



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA
PRODUCCIÓN Y DE LA SALUD ANIMAL

EFFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA CITOLOGÍA DE LÍQUIDO SINOVIAL DE GATOS CON ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRA EN CIENCIAS

PRESENTA:

TANIA PARDO FUENTES

TUTOR PRINCIPAL:

DR. CARLOS GUTIÉRREZ OLVERA, FMVZ

COMITÉ TUTOR:

DRA. DINORAH VARGAS ESTRADA, FMVZ

PhD. CECILIA LUISA VILLAVERDE HARO, UAB



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

A mi mami quién ha sido siempre mi ejemplo, mi apoyo incondicional, mi consejera y demás... Es la persona a la que debo quien soy y como soy.

A mis abuelos: Eva quien es un pilar en mi vida, Lalo quien siempre me hará falta y extrañare muchísimo, Lilia por escucharme y por su cariño y Raúl a quién nunca olvidaré.

A mi papá con cariño por darme amor y apoyo a lo largo de mi vida.

A mi hermana Erika quién nunca me ha dejado sola en ningún momento de mi vida y se que siempre esta para mí cuando la necesite. A mis hermanitas Camila y Karol quienes hacen más divertida la vida.

A Héctor quién respaldada mis decisiones y me brinda sus consejos desde siempre.

A mis tíos: Eli que es la persona que más me hace reír, me escucha y me protege, Marco por sus consejos y ayuda, a Lilia, Caro, Javier y Beto por siempre estar pendiente de mi, Sonia, Lalo, Emma Elena, Jorge, Noe y Abelardo por ser parte de mi vida.

Agradecimientos

Gracias a toda mi familia por darme una parte de sus vidas y ayudarme siempre, esté logro es tan suyo como mío.

Gracias al Dr. Carlos Gutiérrez Olvera, quien ha impulsado mi vida académica desde hace varios años y la ayuda en este trabajo como en muchos otros.

A mi comité tutor: Dra. Cecilia Villaverde Haro por enriquecer este trabajo y ayudarme a ser una mejor profesionista y Dra. Dinorah Vargas Estrada por sus atinadas observaciones en mi tesis.

A los miembros de mi jurado Dr. Isidro Castro Mendoza, Dr. Gerardo Garza Malacara, Dra. María Esther Ortega Cerrilla, Dr. Juan Carlos Ramírez Orejel, por sus valiosas aportaciones.

Gracias a la Dra. Adriana Ducoing Watty por su invaluable ayuda en el análisis estadístico.

Al Dr. Vicente Ángel por su cooperación en la toma de muestras, a Lulú y al Dr. Miguel Ángel Sierra por prestarme las instalaciones para llevar a cabo mi trabajo y a Lupita, Mariana, la Sra. Maty, Dra. Estrella y a todos los que trabajan en el Hospital Veterinario Palo Verde.

Gracias a Paulina por estar conmigo a lo largo de la maestría en todo momento y en todo lugar, por cuidarme y apoyarme siempre que lo necesite.

A mis amigos Esteban, Indolfo, Erika, Mar, David, Sofía, Pollo, Grecia y Diana por aguantar mis malos momentos y acompañarme en los buenos.

A Zeltzin y a toda su familia por su colaboración y apoyo.

A la familia Gutiérrez Torres por su ayuda y a todos mis compañeros de cubículo.

Muchas gracias a los 6 protagonistas de este trabajo: Rayitas, Lázaro, Tatu, Boris, Thor y Bicha. Gracias a mis gatos por su compañía y existir Cirilo, Finita y Leonora.

1 RESUMEN

La osteoartritis es una enfermedad que es caracterizada por la degradación, inflamación y dolor de las articulaciones, frecuente en los gatos domésticos, siendo de difícil diagnóstico. El tratamiento es multimodal y fácil de llevar a cabo, sin embargo los tratamientos se han enfocado a perros y basados en fármacos, es por ello que existe la necesidad de comprobar la eficacia de tratamientos con menos efectos secundarios, a base de nutraceuticos, considerando mediciones cuantitativas y no cualitativas. Los ácidos grasos omega 3 tienen efectos antiinflamatorios, que pueden ser beneficiosos en este tipo de patologías.

El objetivo fue medir el total de células/ μL , el porcentaje de linfocitos, macrófagos y células polimorfonucleadas contenidos en el líquido sinovial de gatos con osteoartritis, a los que se les administró una complementación de ácidos grasos omega-3.

Se realizó un estudio cruzado tipo AB/BA con 6 gatos, a los que se les administró una complementación de omega-3, se les realizaron artrocentesis antes del tratamiento y posteriores, para ver el efecto que tienen sobre las células del líquido sinovial.

El conteo de células/ μL , el porcentaje de linfocitos y de células polimorfonucleadas no mostraron diferencias entre tratamientos. Los macrófagos presentaron una disminución ($p < 0.05$) cuando los gatos recibían la complementación.

Se concluyó que los omega-3 pueden disminuir la inflamación de las articulaciones, ya que tienen efectos sobre los macrófagos que están presentes en procesos de inflamación crónica.

Palabras clave: omega-3, osteoartritis, gatos, macrófagos, líquido sinovial.

2 ABSTRACT

Osteoarthritis is a disease characterized by joint degradation, inflammation and pain, common in domestic cats and of difficult diagnosis. The treatment is multimodal and easy to implement, however, it has been drug based and focused on dogs. Therefore there is a need to prove the efficiency of drugs with fewer side effects, based in nutraceuticals and considering quantitative rather than qualitative measures. The Omega-3 fatty acids have anti-inflammatory effects, which could be beneficial in these pathologies.

The objective was to measure the total of cells/ μL , the percentage of lymphocytes, macrophages and polymorphonuclear cells contained in the synovial liquid of cats with Osteoarthritis, which had been supplied with an Omega-3 fatty acids complement.

An AB/BA cross study was performed using 6 cats that were supplied with the Omega-3 complement. They underwent a series of arthrocentesis before and after the treatment to demonstrate its effect, if any, on the synovial liquid cells.

The cell count, the percentage of lymphocytes and polymorphonuclear cells did not show any differences between treatments. The macrophages, however, presented a decrease ($p < 0.05$) on the cats that received the complement.

In conclusion, it was found that Omega-3 fatty acids could reduce joint inflammation, since they affect the macrophages present in chronic inflammation processes.

Key words: omega-3, osteoarthritis, cats, macrophages, synovial liquid.

3 Índice de cuadros

Cuadro 1 Clasificación de los diferentes tipos de artrosis según su origen.....	11
Cuadro 2 Contenido de ácidos grasos omega 3 y 6 en diferentes aceites de uso común.....	31
Cuadro 6 Conteo celular del líquido sinovial de gatos sanos (Cowell, et al. 2009)	36
Cuadro 3 Distribución de los gatos y los grupos a lo largo del experimento	38
Cuadro 4 Análisis garantizado del alimento	39
Cuadro 5 Resumen de los procedimientos realizados durante el experimento.....	43
Cuadro 7 Total de células por μL en citologías líquido sinovial de gatos	45
Cuadro 8 Análisis estadístico de las diferencias del total de cel/ μL por tratamiento	46
Cuadro 9 Porcentaje de linfocitos de las citologías de líquido sinovial de gatos ...	46
Cuadro 10 Análisis estadístico de las diferencias en los porcentajes de linfocitos por tratamiento	47
Cuadro 11 Porcentaje de macrófagos en citologías de líquido sinovial de gatos..	47
Cuadro 12 Análisis estadístico de las diferencias de los porcentajes de macrófagos por tratamiento	48
Cuadro 13 Porcentaje de células PMN en citología de líquido sinovial de gatos. .	49
Cuadro 14 Análisis de las diferencias de los porcentajes de PMN por tratamiento	49

Contenido

1	RESUMEN	3
2	ABSTRACT	5
3	ÍNDICE DE CUADROS	6
4	INTRODUCCIÓN	9
4.1	La articulación	9
4.2	Osteoartritis	10
4.2.1	Definición.....	10
4.2.2	Clasificación por origen.....	10
4.2.3	Prevalencia.....	11
4.2.4	Fisiopatología.....	13
4.2.5	Diagnóstico.....	17
4.2.6	Tratamiento.....	18
4.3	Omega 3	28
4.3.1	Definición.....	28
4.3.2	Fuentes.....	30
4.3.3	Modo de acción.....	31
4.3.4	Dosis.....	33
4.4	Evaluación citológica del líquido sinovial	35

5	JUSTIFICACIÓN	36
6	HIPÓTESIS.....	37
7	OBJETIVOS	37
8	MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
8.1	Diseño experimental	37
8.2	Animales.....	38
8.3	Dieta y complementación	39
8.4	Lugar	40
8.5	Equipo y procedimientos.....	41
8.6	Análisis estadístico	44
9	RESULTADOS	45
10	DISCUSIÓN.....	49
11	CONCLUSIÓN	54
12	ANEXOS	56
13	BIBLIOGRAFÍA.....	70

EFFECTO DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN LA CITOLOGÍA DE LÍQUIDO SINOVIOL DE GATOS CON ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA

4 Introducción

4.1 La articulación

La cápsula articular está constituida por 3 capas (de la más interna a la externa): sinovial, subsinovial y fibrosa. La sinovial es una capa delgada con 2 o 3 capas celulares, es productora del líquido sinovial, constituida por sinoviocitos tipo A y B, los del tipo A son células con actividad de macrófagos, procesan antígenos y remueven desechos de la articulación, mientras los del tipo B son células productoras de ácido hialurónico y enzimas, tanto los sinoviocitos A como los B producen citocinas. La subsinovial está constituida por fibroblastos cuya función es permitir un adecuado movimiento entre la capa sinovial y la fibrosa. La capa fibrosa es la que está en íntimo contacto con el hueso y está unida a este por medio de bandas de tejido fibrocartilaginoso, es la más extensa de las tres, además de ser la más irrigada e inervada, la conforma el tejido conectivo fibroso y bandas de tejido elástico, su función es estabilizar la articulación. (Santoscoy, 2008; Houlton, et al., 2010)

Dentro de la cápsula articular se encuentra el cartílago articular, éste es un tejido que carece de nervios, vasos sanguíneos y linfáticos, es por ello que se nutre a partir de la glucosa, aminoácidos y oxígeno, los cuales se encuentran contenidos en el líquido sinovial, sin embargo, las moléculas mayores a 96 kD son incapaces

de difundir a la matriz extracelular. Las únicas células que se encuentran en este, son los condrocitos, células que sintetizan y destruyen los componentes de la matriz extracelular. Los componentes de la matriz extracelular son colágeno tipo II, ácido hialurónico y proteoglicanos. El metabolismo de los condrocitos se ve afectado cuando los sinoviocitos B secretan citoquinas proinflamatorias. (Birchard & Sherding, 2002; Santoscoy, 2008; Houlton, et al., 2010)

El proteoglicano, también conocido como agregan, de la matriz extracelular está conformado por glucosaminoglicanos (GAGs) que se unen a una proteína central. Los GAGs más estudiados a nivel articular son el condroitín y el queratín sulfato, estos a su vez están compuestos por unidades repetidas de aminoazucars (N-acetilglucosamina y N-acetilgalactosamina). (Hand, et al., 2000)

4.2 Osteoartritis

4.2.1 Definición

Osteoartritis es un término que engloba a diversos procesos patológicos que tienen en común, la degeneración del cartílago articular, debido a que se encuentran altos niveles de proteasas que degradan la matriz del cartílago, también suelen utilizarse los términos artritis, enfermedad articular degenerativa o artrosis. (Villalvilla, et al., 2013)

4.2.2 Clasificación por origen

Comúnmente se clasifican en inflamatorias y no inflamatorias, debido al origen que tienen, no obstante, todas las osteoartritis implican un grado de inflamación.

Cuadro 1 Clasificación de los diferentes tipos de artrosis según su origen

No inflamatoria	Inflamatoria
Osteoartritis	Inmunomediada
Traumática	Infecciosa
Coagulopática	Inducida por cristales

4.2.3 Prevalencia

La enfermedad articular degenerativa es una enfermedad comúnmente diagnosticada en la clínica de pequeñas especies, sin embargo, es mayormente detectada en perros que en gatos, es por esto que los tratamientos se han enfocado a esta especie. En perros mayores de 10 años es el octavo diagnóstico más común, se estima que el 20% de los perros mayores de 1 año tienen algún grado de osteoartritis. A pesar que en algunos libros y en la practica se refiere una baja prevalencia en pacientes felinos, un estudio retrospectivo realizado por Hardie y colaboradores en 2002, reveló que el 90% de los gatos mayores de 12 años mostraban signos radiológicos de enfermedad articular degenerativa. (Hand, et al., 2000; Hardie, et al., 2002)

Después de este estudio se han realizado varias investigaciones sobre la prevalencia de este tipo de padecimientos. Goodfrey en 2005 en otro estudio retrospectivo encontró que 22% de los gatos a los que se le había realizado una radiografía de articulación presentaban evidencia radiográfica de osteoartritis, pero solo la tercera parte de estos pacientes tenían evidencia clínica de dicha enfermedad. En 2005 Clarke encontró que el 34% de los gatos de su estudio presentaban signos radiográficos de enfermedad articular. Lascelles en 2010

realizó un estudio con más de 100 gatos de diversas edades, encontró que el 92% de los pacientes mostraban signos radiográficos de alguna afección articular y que la probabilidad de padecer una enfermedad articular aumentaba un 13% conforme avanzaba un año de vida la edad de los gatos. No hay estudios que indiquen la prevalencia de esta enfermedad en México. (Clarke, et al., 2005; Goodfrey, 2005; Lascelles, et al., 2010)

En todos estos estudios era mayor la prevalencia de signos radiográficos de osteoartritis en pacientes gerontes. La mayoría de los gatos a pesar de tener la enfermedad diagnosticada por radiografía no presentaban signología al examen físico y los propietarios no habían notado tampoco indicios de la enfermedad. (Clarke, et al., 2005; Goodfrey, 2005; Lascelles, et al., 2010)

A pesar de todo, el diagnóstico de estas patologías se complica por diversos factores como el comportamiento del gato que no permite realizar un adecuado examen ortopédico en la mayoría de los casos, la tolerancia al dolor es mayor que en los perros, por lo que es raro que los propietarios refieran la signología de una artropatía en sus mascotas como son: dolor al caminar, disminución de actividad, reducción de los movimientos, saltos menos frecuentes o de menor distancia, ya que esto se asocia a envejecimiento. Los factores culturales también dificultan el diagnóstico, ya que hoy en día en México no es muy común ver en la práctica clínica una gran cantidad de gatos, por lo que el diagnóstico es menor que en otros países.

4.2.4 Fisiopatología

Cuando existe un daño en el tejido, comienza la respuesta inflamatoria, la primera respuesta está mediada por el sistema inmune innato, esta respuesta es rápida y se da en las primeras cuatro horas después de la lesión, es una respuesta poco específica, ya que las células que se encuentran implicadas son incapaces de generar anticuerpos. Por otro lado después de que se montó la respuesta innata, hay una respuesta al daño por parte del sistema inmune adquirido que es más lenta pero mucho más específica. (Libby, 2007; Wayne & Sodano, 2010)

Usualmente esta respuesta se detiene cuando el organismo ha logrado reparar el daño, pero si la respuesta inflamatoria es aberrante y continua a pesar que ya no se encuentre el agente causal de la lesión, el proceso inflamatorio se vuelve crónico. (Libby, 2007)

Como se mencionó con anterioridad la respuesta innata es inmediata e inespecífica, la forma en que es capaz de reconocer a los antígenos, es por medio de unos receptores específicos de membrana denominados receptores tipo Toll, que se encuentran en las células de la inmunidad innata, como son monocitos, macrófagos, neutrófilos, basófilos y eosinófilos y son capaces de reconocer moléculas que se encuentran en la membrana del microorganismo o sustancias liberadas por tejido necrótico, así como metabolitos del ácido araquidónico y toxinas que se encuentren en el líquido extracelular. Todas las moléculas que pueden ser reconocidas por los receptores tipo Toll son conocidas como “patrones moleculares asociados a daño” o DAMPs por sus siglas en inglés. Una vez que los receptores tipo Toll han reconocido a un DAMP se activa una vía intracelular que

culminará con la fosforilación del inhibidor de NF- κ B (I κ B) dejando libre al factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B). Éste migrará hacia el núcleo y se ligará al ADN dando la señal para que comience la transcripción de moléculas inflamatorias como las interleucinas (IL) 1, 2, 6, 8, 12, TNF- α , TNF- β , interferón β , proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1/JE), moléculas de adhesión, factores estimuladores de granulocitos y monocitos, COX-2 y óxido nítrico sintetasa. (Libby, 2007; Dominguez, et al., 2009; Wayne & Sodano, 2010)

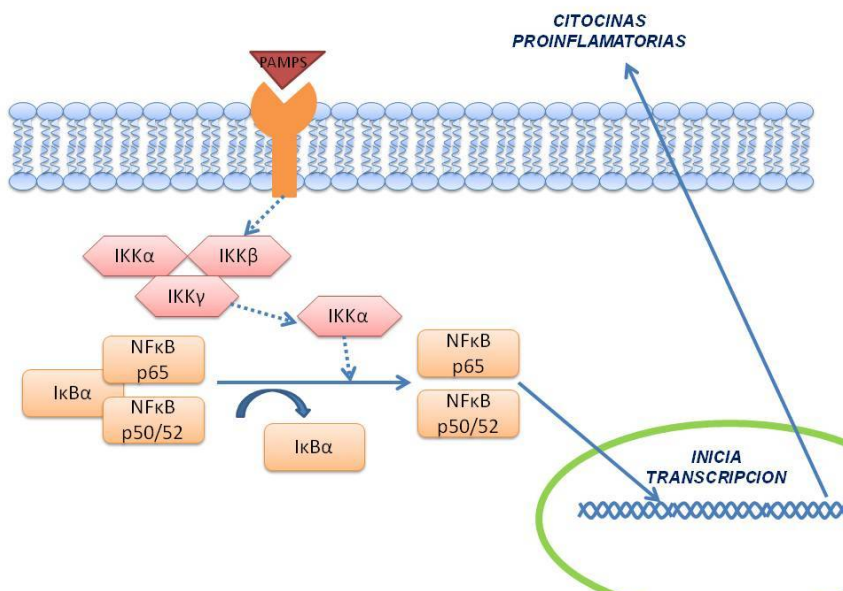


Ilustración 1 Activación de NF- κ B

Existen mecanismos de reparación en el cartílago articular, pero estos se ven disminuidos conforme avanza la edad del animal, es por ello que la osteoartritis se relaciona con pacientes gerontes. Existe un equilibrio en la síntesis y degradación

de la matriz extracelular del cartílago, cuando un paciente cursa con un problema articular, este equilibrio se rompe y se hace mayor la degradación que la síntesis. Ésta situación puede ser sobrellevada por los condrocitos por un período, pero si el estrés continúa sobre el condrocito éste entra en una fase de agotamiento, lo que provoca que el daño sea irreversible.

Aunque el cartílago carece de inervación e irrigación, las citoquinas secretadas por los sinoviocitos (las células de la cápsula articular) modifican el metabolismo de los condrocitos liberando el factor de necrosis tumoral α (TNF α) e IL-1, esto hace que se active la fosfolipasa A₂ que está presente en la mayoría de las células de los mamíferos, esta enzima actúa sobre los fosfolípidos de membrana liberando araquidonato del carbono central del glicerol (tomando en cuenta que el ácido graso más abundante en las membranas es el ácido araquidónico (C20:4 ω 6)). Sobre éste ácido actúa una enzima que proviene del retículo endoplásmico liso, la prostaglandina H₂ sintasa, dejando como resultado prostaglandina H₂ (PGH₂) al introducir una molécula de oxígeno a la molécula. La PGH₂ es el precursor general de los eicosanoides (moléculas bioactivas sintetizadas a partir de ácidos grasos de 20 carbonos). Existen dos vías para sintetizarlos, por la vía cíclica se producen prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX) y por la vía lineal se sintetizan leucotrienos (LT); la primera se llama así debido a que los eicosanoides que se producen poseen un anillo de 5 o 6 átomos, en esta vía están involucradas las ciclooxigenasas (COX) y la tromboxano sintasa y en la vía lineal intervienen las lipooxigenasas (LOX). (Chapkin, et al., 2009; Nelson & Cox, 2009)

Existen tres tipos de COX, sus actividades más relevantes son las siguientes: la COX1 esta implicada en la síntesis prostaglandinas que regulan la secreción de mucina gástrica, a partir de la acción de COX2 se sintetizan prostaglandinas que intervienen en los procesos de inflamación y dolor, y la COX3 esta implicado en los procesos de piresis, aunque se ha aislado esta isoenzima también de corazón y es un derivado de COX1. (Nelson & Cox, 2009) (Chandrasekharan, et al., 2002)

Para la síntesis de TX la tromboxano sintetasa actúa sobre la PGH_2 , esta enzima es producida por los trombocitos. Los TX inducen la constricción de vasos sanguíneos y participan en la agregación plaquetaria, es decir inician la cascada de la coagulación. (Nelson & Cox, 2009)

En la ruta lineal actúan las LOX, esta enzima está presente en leucocitos, bazo, corazón, cerebro y pulmón, el tipo de LT que sinteticen dependerá de la posición donde tenga el peróxido. Esta ruta no se inhibe por ningún fármaco antiinflamatorio no esteroideal. (Nelson & Cox, 2009)

Todos los eicosanoides tienen acción paracrina y tiene una vida media muy corta, los subíndices hacen referencia al número de dobles enlaces que poseen entre carbonos, la mayoría se sintetizan a partir de ácido araquidónico y son de series pares (PGE_2 , TXA_2 y LTB_4). Éstas son moléculas muy activas, es decir son proinflamatorios y promueven la agregación plaquetaria, sin embargo si en lugar de sintetizarse a partir de ácido araquidónico lo hacen por otro tipo de ácido graso como el eicosapentaenoico ($20:5 \omega_3$) da como resultado eicosanoides de series

nonos (PGE₃, LTB₅), estos son menos activos, es decir su acción es menos pro-inflamatoria. (Chapkin, et al., 2009)

4.2.5 Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo de la osteoartrosis, se lleva a cabo mediante la historia clínica y un examen ortopédico, pero se llega al diagnóstico definitivo después de realizar estudios radiográficos y en algunos casos análisis de líquido sinovial. (Santoscoy, 2008)

4.2.5.1 Diagnóstico radiográfico

En una radiografía no se puede distinguir entre las diversas estructuras que componen una articulación debido a que tienen similar densidad, sin embargo, es muy útil para llegar al diagnóstico de enfermedad articular. Al tratarse de enfermedades progresivas se debe tomar en cuenta que dependiendo en qué estadio de la enfermedad se haya tomado la radiografía se pueden encontrar o no algunos signos, entre los que se encuentran: compresión del cojinete adiposo intrapatelar, aumento del tejido sinovial, alteración del grosor del espacio articular, alteración de la opacidad del hueso subcondral, quistes óseos subcondrales, proliferación ósea pericondral, mineralización de tejido blando articular, cuerpos calcificados intraarticulares, desplazamiento y malformación articular. (Thrall, 2003)

Para evaluar la rodilla se usa el signo de la almohadilla de grasa, cuando hay inflamación en esta articulación se torna menos visible la almohadilla,

normalmente se observa como un triangulo radiolucido, que se puede apreciar en las tomas medio-laterales de la articulación. (Thrall, 2003)

4.2.6 Tratamiento

El tratamiento de la osteoartritis es multimodal y su éxito depende de realizar cada uno de forma adecuada, no se ha comprobado que haya una respuesta exitosa en los pacientes que solo reciben una parte del tratamiento. Se debe recordar que al tratarse de una enfermedad degenerativa, el tratamiento está enfocado a evitar que el daño siga y retrasarlo el mayor tiempo posible, el daño que la articulación ya tenga no se podrá corregir, sin embargo, al inhibir el dolor de la articulación y al fortalecerla desaparecerá la signología de dolor y la calidad de vida del animal mejorará. (Fritsch, et al., 2010)

El tratamiento consiste en:

- Inhibir el dolor: Generalmente se logra este objetivo por medio de la administración de antiinflamatorios no esteroidales (AINEs), opiodes o corticoesteroides, la elección de uno u otro depende generalmente de la severidad del problema.
- Administrar suplementos nutricionales o nutracéutico: Son ingredientes o algún componente de un ingrediente que tiene efecto benéfico en el organismo, pueden estar incluidos dentro de las dietas comerciales de prescripción, pero en muchas ocasiones se venden como complementos alimenticios. Dentro de ellos se encuentran algunos como la glucosamina y el condrotin sulfato que fueron clasificados por la OARSI (Osteoarthritis

Research Society International) como agentes de modifican el curso de la enfermedad articular.

- Fortalecer la articulación: Mediante un incremento en el ejercicio en animales inactivos, por el contrario en animales muy activos es recomendable reducir la actividad. En algunos casos la fisioterapia puede ser adecuada para modificar el ejercicio de forma segura.
- Pérdida de peso: Existe una mayor prevalencia de problemas articulares en pacientes que tienen sobrepeso u obesidad debido a la sobrecarga que tienen las articulaciones, el hacer un manejo de pérdida de peso en estos pacientes da como resultado signos clínicos más leves.
- Dietas terapéuticas: Hoy en día en el mercado se ofrecen dietas para mascotas enfocadas a pacientes con problemas articulares, estas representan una buena opción y nos permiten obviar algunos de los puntos anteriores.

4.2.6.1 AINEs, corticoesteroides y opiodes.

Los corticoesteroides son fármacos que inhiben la acción de las fosfolipasas en el organismo por lo que el ácido araquidónico no se libera, al no haber ácido araquidónico no se sintetizan los eicosanoides pro inflamatorios, sin embargo, se debe tomar en cuenta que los corticoesteroides tienen un efecto negativo en la producción de proteoglicano a largo plazo. (McNamara, et al., 2000).

Los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) tienen efecto sobre las ciclooxigenasas, cuando se administran estos fármacos el ácido araquidónico es liberado pero al no poder ciclarse no da paso a la síntesis de eicosanoides pro

inflamatorios. Es de considerarse que existen tres COX, existen AINEs que actúan sobre COX1 y COX2, sin embargo en los procesos inflamatorios es preferible solo inhibir a COX2, por lo que se han desarrollado fármacos específicos que inhiben a esta enzima. El descubrimiento de 2002 de la COX3 se llevó a cabo debido a que existen AINEs que no son potentes inhibidores de COX1 y COX2, pero que tenían efectos beneficiosos sobre los procesos febriles. La COX1 se encarga de la síntesis de prostanoïdes fisiológicamente importantes, como los que se encargan de la producción de la mucina gástrica y los implicados en la formación de plaquetas, que ayudan a mantener la homeostasis vascular. Mientras que la acción de la COX2 es inducida por las citocinas e interviene en los procesos de inflamación y dolor de los diferentes tejidos del organismo, como son las articulaciones. La COX3 se ha aislado de cerebro y corazón principalmente, es codificada por los mismos genes que dan origen a COX1, esta implicada en los procesos de piresis. Debido a esto, el AINE ideal para tratar el dolor en la osteoartritis es aquel que sea específico para COX2. (Warner & Mitchell, 2002; Botting & Ayoub 2005)

Lamentablemente la mayoría de los AINEs no son específicos de COX2 y los que sí, son relativamente costosos y no está autorizada su administración en gatos, las opciones con las que se cuenta actualmente en perros son carprofeno, firocoxib y etodolaco. Estos fármacos inhiben la secreción de moco en el estómago por lo que el uso prolongado o un mal manejo puede desencadenar en úlcera gástrica y pueden causar también insuficiencia renal. Los gatos son más susceptibles a dichos efectos secundarios, debido a que para su eliminación es necesario que se conjuguen con ácido glucorónico en el hígado, proceso que no es muy activo en los

felinos y por ende la vida media de eliminación será más larga que en otros pacientes; por otro lado son eliminados por filtración renal y el pH de la orina juega un papel importante en los tiempos de eliminación, entre más alcalina sea la orina más rápido será la excreción, pero los gatos al ser carnívoros estrictos tiene orinas ácidas. Es por esto que la dosificación y un seguimiento adecuado son críticos en dichos pacientes. (Sumano & Ocampo, 2006; Plumb, 2010)

Los analgésicos no deben de ser el único tratamiento y se debe evitar en la medida de lo posible administrarlos por periodos prolongados, debido al efecto negativo que poseen sobre la síntesis de componentes de la matriz extracelular.

Los opiáceos como el tramadol, pudieran ser una opción para tratar el dolor crónico ocasionado por la enfermedad articular, sin embargo, existen pocos reportes acerca del uso y los efectos adversos en gatos. Puede causar disforia y midriasis, su uso no es recomendado en pacientes gerontes, lo cual es un problema en los pacientes con artritis, ya que por lo general son los más afectados. La dosis en gatos aún no esta bien establecida, se usa una extrapolada de medicina humana. (Plumb, 2010)

4.2.6.2 Suplementos nutricionales o nutraceuticos

Los nutraceuticos son alimentos o un componente de este (como los ácidos grasos EPA y DHA contenidos en los aceites de pescado), que tiene algún efecto benéfico en el organismo, de hecho el nombre viene de nutriente y farmacéutico, el problema con la mayoría de ellos es que no se conocen las dosis y su venta no

está regulada y en algunos casos su efecto no está científicamente respaldado. (Vandeweerd, et al., 2012)

Dentro de ellos se encuentran a los agentes que modifican el curso de la enfermedad, clasificados con ese nombre por la OARSI, se encargan de retrasar la enfermedad articular y sus efectos. Han sido evaluados de manera científica: dentro de estos se encuentran la glucosamina, el condroitín sulfato y el ácido hialurónico.

La glucosamina es una molécula de tamaño pequeño, constituida por una glucosa unida a un grupo amino (que proviene generalmente de glutamina), el enlace entre ambas moléculas se da en el carbono 2. Es responsable de la glicosilación de todos los lípidos y proteínas. Después de la ingesta por vía oral cerca del 90% es absorbida a nivel intestinal utilizando los mismos mecanismos que la glucosa.

La glucosamina se considera muy poco toxica. En humanos a dosis de 5,000 a 15,000 mg administrados por vía oral (10 veces más que el recomendado) no se han mostrado efectos adversos. En animales de laboratorio, la administración intravenosa a altas dosis (10 veces mayor a la recomendada) indujo resistencia a la insulina. McNamara en 2000, realizó un estudio con 12 gatos sanos a los que se les administró glucosamina a dosis doble de la recomendada por el fabricante del complemento (139 mg/Kg/día) por vía oral y no mostraron cambios en el hemograma ni en la química sanguínea, ni mostraron signos clínicos de enfermedad. Por su parte Davis en 2011 realizó un estudio con gatos sanos dando la dosis recomendada por el fabricante durante 22 días y midió niveles de

fructosamina antes y después de ofrecerla, en los resultados no se observaron cambios estadísticamente significativos. Sin embargo, existe la teoría (no contrastada) que el administrar a animales sanos glucosamina de manera constante sin que lo requieran, puede llegar a causar resistencia a la insulina. De manera normal una vez que se cubre con los requerimientos celulares de glucosa la célula activa a la enzima glucosamina sintetasa (encargada de unir el grupo amino de glutamina a la glucosa). Cuando dicha enzima, está en su forma activa se inhiben los transportadores de glucosa en la membranas, así esta queda disponible en sangre. Cuando hay una exposición constante a la enzima las células pueden llegar a tener resistencia a la insulina y disminuye el consumo de glucosa por parte de las células. (McNamara, et al., 2000; Reginster, et al., 2012; Davis & Lunn, 2011)

La razón por la cual la glucosamina puede ser beneficiosa en los procesos de degeneración articular, es porque es uno de los constituyentes de la matriz extracelular, ya que participa en la síntesis de los GAGs (condroitín y queratín sulfato) por lo que ayuda a la lubricación del cartílago articular, también estimula la síntesis de proteoglicanos y disminuye la actividad de las metaloproteinasas (MMP), enzimas encargadas de procesos catabólicos en la articulación. La administración exógena en pacientes con osteoartritis ayuda a retardar el daño al cartílago y disminuye la signología, por lo que se considera como un agente que modifica el curso de la enfermedad. En el mercado es difícil encontrarla sola, normalmente se encuentra en combinación con otros condroprotectores, sobre

todo con condroitín sulfato. La dosis en humanos es de 500 mg tres veces al día. (Hand, et al., 2000; Block, et al., 2010)

El condroitín sulfato tiene diferentes mecanismos de acción en el cartílago articular, funciona como un antiinflamatorio debido a que disminuye la expresión de la fosfolipasa A₂, la COX2, además de disminuir la concentración de PGE₂, TNF α , IL-1 β , óxido nítrico y especies reactivas al oxígeno. Previene la liberación de metaloproteinasas en el hueso subcondral y disminuye la expresión del receptor de NfKB, al hacer esto disminuye la expresión de citocinas proinflamatorias y por lo mismo la apoptosis de los condrocitos. (Lovu, et al., 2008)

El condroitín sulfato es una molécula de gran tamaño y peso molecular, es parte de los GAGs por lo que la aportación externa de este componente ayuda a detener el daño en la articulación debido a que es un componente del agregan y al aportarlo de manera exógena ayuda a que el condrocito no tenga que sintetizarlo, se debe considerar que al ser una molécula grande no toda la dosis administrada podrá ser absorbida por los enterocitos, además al ser el líquido sinovial un ultrafiltrado del plasma no todo el que se absorba a nivel sanguíneo llegará a las articulaciones. La dosis en humanos es de 400 mg 3 veces al día. (Hand, et al., 2000; Block, et al., 2010)

El ácido hialurónico solo está considerado por la OARSI como un agente que modifica el curso de la enfermedad si se administra por vía intraarticular, debido a que es utilizado en el organismo en tejidos conectivos, la aplicación intravenosa

del mismo también a demostrado tener efectos positivos en la articulación, a pesar de no ser la vía recomendada por la OARSI.

Existen otros nutraceúticos como los isaponificables de soya y el colágeno, que se usan en el tratamiento de la osteoartritis en medicina humana y veterinaria, sin embargo, estos suplementos se han comenzado a usar recientemente y por lo mismo aun siguen en investigación para comprobar sus efectos en la articulación.

Los isaponificables de soya inhiben la IL-1,-6 y -8, el TNF α y la COX2, esto lo logran gracias a que inhiben la translocación de NF κ B al núcleo, y por lo tanto no se da la señal para que comience la transcripción de estas enzimas y citocinas proinflamatorias. Se han realizado estudios en humanos, caballos, perros y cultivos celulares donde se han comprobado los efectos beneficiosos que tienen en los pacientes con problemas articulares. Boileau en 2009, realizó un estudio en perros donde comprobó que disminuía la producción de la enzima metaloproteínasa-13, que es una enzima que destruye el cartílago articular. (Boileau, et al., 2009; Ownby, et al., 2014)

4.2.6.3 Pérdida de peso

En la actualidad el sobrepeso y la obesidad son enfermedades muy comunes en animales de compañía, estos padecimientos hacen que se las articulaciones tengan mayor peso que amortiguar, implicando con ello que las células de la articulación entren en estrés. Con ello antes de dar complementaciones alimenticias o modificar la dieta de los pacientes con osteoartritis, se debe llevar a cabo un plan de pérdida de peso, tomando en cuenta la energía que los

complementos para padecimientos articulares contienen. La pérdida de peso cuando el caso lo amerita ayuda a retrasar la enfermedad por más tiempo y disminuye la signología de dolor.

Kealy en el 2000 reporta que en perros de la raza Labrador Retriever que tienen una restricción del 25% de las calorías en su dieta tienen una menor incidencia de osteoartritis cuando se le compara con perros de la misma raza que no tuvieron restricción alguna en su dieta. Además que en los perros pertenecientes al grupo que no tuvo restricción se presentaban antes los problemas de artritis y en la mayoría de los casos estaba en más de una articulación afectada. (Kealy, et al., 2000)

4.2.6.4 Fisioterapia y ejercicio

Se recomienda en pacientes felinos y caninos fisioterapia y ejercicio, ya que ayudan a fortalecer los músculos, esto ayudará a que no solo la articulación cargue el peso del animal, se recomiendan ejercicios de bajo impacto como natación o caminatas ligeras, también se puede recurrir a las caminadoras dentro de tinas que son comúnmente usadas en la fisioterapia, es recomendable que las caminatas sean tan largas como el animal resista e ir aumentando el tiempo de ellas poco a poco, en el caso específico de los perros muy inquietos se recomienda usar correa para evitar que corran o troten. En el caso de los gatos se recomienda para aumentar la actividad el uso de juguetes y rascaderos. (Santoscoy, 2008).

4.2.6.5 Dietas terapéuticas

Las dietas terapéuticas son una excelente opción, ya que permiten obviar algunos puntos del tratamiento, como los omega 3 y los agentes que modifican el curso de la enfermedad, se debe cuidar la cantidad a ofrecer debido a que son dietas muy ricas en grasa y por ende muy palatables, debido a que son complementadas con ácidos grasos omega 3, el consumo menor del requerido por el animal también representa un problema, pues estas dietas son completas y balanceadas y al dar menos alimento del que requiere el animal representa dar menos nutrientes de los requeridos. Algunas marcas comerciales han formulado versiones reducidas en calorías de sus dietas articulares para usar en pacientes con tendencia al sobrepeso. Es importante recalcar que es un alimento terapéutico y no preventivo, no se ha demostrado científicamente que el dar una complementación (ya sea contenida en la dieta o de manera exógena) ayude a retrasar la presentación de la enfermedad articular degenerativa.

Si se decide usar una dieta terapéutica debe evaluarse para ver si cumple con los nutrientes requeridos por el animal, la fuente de ácidos grasos omega 3 es un punto importante, ya que algunas dietas que se encuentran en el mercado contienen principalmente ácido alfa linolénico (ALA) y una baja cantidad de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), siendo que estos dos últimos tienen un mayor efecto antiinflamatorio.

En México solo existe una opción de dieta terapéutica para gatos con enfermedad articular y esta es difícil de conseguir ya que en muy pocas clínicas, hospitales y tiendas especializadas es comercializada.

Existen estudios donde se ha evaluado la eficacia de estas en los tratamiento de perros y gatos, Lascelles en 2010, realizó un estudio donde media la actividad que tenían gatos con dietas de mantenimiento contra gatos a los que se les ofrecía una dieta terapéutica para problemas articulares, encontrando que la actividad de los gatos que recibían la dieta terapéutica aumentaba a lo largo del tiempo, mientras que los gatos de la dieta de mantenimiento disminuían su actividad. También había diferencia cuando se compararon los dos grupos. (Lascelles, et al., 2010)

4.3 Omega 3

El uso de los ácidos grasos omega 3 en artritis reumatoide en humanos ha permitido disminuir la frecuencia de consumo de los AINEs y son usados desde los años 80s. En perros y gatos se comercializan diversos productos que ayudan al tratamiento de artritis ricos en ácidos grasos omega 3, como son complementos alimenticios o dietas terapéuticas, el uso terapéutico en perros data también de los años 80 aunque en esa época no existía evidencia de su eficacia. Son utilizados en diversos procesos patológicos (problemas dermatológicos, neoplasias, problemas renales, entre otros).

4.3.1 Definición

Los ácidos grasos son moléculas que contienen una cadena hidrocarbonada con una longitud de 18 a 24 carbonos generalmente pares, con un grupo metilo hidrofóbico de un extremo y un grupo carboxílico hidrofílico del otro extremo. Los ácidos grasos omega 3 son ácidos grasos poliinsaturados (contienen más de un doble enlace en su cadena carbonada) y tienen su primer doble enlace en el carbono 3 si se cuenta desde el grupo metilo (cuyo carbono se denomina omega),

es por ello que son llamados omega 3. El α -linolénico (ALA) es un ácido graso esencial en el organismo, contiene 18 átomos de carbono y tiene tres dobles enlaces y es un omega 3 (18:3 n-3); es precursor de ácidos grasos de cadenas más largas dentro del organismo como el ácido eicosapentaenoico también conocido como EPA (20:5 n-3) y el ácido docosahexaenoico o DHA (22:6 n-3). Su función en el organismo consiste en incorporarse a las membranas celulares, también regulan factores de transcripción en el núcleo para controlar la expresión de varios genes, entre ellos los de la inflamación. El DHA también se incorpora a las membranas de sistema nervioso central, incluyendo la retina.

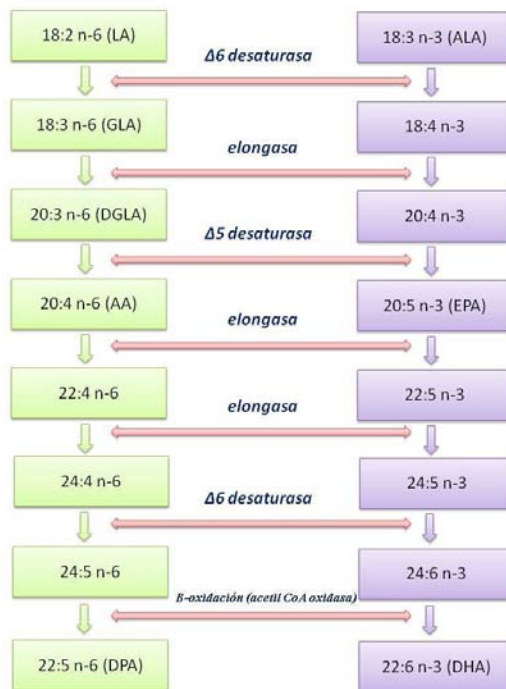


Ilustración 2 Síntesis de ácidos grasos de cadena larga

En el organismo se sintetiza EPA y DHA en pequeñas cantidades a partir de ALA como se mencionó anteriormente, esto se logra por medio de 2 desaturaciones y

una elongación llevada a cabo por enzimas, lo que da origen a EPA; dos elongaciones más, una desaturación y la acción de la enzima Acetil CoA oxidasa, además de los procesos anteriores darán origen a DHA. Se utilizan las mismas enzimas que en la síntesis de ácido araquidónico o AA, (20:4 n-6) a partir de ácido linoléico o LA (18:2 n-6).

El LA es otro ácido graso esencial en el organismo de los mamíferos, en el caso específico de los carnívoros estrictos existe un tercer ácido graso esencial, el AA, esto es debido a que los carnívoros estrictos como el gato poseen una baja actividad de la enzima $\Delta 6$ desaturasa. Es por ello que la síntesis de EPA y DHA a partir del ácido ALA es limitada en estas especies, como el gato doméstico, por lo que la complementación de EPA y DHA debe ser a partir de ingredientes que los contengan como tal. En humanos se estima que 5% de ALA se convierte a EPA, y menos del 1% a DHA. (Bauer, 2006; Coronado, et al., 2006)

En gatos se desconocen los porcentajes exactos de conversión de ALA a EPA y DHA, en un estudio realizado en 1994 se encontró que la conversión de LA a GLA es de 0.06% después de 48 horas de haber ingerido LA. Por lo que muy probablemente el porcentaje de conversión a EPA sea similar (cerca a cero) y el de DHA menor aun. (Pawlosky, et al., 1994; Bauer, 2006)

4.3.2 Fuentes

Los aceites de pescados de aguas frías marinas son ricos en EPA y DHA, por otro lado algunos aceites de origen vegetal son ricos en ácidos grasos omega 3 pero a partir de ALA como los aceites de canola, soya y grosella.

Cuadro 2 Contenido de ácidos grasos omega 3 y 6 en diferentes aceites de uso común

ALIMENTO	OMEGA 3 (g/100g)	OMEGA 6 (g/100g)	RELACION OMEGA6:OMEGA 3
ACEITE DE SOYA	7.3	51.5	7:1
ACEITE DE COLZA	9.6	19.7	2:1
ACEITE DE GIRASOL	0.1	63.2	632:1
ACEITE DE MAÍZ	0.9	50.4	56:1
ACEITE DE OLIVA	0.7	7.8	7:1
ACEITE DE HÍGADO DE BACALAO	19.75	0.94	0.04:1

4.3.3 Modo de acción

Los diferentes ácidos grasos omega 3, tienen diferentes efectos en el organismo, no todos ocasionarán una respuesta antiinflamatoria, por lo que es importante ver el tipo de omega 3 que se complementan en la dieta, EPA y DHA tienen los efectos que se buscan al agregarlos a las dietas, mientras que ALA solo es un precursor de éstos y no los tiene. (Bauer, 2006; Chapkin, et al., 2009)

Los ácidos grasos omega 3 tienen tres formas de intervenir en los procesos inflamatorios:

1. Cambian la conformación de la membrana celular
2. Modulan la activación de NF- kB
3. Intercambio metabólico de eicosanoides y docosanoides activos

Al incorporar a las membranas ácidos grasos poliinsaturados como los omega 3, vuelven más permeable las membranas, aunque este cambio de permeabilidad en realidad se logra con cualquier ácido graso poliinsaturado y no solo con los omega 3.

Tanto EPA como DHA disminuyen la activación de NF- kB en las células, debido a que disminuyen la actividad de la enzima IκBα cinasa (IKK), por lo que la fosforilación de IκBα disminuye, de esta manera la migración hacia el núcleo de NF- kB se impide, el NF- kB controla la transcripción de ADN y responde ante diversos estímulos como las citoquinas, el estrés y los antígenos bacterianos y virales. (Coronado, et al., 2006; Libby, 2007)

Por otro lado sintetizan eicosanoides poco inflamatorios que compiten por las mismas enzimas que los ácidos grasos omega 6 que dan lugar a eicosanoides proinflamatorios, por lo tanto al hacer el recambio en los fosfolípidos de membranas por omega 3 la fosfolipasa liberará EPA, sobre este ácido graso actuarán COX y LOX dejando como resultado eicosanoides de series noes que son menos activas, cuando la fosfolipasa A₂ actúa sobre EPA deja como resultado eicosapentoinato, este inhibe de manera muy eficiente al araquidonato producido a partir de AA, a las mismas concentraciones la producción de LTB₄ es menor en un 68% comparada con la de LTB₅, este último tiene una potencia del 10% comparado con el LTB₄. (Prescott, 1984; Hand, et al., 2000; Mataix & Gil, 2004)

Cuando se administra una dieta rica en EPA, este ácido graso será rápidamente incorporado a las membranas celulares sustituyendo al ácido araquidónico, en un

estudio realizado por Murru en 2013 encontró que los neutrófilos de humanos incorporan rápidamente en sus membranas a EPA. (Murru, et al., 2013).

4.3.4 Dosis

Por lo general la ingesta de omega 6 es mayor que la de los ácidos grasos omega 3 en las dietas de mantenimiento. En casos en los que exista un proceso inflamatorio, como en la osteoartritis se puede aumentar la ingesta de EPA y DHA, iniciando con dosis de 50 a 250 mg/Kg/día. Bauer en 2011 retoma cuatro artículos en los que se dan complementaciones de omega 3 a pacientes felinos, las dosis de EPA y DHA varían de 102 a 897 mg/Kg de peso vivo^{0.67}. Los alimentos de prescripción para gatos con osteoartritis poseen 1.88 g de ácidos grasos omega 3 por cada 1,000 Kcal. (Hand, et al., 2000; Bauer, 2011)

Aunque se tiene evidencia científica de la eficacia de la complementación de los ácidos grasos omega 3, en osteoartritis en ciertas especies, se debe tomar en cuenta que no son moléculas inocuas, esto es importante debido a que la complementación en las dietas es cada vez más común, en 2006 el 53% de los adultos estadounidenses consumían algún complemento alimenticio, siendo los ácidos grasos omega 3 el complemento no vitamínico ni mineral más comúnmente usado, en muchas ocasiones los propietarios de animales de compañía no toman en cuenta la opinión de un veterinario antes de adicionar complementos a la dietas de sus mascotas, pues desconocen los efectos adversos de estos. (Adams, et al., 2013)

En cuanto a medicina veterinaria, en un estudio realizado por Freeman y colaboradores (2006) en Estados Unidos y Australia, en el cual realizaban encuestas telefónicas, el 16% de los entrevistados aseguró que sus perros o gatos padecían por lo menos una enfermedad, siendo las afecciones musculoesqueléticas las más comunes, del total de entrevistados solo el 2.5% aseguró que su mascota consumía un alimento prescrito por su médico veterinario, el 9.9% de los animales que no eran alimentados con dietas terapéuticas recibía algún tipo de complementación siendo los condroprotectores y los ácidos grasos el segundo y tercer complemento más comúnmente empleado, después de vitaminas y minerales. (Freeman, et al., 2006)

Los efectos adversos que pueden producir en el organismo los ácidos grasos omega 3 son: disminución de la agregación plaquetaria, problemas gastrointestinales, retraso en la cicatrización, peroxidación de lípidos, potenciar el exceso o efecto de nutrientes o toxinas liposolubles, aumento de peso, alterar la función inmunitaria, alterar el control de glucemia y la sensibilidad a la insulina. (Lenox & Bauer, 2013)

Se han realizado diversos estudios en medicina veterinaria sobre los beneficios de la complementación en las dietas de diversas especies que sufren algún daño en articulaciones, como son ratas, caballos, perros y gatos, sin embargo, estos estudios son un tanto subjetivos pues las mediciones que se realizan son cualitativas y no cuantitativas, además de que en muchos de los estudios que usan dietas terapéuticas, no se realiza un cálculo de la cantidad del alimento

ingerido y los resultados que arrojan estas investigaciones son debidas a un efecto multifactorial (glucosamina, condroitina, omega 3).

4.4 Evaluación citológica del líquido sinovial

La evaluación completa del líquido sinovial incluye la valoración de las características físicas, químicas y el conteo celular total y diferencial, dependiendo del volumen que se obtiene se realizan las pruebas, si se sospechaba de algún agente infecciosos o en los frotis se encuentra alguna bacteria se realiza también un cultivo microbiológico. (Mac Williams & Friedrichs, 2003)

El líquido sinovial es incoloro, claro y viscoso, un cambio de coloración puede deberse a diferentes causas patológicas o no, por ejemplo una muestra roja puede deberse a una hemorragia al momento de la artrocentesis o a un traumatismo previo, una muestra turbia puede contener células blancas, células neoplásicas o cristales. La viscosidad se asocia a las propiedades lubricantes y amortiguadoras, por lo tanto cuando está disminuye generalmente se debe a un menor contenido de ácido hialurónico o infiltración del plasma, se puede estimar la viscosidad del líquido en una extensión directa cuando las células se encuentran distribuidas al azar y no ordenadas en líneas, pues estas líneas se observan solo cuando se realiza el frotis directo. (Mac Williams & Friedrichs, 2003; Cowell, et al., 2009)

Cuando se tiene un frotis de líquido sinovial de un paciente sano se estima que se deben observar solo 2 células por campo cuando se mira con el objetivo de 40x, y por cada célula encontrada con el objetivo de 100x se estima que hay 1000 en 1 ml . (Cowell, et al., 2009)

Los valores de referencia de líquido sinovial para gatos son los siguientes:

Cuadro 3 Conteo celular del líquido sinovial de gatos sanos (Cowell, et al. 2009)

Parámetro	Intervalo	Media
Volumen (ml)	1 gota – 0.25	-
Recuento de células nucleadas (células/μl)	2 - 1,134	161
Neutrófilos (%)	0 – 39	3.6
Células mononucleadas (%)	61- 100	96.4

5 Justificación

Los problemas articulares son frecuentes en gatos a pesar de ser poco diagnosticados, además de que cada día son animales de compañía más populares en nuestro país, por lo que la esperanza de vida de estas mascotas ha aumentado debido a los cuidados que les proporcionan sus propietarios, aunado a esto los padecimientos propios de animales gerontes son más comunes. (Hardie, et al., 2002)

En México existen pocos tratamientos farmacológicos para pacientes felinos con problemas articulares, así como condroprotectores y no existen muchas dietas terapéuticas, de ahí que surja la necesidad de comprobar si el uso de algunas complementaciones permite mejorar el tratamiento de este tipo de enfermedades. Además en el mundo hay pocos estudios científicos y que usen mediciones cuantitativas para poder catalogar a los ácidos grasos omega 3 de cadena larga como un tratamiento eficaz en la enfermedad articular en esta especie.

6 Hipótesis

La complementación de ácidos grasos omega 3 en la dieta de gatos con enfermedad articular degenerativa aumentará el porcentaje de linfocitos y disminuirá el total de células/ μL , así como el porcentaje de macrófagos y células polimorfonucleadas (PMN) de líquido sinovial.

7 Objetivos

Medir el total de células/ μL , el porcentaje de linfocitos, macrófagos y de células PMN contenidos en el líquido sinovial de pacientes felinos con enfermedad articular degenerativa, a los cuales se les administre una complementación de ácidos grasos omega 3.

8 Material y métodos

8.1 Diseño experimental

Se realizaron pruebas cruzadas tipo AB/BA. Los animales se dividieron en dos grupos, en el primer periodo del estudio 3 gatos (A, B y C) estuvieron en el grupo control (GC), a los cuales se les administró agua en lugar del complemento, los otros 3 gatos (D, E y F) se asignaron al grupo tratado (GT) La complementación se inició un día después del primer muestreo, teniendo una duración de 21 días, cuando se realizó el segundo muestreo.

Después los animales tuvieron un período de descanso de 28 días, donde mantuvieron la misma dieta, pero sin ninguna complementación.

En el día 28 sin complementación se realizó un tercer muestreo de líquido sinovial, e inició el segundo período del experimento, al día siguiente de este muestreo se inició nuevamente con complementación, solo que esta vez los animales A, B y C fueron asignados al GT, mientras que los animales D, E y F se asignaron al GC, la complementación se dio nuevamente por 21 días, y se volvió a muestrear a los animales al final del periodo.

Cuadro 4 Distribución de los gatos y los grupos a lo largo del experimento

	GRUPO CONTROL	GRUPO TRATADO
PERIODO 1 (día 0 a 21)	A, B y C	D, E y F
DESCANSO (día 22 a 49)	A, B, C, D, E y F	
PERIODO 2 (día 49 a 70)	D, E y F	A, B y C

8.2 Animales

Se utilizaron 6 gatos geriátricos de entre 10 y 17 años de edad, con pesos de entre 3.0 a 4.5 Kg, 4 fueron machos y 2 hembras. Los animales fueron diagnosticados con enfermedad articular degenerativa, se confirmó el diagnóstico radiológicamente antes de incluirlos en el experimento y se les realizó un examen físico general, un examen ortopédico, se evaluaron antes de comenzar el estudio para descartar cualquier otro padecimiento fuera de la enfermedad degenerativa articular. Los animales permanecieron con sus propietarios a lo largo del estudio y

fueron alimentados solo con croquetas de tipo Premium¹ de misma marca y presentación.

Los criterios de exclusión fueron gatos menores de 10 años, que cursaran con algún otro padecimiento y que no estuvieran bajo ninguna complementación de ácidos grasos omega 3, ni tener dietas a base de pescado por lo menos en los últimos 30 días.

8.3 Dieta y complementación

El alimento proporcionado tenía el siguiente contenido de nutrientes:

Cuadro 5 Análisis garantizado del alimento reportado en base húmeda

Nutriente	Porcentaje
Proteína cruda (mínimo)	31%
Grasa cruda (mínimo)	9%
Fibra cruda (máximo)	3.5%
Humedad (máximo)	12%
Cenizas (máximo)	8.5%

Los ingredientes de la dieta fueron: Maíz molido, gluten de maíz, pasta de soya, harina de de pollo y/o cerdo, grasa animal (res y/o pollo y/o cerdo) estabilizada con antioxidantes BHA y BHT y/o TBHQ, arroz molido, harina de salmón, harina de atún, harina de pescado, sabor natural de hígado de pollo y/o cerdo, ácido fosfórico, carbonato de calcio, cloruro de potasio, cloruro de colina, premezcla de

¹ Tienen ingredientes de calidad, y ofrecen diferentes dietas dependiendo la etapa de vida y estilo de vida, las fórmulas son variables.

vitaminas E y C (a-tocoferol y ácido ascórbico), taurina, DL-metionina, L-lisina, colorantes agregados (rojo 40, amarillo 5, azul 2 y dióxido de titanio), premezcla de minerales quelatados (proteinato de manganeso, proteinato de cobre, proteinato de zinc), premezcla de minerales inorgánicos (sulfato de manganeso, sulfato ferroso, yodato de calcio, sulfato de cobre, sulfato de zinc, selenito de sodio, premezcla vitaminas A (retinol), D3 (colecalfiferol), E (a-tocoferol), K3 (menadiona), B1 (tiamina), B2 (riboflavina), niacina, B6 (piridoxina), ácido fólico, ácido pantoténico, B12 (cianocobalamina), biotina.

El complemento que se proporcionó fue de la marca Omegamex, los ingredientes fueron aceite de pescado extraído de la región orbital de atún y vitamina E.

El contenido nutricional por cápsula fue de 250 mg de Omega 3 de los cuales 200 mg correspondieron a DHA y 47.5 a EPA, 32 mg de omega 6, 64.5 mg de omega 9, 92.5 mg de grasas saturadas, 90 mg de grasas monoinsaturadas y 7.5 mg de vitamina E.

La dosis administrada fue de una cápsula/ gato/ día, lo que equivale a una dosis de 55.5 a 83.3 mg/kg de omega 3, 44.4 a 66.67 mg/kg de DHA y 10.55 a 15.83 mg/kg de EPA, se tomo está dosis ya que esta dentro de los rangos que son mencionados en el libro de Hand.

8.4 Lugar

Los procedimientos para la toma y procesamiento de las muestra de sangre, radiografías y artrocentesis se llevaron a cabo en una clínica veterinaria privada

ubicada en la calle Cerro del Otate #20, Col. Romero de Terreros, Coyoacán, C.P. 04310, México, D.F.

8.5 Equipo y procedimientos

Se les realizó a los animales hemogramas y químicas sanguíneas de 6 elementos (glucosa, urea, creatinina, proteínas totales, ALT y fosfatasa alcalina) al inicio y término de los muestreos, con el fin de conocer su estado de salud y si eran aptos para ser sometidos a contención química, para poder llevar a cabo sin ocasionarles ningún daño la artrocentesis. Para el hemograma se utilizó el equipo Vet Autoread, y para la química sanguínea el equipo Vet Test 8008 ambos de la marca IDEXX.²

Para la toma de radiografías se utilizó un equipo Universal Uni-Matic 325 300mA/125 kVp y un chasis Kodak Lanex Fast Screens, se llevaron a cabo 2 tomas radiográficas de cada una de las rodillas, una toma cráneo-caudal y otra medio-lateral, las cuatro tomas se llevaron a cabo en una placa 10x12; la técnica empleada para la toma cráneo caudal fue 200 miliamperes, 1/60 segundo, 55 kilovoltios, mientras que para las tomas medio-laterales fue de 200 miliamperes, 1/60 segundo y 49 kilovoltios.³

Se realizó un cuestionario a los propietarios, este cuestionario fue modificado del cuestionario de índice de dolor crónico para perros desarrollado por la Universidad de Helsinki de Finlandia, se adaptaron las preguntas para gatos y se descartaron algunas que no eran aplicables a pacientes felinos (anexos). Este cuestionario se

² Los resultados de estas pruebas se encuentran la parte Anexos

³ Las radiografías se encuentran en la parte de Anexos

realizo con el fin de controlar que la complementación con ácidos grasos omega 3 no tuviera un efecto contraproducente en la salud de los gatos. (Hielm-Björkman, et al., 2009)

Para la contención química se usó una mezcla de acepromacina y ketamina administrada por vía IV, la dosis de acepromacina fue de 0.14 mg/Kg y de ketamina fue de 8 mg/Kg. (Plumb, 2010)

Para la toma de líquido sinovial se rasuró la rodilla a puncionar, después se procedió a hacer un lavado quirúrgico, primero con jabón quirúrgico (Antibenzil®) a tres tiempos, se quitó el exceso con alcohol y se terminó con yodo a tres tiempos. Para la punción se utilizaron jeringas de 3 ml con aguja de 23 G, guantes estériles, una sábana hendida estéril para cubrir el resto del cuerpo de los gatos y evitar contaminar los guantes durante el manejo del miembro a puncionar y se realizaron los frotis en portaobjetos. (Houlton & Collinson, 2001)

Una vez que se tenía al animal en decúbito lateral cubierto con la sábana hendida estéril, se procedió a la punción, se flexionó levemente la rodilla, se ejerció presión con un dedo en la cara medial del ligamento rotuliano recto, con el fin que sobresaliera, la aguja se dirigió hacia la cara craneal de la articulación lateral al ligamento rotuliano recto, entre la rótula y la tuberosidad tibial, se introdujo la aguja en esta posición hacia el espacio intercondilar, atravesando primero el cojinete adiposo. (Birchard & Sherding, 2002; Houlton & Collinson, 2001)

Se obtuvo una gota de muestra, de la cual se tomó 5µL con ayuda de una micropipeta y se colocó en un portaobjetos para realizar el frotis, se hicieron por lo

menos 3 frotis de cada muestra y se secaron inmediatamente al aire para evitar contracción celular.

Posteriormente los frotis fueron enviados a un laboratorio clínico privado para que realizaran el conteo celular total de la laminilla (5 µL), el número de células polimorfonucleadas, de linfocitos y de macrófagos; para después obtener el total de células por µL y el porcentaje de los tres tipos celulares observados, ésto se realizó en todos los frotis/animal/muestreo y con esto se sacó un promedio para cada muestreo/animal. La persona que realizó el conteo celular en el laboratorio nunca supo a qué grupo pertenecían (tratado o control) los frotis que estaba observando.

En el siguiente cuadro se resume el manejo que tuvieron los animales durante el experimento.

Cuadro 6 Resumen de los procedimientos realizados durante el experimento

PROCEDIMIENTO	DIA
EFG y EO	0, 21, 49 y 70
BH y PB	0 y 70
Rx	0
Toma de muestra	0, 21, 49 y 70
Cuestionario	0, 21, 49 y 70

EFG: Examen físico general, EO: Examen ortopédico, BH: Biometría hemática, PB: Perfil Bioquímico, Rx: Rayos X

8.6 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se trabajó con la diferencias obtenidas de la resta de los datos del segundo muestreo menos los datos obtenidos en las muestras basales de cada uno de los grupos (día 21 menos día 0 y día 70 menos día 49).

Se tiene un solo factor con dos niveles: grupo control y grupo tratado. El diseño fue un cruzado AB/BA con 6 animales por tratamiento cuyo modelo es:

$$Y_{ijk} = \mu + D_j + P_k + E_i + \varepsilon_{ijk}$$

$$i = 1, 2, \dots, 6$$

$$j = 1, 2$$

$$k = 1, 2$$

Donde:

Y_{ijk} : valor de la respuesta estudiada para el gato i , del tratamiento j , en el periodo

k .

D_j : efecto del tratamiento j .

P_k : efecto del periodo k .

E_i : efecto del gato j , aleatorio.

ε_{ijk} : residual

Este análisis se realizo en el programa JUMP versión 7.

9 Resultados

En cuanto al conteo total del número de células por μL , se observó que en ambos grupos hay un incremento en la celularidad a lo largo del tiempo, a excepción del gato C cuando se le administró la complementación de ácidos grasos omega 3, como se muestra en el cuadro 7.

Cuadro 7 Total de células por μL en citologías líquido sinovial de gatos

Id	Total de células/ μL (control)		Total de células/ μL (tratado)	
	Día 0	Día 21	Día 0	Día 21
A	3	6	4	31
B	1	12	1	8
C	6	8	5	2
D	2	6	1	2
E	1	3	1	4
F	4	11	1	2

No se encontró evidencia suficiente estadísticamente que demuestre que el número de células de las citologías de líquido sinovial disminuye o aumenta al complementar ácidos grasos omega 3 a gatos con enfermedad articular degenerativa ($p > 0.05$). Obteniéndose los resultados que se observan en el cuadro 8.

Cuadro 8 Análisis estadístico de las diferencias del total de cel/μL por tratamiento

	Media	Error estándar
Control	4.8333	3.4359
Tratado	6.0000	3.4359

En cuanto al porcentaje de linfocitos se observó que en la mayoría de los animales aumentó sin importar si fueron complementados o no, a excepción del gato F cuando estuvo sin la complementación y el gato D cuando se le administró la complementación; los gatos D y C mantuvieron el porcentaje a lo largo del tiempo cuando estuvieron en el grupo control y el tratado respectivamente. Estos datos se observan en el cuadro 9.

Cuadro 9 Porcentaje de linfocitos de las citologías de líquido sinovial de gatos

Id	% Linfocitos (control)		% Linfocito (tratado)	
	Día 0	Día 21	Día 0	Día 21
A	50	63	65	82
B	67	76	48	80
C	66	68	50	50
D	70	70	100	92
E	40	67	40	64
F	63	50	68	100

No hay evidencia estadística suficiente que permita asegurar que el porcentaje de linfocitos se altera al administrar o no una complementación de ácidos grasos a

gatos con enfermedad articular degenerativa ($p>0.05$) como se puede apreciar en el cuadro 10.

Cuadro 10 Análisis estadístico de las diferencias en los porcentajes de linfocitos por tratamiento

	Media	Error estándar
Control	6.3333	6.5404
Tratado	16.6667	6.5404

El porcentaje de macrófagos tuvo una respuesta variable en los gatos sin complementación, disminuyó en la mitad de los gatos y la otra mitad tuvo un aumento del porcentaje. Mientras que cuando estuvieron con la complementación de ácidos grasos omega 3 disminuyó el porcentaje en todos los casos, excepto en el gato D, en el que nunca hubo presencia de macrófagos en las citologías. Estos datos se ilustran en el cuadro 11.

Cuadro 11 Porcentaje de macrófagos en citologías de líquido sinovial de gatos

Id	% Macrófagos (control)		% Macrófagos (tratado)	
	Día 0	Día 21	Día 0	Día 21
A	17	33	23	4
B	33	18	44	10
C	3	24	50	25
D	24	10	0	0
E	56	33	60	22
F	12	23	16	0

Los resultados obtenidos demuestran que existe diferencia estadística suficiente que permite afirmar que el dar una complementación de ácidos grasos omega 3 por 21 días a gatos con enfermedad articular degenerativa disminuye el porcentaje de macrófagos en citologías de líquido sinovial ($p < 0.05$). Esto se ilustra en el cuadro 12.

Cuadro 12 Análisis estadístico de las diferencias de los porcentajes de macrófagos por tratamiento

	Media	Error estándar
Control	-0.6667 ^a	5.1180
Tratado	-22.0000 ^b	5.1180

En el caso de las células PMN la repuesta en ambos grupos fue variable. Cuando los gatos no recibieron los omega 3, la mitad de los animales tuvieron una disminución en el porcentaje, mientras que la otra mitad tuvo un aumento del porcentaje de células PMN. Mientras que cuando se les dió el complemento los gatos B, C y E tuvieron un aumento del porcentaje de PMN a lo largo del tiempo, el gato D se mantuvo en 0% y los gatos A y F disminuyeron el porcentaje de PMN. Estos resultados se observan en el cuadro 13.

Cuadro 13 Porcentaje de células PMN en citología de líquido sinovial de gatos.

Id	% PMN (control)		% PMN (tratado)	
	Día 0	Día 21	Día 0	Día 21
A	33	4	12	4
B	0	6	8	10
C	31	8	0	25
D	6	20	0	0
E	4	0	0	22
F	25	27	16	0

Estos resultados no muestran diferencia estadística, por lo que no hay suficiente evidencia que demuestre que la complementación de ácidos grasos omega 3 a gatos con enfermedad articular degenerativa modifique el porcentaje de células PMN en las citologías de líquido sinovial ($p > 0.05$). Estos resultados se observan en el cuadro 14.

Cuadro 14 Análisis de las diferencias de los porcentajes de PMN por tratamiento

	Media	Error estándar
Control	-5.6667	7.3456
Tratado	5.8333	7.3456

10 Discusión

Los datos obtenidos en el conteo celular total, concuerdan con los obtenidos por Berg et al. en 2009, quienes practicaron artrocentesis repetidas (cada 3 semanas) hasta completar 4 en perros sanos, esperando encontrar una elevación en los

neutrófilos debido a una inflamación en la articulación causada por el daño que provoca este manejo, sin embargo no fue así manteniéndose los niveles de neutrófilos normales. En el presente estudio tampoco se encontraron cambios en el número de células a lo largo del tiempo, ni hubo diferencia entre tratamientos, a pesar de que el estudio fue realizado en gatos con enfermedad articular degenerativa, esto indica al igual que en el estudio de Berg antes mencionado que las artrocentesis fueron realizadas de manera correcta y que el periodo que transcurrió entre una punción y otra fue el adecuado para no provocar una inflamación mayor de la que ya tenía el tejido y que no se provocó ninguna infección por el manejo de la articulación. (Berg, et al., 2009)

El hecho de que las células totales por μL no disminuyeran en este estudio, se puede deber a las artrocentesis que se realizaron de manera repetida, quizá al ser pacientes no sanos el periodo de descanso entre una artrocentesis y otra debió ser más prolongado, para encontrar lo esperado, es decir, que en las citologías de los gatos que recibieron la complementación de ácidos grasos omega 3 disminuyera el total de células/ μL , sin embargo, tampoco se provocaron daños a la articulación. (Berg, et al., 2009)

Otros autores han obtenido resultados diferentes en perros utilizando AINEs, tal es el caso de Bennet et al. en el año 2013, en este estudio utilizaron 34 perros con osteoartritis, a los que se les dio tratamiento por 28 días con robenacoxid un AINE específico de COX2, después del tratamiento los animales tuvieron un decremento del total de células nucleadas en las citologías de líquido sinovial. Estos resultados demuestran que el tratamiento en la enfermedad articular degenerativa es

multimodal, existe evidencia de que los AINEs son antiinflamatorios mucho más potentes que los ácidos grasos omega 3, pero también poseen muchos más efectos secundarios si son administrados por periodos prolongados de tiempo, por lo que se sugiere que en el tratamiento de la artritis se usen al inicio del tratamiento AINEs combinados con condroprotectores y nutracéutico con efectos antiinflamatorios como los ácidos grasos omega 3, y una vez que la inflamación haya disminuido se continúe solamente con los condroprotectores y los nutracéuticos, evitando así los efectos no deseados de los AINEs. (Bennet, et al., 2013)

El porcentaje de linfocitos se esperaba que aumentará por el simple hecho de que los otros dos grupos celulares tendrían una disminución en el porcentaje, sin embargo, esto no ocurrió debido a que el porcentaje de células PMN no se vio afectado estadísticamente debido a la complementación de ácidos grasos omega 3.

Los macrófagos que se encuentran en los procesos inflamatorios son derivados de los monocitos que se encuentran en la sangre periférica, estos fagocitan a grandes estructuras como levaduras. En los procesos inflamatorios que tienen larga duración se puede observar binucleados; afectan la aparición y desarrollo de inflamaciones crónicas.

La maduración de los monocitos a macrófagos ocurre gracias a la estimulación de citocinas proinflamatorias como $TNF\alpha$, IL1, IL15, IL17, IL18, IL23 e IL27, estas ocasionan que dentro del macrófago se aumente el NF κ B, dando la señal en el

núcleo para que comience la transcripción de más citocinas proinflamatorias, óxido nítrico, especies reactivas al oxígeno y enzimas que degradan tejidos. (Kinne, et al., 2007)

Cuando existe un proceso inflamatorio existe infiltración celular en el líquido sinovial en su forma activa, por lo que hay una elevada producción de citocinas proinflamatorias en la articulación, en el caso particular de la osteoartritis el infiltrado celular que hay es mixto, pero las células que predomina son los macrófagos. Bondenson et al. en 2010 mencionan que los macrófagos de pacientes con osteoartritis además de producir citocinas proinflamatorias, también producen metaloproteinasas, las cuales son las enzimas encargadas de la destrucción del cartílago (Bondeson, et al., 2010). En ese mismo estudio se ofreció una complementación de ácidos grasos omega 3, la cual disminuyó el porcentaje de macrófagos en el líquido sinovial, por lo cual se puede asegurar que los medidores de la inflamación disminuyeron, retardando así el proceso de destrucción del cartílago. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en este estudio; aunque no se midieron citocinas proinflamatorias se pueden hipotetizar que disminuyeron, ya que el porcentaje de macrófagos disminuyó significativamente cuando los gatos fueron tratados con ácidos grasos omega 3, lo que causa una disminución en las citocinas proinflamatorias.

Las células polimorfonucleadas o neutrófilos se encargan de fagocitar bacterias patógenas presentes en los tejidos, es por ello que se encuentran en tejidos afectados por infecciones; en los frotis que no son extendidos de manera adecuada puede no notarse la naturaleza lobulada del núcleo, sin embargo, los

patólogos expertos pueden diferenciarlos gracias a los límites lobulados del núcleo. (Cowell, et al., 2009)

En este estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de PMN, esto se puede deber a que en ninguno de los 6 sujetos de estudio existía infección, este tipo de células están relacionadas con procesos inflamatorios en los que existen infecciones asociadas a bacterias, como lo refieren Ghanem et al., los cuales realizaron citologías de líquido sinovial en pacientes humanos a los que se les realizó artroplastia de rodilla, encontrando que los pacientes que presentaban infección de la articulación el 85% de las células totales de la citología eran neutrófilos, mientras que en los pacientes que no presentaban infección se encontraban en 25%. (Ghanem, et al., 2008)

Los neutrófilos tienen una vida media corta (entre 8 y 12 horas) y mueren por apoptosis. En la evaluación citológica de animales con artritis inmuno mediadas existe un incremento de los neutrófilos (mayores al 10% del total de las células), si se compara con otro tipo de artropatías. A pesar de que en el presente estudio no se trabajó con pacientes que tuvieran artritis inmuno mediadas se pretendía encontrar una elevación cuando los gatos no recibían tratamiento, debido al manejo de las artrocentesis, sin embargo esto no sucedió, lo cual concuerda con lo obtenido por Berg en perros, demostrando que las artrocentesis realizadas a intervalos de 3 semanas, no causan un mayor daño a la articulación. (Mac Williams & Friedrichs, 2003; Berg, et al. 2009; Cowell, et al., 2009)

En las articulaciones existen citocinas que tienen efectos proapoptóticos y antiapoptóticos sobre dichas células. En muestras de líquido sinovial de pacientes con artritis, se aislaron altas concentraciones de citocinas antiapoptóticas (se estimulan en presencia de citocinas proinflamatorias), y actúan a concentraciones de oxígeno de 1%. En el presente estudio se presume que los niveles de neutrófilos no cambiaron, debido a que al dar un tratamiento con ácidos grasos omega 3 se modifican el tipo de eicosanoides, y los LTB₅ producidos no tiene un potencial elevado de quimiotaxis. Por lo tanto, no promueven un aumento en las citocinas (mismas que tienen las sustancias antiapoptóticas), por lo que los neutrófilos presentes pudieran llegar a sufrir apoptosis de manera más rápida que cuando el proceso inflamatorio está activo, y por otro lado, debido a la etiología de la enfermedad y que no hubo en ningún momento del trabajo infecciones en las articulaciones de los gatos, las células PMN no se vieron aumentadas. (Cross, et al., 2006; Cowell, et al., 2009)

11 Conclusión

Los ácidos grasos omega 3 son antiinflamatorios naturales, los cuales tienen un efecto positivo en la enfermedad articular degenerativa, sin embargo, se tiene que tomar en cuenta que no se deben usar como único tratamiento, este ayuda a disminuir el uso de fármacos antiinflamatorios que tienen mayor potencia.

Se necesitan estudios con un mayor número de individuos y que duren más para poder establecer una dosis, sin embargo el presente estudio ofrece una opción de dosis para comenzar a tratar la artritis, (55.5 a 83.3 mg/ Kg/ día de DHA+EPA), con un rango mucho más estrecho que las referidas por Bauer (600 a 700 mg/ Kg/

día dosis efectiva cuando se evaluaron fosfolípidos en plasma) o Hand (50 a 250 mg/ Kg/ día). Pues con la dosis administrada en este estudio disminuyeron los macrófagos, que son las células relacionadas a los procesos de inflamación crónica.

Se comprobó que la complementación de ácidos grasos omega 3 ayuda a disminuir la inflamación crónica ocasionada por la infiltración de macrófagos en líquido sinovial, disminuyendo así indirectamente también la producción de citocinas inflamatorias, lo que ayuda a disminuir la signología de dolor y retrasar el daño al cartílago.

12 Anexos

CUESTIONARIO PARA EVALUAR EL DOLOR EN GATOS CON PROBLEMAS ARTICULARES

Nombre de la mascota:

Propietario:

Fecha:

Marque solo una respuesta por pregunta, que describa mejor la situación de su gato en las últimas tres semanas.

- 1) Estado de ánimo del gato
 - a) Muy alerta
 - b) Alerta
 - c) Ni alerta ni indiferente
 - d) Indiferente
 - e) Muy indiferente
- 2) Evalúe la disposición del gato para jugar
 - a) Muy buena disposición
 - b) Buena disposición
 - c) De mala gana
 - d) De muy mala gana
 - e) El no juega ni nunca
- 3) Evalúe la disposición del gato para caminar
 - a) Muy buena gana
 - b) Buena gana
 - c) Mala gana
 - d) Muy mala gana
 - e) No camina
- 4) Evalúe la disposición del gato para trepar
 - a) Muy buena gana
 - b) Buena gana
 - c) Mala gana
 - d) Muy mala gana
 - e) No trepa
- 5) Evalúe la disposición del gato para saltar
 - a) Muy buena gana
 - b) Buena gana
 - c) Mala gana
 - d) Muy mala gana
 - e) No salta

- 6) Evalúe el estado del gato cuando se levanta después de descansar
- Se levanta y camina inmediatamente normal
 - Se levanta y comienza a caminar con un poco de dificultad, pero después camina normal
 - Se levanta y se queda de pie un momento antes de caminar con dificultad, pero después camina normal
 - Se levanta y se queda de pie un momento antes de caminar con dificultad, tarda en poder caminar de manera normal
 - Prefiere no levantarse, solo se levanta lo mínimo indispensable (ir al arenero o por comida)

Resultados hemogramas y químicas sanguíneas

HEMOGRAMA GATO A			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
Hematocrito	39.4	29.9	24- 45 %
Hemoglobina	12.7	9.6	8 -15 g/dL
Leucocitos	14.3	8.7	5 - 18.9 (109/L)
Plaquetas	309	224	175 - 500 (109/L)
% Granulocitos	77.6	63	
Granulocitos	11.1	5.5	2.5 - 12.5 (109/L)
%Linfocitos/monocitos	22	37	
Linfocitos/monocitos	3.2	3.2	1.5 - 7.8 (109/L)
MCHC	32.2	32.4	

BIOQUIMICA GATO A			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
ALT	37	27	12-130 U/L
Fosfatasa alcalina	39	41	14- 111 U/L
Creatinina	2	1.9	0.8- 2.4 mg/Dl
Glucosa	94	106	71-159 mg/Dl
Proteínas totales	8.2	7.5	5.7-8.9 g/dL
Urea	28	29	16-36 mg/Dl

HEMOGRAMA GATO B			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
Hematocrito	40.7	30	24- 45 %
Hemoglobina	13.3	9	8 -15 g/dL
Leucocitos	4.8	9.7	5 - 18.9 (109/L)
Plaquetas	222	294	175 - 500 (109/L)
% Granulocitos	42	70.1	
Granulocitos	2	6.8	2.5 - 12.5 (109/L)
%Linfocitos/monocitos	58	30	
Linfocitos/monocitos	2.8	2.9	1.5 - 7.8 (109/L)
CHCM	32.1	30	30.0 - 36.9 (g/dL)

BIOQUIMICA GATO B			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
ALT	44	11	12-130 U/L
Fosfatasa alcalina	38	47	14- 111 U/L
Creatinina	1.2	1.2	0.8- 2.4 mg/dL
Glucosa	131	121	71-159 mg/dL
Proteínas totales	7.3	8.2	5.7-8.9 g/Dl
Urea	27	23	16-36 mg/dL

HEMOGRAMA GATO C			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
Hematocrito	33.5	29.8	24- 45 %
Hemoglobina	11.7	8.7	8 -15 g/dL
Leucocitos	7.3	6.8	5 - 18.9 (109/L)
Plaquetas	243	211	175 - 500 (109/L)
% Granulocitos	64	73.5	
Granulocitos	2.9	5	2.5 - 12.5 (109/L)
%Linfocitos/monocitos	36	26.5	
Linfocitos/monocitos	2.1	1.8	1.5 - 7.8 (109/L)
CHCM	30.2	29.2	30.0 - 36.9 (g/dL)

BIOQUIMICA GATO C			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
ALT	44	21	12-130 U/L
Fosfatasa alcalina	38	63	14- 111 U/L
Creatinina	1.2	1.4	0.8- 2.4 mg/dL
Glucosa	131	109	71-159 mg/dL
Proteínas totales	7.3	7.2	5.7-8.9 g/dL
Urea	27	23	16-36 mg/dL

HEMOGRAMA GATO D			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
Hematocrito	39.4	24.6	24- 45 %
Hemoglobina	13	8.3	8 -15 g/dL
Leucocitos	7.1	8.5	5 - 18.9 (109/L)
Plaquetas	302	223	175 - 500 (109/L)
% Granulocitos	55	76	
Granulocitos	3.9	6.5	2.5 - 12.5 (109/L)
%Linfocitos/monocitos	45	24	
Linfocitos/monocitos	3.2	2	1.5 - 7.8 (109/L)
CHCM	33	33.7	30.0 - 36.9 (g/dL)

BIOQUIMICA GATO D			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
ALT	63	11	12-130 U/L
Fosfatasa alcalina	44	47	14- 111 U/L
Creatinina	1.4	1.2	0.8- 2.4 mg/dL
Glucosa	179	121	71-159 mg/dL
Proteínas totales	8.8	8.2	5.7-8.9 g/dL
Urea	22	23	16-36 mg/dL

HEMMOGRAMA GATO E			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
Hematocrito	29.5	23	24- 45 %
Hemoglobina	9.6	7.6	8 -15 g/dL
Leucocitos	8.5	6.7	5 - 18.9 (109/L)
Plaquetas	210	190	175 - 500 (109/L)
% Granulocitos	75	55	
Granulocitos	6.4	3.7	2.5 - 12.5 (109/L)
%Linfocitos/monocitos	25	45	
Linfocitos/monocitos	2.1	3	1.5 - 7.8 (109/L)
CHCM	32.5	33	30.0 - 36.9 (g/dL)

BIOQUIMICA GATO E			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
ALT	41	32	12-130 U/L
Fosfatasa alcalina	23	19	14- 111 U/L
Creatinina	1.9	2.2	0.8- 2.4 mg/dL
Glucosa	93	80	71-159 mg/dL
Proteínas totales	8.9	7.6	5.7-8.9 g/dL
Urea	37	38	16-36 mg/dL

HEMOGRAMA GATO F			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
Hematocrito	33.5	28.4	24- 45 %
Hemoglobina	10.8	9.1	8 -15 g/dL
Leucocitos	6.7	4.8	5 - 18.9 (109/L)
Plaquetas	212	180	175 - 500 (109/L)
% Granulocitos	72	58.3	
Granulocitos	4.8	2.8	2.5 - 12.5 (109/L)
%Linfocitos/monocitos	28	42	
Linfocitos/monocitos	1.9	2	1.5 - 7.8 (109/L)
CHCM	32.2	32	30-36.9 (g/dL)

BIOQUIMICA GATO F			
Analito	Resultado 1	Resultado 2	Referencia
ALT	57	38	12-130 U/L
Fosfatasa alcalina	18	10	14- 111 U/L
Creatinina	2.1	2.2	0.8- 2.4 mg/dL
Glucosa	144	123	71-159 mg/dL
Proteínas totales	8.2	9.4	5.7-8.9 g/dL
Urea	26	22	16-36 mg/dL

Radiografías

Gato A



Ilustración 3 Miembro pélvico derecho gato A, toma medio-lateral derecha



Ilustración 4 Miembro pélvico izquierdo gato A, toma medio-lateral izquierda



Ilustración 5 Miembros pélvicos derecho e izquierdo gato A, toma cráneo-caudal

Gato B



Ilustración 6 Miembro pélvico derecho gato B, toma medio-lateral derecha



Ilustración 7 Miembro pélvico izquierdo gato B, toma medio-lateral izquierda



Ilustración 4 Miembros pélvicos derecho e izquierdo gato B, toma cráneo-caudal

Gato C



Ilustración 9 Miembro pélvico derecho gato C, toma medio-lateral derecha



Ilustración 5 Miembro pélvico izquierdo gato C, toma medio-lateral izquierda



Ilustración 11 Miembros pélvicos derecho e izquierdo gato C, toma cráneo-caudal

Gato D



Ilustración 6 Miembro pélvico derecho gato D, toma medio-lateral derecha



Ilustración 13 Miembro pélvico izquierdo gato D, toma medio-lateral izquierdo



Ilustración 14 Miembros pélvicos derecho e izquierdo gato D, toma cráneo-caudal

Gato E



Ilustración 15 Miembro pélvico derecho gato E, toma medio-lateral derecha



Ilustración 16 Miembro pélvico izquierdo gato E, toma medio-lateral izquierda



Ilustración 17 Miembros pélvicos derecho e izquierdo gato E, toma cráneo-caudal

Gato F



Ilustración 18 Miembro pélvico derecho gato F, toma medio-lateral derecha



Ilustración 19 Miembro pélvico izquierdo gato F, toma medio-lateral izquierda



Ilustración 20 Miembros pélvicos derecho e izquierdo gato F, toma cráneo-caudal

13 Bibliografía

Adams, J., Sibbritt, D., Lui, C. W., Broom, A., Wardle, J., 2013. Omega 3 fatty acid supplement use in the 45 and up study cohort. *BMJ Open*, 3.

Bauer, J. E., 2006. Metabolic basis for the essential nature fatty acids and the unique dietary fatty acid requirements of cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 229(11).

Bauer, J. E., 2011. Therapeutic use of fish oils in companion animals. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 239(11).

Bennet, D., Eckersall, P. D., Waterston, M., Marchetti, V., Rota, A., McCulloch, E., Sbrana, S., 2013. The effect of rebenacoxib on the concentration of C-reactive protein in synovial fluid from dogs with osteoarthritis. *BMC Veterinary Research*, 9.

Berg, R. I., Sykes, J. E., Kass, P. H. & Vernau, W., 2009. Effect of repeated arthrocentesis on cytologic analysis of synovial fluid in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 23(4).

Birchard, S. J., Sherding, R. G. *Manual clínico de procedimientos en pequeñas especies*. McGraw-Hill, segunda edición, 2002.

Block, J. A., Oegema, T. R., Sandy, J. D., Plaast, A., 2010. The effects of oral glucosamine on joint health: is change in research approach needed?

Osteoarthritis and cartilage, 18(1).

Boileau, C., Martel-Pelletier, J., Caron, J., Msika, P., Guillou, G. B., Baudouin, C., Pelletier, J. P., 2009. Protective effects of total fraction of avocado/soybean

unsaponifiables on the structural changes in experimental dog osteoarthritis: inhibition of nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-13. *Arthritis Research & Therapy*, 11 (2).

Bondeson, J., Blom, A. B., Wainwright, S., Hughes, C., Caterson, B., Van de Berg, W. B., 2010. The role of synovial macrophages and macrophage-produced mediators in driving inflammatory and destructive responses in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 62 (3).

Botting, R., Ayoub, S. S., 2005. COX-3 and mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 72 (2).

Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., Evanson, N. K., Tomsik, J., Elton, T. S., Simmons, D. L., 2002. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (21).

Chapkin, R. S., Kim, W., Lupton, J. R., Mc Murray, D. N., 2009. Dietary docosahexanoic and eicosapentaenoic acid: Emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 81 (2).

Clarke, S. P., Mellor, D., Clements, D. N., Gemmill, T., Farrell, M., Carmichael, S., Bennet, D., 2005. Prevalence of radiographic signs of degenerative joint disease in a hospital population of cats. *The Veterinary Record*, 157 (25).

Coronado, M., Vega, S., Gutiérrez, R., García, B., Díaz, G., 2006. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: nutrición, bioquímica y salud. *Revista de Educación Bioquímica*, 25(3).

Cowell, R. L., Tyler, R. D., Meinkoth, J. H., De Nicola, D. B. *Diagnóstico citológico y hematológico del perro y el gato*. Elsevier Mosby, 2009.

Cross, A., Barnes, T., Bucknall, R. C., Edwards, S. W., Moots, R. J., 2006. Neutrophil apoptosis in rheumatoid arthritis is regulated by local oxygen tensions within joints. *Journal of leukocyte biology*, 80.

Davis, K. T., Lunn, K. F., 2011. Serum fructosamine in cats receiving an oral chondroprotective agent. *International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 9(1).

Dominguez, A., Zentella, A., Velázquez, J. R., 2009. Control molecular de la inflamación: regulación de los receptores tipo Toll. *Revista de educación bioquímica*, 28(4).

Freeman, L. M., Abood, S. K., Fascetti, A. J., Fleeman, L. M., Michel, K. E., Laflamme, D. P., Bauer, C., Kemp, B. L., Van Doren, J. R., Willoughby, K. N., 2006. Disease prevalence among dogs and cats in the United States and Australia and proportions of dogs and cats that receive therapeutic diets or dietary supplements. *Journal of American Veterinary Medical Association*, 229(4).

Fritsch, D., Allen, T. A., Dodd, C. E., Jewell, D. E., Sixby, K. A., Leventhal, P. S., Hahn, K. A., 2010. Dose-titration effects of fish oil in osteoarthritic dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 25 (1).

Ghanem, E., Parvizi, J., Burnett, R. S., Sharkey, P. F., Keshavarzi, N., Aggarwal, A., Barrack, R. L., 2008. Cell count differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *The journal of bone and joint Surgery*, 90(8).

Godfrey, D. R., 2005. Osteoarthritis in cats a retrospective radiological study. *The journal of small animal practice*, 46 (9).

Hand, M. S., Thatcher, C. D., Remillard, R. L., Roudebush, P. *Nutrición clínica de pequeños animales*. Inter-Médica, cuarta edición, 2000.

Hardie, E. M., Roe, S. C., Martin F. R., 2002. Radiographic evidence of degenerative joint disease in geriatric cats: 100 cases (1994-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 220 (5).

Hielm-Björkman, A., Rita, H., Tulamo, R. M., 2009. Psychometric testing of the Helsinki chronic pain index by completion of a questionnaire in Finnish by owners of dogs with chronic signs of pain caused by osteoarthritis. *American journal of veterinary research*, 70 (6).

Houlton, J. E. F. & Collinson, R. W. *Manual de artrología en pequeños animales*. British small animal veterinary association, 2001.

Houlton, J. E. F., Cook, J. L., Iness, J. F. & Langley-Honns, S. J. *Manual de alteraciones musculoesqueléticas en pequeños animales*. Ediciones S, 2010.

Kealy, R. D., Lawler, D. F., Ballam, J. M., Lust, G., Biery, D. N., Smith, G. K., Mantz, S. L., 2000. Evaluation of the effect of limited food consumption on radiographic evidence of osteoarthritis in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217(11).

Kinne, R. W., Stuhl Müller, B., Burmester, G. R., 2007. Cells of synovium in rheumatoid arthritis macrophages. *Arthritis research & therapy*, 9 (6).

Lascelles, B. D., Henry, J. B., Brown, J., Robertson, I., Sumrell, A. T., Simpson, W., Wheeler, S., Hansen, B. D., Zamprogno, H., Freire, M., Pease, A., 2010. Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domestic cats. *Veterinary Surgery*, 39 (5).

Lascelles, B. D., DePuy, V., Thomson, A., Hansen, B., Marcellin-Little, D. J., Bauer, J. E. Evaluation of a therapeutic diet for feline degenerative joint disease. *Journal of veterinary internal medicine*, 24 (3).

Lenox, C. E., Bauer, J. E., 2013. Potential adverse effects of omega 3 fatty acids in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27 (2).

Libby, P., 2007. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutrition Reviews*, 65 (12).

Lovu, M., Dumais, G., Du Souich, P., 2008. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*, 16.

Mac Williams, P. S., Friedrichs, K. R., 2003. Laboratory evaluation and interpretation of synovial fluid. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* , 33 (1).

Mataix, J., Gil, A. *Libro blanco de los omega-3: los ácidos grasos poliinsaturados tipo oleico y su papel en la salud*. Médica Panamericana, 2004.

McNamara, P. S., Stephen, B. C., Hollis, E. N., Barlow, L. L., 2000. Hematologic, hemostatic and biochemical effects in cats receiving and oral chondroprotective agent for 30 days. *Veterinary Therapeutics*, 1(2).

Murru, E., Banni, S., Carta, G., 2013. Nutritional properties of dietary omega-3 enriched phospholipids. *Biomed Research Interntional*.

Nelson, D. L. & Cox, M. M. *Lehninger principios de bioquímica*. Ediciones Omega, quinta edición, 2009.

Ownby, S. L., Fortuno, L. V., Au, A. Y., Grzanna, M. W., Rashmir-Raven, A. M., Frondoza, C. G., 2014. Expression of pro-inflammatory mediators is inhibited by an avocado/soybean usaponifiables and epigallocatechin gallate combination. *Journal of Inflammation*, 11 (1).

Pawlosky, R., Barnes, A., Salem, N., 1994. Essential fatty acid metabolism in the feline, relationship between liver and brain production of long-chain polyunsaturated fatty acids. *Journal of Lipidid Research*, 35 (1).

Plumb, D. C. *Manual de farmacología veterinaria*. Inter-médica, sexta edición, 2010.

- Prescott, S. M., 1984. The effect of eicosapentaenoic acid on leukotriene B production by human neutrophils. *The journal of biological chemistry*, 259 (12).
- Reginster, J. Y., Neuprez, A., Lecart, M. P., Sarlet, N., Bruyere, O., 2012. Role of glucosamine in osteoarthritis. *Rheumatology International*, 32(10).
- Santoscoy, E. C. *Ortopedia, neurología y rehabilitación en pequeñas especies: perros y gatos*. Manual moderno, 2008.
- Sodano, W. L., Grisanti, R., 2010. The biology and physiology of inflammation. *Functional Diagnostic Medicine Training Program*, Module 5.
- Sumano, H. S., Ocampo, L. *Farmacología Veterinaria*. McGraw-Hill Interamericana, tercera edición, 2006.
- Thrall, D. E. *Manual de diagnóstico radiológico veterinario*. Inter-medica, quinta edición, 2009.
- Vandeweerd, C., Coisnon, C., Clegg, P., Cambier, C., Pierson, A, Hontoir, F., Saegerman, C., Gustin, P., Buczinski, S., 2012. Systematic review of efficacy of nutraceuticals to alleviate clinical signs of osteoarthritis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26 (3).
- Villalvilla, A., Gómez, R., Largo, R., Herrero-Beaumont, G., 2013. Lipid transport and metabolism in healthy and osteoarthritic cartilage. *International Journal of Molecular Sciences*, 14 (10).

Warner, T. D., Mitchell, J. A.; 2002. Cyclooxygenase-3 (COX-3): Filling in the gaps toward a COX continuum?. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (21).