulación, y este proceso puede aplicarse como tratamiento en articulaciones poco móviles: al bloquear el movimiento de la articulación dañada, cesa el dolor.

Existen dos formas de conseguir la anquilosis completa articular: químicamente, inyectando monoiodoacetate o alcohol etílico al 70% (Panizzi, Barber, Lang, Allen, & Woodbury, 2011), o quirúrgicamente usando fijaciones. El método químico se basa en la capacidad condrotóxica de la sustancia usada, que acelera el proceso de degeneración y fusiona la articulación. No se puede usar para la articulación carpo-metacarpiana, por la comunicación que existe entre esta y la articulación de alta movilidad que es la carpal medial. Para el método quirúrgico, tenemos

accesos a varias opciones como tornillos intra-articulares, placas de compresión dinámica (Herthel et al., 2015), o perforaciones del cartílago que fomenta la osificación de la articulación (Lang et al., 2009; Panizzi et al., 2011). Los resultados obtenidos con estas técnicas permiten el retorno al trabajo (Herthel et al., 2015).

## **Artroscopia**

La artroscopia ha ido sustituyendo a la artrotomía debido a las ventajas que ofrece respecto a esta última: es menos invasiva, requiere menos tiempo de hospitalización, un retorno al trabajo más rápido, conlleva menos riesgos post operativos de rigidez articular, proporciona una visualización de los tejidos muy buena e incluye la posibilidad de realizar lavados articulares y eliminar sustancias potencialmente peligrosas (Marini, 2003).

Tradicionalmente, la artroscopia se usó con éxito para la eliminación de chips articulares en casos de OCD y de quistes subcondrales. Ahora, las mejoras se centran en acceder a zonas de más difícil acceso (ej. las articulaciones falangianas, los meniscos (Sparks, Nixon, Boening, & Pool, 2011), recesos sinoviales (Hennessy, Cudmore, Jackson, Vasey, & Russell, 2012) y ligamentos (Kümmerle & Kummer, 2013)) y tratar directamente al cartílago lesionado mediante nuevas técnicas quirúrgicas, donde se pueden combinar con terapias regenerativas (Ross & Dyson, 2011). Estos métodos que describiremos brevemente a continuación intentan conseguir una regeneración del cartílago, y por eso son de especial interés en la OA.

De manera general, podemos dividir las técnicas artroscópicas en 3 grupos: paliativos, reparativos y restaurativos (Cokelaere et al., 2016).

- El método paliativo consiste en desbridar el defecto: el tejido que lo sustituirá es fibrocartilaginoso (alta proporción de colágeno II y pocos GAG), sin las propiedades del tejido sano. No obstante, se puede llegar a mejorar la cicatrización removiendo la capa calcificada del cartílago: promueve un mejor desarrollo y fijación del tejido cicatricial (David D. Frisbie et al., 2006).
- Los tratamientos reparativos incluyen la condroplastia abrasiva, la perforación subcondral y micropicaje. El objetivo es exponer el cartílago lesionado al espacio medular. El sangrado producido llevará al espacio articular factores de crecimiento y células progenitoras. La técnica sobre la que mayor consenso existe es el micropicaje, que consiste en hacer microperforaciones dentro del cartílago hacia la médula ósea. Se usa preferente en paciente jóvenes al presentar estos una actividad celular mayor. No se recomienda en animales mayores, que presentan una capacidad regenerativa menor, por lo que no es la técnica más adecuada para tratar la OA (Hunziker, Lippuner, Keel, & Shintani, 2015) (Hunziker et al., 2015).

El tejido obtenido sigue siendo distinto del cartílago sano, por lo que se investiga combinarla con otras técnicas: uso de IL-1Ra (Ross & Dyson, 2011), inyección IA de MSCs o depósito de una membrana de colágeno autóloga (AMIC) en el defecto (Hunziker et al., 2015).

## **Conclusiones:**

En base a los objetivos planteados en esta revisión, se pueden obtener las siguientes conclusiones:

- Dentro de Las patologías articulares más importantes en la clínica equina, la más relevante de todas es la osteoartrosis ( OA).
- La patogenia de la OA se basa en el desequilibrio entre factores catabólicos y anabólicos que promueven el estado inflamatorio y la destrucción del cartílago.
- El diagnostico de las patologías articulares se basa en una buena exploración clínica, exámenes complementarios que incluyen diferentes técnicas de diagnóstico por imagen y análisis de líquido sinovial y suero. La mejora de estas técnicas y el empleo de biomarcadores articulares y séricos permite una detección cada vez más precoz de la enfermedad.
- Los tratamientos farmacológicos convencionales como los AINES, corticoides, HA y GAG permiten frenar la OA pero no revierten las lesiones ni detienen la enfermedad. Las terapias basadas en medicina regenerativa (MSCs , PRPs , IRAP, etc), han permitido un nuevo enfoque terapéutico más prometedor.
- Dentro de los métodos quirúrgicos, la artrodesis permite tratar con éxito articulaciones de baja movilidad, mientras la artroscopia proporciona un acceso seguro a la mayoría de las articulaciones para diagnóstico y tratamiento.

## Conclusions:

Considering the suggested goals of this review, we can make the following conclusions:

- Within the most important articular pathologies in equine practice, the most relevant among them is the osteoarthritis (OA).
- OA pathogenesis is based upon imbalance between catabolic and anabolic factors, which enhance inflammatory condition and cartilage destruction.
- Articular pathologies diagnosis is based upon a good clinical exploration, complementary exams that include various imaging techniques, synovial fluid and serum analysis. Enhancement of those techniques and the use of serum and articular biomarkers allow an earlier disease diagnosis.
- Conventional pharmaceutical treatments as NSAID, corticoids, HA and GAG allow slowing OA but do not revert lesions nor stop the disease. Regenerative medicine based therapies (MSCs , PRPs , IRAP, etc) did allow a new and promising therapeutic focus.
- Among surgical techniques, arthrodesis allow successful treatment of low mobility joints, whereas arthroscopy gives a safe access to most of the joints for diagnosis and therapies

## Valoración personal:

Elegí el tema de patologías articulares equinas por la parte importante que representa en la clínica de caballos, un ámbito al cual dedicó especial interés. Conocer los métodos de diagnóstico y tratamiento actuales, así que los que saldrán en los próximos años representa para mí un punto importante para mi futuro profesional

En el caso de la OA, la investigación ha sido especialmente activa y ha permitido, además de un mejor conocimiento de la enfermedad, explorar nuevas pautas de diagnóstico y terapias. Las posibilidades de combinaciones y el potencial terapéutico de estas son enormes y dan la esperanza de tener en el futuro tratamientos efectivos que no solo ralentizan la enfermedad, pero que también conseguirán detenerla y revertir las lesiones. Por todo eso es de la más importancia para el veterinario clínico estar atento a las novedades para poder proponer a sus clientes y pacientes soluciones adaptadas a sus problemas.

## Bibliografía:

- America, N., & Imaging, V. (2012). Standing low-field magnetic resonance imaging in horses with chronic foot pain, *90*(3), 75–83. <http://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2011.00875.x>
- Ardanaz, N., Vázquez, F. J., Romero, A., Remacha, A. R., Barrachina, L., Sanz, A., ... Rodellar, C. (2016). Inflammatory response to the administration of mesenchymal stem cells in an equine experimental model: effect of autologous, and single and repeat doses of pooled allogeneic cells in healthy joints. *BMC Veterinary Research*, *12*(1), 65. <http://doi.org/10.1186/s12917-016-0692-x>
- Barba, M., & Lepage, O. M. (2013). Diagnostic utility of computed tomography imaging in foals : 10 cases ( 2008 – 2010 ), *25*, 29–38. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2012.00422.x>
- Bertone, A. L. (1999). Update on infectious arthritis in horses. *Equine Veterinary Education*, *11*(3), 143–152. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3292.1999.tb00936.x>
- Blaik, M. A. (1998). Low-Field Magnetic Resonance Imaging of the equine Stifle Joint: Normal Anatomy. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, *39*(2), 87–97.
- Boado, A., & Lopez-Sanroman, F. J. (2016). Prevalence and characteristics of osteochondrosis in 309 Spanish Purebred horses. *Veterinary Journal*, *207*, 112–117. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2015.09.024>
- Borg, H., & Carmalt, J. L. (2013). Postoperative Septic Arthritis After Elective Equine Arthroscopy Without Antimicrobial Prophylaxis. *Veterinary Surgery*, *42*(3), 262–266. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2013.01106.x>
- Broeckx, S., Zimmerman, M., Crocetti, S., Suls, M., Mariën, T., Ferguson, S. J., ... Spaas, J. H. (2014). Regenerative therapies for equine degenerative joint disease: A preliminary study. *PLoS ONE*, *9*(1), 1–11. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0085917>
- Brommer, H., Rijkenhuizen, a B. M., Brama, P. a J., Barneveld, a, & van Weeren, P. R. (2004). Accuracy of diagnostic arthroscopy for the assessment of cartilage damage in the equine metacarpophalangeal joint. *Equine Veterinary Journal*, *36*(4), 331–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15163040>
- Brossi, P. M., Moreira, J. J., Machado, T. S. L., & Baccarin, R. Y. A. (2015). Platelet-rich plasma in orthopedic therapy: a comparative systematic review of clinical and experimental data in equine and human musculoskeletal lesions. *BMC Veterinary Research*, *11*, 98. <http://doi.org/10.1186/s12917-015-0403-z>
- Close, K., Gerard, M., Davidson, G., & Schramme, M. (2011). Successful treatment of infectious

- (Salmonella type III: 44) polyarthritis and osteomyelitis in a 4-week-old foal. *Equine Veterinary Education*, 23(3), 121–126. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3292.2010.00152.x>
- Cokelaere, S., Malda, J., & van Weeren, R. (2016). Cartilage defect repair in horses: Current strategies and recent developments in regenerative medicine of the equine joint with emphasis on the surgical approach. *The Veterinary Journal*, 214, 61–71. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2016.02.005>
- de Grauw, J. C., Visser-Meijer, M. C., Lashley, F., Meeus, P., & van Weeren, P. R. (2016). Intra-articular treatment with triamcinolone compared with triamcinolone with hyaluronate: A randomised open-label multicentre clinical trial in 80 lame horses. *Equine Veterinary Journal*, 48(2), 152–158. <http://doi.org/10.1111/evj.12383>
- Denoix, J. . (n.d.). *Diagnóstico de cojeras en el caballo*.
- Dimock, a N., Siciliano, P. D., & Mcllwraith, C. W. (2000). Evidence supporting an increased presence of reactive oxygen species in the diseased equine joint. *Equine Veterinary Journal*, 32(5), 439–43. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11037267>
- Dominici, M., Le Blanc, K., Mueller, I., Slaper-Cortenbach, I., Marini, F., Krause, D., ... Horwitz, E. (2006). Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4), 315–7. <http://doi.org/10.1080/14653240600855905>
- Ferris, D. J., Frisbie, D. D., Kisiday, J. D., Mcllwraith, C. W., Hague, B. a, Major, M. D., ... Goodrich, L. R. (2014). Clinical Outcome After Intra-Articular Administration of Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells in 33 Horses With Sti fle Injury. *Veterinary Surgery : VS*, 9999, 1–11. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2013.12100.x>
- Fontenot, R. L., Sink, C. A., Werre, S. R., Weinstein, N. M., & Dahlgren, L. A. (2012). Simple tube centrifugation for processing platelet-rich plasma in the horse. *Canadian Veterinary Journal*, 53(12), 1266–1272.
- Frandsen, R. D., Wilke, W. L., & Fails, A. D. (2009). *Anatomy and physiology of farm animals*. Wiley-Blackwell. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Frisbie, D. D., Kawcak, C. E., Werpy, N. M., Park, R. D., & Mcllwraith, C. W. (2007). Clinical, biochemical, and histologic effects of intra-articular administration of autologous conditioned serum in horses with experimentally induced osteoarthritis. *American Journal of Veterinary Research*, 68(3), 290–296. <http://doi.org/10.2460/ajvr.68.3.290>
- Frisbie, D. D., Kisiday, J. D., Kawcak, C. E., Werpy, N. M., & Mcllwraith, C. W. (2009). Evaluation of adipose-derived stromal vascular fraction or bone marrow-derived mesenchymal stem cells for treatment of osteoarthritis. *Journal of Orthopaedic Research*, 27(12), 1675–1680. <http://doi.org/10.1002/jor.20933>
- Frisbie, D. D., & Mcllwraith, C. W. (2000). Evaluation of gene therapy as a treatment for equine traumatic arthritis and osteoarthritis. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, (379 Suppl), S273-87. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039781>
- Frisbie, D. D., Morisset, S., Ho, C. P., Rodkey, W. G., Steadman, J. R., & Mcllwraith, C. W. (2006). Effects of calcified cartilage on healing of chondral defects treated with microfracture in horses. *The American Journal of Sports Medicine*, 34(11), 1824–31. <http://doi.org/10.1177/0363546506289882>
- Gomis, A., Pawlak, M., Schmidt, R. F., & Belmonte. (2001). PB38 Effects of elastoviscous substances on the mechanosensitivity of articular pain receptors. *Osteoarthritis and Cartilage*, 9, S55. [http://doi.org/10.1016/S1063-4584\(01\)80363-0](http://doi.org/10.1016/S1063-4584(01)80363-0)
- Goodrich, L. R., & Nixon, A. J. (2006). Medical treatment of osteoarthritis in the horse - A review. *Veterinary Journal*, 171(1), 51–69. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2004.07.008>
- Group, G., Care, A. W., Biology, M., Surgery, O., Cell, S., Biology, R., ... Road, S. (2015). T RANSLATIONAL AND C LINICAL Establishing Criteria for Human Mesenchymal Stem Cell Potency, 1878–1891.
- Hennessy, S. E., Cudmore, L., Jackson, L. P., Vasey, J. R., & Russell, T. (2012). Arthroscopic Approach to

- the Subextensorius Recess of the Lateral Femorotibial Joint of the Foal. *Veterinary Surgery*, 41(4), 529–535. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2012.00963.x>
- Herthel, T. D., Rick, M. C., Judy, C. E., Cohen, N. D., & Herthel, D. J. (2015). Retrospective analysis of factors associated with outcome of proximal interphalangeal joint arthrodesis in 82 horses including Warmblood and Thoroughbred sport horses and Quarter Horses (1992-2014). *Equine Veterinary Journal*, 557–564. <http://doi.org/10.1111/evj.12503>
- Hontoir, F., Nisolle, J., Meurisse, H., Simon, V., Tallier, M., Vanderstricht, R., ... Vandeweerde, J. (2014). A comparison of 3-T magnetic resonance imaging and computed tomography arthrography to identify structural cartilage defects of the fetlock joint in the horse, 199, 115–122.
- Hraha, T. H., Doremus, K. M., McIlwraith, C. W., & Frisbie, D. D. (2011). Autologous conditioned serum: The comparative cytokine profiles of two commercial methods (IRAP and IRAP II) using equine blood. *Equine Veterinary Journal*, 43(5), 516–521. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00321.x>
- Hultén, C., Grönlund, U., Hirvonen, J., Tulamo, R.-M., Suominen, M. M., Marhaug, G., & Forsberg, M. (2002). Dynamics in serum of the inflammatory markers serum amyloid A (SAA), haptoglobin, fibrinogen and alpha2-globulins during induced noninfectious arthritis in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 34(7), 699–704.
- Hunziker, E. B., Lippuner, K., Keel, M. J. B., & Shintani, N. (2015). An educational review of cartilage repair: precepts and practice – myths and misconceptions – progress and prospects. *Osteoarthritis and Cartilage*, 23(3), 334–350. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2014.12.011>
- Iwanaga, T., Shikichi, M., Kitamura, H., Yanase, H., & Nozawa-Inoue, K. (2000). Morphology and functional roles of synoviocytes in the joint. *Archives of Histology and Cytology*, 63(1), 17–31. <http://doi.org/10.1679/aohc.63.17>
- Jansson, M. (n.d.). A review of pathogenesis , diagnosis Equine osteoarthritis : and treatment, 2.
- Jaramillo Parra, A. F. (2012). *Enfermedad articular degenerativa (Artropatia por corticoides)*. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales Bogota DC.
- Jayasuriya, C. T., & Chen, Q. (2015). Potential benefits and limitations of utilizing chondroprogenitors in cell-based cartilage therapy. *Connective Tissue Research*, 56(4), 265–71. <http://doi.org/10.3109/03008207.2015.1040547>
- Johnson, S. A., & Frisbie, D. D. (2016). Cartilage Therapy and Repair in Equine Athletes. *Operative Techniques in Orthopaedics*, 26(3), 155–165. <http://doi.org/10.1053/j.oto.2016.06.005>
- Koenig, T. J., Dart, A. J., McIlwraith, C. W., Horadagoda, N., Bell, R. J., Perkins, N., ... Little, C. B. (2014). Treatment of Experimentally Induced Osteoarthritis in Horses Using an Intravenous Combination of Sodium Pentosan Polysulfate, N-Acetyl Glucosamine, and Sodium Hyaluronan. *Veterinary Surgery*, 43(5), 612–622. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2014.12203.x>
- Kümmerle, J. M., & Kummer, M. R. (2013). Arthroscopically Accessible Anatomy of the Tarsal Collateral Ligaments in the Horse. *Veterinary Surgery*, 42(3), 267–274. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2013.01100.x>
- Lang, H. M., Panizzi, L., Allen, A. L., Woodbury, M. R., & Barber, S. M. (2009). Comparison of three drilling techniques for carpometacarpal joint arthrodesis in horses. *Veterinary Surgery*, 38(8), 990–997. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2009.00594.x>
- Lasarzik, J., Lischer, C. J., Ehrle, A., Estrada, R., Rettig, M., Klaus, C., ... Bondzio, A. (2016). Interleukin-1 Receptor Antagonist and Interleukin-1 Beta Levels in Equine Synovial Fluid of Normal and Osteoarthritic Joints: Influence of Anatomic Joint Location and Repeated Arthrocentesis. *Journal of Equine Veterinary Science*, 42, 67–72. <http://doi.org/10.1016/j.jevs.2016.03.017>
- Ley, W. B., Digraessie, W. A., Holyoak, G. R., & Slusher, S. H. (2002). *Diagnostic Cytology and Hematology of the Horse*. <http://doi.org/10.1016/B978-0-323-01317-8.50016-X>
- Lynn, R. C., Hepler, D. I., Kelch, W. J., Bertone, J. J., Smith, B. L., & Vatistas, N. J. (2004). Double-blinded

- placebo-controlled clinical field trial to evaluate the safety and efficacy of topically applied 1% diclofenac liposomal cream for the relief of lameness in horses. *Veterinary Therapeutics : Research in Applied Veterinary Medicine*, 5(2), 128–38. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15468010>
- Marini, F. M. (2003). Arthroscopy in the horse. *Veterinary Research Communications*, 27(SUPPL. 1), 85–91. <http://doi.org/10.1023/B:VERC.0000014123.53217.09>
- Martel-Pelletier, J., Alaaeddine, N., & Pelletier, J.-P. (1999). Cytokines and Their Role in the Pathophysiology of Osteoarthritis. *Frontiers in Bioscience*, 4, 694–703.
- McCarthy, H. E., Bara, J. J., Brakspear, K., Singhrao, S. K., & Archer, C. W. (2012). The comparison of equine articular cartilage progenitor cells and bone marrow-derived stromal cells as potential cell sources for cartilage repair in the horse. *Veterinary Journal*, 192(3), 345–351. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.08.036>
- McIlwraith, C. . (2005). Review Article Use of synovial fluid and serum biomarkers in equine bone and joint disease : a review. *Equine Veterinary Journal*, 37, 473–482. <http://doi.org/10.2746/042516405774480102>
- McIlwraith, C. W. (2010). The use of intra-articular corticosteroids in the horse: What is known on a scientific basis? *Equine Veterinary Journal*, 42(6), 563–571. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00095.x>
- McIlwraith, C. W., Frisbie, D. D., Rodkey, W. G., Kisiday, J. D., Werpy, N. M., Kawcak, C. E., & Steadman, J. R. (2011). Evaluation of intra-articular mesenchymal stem cells to augment healing of microfractured chondral defects. *Arthroscopy - Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 27(11), 1552–1561. <http://doi.org/10.1016/j.arthro.2011.06.002>
- Misumi, K., Tagami, M., Kamimura, T., Miyakoshi, D., Helal, I. E., Arai, K., & Fujiki, M. (2006). Urine cartilage oligomeric matrix protein (COMP) measurement is useful in discriminating the osteoarthritic Thoroughbreds. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(11), 1174–1180. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2006.04.017>
- Murray, R. C., Dyson, S. J., Tranquille, C., & Adams, V. (2006). Anatomical Site of Orthopaedic Injury Diagnosis, 36, 411–416.
- Olive, J. (2010). Distal interphalangeal articular cartilage assessment using low-field magnetic resonance imaging. *Veterinary Radiology and Ultrasound*, 51(3), 259–266. <http://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2009.01663.x>
- Paebst, F., Piehler, D., Brehm, W., Heller, S., Schroeck, C., T??rnok, A., & Burk, J. (2014). Comparative immunophenotyping of equine multipotent mesenchymal stromal cells: An approach toward a standardized definition. *Cytometry Part A*, 85(8), 678–687. <http://doi.org/10.1002/cyto.a.22491>
- Panizzi, L., Barber, S. M., Lang, H. M., Allen, A. L., & Woodbury, M. R. (2011). Evaluation of a Minimally Invasive Arthrodesis Technique for the Carpometacarpal Joint in Horses. *Veterinary Surgery*, 40(4), 464–472. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2011.00810.x>
- Powell, S. E. (2012). Low-field standing magnetic resonance imaging findings of the metacarpo/metatarsophalangeal joint of racing Thoroughbreds with lameness localised to the region: A retrospective study of 131 horses. *Equine Veterinary Journal*, 44(2), 169–177. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00389.x>
- Pozo, M. A., Balazs, E. A., & Belmonte, C. (1997). Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Experimental Brain Research*, 116(1), 3–9. <http://doi.org/10.1007/PL00005742>
- Prades, M., & Carmona, J. U. (2009). Pathophysiology of Osteoarthritis. *Compendium Equine: Continuing Education for Veterinarians*, (February), 28–40.
- Puchalski, S. M. (2007a). Computed tomography in equine practice, 19, 207–209. <http://doi.org/10.2746/095777307X197639>
- Puchalski, S. M. (2007b). Intraarterial contrast-enhanced computed tomography of the equine distal

- extremity. *Veterinary Radiology & Ultrasound*, 48, 21–29. <http://doi.org/10.1111/j.1740-8261.2007.00198.x>
- Relave, F., Meulyzer, M., Alexander, K., Beauchamp, G., & Marcoux, M. (2009). Comparison of radiography and ultrasonography to detect osteochondrosis lesions in the tarsocrural joint: a prospective study. *Equine Veterinary Journal*, 41(1), 34–40. <http://doi.org/10.2746/042516408X343019>
- Renzi, S., Lombardo, T., Dotti, S., Dessì, S. S., De Blasio, P., & Ferrari, M. (2012). Mesenchymal stromal cell cryopreservation. *Biopreservation and Biobanking*, 10(3), 276–81. <http://doi.org/10.1089/bio.2012.0005>
- Ross, M. W., & Dyson, S. J. (2011). *Diagnosis and Management of Lameness in the Horse. Diagnosis and Management of Lameness in the Horse*. <http://doi.org/10.1016/B978-0-7216-8342-3.50060-7>
- Sandoval, J. A., Lopez, C., & Carmona, J. U. (2013). Therapies intended for joint regeneration in the horse. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 45(3), 229–236. <http://doi.org/10.4067/s0301-732x2013000300002>
- Schmidt, M. B., Chen, E. H., & Lynch, S. E. (2006). A review of the effects of insulin-like growth factor and platelet derived growth factor on in vivo cartilage healing and repair. *Osteoarthritis and Cartilage*, 14(5), 403–412. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2005.10.011>
- Schnabel, L. V., Fortier, L. A., Wayne McIlwraith, C., & Nobert, K. M. (2013). Therapeutic use of stem cells in horses: Which type, how, and when? *Veterinary Journal*, 197(3), 570–577. <http://doi.org/10.1016/j.tvjl.2013.04.018>
- Sparks, H. D., Nixon, A. J., Boening, K. J., & Pool, R. R. (2011). Arthroscopic treatment of meniscal cysts in the horse. *Equine Veterinary Journal*, 43(6), 669–675. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00348.x>
- Stashak, T. S. (2002). *Adam's lameness in horses 5th edition*.
- Tseng, S., Reddi, A. H., & Di Cesare, P. E. (2009). Cartilage oligomeric matrix protein (COMP): A biomarker of arthritis. *Biomarker Insights*, 2009(4), 33–44.
- Tucker, R. L., & Sampson, S. N. (2007). Magnetic Resonance Imaging Protocols for the Horse. *Clinical Techniques in Equine Practice*, 6(1), 2–15. <http://doi.org/10.1053/j.ctep.2006.11.001>
- Vallance, S. A., Bell, R. J. W., Spriet, M., Kass, P. H., & Puchalski, S. M. (2011). Comparisons of computed tomography, contrast enhanced computed tomography and standing low-field magnetic resonance imaging in horses with lameness localised to the foot. Part 1: Anatomic visualisation scores, 51–56. <http://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2011.00372.x>
- Verde, C., Ferrante, M., Simpson, M. I., Babusci, M., Broglia, G., & Landoni, M. F. (2010). Efficacy of intramuscular polysulfated glycosaminoglycan in a controlled study of equine carpal joint. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 33(4), 357–362. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2009.01154.x>
- Vidal, M. A., Robinson, S. O., Lopez, M. J., Paulsen, D. B., Borkhsenius, O., Johnson, J. R., ... Gimble, J. M. (2008). Comparison of chondrogenic potential in equine mesenchymal stromal cells derived from adipose tissue and bone marrow. *Veterinary Surgery*, 37(8), 713–724. <http://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2008.00462.x>
- Wauters, J., Martens, A., Pille, F., Dumoulin, M., Gasthuys, F., Sys, S., & Meyer, E. (2012). Viability and cell death of synovial fluid neutrophils as diagnostic biomarkers in equine infectious joint disease: A pilot study. *Research in Veterinary Science*, 92(1), 132–137. <http://doi.org/10.1016/j.rvsc.2010.10.007>

## Anexos:

### Anexo I: articulaciones y patologías asociadas:

	Tipo de articulación	Capsula articular	Superficies articulares	Patologías de especial interés
Hombro	esférica	Amplia	Cavidad glenoidea de la escapula + labio glenoideo Cabeza del humero	-Osteoartritis (Ross & Dyson, 2011)
Codo	trocLEAR, flexion e extension	A pesar de ser una articulación compuesta existe una única capsula articular	Condilo del humero fóvea de la cabeza del radio e incisura troclear del cubito	-OA (Ross & Dyson, 2011)
Carpo	trocLEAR	Receso sinovial dorsal Recesos sinoviales palmares (palmaro-proximal y palmaro-distal)	Tróclea del 3er metacarpiano Cara articular de los sesamoideos proximales Cara articular de la primera falange (cuartilla)	-OA -OCD -Artritis idiopática -Fracturas
Menudillo	trocLEAR	Receso sinovial dorsal Recesos sinoviales palmares	Troclea de la 1era falange Fóvea articular de la 2da falange	-Sinovitis proliferativa crónica -Luxación -OA
Interfalangiana proximal	Troclea	Con dos recesos, palmar y dorsal	Troclea de la 2da falange Cara articular de la 3era falange Borde proximal del Hueso sesamoideo distal	-Luxación -OA -Fracturas
Interfalangiana distal	Troclea	Con dos recesos, palmar y dorsal	Troclea de la 2da falange Cara articular de la 3era falange Borde proximal del Hueso sesamoideo distal	-OA -Traumas

	Tipo de articulación	Capsula articular	Superficies articulares	Patologias de especial interes
Coxofemoral	Esférica	Amplia	Cabeza del fémur Acetábulo + labio acetabular	-OA
Femorotibial		Dos compartimientos, medial y lateral.	Condilos del fémur Condilos de la tibia 2 meniscos, medial y lateral.	-Osteocondrosis -OA
femoropatelar		Amplia cavidad sinovial.	Troclea del fémur Cara articular de la rótula	-Daño del menisco OA
Tarsocrural		Fibrosa comun a toda la articulación. La sinovial forma 4 sacos, el tarsocrural (con 3 recesos), el intertarsiano proximal, distal y tarsometatarsiano	-Coclea de la tibia, tróclea del talus	OCD OA (tarsometatarsiana) Vejigas (Tarsocrural) Luxacion (tarsocrural)
Intertarsianas (proximal y distal)				
Tarsometatarsiana				

## Anexo II: Ejemplo de osteoproliferación en OA



Fig 3: Radiografía latero-medial de la articulación interfalángica proximal. Las flechas señalan fenómenos de osteoproliferación como consecuencia de un proceso degenerativo articular crónico (Stashak, 2002)

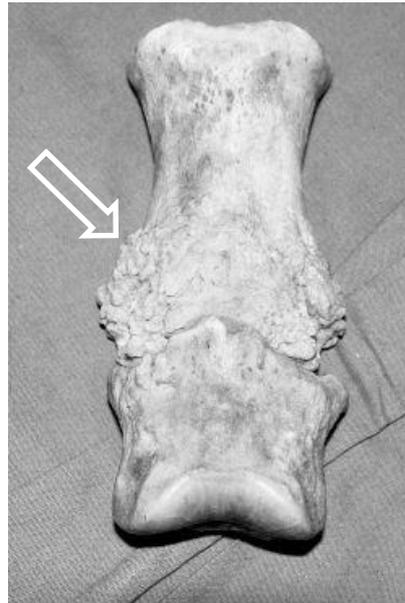


Fig 4: falanges proximal y medial. La flecha señala una osteoproliferación en la articulación interfalángica proximal (Stashak, 2002)

## Anexo III: Ecografías de articulación metacarpo-falángica, normal y con sinovitis



Fig 5: Ecografía sagital de la parte dorsal de la articulación metacarpo-falángica, aspecto normal. 1 Piel; 2-Capsula articular dorsal; 3-Receso sinovial proximal; 4-Hueso subcondral del cóndilo del III metacarpo; 5-Cartilago articular del cóndilo del II metacarpo; 6-Falange proximal

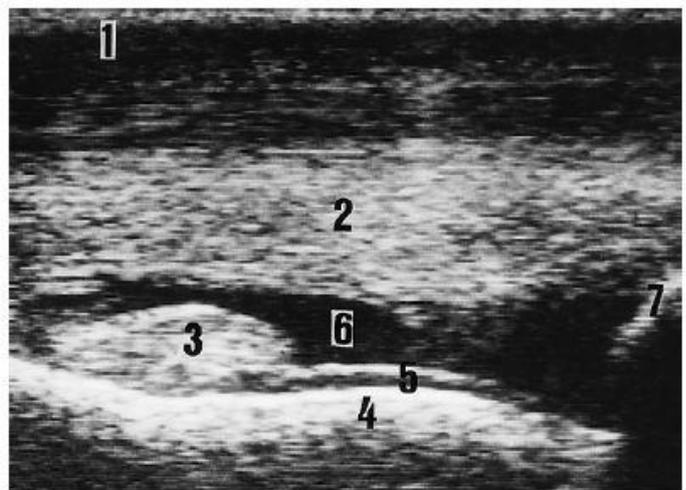


Fig 6: Ecografía sagital de la parte dorsal de la articulación metacarpo-falángica. Aparece un acumulo de líquido sinovial entre la capsula articular y la superficie articular. El diagnóstico es efusión sinovial, indicativo de sinovitis. 1 Piel; 2-Capsula articular dorsal; 3-Receso sinovial proximal; 4-Hueso subcondral del cóndilo del III metacarpo; 5-Cartilago articular del cóndilo del II metacarpo; 6-Líquido sinovial; 7-Falange proximal

## Anexo IV: Productos y tratamientos para terapia regenerativa:

