



Fisiopatología y tratamiento convencional de la osteoartritis en el caballo

REVISIÓN DE LITERATURA

Jorge Uriel Carmona¹, Carlos Eduardo Giraldo-Murillo¹

¹Profesor, Departamento de Salud Animal, Universidad de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia.

carmona@ucaldas.edu.co

(Recibido: 27 noviembre 2006; aprobado: 3 abril, 2007)

RESUMEN: La osteoartritis equina es una enfermedad crónica caracterizada por sinovitis, cojera e impotencia funcional. No se conoce la causa exacta que incita la osteoartritis. Factores como el traumatismo continuo, inestabilidad articular, sinovitis-capsulitis e hipoxia podrían desencadenar su desarrollo. El tratamiento médico de la osteoartritis en el caballo ha incluido anti-inflamatorios no esteroidales y corticosteroides. Los fármacos modificadores de la osteoartritis, tales como el ácido hialurónico, glicosaminoglicanos polisulfatados y pentosan polisulfato, mejoran el anabolismo del condrocito y favorecen la síntesis de su matriz extracelular. Otras sustancias menos conocidas como el inhibidor de osteolisis subcondral y el tiludronato parecen prometedoras para esta enfermedad.

Palabras clave: antiinflamatorios no esteroidales, enfermedad articular equina, esteroides intraarticulares, nuevas terapias

Pathobiology and medical treatment of the osteoarthritis in the horse

ABSTRACT: Equine osteoarthritis is a chronic disease characterized by synovitis, lameness, and functional impotence. The exact cause that incites the pathology remains unknown. Factors like continuous trauma, joint instability, synovitis-capsulitis and hypoxia could unchain its development. Medical treatment of equine osteoarthritis has included nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids. Disease modifying osteoarthritis drugs like hyaluronan, polysulfated glycosaminoglicans, and pentosan polysulfate improve chondrocyte metabolism and upregulate extracellular matrix synthesis. Others less known substances like the inhibitor of subchondral osteolysis, tiludronate, seems to be a promising treatment for this pathology.

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs, equine joint disease, intraarticular steroids, new therapies

Introducción

La enfermedad articular más frecuente en el caballo es la osteoartritis (OA) (McIlwraith, 1996). Este trastorno es un proceso crónico caracterizado por el deterioro progresivo del cartílago, acompañado por cambios en las demás estructuras articulares, tejidos blandos y hueso subcondral. La esclerosis ósea subcondral y la formación de osteofitos marginales son rasgos frecuentes en la enfermedad. La sinovitis es un rasgo típico de la OA equina. Debido a su componente inflamatorio, la OA también puede estar acompañada por impotencia funcional y dolor (Palmer & Bertone, 1994; McIlwraith, 1996).

La OA se puede clasificar como primaria o secundaria. La forma primaria es rara y se define como un trastorno *per se*, inherente a la articulación, sin una causa incitante identificada. La OA secundaria es frecuente y en el caballo suele estar asociada con trauma, sobreuso e inestabilidad articulares. También puede resultar por infección articular, osteocondrosis o fracturas intraarticulares (McIlwraith, 1996).

La presencia de los signos clínicos de la OA y el deterioro del cartílago articular se pueden explicar, desde el punto de vista bioquímico, por la presencia exagerada de citocinas catabólicas (especialmente, interleucina-1 (IL-1), en el espacio articular que incita la producción secundaria de enzimas proteolíticas (metaloproteinasas de matriz (MMPs), eicosanoides (prostaglandina E_2 (PGE₂) y leucotrieno B₄ (LTB₄)) y radicales libres (óxido nítrico (NO)) (Platt, 1996). El tratamiento convencional de la OA básicamente ha sido enfocado hacia la neutralización de la cascada de eicosanoides, ya sea por el bloqueo de las cicloxigenasas (COXs) o de la fosfolipasa A₂ (Malone, 2002). Sin embargo, nuevos esquemas terapéuticos han sido propuestos, no solo con el objetivo de aliviar los signos clínicos asociados con el problema, sino también con el objetivo de retardar el proceso de destrucción del cartílago articular (Malemud et al., 2003). Para entender los posibles lugares donde pueden actuar los fármacos comúnmente empleados en

el tratamiento de la OA del caballo, es necesario conocer la etiopatogénesis de esta enfermedad.

Teorías sobre los mecanismos patogénicos de la osteoartritis

Varios mecanismos patogénicos han sido implicados como posibles causas de OA. Los más importantes son:

Sobrecarga (estrés mecánico) del hueso subcondral

La esclerosis subcondral es un hallazgo marcado en las articulaciones sometidas a alto impacto (menudillos, carpos) en caballos atletas (McIlwraith, 1996; Pool, 1996). La sobrecarga articular, especialmente del hueso subcondral, produce microtraumatismo, remodelación, endurecimiento y desplazamiento de la línea de unión osteocondral (Pool, 1996). Este cambio hace que el cartílago articular tenga un menor grado de elasticidad y disipación de energía durante la locomoción intensa. Un nivel de ejercicio exagerado no permite el reposo y adecuada reparación del tejido articular lesionado. El resultado final es lesión mecánica de los condrocitos y su matriz extracelular (ECM) (Pool, 1996; Kawcak et al., 2001).

Sinovitis-capsulitis

La sinovitis aparece como consecuencia de traumatismo, sobrecarga articular o después de la aplicación intra-articular de fármacos (ej: *acetato de metilprednisolona*) (Palmer & Bertone, 1994). La membrana sinovial es una fuente de numerosas moléculas que pueden incitar y perpetuar el deterioro articular, si las causas primarias del problema no son controladas (McIlwraith, 1996). La membrana sinovial no ofrece protección mecánica sobre la articulación. Sin embargo, la inflamación o trauma de la cápsula adyacente pueden generar inestabilidad articular, perpetuar la sinovitis y terminar en OA (Palmer & Bertone, 1994; Pool, 1996).

Inestabilidad articular

Las principales causas de inestabilidad articular son las lesiones de los ligamentos, cápsula,

músculos y tendones que aportan soporte mecánico a la articulación (McIlwraith, 1996) o la efusión sinovial exagerada (Palmer & Bertone, 1994). Normalmente, las articulaciones poseen presión subatmosférica (Palmer & Bertone, 1994). Sin embargo, la sinovitis intensa puede generar gran cantidad de líquido sinovial y desencadenar incongruencia e inestabilidad articulares. En la inestabilidad articular se produce daño mecánico directo del cartílago articular, sobrecarga anómala sobre algunas regiones de hueso subcondral y sinovitis (Palmer & Bertone, 1994; Pool, 1996; Kawcak et al., 2001).

Hipoxia

En la OA se produce neovascularización articular, posiblemente, para mejorar las demandas metabólicas del cartílago articular y hueso subcondrales estresados. Sin embargo, este fenómeno puede desencadenar sinovitis. En la personas con OA se ha observado expresión exagerada y degradación limitada de dos factores nucleares hipoxia inducibles (HIF1 α y HIF2 α). El exceso de estos metabolitos promueve la expresión de dos factores angiogénicos (factor de crecimiento vasculoendotelial y factor de crecimiento celular endotelial derivado de las plaquetas), los cuales estimulan la neovascularización articular (sinovial) y aumentan la permeabilidad vascular (Giatromanolaki et al., 2003). El resultado es edema, derrame vascular de proteínas, inflamación y destrucción del cartílago (Palmer & Bertone, 1994). Esta situación no ha sido investigada en el caballo.

Apoptosis aberrante de condrocitos

Las citocinas catabólicas (ej.: IL-1) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el NO pueden inducir apoptosis de condrocitos *in vitro* (Blanco et al., 1998). Kim et al. (2003) demostraron que los caballos con OA presentan una correlación positiva entre deterioro del cartílago articular, apoptosis de condrocitos y alta inmunoreactividad a la nitrotirosina, molécula asociada con la producción de NO celular. Esta situación no fue observada en cartílago articular de caballos normales (Kim et al., 2003).

Fisiopatología de la osteoartritis

La OA se produce por un desequilibrio entre péptidos que estimulan la producción y remodelación de los componentes de la matriz extracelular ECM del cartílago articular (Palmer & Bertone, 1994; McIlwraith, 1996; Platt, 1996). La salud articular depende, entre otras cosas, de la expresión adecuada de varios factores de crecimiento (GFs), citocinas y enzimas remodeladoras de la ECM (Platt, 1996). Cuando este delicado equilibrio se rompe aparece la enfermedad y los cambios degenerativos de la articulación son evidentes (Palmer & Bertone, 1994; McIlwraith, 1996). En la OA se desarrolla una compleja trama de mecanismos moleculares que se superponen unos con otros. En general, se ha pensado que estos fenómenos están asociados con una respuesta reparadora insuficiente del complejo articular (Palmer & Bertone, 1994; McIlwraith, 1996; Platt, 1996). De manera arbitraria, la fisiopatología de la OA se puede dividir en dos procesos: catabólico y anabólico.

Proceso catabólico

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso catabólico de la OA está relacionado con la expresión exagerada de IL-1 que a su vez activa la expresión de numerosos metabolitos catabólicos, especialmente enzimas asociadas con la degradación de la ECM del cartílago articular, tales como las MMPs (Palmer & Bertone, 1994; Platt, 1996). Estas enzimas pertenecen a un grupo de endopeptidasas dependientes del zinc. Son producidas en exceso por sinoviocitos, condrocitos, macrófagos y neutrófilos (Platt, 1996). Las MMPs más involucradas en la OA son las que poseen actividad colagenasa (MPP-1, MMP8 y MPP-13), gelatinasa (MPP-2 y MMP-9) y estromelina (MMP-3, MMP-10 y MMP-11) (Fernandes et al., 2002; Boom et al., 2004). Las MMPs son secretadas como zimógenos inactivos (pro-MMPs) y son activadas por desdoblamiento enzimático. Su efecto depende de la proporción del nivel enzimático activo y de la presencia de inhibidores tisulares de MMPs (TIMPs) y α_2 -macroglobulinas (Palmer & Bertone, 1994; Fernandes et al., 2002).

La producción de eicosanoides (especialmente PGE₂) también es estimulada por la IL-1, vía COX2 (Bertone & Palmer, 2001; Tung et al., 2002a). Los eicosanoides son sintetizados por los leucocitos, condrocitos y sinoviocitos (Palmer & Bertone, 1994). La PGE₂ promueve la vasodilatación, potencia la percepción del dolor, favorece la expresión de factor activador del plasminógeno y la degradación de proteoglicanos (Palmer & Bertone, 1994; McIlwraith, 1996; Platt, 1996; Pool, 1996; Bertone & Palmer, 2001; Malone, 2002; Fernandes et al., 2002; Tung et al., 2002a; Malemud et al., 2003). Sin embargo, tiene efectos contrainflamatorios, ya que estimula la expresión de citocinas antiinflamatorias y disminuye la expresión de los genes que codifican la producción de la IL-1 y MPPs. Es posible que la vía metabólica de la PGE₂ sea necesaria para suprimir la inflamación (Platt, 1996; Van Miert, 2002).

Por su parte, los leucotrienos (LTB₄) producidos vía lipoxigenasa desencadenan vasodilatación y quimiotaxis. En caballos con enfermedad articular se ha encontrado una correlación positiva entre el número de leucocitos y los niveles de LTB₄ (Bertone & Palmer, 2001).

El NO es otro importante metabolito implicado en la etiopatogénesis OA, ya que actúa como un mediador de la destrucción de ECM y produce apoptosis de condrocitos (Blanco et al., 1998; Kim et al., 2003). El NO disminuye la deposición de sulfato dentro de las cadenas de glicosaminoglicanos, disminuye la síntesis de colágeno y la expresión de una importante citocina anti-inflamatoria, la antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1ra) (McIlwraith, 1996; Blanco et al., 1998; Simmons et al., 1998; Kim et al., 2003).

Proceso anabólico

El estado destructivo que caracteriza la OA trata de ser contrarrestado con la expresión de numerosos GFs (Platt, 1996; Fernandes et al., 2002). También se producen citocinas antiinflamatorias que parcialmente inhiben el efecto de los péptidos catabólicos. En algunas situaciones, varias moléculas proinflamatorias (e.j.: IL-6 y PGE₂) ejercen un efecto contrarregulador, puesto que inhiben la expresión de factores nucleares relacionados con la producción de metabolitos inflamatorios (McIlwraith, 1996; Platt, 1996). Desafortunadamente, en la mayoría de las situaciones predomina el cuadro catabólico y el resultado es la OA Terminal (McIlwraith, 1996).

Los GFs son péptidos multifuncionales con acción anabólica y proliferativa sobre los condrocitos y la ECM circundante. En la OA han sido identificadas muchas de estas moléculas, pero las más descritas en el caballo y otros animales son el IGF-I, IGF-II y TGF-β (Platt & Bayliss, 1995; Fortier et al., 1997; Nixon et al., 1999; Frisbie et al., 2000; Iqbal et al., 2000; Punzi et al., 2002; Davenport-Goodall et al., 2004; Fortier et al., 2004). Numerosas citocinas antiinflamatorias son producidas para disminuir la inflamación articular mediada por la IL-1 y demás metabolitos inflamatorios. Algunas de las citocinas reguladoras más descritas en la OA son la IL-1ra, IL-4, IL-10 y IL-13 (Palmer & Bertone, 1994; Punzi et al., 2002). En general, estas moléculas bloquean la expresión de factores nucleares proinflamatorios (e.j.: factor nuclear kapa beta (NF-κβ)) (Van Miert, 2002). Un resumen con las principales citocinas implicadas en los procesos catabólico y anabólico de la OA equina y humana es presentado en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Citocinas catabólicas implicadas en la patogénesis de la osteoartritis equina.

Citocina	Especie	Fuente natural	Estímulo	Inhibición	Acción
IL-1	Equino, humano	Condrocito, sinoviocito, Macrófago, linfocito y fibroblasto	Trauma, infección, TNFs,	IL-1ar, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 TGF- β , PGE ₂	↑MMPs, ↑PGE ₂ , ↑COX-2, ↑NO, ↑TNFs, IL-6 y otras citocinas catabólicas, ↓TIMPs, ↓Síntesis ECM
TNF- α	Equino, humano	Condrocito, sinoviocito, Macrófago, linfocito y fibroblasto	Trauma, infección, IL-1	IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, TGF- β , sTNFR β	↑PGE ₂ , ↑COX-2, ↑NO, ↑IL-1 y otras citocinas catabólicas, ↓TIMPs, ↓Síntesis ECM
IL-2	Humano	Linfocitos	IL-1, TNFs	IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β , sIL-2R	↑Proliferación de linfocitos T, B, ↑ actividad celular NK, ↑TNFs, ↑IFN- γ
IL-6	Equino, humano	Condrocito, sinoviocito, Macrófago, linfocito y fibroblasto	IL-1 (Caballo)	IL-4, IL-10, IL-13, sIL-6R	↑Proteínas de fase aguda, ↑Proliferación de linfocitos T, B y fibroblastos, ↑Inhibidores serinproteasa
IL-8	Humano	Macrófago, linfocito	IL-1	IL-4, IL-10, IL-13	↑Quimiotaxis de neutrófilos, ↑Neovascularización, ↑Radicales libres
IL-12	Humano	Macrófago	IL-1, TNFs	IL-10, IL-11	↑IL-1, TNFs, IFN- γ , IL-18
IL-17	Humano	Linfocito T	IL-1, TNFs		↑Actividad osteoclastos, ↑PGE ₂ , ↑NO, ↑Quimiocinas
IL-18	Humano	Linfocito, sinoviocito	IL-1, TNFs	IL-10	↑IL-1, TNFs, IFN- γ ↑Moléculas de adhesión

IL-n: Interleucina n. IL-1ar: Antagonista del receptor IL-1. MMPs: Metaloproteinasas de matriz. TIMP: Inhibidor tisular de metaloproteinasas. PGE₂: Prostaglandina E₂. TNF: Factor de necrosis tumoral. COX-2: Ciclooxigenasa 2. ECM: Matriz extracelular. TGF- β : Factor de crecimiento transformador beta. sTNFR: Receptor soluble de TNF. NO: Oxido nítrico. sIL-2R: Receptor soluble IL-2. NK: Asesino natural. IFN- γ : Interferón gama.

Tabla 2. Factores de crecimiento y citocinas anti-inflamatorias asociadas con osteoartritis.

Citocina	Especie	Fuente natural	Estímulo	Acción
IGFs	Equino, humano	Producción articular constitutiva	Depleción de PGs en ECM, Leptina	↑Síntesis de ECM, ↑Citocinas catabólicas, ↓Degradación de PGs
TGF-β	Equino, humano	Producción articular constitutiva	Leptina	↑Síntesis de ECM, ↑Citocinas catabólicas, ↓Degradación de PGs, ↑Síntesis desproporcionada de PGs menores, ↑ Osteofitos
IL-1ar	Equino, humano	Monocitos, sinoviocito	IL-4, IL-10, IL-13, TGF-β	Antagoniza los efectos catabólicos de IL-1
IL-4	Humano	Linfocito T	PGE ₂	↓IL-1, TNFs, IL-8, IFN-γ
IL-10	Humano	Linfocito T	PGE ₂	↑Proliferación de linfocitos, ↑Síntesis de Igs, ↑IL-1ar, ↑ Inhibidores serinproteasa, ↓IL-1, TNFs, IL-8, IFN-γ, ↓PGE ₂ , ↓NO, ↓MMPs ↓PLA ₂
IL-11	Humano		PGE ₂	↑ Proteínas de fase aguda, ↓IL-1, TNFs, IL-12, IFN-γ
IL-13	Humano	Linfocito T	PGE ₂	↑Proliferación de linfocitos B, ↑IL-1ar, ↓IL-1, TNFs, IL-8, IFN-γ, ↓PGE ₂
IFN-γ	Humano	Linfocito T	IL-2, IL-12, IL-18	Citocina inmunoreguladora
Leptina	Humano	Adipocito	Obesidad, Depleción de PGs?	↑ TGF-β/IGFs

IGF: Factor de crecimiento insulínico. PG: Proteoglicano. PLA₂: Fosfolipasa A₂. Las demás siglas como en la tablas anteriores.

Tratamiento de la osteoartritis

El tratamiento de la OA no sólo debe ser dirigido a contrarrestar su sintomatología clínica. Es necesario promover la reparación o disminuir la destrucción del cartílago articular (Platt, 1996; Malone, 2002; Malesud et al., 2003). El tratamiento médico de la OA en personas ha avanzado significativamente durante los últimos años (Malesud et al., 2003). Sin embargo, no se han presentado adelantos sustanciales con aplicación práctica en el manejo de la OA equina, y el caballo es un importante modelo para estudiar de manera comparativa con la fisiopatología y el tratamiento de la OA en personas (Iqbal et al., 2000). El tratamiento de la OA equina se puede dividir en médico y quirúrgico. Modalidades como el reposo, terapia física y acupuntura, entre otros, pueden hacer parte del tratamiento general de la enfermedad (Malone, 2002). Con mayor regularidad se prescriben nutracéuticos, ácidos grasos y otras sustancias, que potencialmente podrían promover el anabolismo del cartílago y retrasar la progresión del deterioro articular (Malone, 2002).

El tratamiento clásico de la OA en el caballo ha sido básicamente sintomático al inhibir la síntesis de los eicosanoides mediante el uso de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) o de corticoesteroides (CS) intra-articulares (Malone, 2002). Actualmente, el empleo del ácido hialurónico (HA) (Howard & McIlwraith, 1996), glicosaminoglicanos polisulfatados (PSGAG) (Trotter, 1996b) y pentosan polisulfato (Little & Ghosh, 1996) tienen gran aceptación en clínica equina (Malone, 2002). Estas sustancias no poseen efecto anti-inflamatorio mediado por el bloqueo de la cascada de eicosanoides. Sin embargo, promueven el metabolismo del cartílago articular y reducen la efusión sinovial (Howard & McIlwraith, 1996; Little & Ghosh, 1996). Generalmente, éstas sustancias no son empleadas como un tratamiento único. Muchos clínicos las combinan con CS intra-articulares (Malone, 2002).

Los fármacos empleados en la OA se pueden clasificar en dos grupos generales, en función de

su efecto sobre el metabolismo del condrocito y su ECM: 1) Fármacos que solo actúan de manera sintomática, no retardan la progresión de la OA e incluso pueden inducir el deterioro del cartílago articular. 2) Fármacos modificadores de la osteoartritis (DMOADs). Estas sustancias pueden o no disminuir la sintomatología asociada con la enfermedad, pero estrictamente deben detener o retardar la destrucción del cartílago articular y promover su metabolismo. Compuestos como el HA, PSGAG, glicosaminoglicanos orales y PPS son ejemplos cercanos de estas sustancias. Los DMOADs que producen alivio sintomático con efecto residual benéfico, por más de 1-2 meses posteriores a su suspensión, son denominados fármacos de acción sintomática lenta en OA (Trotter, 1996a).

Anti-inflamatorios no esteroideos

Los NSAIDs son empleados en artropatías porque disminuyen el dolor y la efusión sinovial. Su acción es sintomática, aunque algunas moléculas pueden ser protectoras del cartílago articular. Los NSAIDs pertenecen a diferentes grupos que no guardan relación química entre sí, pero tienen un mecanismo de acción común, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PGs) inflamatorias por bloqueo de las enzimas ciclo-oxigenasas (COXs) (Malone, 2002; May & Lees, 1996). Se han descrito dos COXs en mamíferos, COX1 y COX2. La COX1 está asociada principalmente con funciones fisiológicas y la COX2 por lo general se expresa en condiciones inflamatorias. La COX-2 también se expresa de manera constitutiva en muchos tejidos. Es indispensable para la homeostasis de líquidos y electrolitos a nivel renal, gracias a la producción de PGE₂. Además, su expresión es necesaria en la fase resolutive de la inflamación (Simmons, 2003).

Los NSAIDs pueden ser clasificados en función de su capacidad para inhibir las COXs. Los fármacos que bloquean a dosis normal ambas COXs son denominados NSAIDs no selectivos o de acción dual. Los NSAIDs que a dosis normales inhiben principalmente la COX-2, pero también pueden inhibir la COX-1, son clasificados como selectivos y los que teóricamente pueden inhibir únicamente la COX-2 reciben el nombre de específicos.

Sin embargo, esta clasificación es arbitraria y su aplicación ha dependido extensamente de investigaciones *in vitro* en células humanas (Warner et al., 1999). La farmacocinética (acción sobre las COXs) de estas sustancias dependerá de la especie en la que sean utilizadas. En la tabla 3 se presenta un resumen de los NSAIDs más empleados en el caballo.

La farmacocinética de los NSAIDs es muy parecida. Se unen extensamente a las proteínas plasmáticas, son desdoblados por el hígado y sus metabolitos son eliminados por vía renal (May & Lees, 1996). En el caballo, los NSAIDs casi siempre son prescritos por cortos periodos de tiempo (no superiores a dos semanas). Su utilización prolongada está asociada con efectos gastrointestinales y renales adversos. El uso de NSAIDs debe ser estrechamente vigilado en pacientes demasiado jóvenes o viejos. No se deben utilizar en pacientes deshidratados, hipoproteínemicos, con coagulopatías o con problemas hepatorreñales (Malone, 2002; May & Lees, 1996). Los NSAIDs deben ser usados con precaución en caballos con OA y sólo cuando se presente efusión articular grave. Actualmente en EEUU están evaluando el diclofenaco sódico en aplicación tópica utilizando la tecnología de los liposomas (Carter et al., 2007).

Corticoesteroides

El mecanismo de acción de los CS es amplio y aún poco entendido. Los CS tienen un efecto sobre muchos mecanismos génicos (Malone, 2002; Trotter, 1996b). Los efectos anti-inflamatorio y analgésico de estas sustancias están relacionados con la estabilización de la membrana celular, mediada por los receptores de CS. Los CS inhiben la expresión de varios factores nucleares pro-inflamatorios (e.j: factor nuclear kappa-beta (NF- κ B) y la proteína activadora tipo I (AP-1)), que se encargan de promover la expresión de IL-1, IL-2, TNF- α , COXs, MMPs, etc. (Chikanza et al., 2003).

Los CS también promueven la expresión de inhibidores del NF- κ B (I κ B), IL-4, IL-10, factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) y lipocortina tipo 1 (Chikanza et al., 2003), entre otras. La lipocortina es una proteína anti-inflamatoria que se expresa principalmente en células mononucleares y promueve la inhibición de diferentes isoformas de la PLA₂ y la liberación del factor activador de las plaquetas (Simmons, 2003; Trotter, 1996b).

Los CS pueden ser clasificados de acuerdo con la magnitud de su efecto biológico y biodisponibilidad farmacológica. La primera característica depende de la base del fármaco (ej: metilprednisolona y betametasona) (Malone, 2002; Trotter, 1996b). La biodisponibilidad de los CS es determinada por la sal (éster) que acompaña a cada base. Por ejemplo, las sales fosfato o succinato son hidrosolubles, esto hace que la disponibilidad de las bases que acompañan a este tipo de sales sea inmediata y puedan ser empleadas por vía endovenosa. Por otra parte, ésteres como el acetato y la acetonida son muy liposolubles. La biodisponibilidad de las bases que acompañan a estas sales es larga. Su liberación a la circulación dependerá del grado de esterificación del compuesto CS en el sitio de la inyección. Sin embargo, intra-articularmente las preparaciones liposolubles de CS pueden actuar de manera casi inmediata, puesto que son rápidamente esterificadas. La absorción sistémica de estas sustancias después de la inyección intra-articular es casi imperceptible (Trotter, 1996b).

Los corticosteroides más empleados en la OA equina son el acetato de metilprednisolona, acetonida de triamcinolona y betametasona (Malone, 2002; Trotter, 1996b). En la tabla 4 se presenta una descripción general sobre la utilización de estas sustancias y su efecto articular en el caballo (Malone, 2002).

Tabla 3. Principales anti-inflamatorios no esteroideos empleados en el tratamiento de la osteoartritis en el caballo.

Fármaco	Posología (mg/Kg)	Efectos articulares	Inhibición COXs	Observaciones
Fenilbutazona	2.2-4.4 PO, IV/q24h	Depleción de PGCs	No selectivo	No exceder su uso después de 15 días. Muy barato
Ketoprofeno	2.2 IM, IV/q24h	Incremento de la actividad IL-1 en sinoviocitos de caballo	No selectivo	Es poco tóxico. Relativamente costoso. Inhibe LPX?
Carprofeno	0.7 IV/q24h	Enantiómero S promueve la síntesis de PGCs	No selectivo	Es poco tóxico. Costoso. Inhibe LPX?
Flunixin meglumine	1.1 IM, IV/q24h	Depleción de PGCs	No selectivo	Menos tóxico que FBZ. Mayor analgesia visceral. Costoso
Meloxicam	0.6 IV/q24h	Desconocidos	Específico?	Poco tóxico. Muy costoso
Bufexamac	20-40 IA/q7d	Inhibe enzimas lisosomales (Betaglucoronasa)	Desconocido	Tiene un efecto anti-inflamatorio parecido al de algunos CSs

COXs: Ciclooxigenasas. LPX: Lipooxigenasa. CSs: Corticoesteroides. PGCs: Proteoglicanos. IL-1: Interleucina-1. PO: Vía oral. IV: intravenosa. IM: Intramuscular. IA: Intra-articular. q:Cada. h: horas. d: Día.

Tabla 4. Principales corticoesteroides empleados en el tratamiento de la osteoartritis en el caballo.

Fármaco	Posología* (mg/IA)	Efectos articulares (in vitro)	Efectos articulares (in vivo)	Observaciones
Acetato de Metilprednisolona	40-80	Produce depleción de PGCs	Una dosis produce aumento de la síntesis de PGCs. Dosis altas y repetidas afectan el ambiente articular	Vida media larga. Se puede combinar con HA o PSGAGs. Su dosis dependerá del tamaño de la articulación
Acetonida de triamcinolona	3-12	Confusos. Produce depleción de PGCSs	Produce aumento de la síntesis de PGCs	Vida media corta. Efecto biológico duradero. Se puede combinar con HA o PSGAGs. Su dosis dependerá del tamaño de la articulación
Betametasona	3-9	Produce depleción de PGCs	No aumenta ni disminuye la síntesis de PGCs	Vida media muy corta. Su dosis dependerá del tamaño de la articulación

* El intervalo de la posología dependerá de la experiencia clínica y la gravedad de la lesión. HA: Ácido hialurónico. PSGAGs: Glicosaminoglicanos Polisulfatados. Las demás siglas como en la tabla anterior.

Fármacos modificadores de la osteoartritis en el caballo

Ácido hialurónico

El HA es un glicosaminoglicano no sulfatado. Es producido por los sinoviocitos y se encarga de promover la lubricación articular. El HA puede modificar el curso de la OA por dos razones: 1) Producción de efectos moduladores de la respuesta biológica mediados por receptores específicos de la membrana celular de los leucocitos y células articulares. 2) Interferencia mecánica de la interacción entre proteínas catabólicas y sus receptores celulares. El HA produce inhibición de la migración de célula blancas, atrapa radicales libres y posee acciones condroprotectoras (Trotter, 1996a), ya que promueve la síntesis de proteoglicanos (Freen et al., 1999). Se ha observado que el HA disminuye la producción de PGE₂ en sinoviocitos humanos (Malone, 2002).

La farmacocinética del HA exógeno (hialuronato de sodio) aplicado por vía endovenosa e intra-articular en caballos ha sido descrita. Cuando el HA es administrado por vía endovenosa puede presentar una vida media muy corta (15-90 min). La vida media del HA en el espacio articular puede ser de 5 horas. La producción total diaria de HA por caballo puede ser cercana a 65 mg. Esta observación puede hacer pensar que la dosis clínica de HA empleada en equinos (40 mg) puede ser demasiado baja, respecto a la producción endógena de esta molécula (Popot et al., 2004).

Glicosaminoglicanos polisulfatados

Los PSGAGs son polisacáridos ricos en sulfato producidos por los condrocitos y componen la ECM del cartílago articular. Los PSGAGs pueden ser usados por vía intramuscular o intra-articular para tratar casos de lesión articular severa (Malone, 2002; Trotter, 1996a). El mecanismo de acción de los PSGAGs no ha sido completamente dilucidado. Estudios *in vitro* demuestran (Tung et al., 2002a; Tung et al., 2002b) que los PSGAGs no afectan la producción de PGE₂, pero sí pueden reducir la producción de NO y la expresión de la sintetasa inducible de NO. También pueden disminuir la expresión de MMP-1 y promover la síntesis de la proteína central del agregan y del procolágeno tipo II (Mertens et al., 2003).

Glicosaminoglicanos orales

El condroitín sulfato (CSP) y la glucosamina son dos glicosaminoglicanos orales usados en el tratamiento de las OA equina. El CSP es uno de los principales componentes de la ECM del cartílago articular y se puede obtener a partir de tráquea de bovino. La glucosamina es una hexosamina precursora de la unidad disacárida del CSP y del HA. La administración exógena de estas dos moléculas puede prevenir la producción de NO, liberar proteoglicanos e inhibir la actividad colagenasa y gelatinasa (Fenton et al., 2000; Schlueter & Orth, 2004). Aunque no se han conducido investigaciones controladas en caballos con enfermedad natural, sí se han conducido estudios clínicos bien controlados en seres humanos con OA. Por ejemplo, en un estudio se demostró que la glucosamina tiene un efecto analgésico superior y más prolongado que el ibuprofeno (Vaz, 1982).

Pentosán polisulfato

Se ha demostrado que el PPS puede ocupar un lugar dentro de los fármacos modificadores de la OA. Sin embargo, al igual como sucede con las demás sustancias condroprotectoras, existen muy pocos datos que recomienden su utilización definitiva. Se cree que el PPS promueve la síntesis de HA a nivel articular (Little & Ghosh, 1996). Es necesario considerar que hasta el momento no se han realizado estudios clínicos controlados con esta sustancia en el caballo y que se debe usar con precaución hasta que no se tengan datos más concluyentes.

Tiludronato

El tiludronato es un bifosfonato recientemente recomendado para el tratamiento de la enfermedad del navicular (Denoix et al., 2003) y esparaván óseo (OA de las articulaciones intertarsianas proximal y distal y tarsometatarsiana del caballo) (Denoix, 2002). Los bifosfonatos son análogos no hidrosolubles de los pirofosfatos inorgánicos que inhiben la resorción ósea mediada por los osteoclastos. El tiludronato produce la inhibición de la bomba de protones, disrupción de la producción del ATP e interferencia en la producción del citoesqueleto de los osteoclastos (Carbone et al., 2004). Los bifosfonatos han sido

usados en medicina humana para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres menopáusicas, enfermedad de Paget e incluso como tratamiento paliativo del osteosarcoma (Carbone et al., 2004; Fujita et al., 2001). Todas estas enfermedades se caracterizan por una intensa resorción ósea que es mediada por hiperactividad de los osteoclastos. Se sabe que la osteolisis cursa con signos de dolor, por tal razón, la inhibición de este fenómeno potencialmente puede disminuir la cojera (Fujita et al., 2001).

Como se mencionó anteriormente, la osteolisis del hueso subcondral es uno de los más importantes factores asociados con el desarrollo de la OA en atletas de todas las especies y especialmente en el caballo (Pool, 1996; Kawcak et al., 2001). Estudios en conejos (Doschak et al., 2004) y ratas (Hayami et al., 2004) con OA inducida experimentalmente han demostrado que los bifosfonatos pueden actuar como fármacos modificadores de la enfermedad, ya que disminuyen la degeneración del cartílago articular, previenen la formación de osteofitos y aumentan la estabilidad articular al conservar las propiedades mecánicas de los ligamentos periarticulares. Un estudio en mujeres menopáusicas demostró que las pacientes tratadas con estrógenos y el bifosfonato alendronato presentaban una disminución estadísticamente significativa de la prevalencia de OA de la rodilla, relacionada con lesiones óseas subcondrales en comparación con las pacientes que no recibían tal terapia. Además, el uso del bifosfonato fue asociado con una mejor funcionalidad y menor dolor articular en las pacientes tratadas (Carbone et al., 2004). En caballos se ha demostrado que el tiludronato tiene un efecto positivo a largo plazo en pacientes con OA del tarso (Denoix, 2002).

En equinos el tiludronato es metabolizado por el hígado y eliminado por vía renal. El fabricante recomienda dos esquemas posológicos para el tratamiento de la enfermedad del navicular o del esparaván óseo. El primer esquema incluye un

tratamiento de una dosis intravenosa de 0.1 mg/kg de tiludronato cada 24 horas durante 10 días consecutivos. El otro esquema terapéutico, que es el más recomendado, incluye la aplicación de una dosis única de 1 mg/kg de tiludronato diluido en 1 L de suero fisiológico o de glucosa al 5%. Se ha observado que el tiludronato tiene una acción positiva a largo plazo (60%) y que sus efectos clínicos se observan tras 1-2 meses después de su aplicación y pueden permanecer hasta los 4-6 meses postinyección (Denoix, 2002; Denoix et al., 2003). El tiludronato puede ser usado hasta 3 veces al año, según la gravedad de la lesión y el criterio del veterinario. Los caballos tratados con tiludronato deben ser retirados de competición durante los primeros 21 días de realizado el tratamiento, ya que pueden dar positivo a las pruebas de doping. No se recomienda el uso de tiludronato en caballos menores de dos años, en yeguas preñadas o en pacientes con problemas renales.

En la tabla 5 se presenta un resumen de los principales fármacos modificadores de la osteoartritis en el caballo.

Conclusiones

El conocimiento de la fisiopatología de la osteoartritis equina ha abierto nuevas esperanzas para el futuro tratamiento regenerativo de esta afección. Hasta el momento, las sustancias empleadas para el tratamiento de esta enfermedad pueden dividirse en sintomáticos y modificadores de la respuesta biológica. Es necesario considerar que la utilización de las sustancias descritas en esta revisión no está exenta de efectos adversos, tales como infección articular, toxicidad hepática y renal, trastornos gastrointestinales, coagulopatías (especialmente relacionadas con la utilización de heparinoides sintéticos) y progreso del deterioro articular.

Tabla 5. Principales fármacos modificadores de la osteoartritis en el caballo.

Fármaco	Posología (mg/kg)	Efectos articulares	Observaciones
Ácido hialurónico	20-40 IA, IV/q15-21d	Disminuye quimiotaxis y degranulación leucocitaria, promueve la síntesis de PGCs	Disminuye la producción de PGE ₂ en sinoviocitos humanos, pero no en condrocitos equinos
Glicosaminoglicanos polisulfatados	250 IA/q7d/ 1m 500 IM/q7d/ 1m	Disminuyen la producción de MMP-1, PGE ₂ y NO. Promueven la expresión de agregan, procolágeno tipo II	Promueven la expresión de gelatinasa y de TIMP-1 <i>in vitro</i>
Condroitín sulfato		Efecto analgésico. Disminuye la producción de NO y aumenta la síntesis de PGCs	Puede ser combinado con fármacos convencionales
Glucosamina		Inhibe la actividad colagenasa, gelatinasa, promueve la síntesis de PGCs, inhibe la producción de NO	Puede ser combinado con fármacos convencionales
Condroitín sulfato + Glucosamina		Inhiben la actividad MMP-9 y la producción de NO y PGE ₂	No afectan la actividad colagenasa (MMP-1). Puede ser combinado con fármacos convencionales
Pentosán polisulfato	2 IM/q7d/1m	Promueve la producción de HA. Pocos estudios en el caballo. La mayoría de los datos se recogen de investigaciones en humanos y perros	El intervalo de la posología sugerida es el que se emplea en personas

MMP-n: Metaloproteinasas de matriz-n. TIMP-1: Inhibidor tisular de MMP-1. NO: Óxido nítrico. PGE₂: Prostaglandina E2. m: mes. Las demás siglas como en las tablas anteriores.

Referencias bibliográficas

- Bertone, A.L.; Palmer, J.L. Synovial fluid cytokines and eicosanoids as markers of joint disease in horses. **Veterinary Surgery**, v.30, p.528-538, 2001.
- Blanco, F.J.; Guitian, R.; Vazques-Martul, E. et al. Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. **Arthritis and Rheumatism**, v.41, p.284-289, 1998.
- Boom, R.; Brama, P.A.J.; Kiers, G.H. et al. The influence of repeated arthrocentesis and exercise on matrix metalloproteinase and tumour necrosis factor α activities in normal equine joints. **Equine Veterinary Journal**, v.36, n.2, p.155-159, 2004.
- Carbone, L.D.; Nevitt, M.C.; Wildy, K. et al. The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. **Arthritis and Rheumatism**, v.50, p.3516-3525, 2004.
- Carter, J.; Kent, G.; Lane, J. et al. Managing Equine Joint Inflammation. **Compendium Equine Edition**, v.3A, p.2-15, 2007 (Suppl.2)
- Chikanza, I.C.; Kozaki, D.; Chernajovsky, Y. The molecular and cellular basis of corticosteroid resistance. **Journal of Endocrinology**, v.179, p.301-310, 2003.
- Davenport-Goodall, C.L.; Boston, R.C.; Richardson, D.W. Effects of insulin-like growth factor-II on the mitogenic and metabolic activities of equine articular cartilage with and without interleukin 1- β . **American Journal of Veterinary Research**, v.65, p.238-244, 2004.
- Denoix, J.M. Efficacy of tiludronate, a new bisphosphonate, in the treatment of navicular disease and bone spavin. A multicentric European clinical trial. **Ippologia**, v.13, p.7-9, 2002.
- Denoix, J.M.; Thibaud, D.; Riccio, B. Tiludronate as a new therapeutic agent in the treatment of navicular disease: a double-blind placebo-controlled clinical trial. **Equine Veterinary Journal**, v.35, p.407-413, 2003.
- Doschak, M.R.; Wohl, G.R.; Hanley, D.A. et al. Antiresorptive therapy conserves some periarticular bone and ligament mechanical properties after anterior cruciate ligament disruption in the rabbit knee. **Journal of Orthopedic Research**, v.22, p.942-948, 2004.
- Fenton, J.I.; Chlebik-Brown, K.A.; Peters, T.L. et al. Glucosamine HCL reduces equine articular cartilage degradation in explant culture. **Osteoarthritis and Cartilage**, v.8, p.258-265, 2000.
- Fernandes, J.C.; Martell-Pelletier, J.; Pelletier, J.P. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. **Biorheology**, v.39, n.1-2, p.237-246, 2002.

- Fortier, L.A.; Nixon, A.J.; Mohammed, H.O. et al. Altered biological activity of equine chondrocytes cultured in a three-dimensional fibrin matrix and supplemented with transforming growth factor beta-1. **American Journal of Veterinary Research**, v.58, p.66-70, 1997.
- Fortier, L.A.; Mohammed, H.O.; Lust, G. et al. Insulin-like growth enhances cell-based repair of articular cartilage. **Journal of Bone and Joint Surgery (Br)**, v.84, n.2, p.276-288, 2004.
- Frean, S.P.; Abraham, L.A.; Lees, P. In vitro stimulation of equine articular cartilage proteoglycans synthesis by hyaluronan and carprofen. **Research in Veterinary Science**, v.67, p.181-188, 1999.
- Frisbie, D.D.; Sandler, E.A.; Trotter, G.W. et al. Metabolic and mitogenic activities of insulin-like growth factor-1 in interleukin-1-conditioned equine cartilage. **American Journal of Veterinary Research**, v.6, p.1436-441, 2000.
- Fujita, T.; Fuji, Y.; Okada, S.F. et al. Analgesic effect of etidronate on degenerative joint disease. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v.19, p.251-256, 2001.
- Giatromanolaki, A.; Sivridis, E.; Maltezos, E. et al. Upregulated hypoxia inducible factor-1 and 2a pathway in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Arthritis Research and Therapy**, v.5, n.4, p.193-201, 2003.
- Hayami T., Pickarski M., Wesolowski G.A. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. **Arthritis and Rheumatism**. v.50, n. 4, p. 1193-1206, 2004.
- Howard, R.D.; McIlwraith, C.W. **Hyaluronan and its use in the treatment of equine joint disease**. In: McIlwraith, C.W.; Trotter, G.W. (eds). Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p.270-280.
- Iqbal, J.; Dudhia, J.; Bird, J.L. et al. Age-related effects of TGF- β on proteoglycan synthesis in equine articular cartilage. **Biochemical Biophysical Research Communications**, v.274, p.467-471, 2000.
- Kawcak, C.E.; McIlwraith, C.W.; Norrdin, R.W. et al. The role of subchondral bone in joint disease: a review. **Equine Veterinary Journal**, v.33, n2, p.120-126, 2001.
- Kim, D.Y.; Taylor, H.W.; Moore, R.M. et al. Articular chondrocyte apoptosis in equine osteoarthritis. **The Veterinary Journal**, v.166, p.52-57, 2003.
- Little, C.; Ghosh, P. **Potential use of pentosan polysulfate for the treatment of equine joint disease**. In: McIlwraith, C.W.; Trotter G.W. (eds). Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p.257-269.
- Malemud, C.J.; Islam, N.; Haqqi, T.M. Pathophysiological mechanisms in osteoarthritis lead to novel therapeutic strategies. **Cells Tissues and Organs**, v.174, n.1-2, p.34-48, 2003.
- Malone, E.D. Managing chronic arthritis. **Veterinary Clinics: Equine**, v.18, p.411-437, 2002.
- May, S.A. **Animal models and other experimental systems in the investigation of equine arthritis**. In: McIlwraith C.W.; Trotter G.W. (eds). Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p.421-440.
- May, S.A.; Lees, P. **Nonsteroidal anti-inflammatory drugs**. In: McIlwraith C.W.; Trotter G.W. (eds). Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p.223-237.
- McIlwraith, C.W. **General pathobiology of the joint and response to injury**. In: McIlwraith C.W, Trotter G.W. (eds): Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p.40-70.
- Mertens, W.D.; MacLead, J.N.; Fubini, L. et al. Polysulphated glycosaminoglycans modulate transcription of interleukin-1 β treated chondrocytes in monolayer culture. **Veterinary and Comparative Orthopedics and Traumatology**, v.16, n.2, p.93-98, 2003.
- Nixon, A.J.; Brower-Toland, B.D.; Sandel, L.J. Primary nucleotide structure of predominant and alternate splice forms of equine insulin-like growth factor I and their gene expression patterns in tissues. **American Journal of Veterinary Research**, v.60, p.1234-1241, 1999.
- Palmer, J.L.; Bertone, A.L. Joint structure, biochemistry and biochemical disequilibrium in synovitis and equine joint disease. **Equine Veterinary Journal**, v.26, n.4, p.263-277, 1994.
- Platt, D. **Articular cartilage homeostasis and the role of growth factors and cytokines in regulating matrix composition**. In: McIlwraith C.W.; Trotter G.W. (eds). Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p.29-40.
- Platt, D.; Bayliss, M.T. Proteoglycan metabolism of equine articular cartilage and its modulation by insulin-like growth factors. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v.18, n.2, p.141-149, 1995.
- Pool, R.R. **Pathologic manifestations of joint disease in the athletic horse**. In: McIlwraith C.W.; Trotter G.W. (eds). Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996. p.87-104.
- Popot, M.A.; Bonnaire, J.; Guéchet, J. et al. Hyaluronan in horses: physiological production rate, plasma and Synovial fluid concentrations in control conditions and following sodium hyaluronate administration. **Equine Veterinary Journal**, v.36, n.6, p.482-487, 2004.
- Punzi, L.; Caló, L.; Plebani, M. Clinical Significance of cytokine determination in synovial fluid. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Science**, v.39, n1, p.63-88, 2002.
- Schlueter, A.E.; Orth, M.W. Further studies on the ability of glucosamine and chondroitin sulphate to regulate catabolic mediators *in vitro*. **Equine Veterinary Journal**, v.36, n.7, p.634-636, 2004.

- Simmons, D.L. Variants of cyclooxygenase-1 and their roles in medicine. **Thrombosis Research**, v.110, n.5-6, p.265-268, 2003.
- Simmons, J.E.; Bertone, A.L.; Hardy, J. et al. Nitric oxide synthase activity in healthy and interleukin 1 β -exposed equine synovial membrane. **American Journal of Veterinary Research**, v.60, p.714-716, 1998.
- Trotter, G.W. **Intra-articular corticosteroids**. In: McIlwraith, C.W.; Trotter, G.W. (eds). Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996a. p.237-256.
- _____. **Polysulfated glycosaminoglycan (Adequan)**. In: McIlwraith, C.W.; Trotter, G.W. (eds). Joint disease in the horse. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996b. p.270-280.
- Tung, J.T.; Arnold, C.E.; Alexander, L.H. et al. Evaluation of the influence of prostaglandin E2 on recombinant equine interleukin-1 β -stimulated matrix metalloproteinases 1, 3, and 13 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 expression in equine chondrocyte cultures. **American Journal of Veterinary Research**, v.63, n.7, p.987-993, 2002a.
- Tung, J.T.; Venta, P.J.; Caron, J.P. Inducible nitric oxide expression in equine articular chondrocytes: effects of antiinflammatory compounds. **Osteoarthritis Cartilage**, v.10, n.8, p.5-12, 2002b.
- Tung, J.T.; Venta, P.J.; Eberhart, S.W. et al. Effects of anti-arthritis preparations on gene expression and enzyme activity of cyclooxygenase-2 in cultured equine chondrocytes. **American Journal of Veterinary Research**, v.63, n.8, p.1134-1139, 2002c.
- Van Miert A.S.J. Present concepts on the inflammatory modulators with special reference to cytokines. **Veterinary Research Communications**, V.26, p.111-126, 2002.
- Vaz, A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. **Current Medical Research Opinion**, v.8, p.145-149, 1982.
- Warner, T.D.; Giuliano, F.; Vojnovic, I. et al. Nonsteroidal drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v.96, n.13, p.7563-7568, 1999.