

PROTEÍNA ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUQUINA-1 EN EL TRATAMIENTO DE ARTROPATIAS DE LA ARTICULACIÓN INTERFALANGIANA DISTAL EN EQUINOS RESISTENTES A OTROS TRATAMIENTOS

PINTO F.¹ Y GARCÍA LIÑEIRO J.A.²

¹ Médico Veterinario Universidad de San Francisco de Asís- Alumno de la carrera de Especialización en Medicina del Equino Deportivo-Escuela de Graduados-Facultad de Ciencias Veterinarias UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

² Médico Veterinario – Especialista en Medicina del equino Deportivo-Prof. Adj. Cátedra de Salud y Producción Equina- Coordinador C.E.M.d.E. Escuela de Graduados- Facultad de Ciencias Veterinarias –UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES garcialineiro@fvet.uba.ar

INTRODUCCIÓN: La enfermedad articular degenerativa (EAD) es una enfermedad crónica caracterizada por sinovitis, cojera e impotencia funcional que se debe a la degeneración del cartílago y formación de osteofitos. El tratamiento médico más empleado se basa en el uso de ácido hialurónico, que mejora el anabolismo del condrocito y favorece la síntesis de su matriz extracelular, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos intraarticulares, suplementos orales y reposo. Sin embargo, estos tratamientos presentan ciertas limitaciones ya que no es posible su uso continuado. De ahí que sea necesario estudiar nuevos tratamientos y/o técnicas más eficaces que las ya empleadas. La interleuquina-1 es una citoquina producida por múltiples líneas celulares, fundamentalmente macrófagos activados, que se produce como consecuencia de infecciones, lesiones o estrés. Esta citoquina es un mediador clave de la inflamación que ocasiona fiebre, neutrofilia, proteínas de fase aguda y degeneración de las estructuras músculo-esqueléticas. Por ello, la inyección intraarticular de su antagonista supone una disminución drástica del dolor e inflamación de la articulación afectada.

OBJETIVO: Comprobar la efectividad de la técnica IRAP (proteína antagonista del receptor de la interleuquina-1) en el tratamiento de artropatías de la articulación interfalangiana distal refractarias a infiltraciones de ácido hialurónico, acetónido de triamcinolona y DAINES.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se seleccionaron para esta experiencia 6 caballos de salto, afectados por artropatía interfalangiana distal, refractaria a tratamientos infiltrativos con ácido hialurónico y acetato de triamcinolona, los cuales tuvieron respuestas positivas a dichos tratamientos previamente. En los 6 casos, el protocolo de selección se estandarizó según el siguiente esquema: 1)-Claudicación 3-5 unilateral y de m. anterior. 2)-Flexión forzada interfalangiana distal positiva, 3)-Anestesia interfalangiana distal positiva, 4)-Diagnóstico radiológico con imágenes sin alteraciones significativas en la articulación interfalangiana distal. 5)-Diagnóstico ultrasonográfico indicativo de lesión ligamentosa en colaterales y sinovitis articular. 6)-Herrajes terapéuticos según el caso, 7)-Curso promedio 18 meses, 8)-tratamientos previos de infiltraciones intraarticulares con ácido hialurónico y acetato de triamcinolona, con respuestas positivas (en promedio 3 en los últimos 18 meses), 9)-Último tratamiento, sin resultado.

Obtención del IRAP: En primer lugar se extrae una muestra de sangre del caballo enfermo mediante una jeringa que contiene en su interior microesferas de vidrio impregnadas en sulfato de cromo. Esta sustancia estimula la liberación de proteínas antiinflamatorias, incluyendo IRAP, que se une al receptor de IL-1. El proceso incluye además de la recolección de la sangre, su incubación (37 °C durante 24 horas +/- 5 horas) y centrifugado para separar el plasma con IRAP del resto de la sangre. Después de la centrifugación y separación del plasma, se procede a recogerlo en partes alícuotas divididas en 6 jeringas y congelarlo hasta su empleo. Se pasa el plasma por un filtro de 0,2 µm antes de su congelación para obtener un producto más homogéneo y sin coágulos (Wright-Carpenter *et al.*, 2004).

Aplicación de IRAP: A)-Se realizaron 4 aplicaciones sucesivas de IRAP con intervalos de 7 días. B)-evaluación semanal considerando aspectos clínicos como presencia de claudicación, y respuesta a la flexión forzada. C)- evaluación tras un mes de la última infiltración, considerando las mismas maniobras más trabajo en pista consistente en trote, galope y salto.

RESULTADOS: Los 6 equinos tuvieron mejoría del cuadro clínico al cabo de la segunda infiltración. La claudicación desapareció a la cuarta aplicación, negativizándose las flexiones forzadas. Al mes, los caballos desarrollaron un trabajo de pista normal. Los aspectos clínicos se mantuvieron estables hasta 2 meses de terminado el tratamiento.

DISCUSIÓN: *irap®-Therapie* utiliza el antagonista de la proteína del receptor interleukin-1 (IL-1Ra) a partir del suero del animal para conseguir los beneficios terapéuticos (Suero Autólogo Condicionado, ACS). Esto implica el aislamiento de proteínas antiinflamatorias y regenerativas

de la sangre del caballo que serán inyectadas en la articulación afectada del propio animal. La IL-1 tiene un papel importante en el desarrollo de artrosis y degeneración del cartílago por su potente acción inflamatoria; por lo tanto, su antagonista (IL-1Ra), inhibe los efectos perjudiciales de la IL-1 y supone una terapia eficaz para la patología articular. La respuesta al tratamiento es variable y en gran parte depende de la severidad de la lesión en el momento de la terapia. Las articulaciones que presentan principalmente sinovitis o degeneración articular leve responden mejor que las que muestran una lesión extensa del hueso subcondral y/o del cartílago, donde la respuesta es menos favorable. La eficacia del IL-1Ra en el tratamiento de la artrosis en caballos ha sido demostrada en varios estudios, como el de Frisbie *et al.* 2002 (Colorado State University). Las artropatías interfalangianas distales en el caballo, especialmente en el salto, tienen una relativa frecuencia y suele tener un curso crónico e insidioso. Las respuestas clínicas obtenidas en procesos crónicos como los descritos y su efecto, alientan a su utilización en episodios agudos, ya que justamente ese es el momento ideal para su utilización considerando que es en la fase aguda, es cuando se liberan los intermediarios inflamatorios que a la larga conducen a la artrosis. Todavía no existen estudios a largo plazo que verifiquen al 100% estas afirmaciones aunque, los resultados obtenidos a corto plazo son muy satisfactorios y ha quedado confirmado su potente acción antiinflamatoria en el cartílago articular.

CONCLUSIÓN: IRAP supone un tratamiento alternativo frente al uso de los Corticoides intraarticulares, e incluso el ácido hialurónico demostrando en este estudio buenos resultados en procesos inflamatorios y en las primeras fases de la artrosis.

BIBLIOGRAFÍA

- 1)- **Arend W., Malyak M, Guthridge, Gabay C.,** *Interleukin-1 Receptor Antagonist: Role in Biology.* Annual Review of Immunology 1998; 16:27-55.
M. Goldring, *Osteoarthritis and Cartilage: The Role of Cytokines.* Current Rheumatology Reports 2000; 2:459-465.
- 2)- **Frisbie D, Trotter G, Ghivizzani A, Robbins A, Evans C, Mcllwraith C,** *Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1Ra) Delivery Through Adenoviral Mediated Gene Transfer as a Treatment for Equine Joint Disease.* Proc Orthop Res Soc. 2000.
- 3)- **Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, Evans CH and Mcllwraith CW.** Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Therapy* (2002), 9: 12-20.
- 4)- **Frisbie DD, Kawcak CE, Mcllwraith CW.** Evaluation of gene therapy as a treatment for equine traumatic arthritis and osteoarthritis. *Clin. Orthoped. Relat. Res.* (2000), 379 (Suppl): S273-S287
- 5)- **Nixon J, Haupt L, Frisbie D., Morisset S., Mcllwraith C., Robbins C, Ghivizzani Si, Evans A,** *Enhanced Cartilage Repair by Gene-Mediated Combination Insulin-Like Growth Factor-1/Interleukin-1 Receptor Antagonist Therapy.* Proc Orthop Res Soc 2002; 276.
- 6)- **Weinberger T,** Equine Clinic Burg Mueggenhausen, *Postoperative Intraarticular Treatment of Joint Disease in Horses with Autologous Enriched IL-1Ra Protein Solution - A New Biotechnical Approach.*
- 7)- **Weinberger T,** Equine Clinic Burg Mueggenhausen, *Intraarticular Treatment of Coffin-Joint Disease in Horses with Autologous IL-1 Enriched Protein Solution.*
- 8)- **Wright-Carpenter T, Klein, P, Schäferhoff, P, Appell, HJ, Mir, LM, Wehling, P.** Treatment of muscle injuries by local administration of autologous conditioned serum: A pilot study on sportsmen with muscle strains. *Int. J Sports Med.* (2004), 25: 588-593.