

**PROTEÍNA ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUQUINA-1 (IRAP)
PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ARTICULARES EN LOS
CABALLOS DE CARRERAS**

**PROTEIN ANTAGONIST OF INTERLEUKIN-1 RECEPTOR FOR THE
TREATMENT OF JOINT DISEASES IN RACEHORSES**

Araceli Baños Piqueras*, Inés De Guindos Talavera*, Marta Varela del Arco**, Isabel
Santiago Llorente**

* Medicina y Cirugía Equina del Hospital Clínico Veterinario, UCM; ** Depto. Medicina y
Cirugía Animal, Facultad de Veterinaria, UCM

RESUMEN

En la actualidad existen numerosas técnicas para el tratamiento de las enfermedades articulares en los caballos de carreras. Sin embargo todas ellas presentan ciertas limitaciones. La interleuquina-1 es una citoquina que juega un papel importante en la degeneración de las estructuras músculo-esqueléticas debido a su potente acción inflamatoria. Por ello, el uso de la proteína antagonista del receptor de la interleuquina-1 (IRAP) consigue disminuir drásticamente el dolor y la inflamación de la articulación afectada. El objetivo de este trabajo es describir y dar a conocer esta técnica que creemos que es de gran utilidad. Además tratamos de mostrar su eficacia en un caso clínico.

Esta técnica se aplicó en un Pura Sangre Inglés de cinco años que presentaba signos radiológicos compatibles con osteoartritis. Se le aplicaron cuatro inyecciones intraarticulares separadas por un intervalo de 8-10 días. Actualmente, el caballo ya presenta una notable mejoría y ha regresado al entrenamiento.

El tratamiento con IRAP ha demostrado gran eficacia frente a diversas enfermedades articulares y supone una buena alternativa frente al controvertido uso de los corticoesteroides intraarticulares.

Palabras clave: caballos, IRAP, inflamación, osteoartritis.

ABSTRACT

Currently, there are numerous techniques described for the treatment of joint diseases in racehorses. Nevertheless, all of these show certain limitations. Interleukin-1 is a cytokine that plays an important role in the deterioration of the skeletal muscle structures due to its powerful inflammatory action. Due to this, the use of the protein antagonist of the interleukin-1 receptor (IRAP) manages to drastically decrease the pain and the inflammation of the

affected joint. The objective of this issue is to describe and to inform of this technique that we believe is of great use. In addition to this, we have tried to show its efficiency in a clinical case.

This technique was applied on a five-year-old thoroughbred that had radiological compatible signs with osteoarthritis. Four intra-articular injections were applied with an 8 to 10 day interval. At present, the horse shows a great improvement and has returned to its training.

The treatment with IRAP has demonstrated great efficiency towards diverse joint diseases and is a good alternative to the use of the controversial treatment of intra-articular corticosteroids.

Key words: horses, IRAP, inflammation, osteoarthritis.

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis equina (OA) es una enfermedad crónica caracterizada por sinovitis, cojera e impotencia funcional que se debe a la degeneración del cartílago y formación de osteofitos. Esta enfermedad, disminuye el rendimiento del animal y supone una importante pérdida económica. En los caballos de carreras están descritos numerosos tratamientos para esta enfermedad articular. 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 y además su eficacia no está totalmente demostrada. 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 estirpes 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 y de la inflamación de la articulación afectada.

Este trabajo tiene como objetivo explicar las ventajas que supone el empleo de la proteína antagonista del receptor de la interleuquina-1 (IRAP) para combatir la OA en caballos de carreras. Además, como aplicación práctica se incluye un caso clínico donde se emplea esta técnica.

MATERIAL Y MÉTODOS

La técnica que describimos se conoce como *irap*[®]-*Therapie* que 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). 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 obtención del IRAP es sencilla aunque requiere un material específico. En primer lugar, extraemos una muestra de sangre del caballo enfermo mediante una jeringuilla que contiene en su interior microesferas de vidrio impregnadas en sulfato de cromo (Figura 1); esta sustancia estimula la liberación de proteínas antiinflamatorias, incluyendo IRAP, que se une al receptor de IL-1 y previene su interacción (bloqueando así el principal componente de la cascada inflamatoria). 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 jeringuillas y congelarlo hasta su empleo. Se recomienda hacer pasar 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).



Figura 1. Jeringuilla con microesferas de vidrio. *irap*[®]-*Therapie*

El tratamiento consiste en la administración intraarticular de una dosis semanal durante tres/cuatro semanas, permitiendo el regreso a un entrenamiento moderado a partir de la segunda semana.

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 OA en caballos ha sido demostrada en varios estudios. En la Universidad de Colorado se realizó un trabajo de investigación sobre OA equina con el fin de valorar la utilidad clínica y laboratorial del gen antagonista de la IL-1 (Frisbie *et al.* 2002) como tratamiento. El estudio consistió en producir a través de artroscopia un fragmento osteocondral en una de las articulaciones intercarpianas dejando la contralateral como articulación control. El estudio se llevó a cabo con un total de 16 caballos; 8 de los cuales fueron tratados con el gen en estudio mientras que los otros 8 se dejaron sin tratar. A los 14 días tras la inducción de la OA el grupo tratado recibió mediante infiltración intraarticular el gen que expresa el IL-1Ra vehiculizado en un adenovirus, comenzando ambos grupos de caballos a partir de ese día un entrenamiento moderado hasta el día 70 en el que son sacrificados para el estudio postmortem de las articulaciones.

En este trabajo se valoró el dolor, la flexión de la articulación en ambos grupos, la efusión sinovial y las características bioquímicas del líquido articular; además se realizaron estudios radiológicos para visualizar cambios en el hueso subcondral o formación de osteofitos periarticulares. En el examen postmortem se estudiaron los cambios macro y microscópicos de las articulaciones afectadas.

Los resultados demostraron que la expresión del gen IL-1Ra disminuye significativamente el dolor, el grado de cojera y la efusión sinovial, además de observarse lesiones en el cartílago articular durante el estudio histopatológico de menor gravedad que en las articulaciones no tratadas.

Otro trabajo realizado por los mismos autores consistió en la evaluación del Suero Autólogo Condicionado (SAC) como tratamiento de la OA en humanos debido al alto contenido en proteínas antiinflamatorias (IRAP entre otras), y utilizando para ello al caballo como modelo animal (Frisbie *et al.* 2005). En este estudio se utilizaron 14 caballos a los que se les indujo OA de forma unilateral en la articulación intercarpiana mediante artroscopia; la mitad de los caballos sirvió como grupo control administrándole suero salino y la mitad restante como grupo tratado mediante SAC, en los días 14, 21, 28 y 35.

Posteriormente, se evaluó el efecto del tratamiento en cada grupo analizando el líquido sinovial (proteínas totales, recuento de glóbulos blancos y PGE2) y realizando examen histológico postmortem de la articulación afectada.

Como resultados se observó que los caballos tratados con SAC tuvieron una mejoría clínica significativa en comparación con el grupo control, además de desarrollar menor hiperplasia de la membrana sinovial y menor grado de lesión histológico.

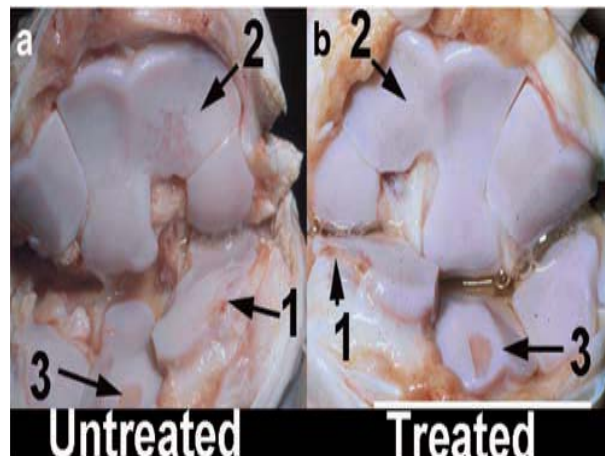


Figura 2. Efecto de osteoartritis y transferencia génica sobre erosión de cartílago. Fotografías de la unión intercarpiana destacan terceras lesiones carpianas de hueso en las uniones OA tanto de los no tratados (a) como de los caballos tratados con Ad-EqIL-1Ra (b). Note el grosor más extenso lleno de erosiones del cartílago articular en la unión no tratada, sobre todo en las áreas del tercer hueso carpiano (2), hueso no adyacente al fragmento de osteocondrosis (1). Las fotos fueron tomadas después de la toma aséptica de cartílago del hueso intermedio carpiano (3). (Frisbie *et al.*, 2002)

Caso Clínico: “Mister Adrien”

En este estudio se describe la aplicación de este tratamiento en un caballo de carreras, PSI, macho castrado de cuatro años de edad (Figura 3).



Figura 3. P.S.I. tras aplicación con IRAP

En la temporada 2008-2009 el caballo recibió un entrenamiento moderado y tras tres semanas de trabajo se apreció un descenso en su rendimiento deportivo acompañado por una cojera de grado 2 sobre 5 en la extremidad anterior izquierda (EAI), además se observó inflamación articular con efusión sinovial y evidente dolor a la flexión en la articulación metacarpo falangiana anterior izquierda.

Se realizó un estudio radiológico (Figuras 4 y 5) de ambas articulaciones metacarpo falangianas en las que se apreció cambios articulares degenerativos leves, siendo de mayor gravedad en la EAI.

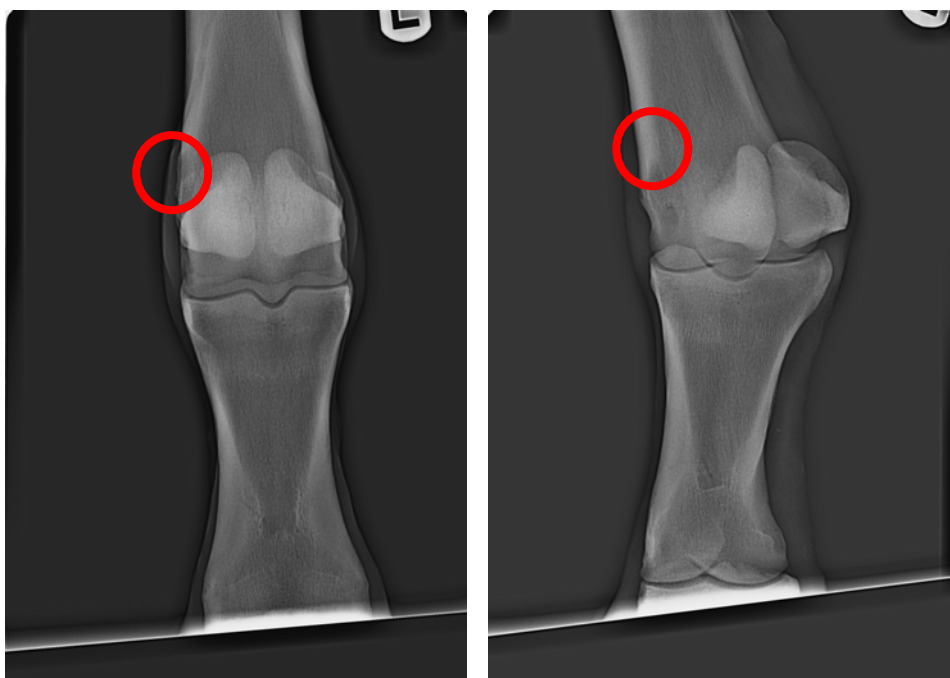


Figura 4.

Estudio radiológico de la extremidad anterior izquierda

Figura 5. Estudio radiológico de la extremidad anterior derecha

Como prueba complementaria se realizó un bloqueo perineural de la zona utilizando anestésico local (Mepivacaína), siendo negativo el bloqueo en el anillo de los nervios sesamoideos abaxiales y positivo el bloqueo del anillo de los nervios digital palmar y palmar metacarpiano. A las 24 horas se llevó a cabo por vía intraarticular el bloqueo de la articulación metacarpo falangiana izquierda utilizando anestésico local (Mepivacaína).

Los cambios radiológicos hallados asociados al bloqueo positivo de la articulación permitieron llegar a un diagnóstico de E.D.A. (Enfermedad Degenerativa Articular) de carácter moderado.

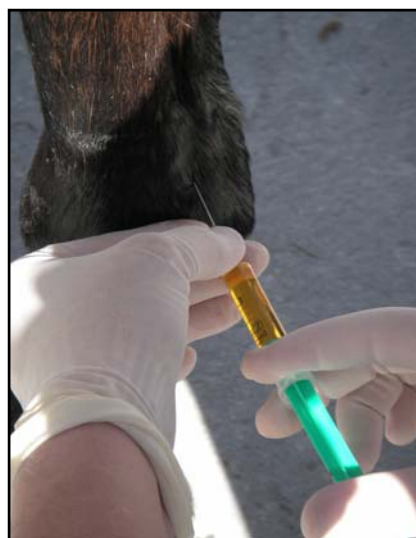
Se instauró el tratamiento convencional que consistió en administrar por vía intraarticular tres dosis de ácido hialurónico de alto peso molecular y cortisona

(Triamcinolona) y tratamiento sistémico con antibiótico (Gentamicina 6,6 mg/kg) y antiinflamatorio no esteroideo (Fenilbutazona 1-2 mg/kg) durante tres semanas disminuyendo el ritmo de entrenamiento. A las 24 horas de administrar la inyección intrarticular se observó una disminución de la efusión sinovial y del dolor en el test de la flexión, aunque a las 72 horas después de haberse administrado el tratamiento vuelve a presentar dolor y cojera. Al no obtenerse mejoría en los signos clínicos se decidió utilizar terapias alternativas como la descrita en el estudio, IRAP (Figura 6).

La terapia con IRAP se mantuvo durante cuatro semanas con una aplicación semanal por vía intraarticular del preparado y se administró una quinta aplicación para aumentar las posibilidades de éxito del tratamiento (Figura 7).



6. Jeringa con IRAP



Figura

Figura 7. Administración de IRAP

El caballo regresó al entrenamiento a partir de la tercera semana aumentando gradualmente su nivel de trabajo deportivo y observándose una notable mejoría. A los cuatro meses después de la última inyección el caballo retornó a la competición obteniéndose resultados deportivos satisfactorios.

CONCLUSIÓN

La OA es una enfermedad que afecta tanto a la especie humana como a especies animales. Las lesiones articulares que se producen en el caballo a causa de esta enfermedad son muy similares a las que se producen en personas, por lo que el caballo es un modelo animal de elección para el estudio de esta patología permitiendo desarrollar nuevas técnicas terapéuticas en ambas especies.

La dificultad para obtener el material necesario para tratar con IRAP y el escaso número de trabajos publicados, hacen que esta técnica esté poco extendida. Sin embargo en aquellos estudios en los que se ha utilizado para tratar enfermedades articulares, se ha podido apreciar su eficacia.

IRAP supone un tratamiento alternativo frente al controvertido uso de los corticoesteroides intraarticulares, dando buenos resultados en las primeras fases de la OA y en otros procesos inflamatorios. Sin embargo, 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.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a Marta Varela, Isabel Santiago, María Villalba y Myriam Redondo, veterinarias clínicas, por su esfuerzo, dedicación, paciencia.

BIBLIOGRAFÍA

Frisbie DD, Ghivizzani SC, Robbins PD, Evans CH and McIlwraith CW. Treatment of experimental equine osteoarthritis by in vivo delivery of the equine interleukin-1 receptor antagonist gene. *Gene Therapy* (2002), 9: 12-20.

Frisbie DD, Kawcak CE, McIlwraith CW. Evaluation of gene therapy as a treatment for equine traumatic arthritis and osteoarthritis. *Clin. Orthoped. Relat. Res.* (2000), 379 (Suppl): S273-S287.

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.