

207
28



**EVALUACION DEL TRATAMIENTO
INTRAARTICULAR CON HIALURONATO
DE SODIO EN ARTROPATIAS
DEL EQUINO:
ESTUDIO RECAPITULATIVO**

**Tesis presentada ante la División de
Estudios Profesionales de la Facultad
de Medicina Veterinaria y Zootecnia
de la
Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del título de
Médico Veterinario Zootecnista
por
Cuauhtémoc Guillermo Sandoval Garrido**

**Asesores: Carlos Guzmán Clark y
Luis Ocampo Camberos**

México, D. F., 1987



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 está 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.

CONTENIDO

	<u>Página</u>
RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
CARACTERISTICAS DEL FARMACO.....	6
QUIMICA.....	7
Propiedades físicas y estructura mole- cular.....	7
Agregación de proteoglican.....	10
Síntesis y metabolismo del hialuronato	16
FARMACOCINETICA.....	17
Articulaciones y líquido sinovial.....	17
Líquido sinovial del equino.....	22
Uso del ácido hialurónico en la enfer- medad articular del equino.....	29
DOSIS.....	31
Forma de administración.....	31
TOXICIDAD.....	33
Seguridad Sistémica.....	33
Seguridad en la administración intraar- ticular.....	36
PRUEBAS DE EFECTIVIDAD.....	40
DISCUSION.....	51
LITERATURA CITADA.....	52

RESUMEN

SANDOVAL GARRIDO CUAUHEMOC GUILLERMO. Evaluación del tratamiento intraarticular con hialuronato de sodio en artropatías del equino: estudio recapitulativo (bajo la dirección de: Carlos Guzmán Clark y Luis Ocampo Camberos).

El presente estudio recapitulativo comprende la evaluación del tratamiento intraarticular con hialuronato de sodio en las artropatías del equino, con la finalidad de ordenar y dar a conocer lo que hasta la fecha se sabe sobre esta terapia. El estudio incluye las propiedades o características del fármaco en donde se describen química, farmacocinética, dosis y toxicidad, así como las pruebas de efectividad que se han realizado en varios países del mundo en donde se practica la clínica equina, en las cuales se llega al resultado de que dicho tratamiento sí funciona en los padecimientos articulares de los caballos, ya que ayuda a mantener las condiciones fisiológicas normales de la articulación, sin causar algún efecto adverso. Para lo anterior, se revisaron un total de 76 citas bibliográficas.

INTRODUCCION

Con frecuencia la inflamación no infecciosa de la articulación causa claudicación en el caballo. Por lo menos una tercera parte de los caballos en entrenamiento pueden sufrir de artritis, manifestándose con dolor o claudicación. Por lo general, estos problemas articulares son consecuencia de un traumatismo crónico o agudo, frecuentemente debido a un programa de intenso entrenamiento (9,55,70).

Es muy probable que el descanso sea el mejor remedio, ya que permite la recuperación fisiológica de la función articular (cartílago articular y viscoelasticidad del líquido sinovial). En el caso del caballo de carreras, se interrumpen los programas de entrenamiento, lo cual es difícil de aceptar para un entrenador o para el dueño (2,54).

La cápsula articular se caracteriza por tener tejido conjuntivo fibroso blanco dispuesto irregularmente, el cual rodea a la articulación y la ayuda a tener cierto límite de flexión y extensión. La cápsula tiene terminaciones nerviosas y en la mayoría de los casos el dolor se asocia con una inflamación de la articulación la cual proviene de la cápsula articular (45). La superficie interna de la cápsula articular llamada membrana sinovial, es un tejido con gran cantidad de vasos sanguíneos y fibroblastos. Estas células producen el hialuronato de sodio presente en el líquido sinovial y mantienen las condiciones de la articulación por medio de la fagocitosis realizada por los macrófagos que ahí existen. El líquido sinovial es un filtrado de plasma sanguíneo y de hialuronato

de sodio que producen los fibroblastos (16,30,58).

Un peso molecular elevado de hialuronato de sodio normalmente forma parte del líquido sinovial, llenando al tejido intersticial. El líquido sinovial del caballo tiene normalmente 1.3 mg de hialuronato de sodio por mililitro (53,17,48).

El tono, nutrición y elasticidad del tejido conectivo dependen de una serie de procesos de renovación y diferenciación celular, los cuales parecen estar parcialmente regulados por la cantidad presente de ácido hialurónico en el tejido conectivo.

Las principales funciones del hialuronato de sodio en la articulación son: Lubricación (reduciendo la fricción entre los tejidos de la cavidad articular), evitar el paso de leucocitos con enzimas que degradan la cavidad articular y para transportar glucosa y otros nutrientes de los vasos sanguíneos de la cápsula articular a través de la sinovia de los condrocitos (53,4,32,71).

El ácido hialurónico pertenece a un grupo de macromoléculas biológicas conocidas como glicosaminoglican (ácidos mucopolisacáridos). El ácido hialurónico consiste de ácido glucorónico y N-acetilglucosamina, alternados y unidos por enlaces glicosídicos. El ácido hialurónico está presente, con la misma estructura de polímero en el tejido conectivo de muchos organismos.

Desde un punto de vista estructural y funcional, el ácido hialurónico es uno de los componentes más importantes de la sustancia fundamental del tejido conectivo.

El papel del ácido hialurónico en la formación de los agregados de proteoglican en tejido conectivo del cartílago se ha aclarado. El ácido hialurónico forma la columna de estos agregados enlazándolos en su molécula en forma de hilo a varios proteoglican que consisten de condroitin sulfato, queratin sulfato y varias proteínas (27,44,40).

Las estructuras celular, fibrilar y vascular del tejido conectivo están encajadas en la sustancia fundamental o base. Las características mecánicas funcionales de estas estructuras determinan la elasticidad, tono y actividad bioquímica del tejido conectivo.

Como resultado de sus propiedades físicas y químicas, el ácido hialurónico juega un papel importante en la actividad fisiológica de la sustancia fundamental. El ácido hialurónico posee una carga negativa la cual confiere una característica polianiónica a la molécula. Esta propiedad permite enlazar otras sustancias tales como agua, iones, proteínas y solutos.

La sustancia fundamental está cambiando continuamente, debido a su síntesis, la cual se asegura por la actividad biosintética de los fi

broblastos que producen ácido hialurónico, colágeno y varios proteoglican. En tejidos conectivos normal, el ácido hialurónico está en un equilibrio dinámico entre la síntesis y la degradación, como un resultado de la acción enzimática de la hialuronidasa, y/o posiblemente reacciones de despolimerización auto-oxidante bajo control de ascorbate (Sal del ácido ascorbico) (15,19,35).

La superficie del cartílago articular está cubierta por una delgada capa amorfa de un complejo proteínico de ácido hialurónico o de proteoglican. Se piensa que su función es de una capa de deslizamiento, y que bajo cargas pesadas, absorbe el golpe debido a su alta elasticidad deformable. Esta capa es muy delgada, variando entre 1 y 10 um, dependiendo en la especie, articulación y edad. Esta capa también tiene una función protectora manteniendo la integridad de la matriz del cartílago.

En la actualidad el tratamiento para la artritis equina se ha ampliado de manera significativa gracias al descubrimiento del ácido hialurónico, el cual produce una rápida recuperación de la función articular (57).

CARACTERISTICAS DEL FARMACO.

La inyección de hialuronato de sodio es una solución acuosa de hialuronato de sodio altamente purificada, estéril y libre de pirógenos, se suministra en dosis simples de 5 ml (50 mg) que contienen 10 mg/ml de hialuronato de sodio. La solución se obtiene de crestas de gallos y se presenta como un polvo blanco sumamente higroscópico que no se dializa, soluble en agua pero insoluble en alcohol, acetona u otros solventes orgánicos. Una solución acuosa de hialuronato de sodio tiene un pH neutro (53).

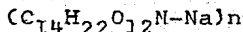
QUIMICA

Propiedades físicas y estructura molecular

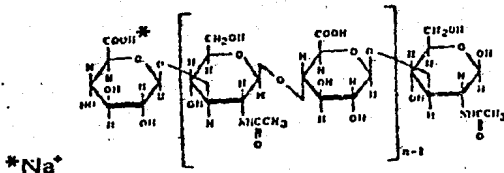
El ácido hialurónico es un ácido mucopolisacárido no sulfurado o glicosaminoglican compuesto por cantidades equimolares de ácido D-glucurónico y N-acetilglucosamina; en su estado natural consiste de polímeros análogos de variable longitud de proteína, glicoproteínas o lípidos (75).

La sustancia es glucoronato de sodio combinado por un enlace glucosídico con N-acetilglucosamina en cantidades a un grado molar de 1:1.

La fórmula empírica del hialuronato de sodio es:



La fórmula estructural:



Los mucopolisacáridos de tejido conectivo, los cuales se refieren generalmente como glicosaminoglican, normalmente no se encuentran extracelularmente como polímeros libres, sino como proteoglican en el cual muchas cadenas de polisacáridos están unidos en la porción terminal del azúcar reducida a una molécula de proteína.

Las estructuras de los glicosaminoglican son similares en que estos son generalmente polímeros lineales en unidades repetidas de disacárido las cuales consisten de hexosamina y ácido hexarónico. Existen siete familias diferentes de glicosaminoglican, encontradas comunmente en tejidos de vertebrados (17,42).

Los glicosaminoglican se caracterizan por su contenido y distribución en grupos con carga aniónica: el grupo carboxilato, el grupo ester sulfato, y el grupo sulfamino. Estas porciones con carga de la molécula están completamente ionizadas bajo condiciones fisiológicas (17,39,8,29).

Hascall describió a los proteoglican del cartílago hialino como agregados con más de 100 moléculas, cada una con un peso molecular promedio de 2×10^6 , formadas a través de interacciones específicas a cadenas individuales de ácido hialurónico. Las interacciones con ácido hialurónico son mediadas por los enlaces de ácido hialurónico del núcleo de la proteína, la cual se localiza en la parte terminal de los

proteoglicán que interactúan. El núcleo de la proteína, el cual contiene el sitio activo de los enlaces de ácido hialurónico tiene un peso molecular de 6×10^4 (29,6,37,46).

La presencia del proteoglicán en el cartílago también se ha descrito. Estos proteoglicán tienen muchas características estructurales y diferentes de los proteoglicán agregados, éstos no pueden hacer enlaces de ácido hialurónico y se piensa que no se derivan por la degradación de las moléculas agregadas.

Handley y Lowther encontraron que el ácido hialurónico baja la síntesis de proteoglicán en cultivos de condrocitos, pero no causa efecto en la síntesis de proteína.

El proteoglicán del cartílago está compuesto por un núcleo protéico con un peso molecular de 200,000. Este núcleo protéico consiste de tres regiones. Existe una región en la cual predominan cadenas de condroitín sulfato y que contiene poco queratín sulfato, y otra región en la cual más del 50% de cadenas de queratín sulfato se encuentran adheridas. La tercera región consiste de un 30% del total del núcleo de la proteína, y contiene pocas cadenas de polisacárido,

esta región puede interactuar y unir el proteoglicán a una molécula de ácido hialurónico. El peso molecular promedio de las cadenas de condroitín sulfato es de 20,000 y las cadenas de queratín sulfato de 8,000. El proteoglicán se digiere con proteasas, tales como pronasa o papain, la cual degrada el núcleo protéico y libera cadenas libres de glicosaminoglicán que contienen algunos aminoácidos que se originan en el núcleo protéico.

AGREGACION DE PROTEOGLICAN.-

Los proteoglicán existen en el tejido como largos agregados. Los proteoglicán de condroitín sulfato se combinan con el ácido hialurónico, de esta forma si alrededor de 0.5 a 1% de ácido hialurónico se combinan a una solución de proteoglicán, los dos se agregan en una unidad más larga. La porción del núcleo de la proteína de proteoglicán que esta libre de carbohidrato, tiene una alta afinidad por la unidad deca-sácarido del ácido hialurónico.

Los agregados formados entre subunidades de proteoglicán en el ácido hialurónico son inestables y pueden romperse por un leve tratamiento, como la ultracentrifugación. Si un tercer componente, el enlace glicoproteín, se suma al agregado hialurónico-proteoglicán, se forma una estructura más firme (8).

La evidencia de los largos agregados de proteoglicán del cartilago ha sido demostrada por varios investigadores. Por ejemplo, Hardingham y Muir demostraron que los agregados consisten de un gran número de monómeros de proteoglicán ligados a una cadena hialurónica. La parte globular de la proteína en el proteoglicán contiene un sitio de unión para el ácido hialurónico (24,25).

Hascall y Heinegard también encontraron que las interacciones de ácido hialurónico y proteoglicán forman los agregados y que los tamaños relativos de estos son determinados por el tamaño relativo de las moléculas de ácido hialurónico. La función más obvia de la interacción de los proteoglicán sulfatados del cartilago y el hialuronato es la formación de estructuras inmóviles que se pueden depositar en el cartilago (28).

La región de unión del ácido hialurónico de la molécula de proteoglicán interactúa con el enlace de la proteína así como con el ácido hialurónico en la formación de agregados de proteoglicán (31).

El ácido hialurónico puede tener su propia importancia bioquímica en la función celular, proliferación y reparación.

Los glicosaminoglican (Gag) son polianiones con alta carga compuestos de unidades de disacárido las cuales llevan ya sea un carboxilo o un grupo sulfato, o ambos, y que generalmente consiste de ácido urónico y mitad de hexosamina. Ocho GAG se han estudiado: hialuronato, condroitín, condroitín 4, 6 sulfato, dermatín sulfato, queratín sulfato, herapín sulfato y heparina (63).

El comportamiento físico químico de las moléculas de hialuronato en solución, ha sido causa de estudio en el desarrollo de modelos interesantes y conceptos en relación al posible papel estructural del polímero en las matrices del tejido conectivo. Debido a su gran tamaño y carga negativa, cada molécula, en solución diluida forma una extensa y firme espiral la cual ocupa una gran área siendo 10^4 más larga que el espacio que ocupa la misma materia molecular en su forma compacta. Se ha sugerido por varios investigadores que en concentraciones fisiológicas resulta en una densa red que tiene la capacidad de: 1) Atrapar o limitar el flujo de agua; 2) Interfiere con la difusión y transporte de solutos, especialmente macromoléculas; 3) Desecha las macromoléculas o las partículas de la red; y 4) Ejerce una presión osmótica (17,63,47).

Fabianek y Herp discutieron el efecto del ácido hialurónico en la regulación del transporte extravascular de metabolitos a las células. Ellos revisaron la evidencia que las propiedades físicoquímicas del ácido hialurónico son efectivas en los desórdenes del tejido conectivo tales como infección o artritis reumatoide. En tal alteración existe una baja en la viscosidad del ácido hialurónico, la cual es resultado de una despolimerización. En estos instantes, se ha demostrado que la enzima hialuronidasa es liberada de los lisosomas los cuales bajan la viscosidad del gel de ácido hialurónico actuando como una barrera entre estas células (21,4,32,71).

También revisaron la evidencia en relación con la degradación no enzimática del ácido hialurónico. In vitro, sustancias tales como sales de hierro, ácido ascórbico, peróxido de hidrógeno, riboflavina y cisteína, inducen a la despolimerización del ácido hialurónico. Se ha sugerido que el sistema de redes tridimensional de una sustancia compuesta de ácido hialurónico degradado tendría un poro más largo y en consecuencia permitiría más rápidamente el paso de metabolitos, y luego entonces, la despolimerización del ácido hialurónico, resultaría en una alta permeabilidad de la sustancia. Sus estudios sugieren que la mayor parte de la sustancia está actuando como agentes despolimerizante del ácido hialurónico

in vitro y los factores que mejoran la permeabilidad intersticial in vivo son autooxidantes. También sugieren que la degradación óxido reductiva del ácido hialurónico resulta en un aumento de la permeabilidad del tejido, la cual se produce en estados patológicos del tejido conectivo, como en la artritis reumatoide.

Concluyen que la degradación no enzimática del ácido hialurónico por compuestos biológicos juega un papel importante en la fisiología y patología del tejido conectivo e influencia el movimiento de los metabolitos hacia las células (21).

Keller investigó el efecto de los corticosteroides en las propiedades hidrodinámicas de soluciones de hialuronato. Este trabajo se basa en los hallazgos de que en una respuesta inflamatoria en el tejido conectivo intersticial, existe un cambio en el estado físico de la sustancia, en que ésta se vuelve menos viscosa, y las células epiteliales de los capilares empiezan a sacar constituyentes sanguíneos no celulares dentro del intersticio. La destrucción de las células del tejido conectivo y la entrada de células sanguíneas al intersticio ocurre posteriormente.

Debido a que algunos esteroides adrenales inhiben la respuesta inflamatoria, se decidió examinar cómo los esteroides pueden interactuar o afectar las propiedades físicoquímicas de las macromoléculas del tejido conectivo tales como el ácido hialurónico. La hipótesis fue que los corticoesteroides antiinflamatorios pueden inducir a cambios en la conformación del ácido hialurónico formando un complejo con el polímero. Se encontró que el ácido hialurónico tiene una capacidad de unir al corticoesteroide. La afinidad del ácido hialurónico hacia el cortisol y corticoesterona fue mayor que la afinidad de la albumina sérica humana hacia la cortisona. También, soluciones que contienen complejo de ácido hialurónico y corticoesterona tuvieron propiedades hidrodinámicas diferentes, de aquellas soluciones que sólo contenían ácido hialurónico. A una concentración de 10mg/100ml., hubo una interpenetración y enrollamiento de las cadenas de hialuronato, las cuales resistieron el flujo del solvente a través del sistema de redcillas. En presencia de corticoesterona, la resistencia del sistema de hialuronato para detener el flujo fue menor (34).

SINTESIS Y METABOLISMO DEL HIALURONATO.-

Se sabe que la glucosa y el acetato activo son los precursores de los mucopolisacáridos ácidos, los cuales son convertidos por las transferreras por medio de nucleótidos fosforilados de acetilglucosamina, galactosa, glucuronato e iduronato dentro de la cadena del polisacárido. La conversión en sulfato ocurre vía 3-fosfoadenosín 5-fosfosulfato en el aparato de Golgi (13,49).

El metabolismo del ácido hialurónico depende del sistema ácido hialurónico-hialuronidasa el cual gobierna el balance de polimerización y despolimerización del ácido. Como la mayor actividad de la hialuronidasa en tejido articular está probablemente presente en los lisosomas, la inflamación o los traumatismos pueden resultar en un desbalance que puede llevar a cambios patológicos en tejidos conectivos (22).

FARMACOCINETICA

ARTICULACIONES Y LIQUIDO SINOVIAL.-

Balazs y colaboradores describieron la estructura y el contenido de glicosaminoglicán del cartílago articular. La capa superficial más extensa del cartílago articular, que bajo el microscopio electrónico aparece como un sistema de filamentos amorfos, es una capa de ácido hialurónico. Además, la capa más interna, puede contener ácido hialurónico, así como pequeñas cantidades de queratín sulfato (3).

Asimismo, Balazs y su grupo demostraron que el ácido hialurónico del líquido sinovial, penetra a la capa superficial del cartílago. Utilizando varios acercamientos, se encontró una capa de 1 a 2 micrones de ancho, de un complejo proteínico de ácido hialurónico que cubre la superficie del cartílago. Debajo existe un tejido de 10 a 15 micrones que contiene el sistema fibrilar de colágeno y el espacio interfibrilar se llena con cantidades iguales de ácido hialurónico y condroitín sulfato (5).

Bauer et al describieron la fisiología de las estructuras articulares. El cartílago consiste de un tejido elástico, sin vasos sanguíneos y con un bajo nivel celular. Su principal fuente nutritiva es el líquido sinovial, aunque no se conoce el mecanismo por el cual el material nutritivo entra al tejido. La poca necesidad de oxígeno y la limitada habilidad de regeneración del cartílago, confirma la poca actividad del tejido. Por otra parte, la membrana sinovial tiene poca elasticidad, pero una gran habilidad regenerativa (7).

El líquido sinovial sirve como lubricante para la superficie articular y es una fuente nutritiva para el cartílago. El líquido sinovial normal es claro, amarillo pálido, viscoso y está presente en las articulaciones bajo una mínima presión negativa. La gravedad específica es de 1.01. La viscosidad relativa del líquido sinovial varía según la articulación. Además de albúmina y globulina el líquido sinovial tiene mucina, la cual provee la viscosidad del líquido. El promedio de pH es de 7.3 a 7.4 (7).

El líquido sinovial es una proteína que contiene plasma sanguíneo dializable, y mucina la cual es secretada por las células sinoviales. Mientras, el agua del plasma pasa a través de los tejidos sinoviales dentro de la cavidad articular. Las propiedades que distinguen el líquido sinovial del plasma sanguíneo dializado se atribuyen

yen a la mucina, este componente del líquido sinovial es un complejo de proteína-polisacárido del ácido hialurónico producido en las células sinoviales. Los corticoesteroides adrenales reducen la permeabilidad de las membranas sinoviales, aumentando la viscosidad intrínseca del líquido sinovial y reducen la formación de tejido fibroso (65,16).

Walker et al estudiaron las características de la película del fluido que se forma entre las superficies articulares, para dilucidar el efecto de lubricación en las fuerzas de fricción que suceden en los espacios articulares. Observando al microscopio electrónico se demostró que un agregado de un complejo proteínico de ácido hialurónico, puede formar una capa en la superficie del cartílago y dar a su vez lubricación (72).

El líquido sinovial es tixotrópico, lo cual quiere decir que a mayor grado de movimiento, la viscosidad del líquido sinovial baja, disminuyendo el grado de tracción articular.

Las cuatro propiedades más importantes del líquido sinovial son:

- 1.- Tixotropía, la cual promueve una fuerza de presión constante.
- 2.- Lubricación de las superficies, lo cual se debe a una afinidad química del ácido hialurónico y el cartílago articular.
- 3.- Elasticidad e inmediata dilatación en el momento de un golpe, propiedades que previenen que el líquido sinovial salga fuera de sus superficies.
- 4.- Buena conductividad de calor, lo cual permite la rápida transferencia del calor fuera de las superficies.

Además de la lubricación, la elasticidad del cartílago puede cambiar de forma bajo un impacto. Resumiendo, la lubricación articular depende de que exista un líquido elástico y tixotrópico entre las superficies articulares, que el área de la membrana con mayor presión dependa en la elasticidad del cartílago y que el grado de velocidad que hay entre las superficies articulares, depende también de la deformación lateral de estas superficies. Si el líquido sinovial sufre algún cambio y adquiere características Newtonianas, puede salirse y ya no puede tener una fuerza constante de todos los tipos de movimiento. Tales cambios en el líquido sinovial resultan en daño de la superficie articular, ya que la elasticidad del cartílago no es lo suficiente para prevenir una eleva

da fricción. Por otro lado, el líquido sinovial per se no es suficiente para mantener una lubricación suficiente. La recuperación, el tiempo y la elasticidad del cartílago desarrollan un papel importante. Cuando se degenera el cartílago o desaparece, el líquido sinovial sufre degradación química y mecánica (20,23).

Antonas et al estudiaron la distribución radiactiva del ácido hialurónico en articulaciones de la rodilla en conejos. La cápsula sinovial de la rodilla se abrió lateralmente y se tomaron varias secciones de tejido para un análisis radiográfico. La radioactividad del ácido hialurónico, apareció penetrando ambos tejidos o capas de la articulación rápidamente; ésto es, la membrana sinovial en dos horas y el cartílago articular en seis horas. Una hialuronidasa presente en el líquido sinovial y en tejido sinovial a nivel celular, debido a una estimulación lisosomal puede disminuir la viscosidad del ácido hialurónico (1).

En el líquido sinovial del humano en artritis reumatoide, existe una elevada actividad de enzimas glucolíticas y oxidativas como deshidrogenasa láctica y aldolasa (18).

LIQUIDO SINOVIAL DEL EQUINO.-

Una serie de publicaciones por Van Pelt describen las características de un líquido sinovial normal del tarso del equino. El líquido se describe como amarillo pálido, claro, libre de vellosidades, y que no se coagula. El volumen varía en proporción directa al tamaño de la articulación del tarso. El volumen promedio fue de 10 ml. por articulación. La viscosidad relativa se relaciona al volumen, grado de polimerización y cantidad de ácido hialurónico presente en la concentración de proteína. También existió una correlación significativa entre un elevado grado de viscosidad y altos valores de un precipitado de mucina. Hubo además, relación entre una elevada viscosidad relativa y la concentración de proteína, la cual sugiere que el ácido hialurónico está ligado a una porción de la proteína presente en el líquido sinovial y que la mitad de la proteína no proviene toda del plasma (67).

Las variaciones en la viscosidad relativa de las articulaciones se deben a un aumento o disminución en la concentración de ácido hialurónico en relación a su unidad de volumen (66).

La síntesis del ácido hialurónico, toma lugar en las células beta de la membrana sinovial. La concentración de ácido hialurónico en el líquido sinovial se mide por distintos métodos, por lo que es difícil comparar los valores. El nivel del ácido hialurónico en un líquido sinovial normal del equino es de 0.56 mg/ml según Sundbladt y 1.36 mg/ml según Le Veen y Kling. La viscosidad de la sinovia depende en el contenido de ácido hialurónico, por esto existe una medida de cantidad, cualidad o grado de polimerización del ácido hialurónico (51).

En articulaciones patológicas, el ácido hialurónico es más bajo en viscosidad que cuando está normal, siendo muy bajo en artritis reumática, y ligeramente bajo en artritis traumática y artrosis deformante (52).

El cartílago articular es un tejido conectivo, firme y elástico con células llamadas condrocitos y fibras de colágeno dispuestas en una matriz sólida gelatinosa (26). Esta matriz se forma de condromucoproteína. Las moléculas de sulfato y los condrocitos forman un núcleo proteico. Alrededor de 23 moléculas CSA se asocian cada una con una molécula de proteína y estas a su vez, forman la

condromucoproteína (CMP). Las moléculas de CMP existen en estado libre y/o formando las fibras de colágeno en la matriz. En una zona alrededor de los condrocitos todas las moléculas de CMP son libres y existen en gran número. Más afuera de la matriz, las moléculas de CMP forman las fibras de colágeno, siendo escasas las moléculas libres. La explicación de la localización de las moléculas de CMP es que se encuentran sintetizadas en los condrocitos y se excretan en forma molecular dentro de la matriz del cartílago (41).

Perrson, demostró que el volúmen sinovial en articulaciones clínicamente normales se eleva cuando hay ejercicio. El aumento de volúmen disminuye después de terminado el ejercicio, y después de dos horas es el mismo que antes del ejercicio. Ya que el líquido sinovial es más que nada un dializado de suero, el aumento de volúmen sinovial junto con el ejercicio se puede explicar por un aumento en la difusión con suero dentro de las articulaciones. La composición normal de la sinovia debe depender entonces parcialmente del estado de entrenamiento de las articulaciones al momento de examinarlas (51).

La sinovia en articulaciones clínicamente normales consiste de un líquido viscoso, claro amarillento, que no se coagula in vitro. Su pH es ligeramente alcalino: 7.32 a 7.44. El número de glóbulos blancos en el líquido sinovial de articulaciones clínicamente normales, no depende de la edad o estado de entrenamiento. La cuenta de glóbulos blancos es de 76 ± 99 mm³ cúbicos en articulaciones clínicamente normales.

Aunado con el entrenamiento, el contenido de proteína sinovial aumenta: un 30% en la articulación de la corva y la rodilla, y un 38% en el menudillo. Las diferencias en la anatomía de la membrana sinovial, puede contribuir a que aumente la difusión del suero en una articulación. Aunque, la membrana sinovial de la articulación del casco tiene una superficie más suave y menos vellosidades tiene un tejido conectivo firme y menor vascularidad. El aumento en la proteína total junto con el entrenamiento parece relacionarse no sólo con las pequeñas moléculas de proteína (albumina) sino también con grandes moléculas de globulina (51).

Liberg et al colectaron líquido sinovial y sangre de 18 yeguas clínicamente sanas en estado de reposo. Se realizaron cuentas leucocitarias de líquido sinovial y determinación de glucosa, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, proteína total, globulina y electroforesis de proteína.

La cuenta leucocitaria fue de 0.12 a 0.39×10^9 células por litro en articulaciones del menudillo, rodilla y corva. El número de bandas de proteína y sus posiciones fue el mismo en la sinovia como en el suero. Debido a la semipermeabilidad de la membrana sinovial, se observaron diferencias entre las proteínas sinoviales y las séricas. Las moléculas pequeñas de proteína como albúmina, transferrina y gamma-1 globulinas penetran con más facilidad la membrana sinovial que proteínas de alto peso molecular como las aminoglobulinas y alpha-2 macroglobulinas.

El ácido hialurónico da viscosidad al líquido sinovial. Como es sintetizado por células en la membrana sinovial, puede considerarse específico de las articulaciones. La concentración y el

grado de polimerización constituye una medida de la capacidad de síntesis por parte de las células sinoviales. La vida media biológica del ácido hialurónico en el líquido sinovial es entre 2 a 4 días. La calidad o grado de polimerización del ácido hialurónico se ha determinado por su viscosidad intrínseca la cual es directamente proporcional al tamaño de la molécula del ácido hialurónico (38).

Perrson, también describió las diferencias entre articulaciones clínicamente normales y articulaciones que tuvieron o que experimentalmente se les indujo a condiciones patológicas. No hubo aumento en la cuenta celular en articulaciones patológicas y el pH de la sinovia también estaba normal. De cualquier forma, hubo un cambio en la concentración de proteína sinovial comparado con articulaciones clínicamente normales. Los cambios en la proteína sinovial en la artritis o lesiones articulares resultaron de una lesión vascular lo que produce una elevada descarga de suero dentro de las articulaciones. Luego entonces, la proteína total aumento, pero el A/G permaneció igual. El ácido hialurónico en la sinovia de las articulaciones patológicas difiere hasta cierto

punto de un líquido sinovial normal. Asimismo, se encontró una disminución de la viscosidad intrínseca mientras la concentración de ácido hialurónico fue la misma a la de un líquido normal (50).

Se ha demostrado que en comparación con articulaciones de caballos sanos, los valores de hidrolasa alcalina, hidrolasa ácida, LDH, aldolasa y GOT aumentan en una efusión sinovial en enfermedad degenerativa de la articulación como osteoartritis y artritis traumática (68).

Las lesiones más comunes que se observaron en enfermedades óseas y articulares son el resultado de un síndrome de uso y laceración. Las razas corredoras son muy susceptibles a la ruptura o estiramiento de los ligamentos colaterales y a la lesión de la cápsula y superficies articulares. La fuerza del peso y la concusión a alto grado de movimiento aumentan la presión sobre las articulaciones que da lugar a un trauma de las superficies articulares y debajo del hueso subcondral.

El trauma directo, alteraciones endocrinas, mala nutrición, infección articular por una enfermedad sistémica, etc., y aún mal cuidado o mal herraje pueden provocar una enfermedad ósea y articular de los miembros (56).

Los malos aplomos o desviaciones de la conformación normal del miembro son predisponentes a una lesión de ligamentos y articulaciones y frecuentemente produce enfermedad degenerativa o fracturas.

La fatiga muscular que resulta de un sobretrabajo, mala condición física, o ambas, pueden provocar demasiada flexión o extensión articular.

El uso de ácido hialurónico en enfermedad articular del equino.

Rydell et al reportaron la efectividad clínica del ácido hialurónico cuando se le inyecta junto con cortisona en las articulaciones de caballos de carreras que padecen de artritis traumática. El uso del ácido hialurónico se basa en que para tales enfermedades, la función protectora del ácido hialurónico disminuye o desaparece. También consideran que la función principal del ácido hialurónico en el líquido sinovial es la de actuar como un protector elástico de la superficie del cartílago protegiendo las células del cartílago articular y tejido sinovial de un traumatismo mecá-

nico causado por el movimiento de las articulaciones. Para mantener esta función biológica, se necesita una gran concentración de ácido hialurónico de elevado peso molecular, con un gran volumen específico y una elasticidad dinámica alta, en el líquido sinovial. El ácido hialurónico que utilizaron estos investigadores se preparó de cordón umbilical de humano o de cresta de gallo con un peso molecular de 1×10^6 a 3×10^6 y contenía menos de 2% de proteína. La sal sódica se disolvió a una concentración de 2-7 mg/ml en solución salina normal, la cual provee una sustancia viscosa, pero que pasa a través de una aguja del número 20 sin ninguna dificultad (60).

DOSIS

<u>Articulación</u>	<u>mg de hialuronato de sodio</u>
Casco	7.5-20
Navicular	7.5-20
Menudillo	20-50
Rodilla	20-50
Corva	
Tibiotarsal	50
Intertarsal	25
Tarsometatarsal	25
Babilla	
Femorotibial	50
Saco Lateral	50
Saco Medial	50
Femoropatelar	50-100

Existen en el mercado dos diferentes presentaciones:

2ml (10mg/ml) y 5ml (10mg/ml), dependiendo del laboratorio que fabrique el fármaco. Si es necesario la inyección se puede repetir después de una o más semanas, esto en el caso de las jeringas de 2ml de hialuronato de sodio.

Forma de administración.

1. Rasurar, desinfectar y lavar con alcohol el sitio de la inyección, secar con gasa estéril.
2. Insertar la aguja estéril dentro de la cavidad sinovial, dejar salir el exceso de líquido sinovial a través de la aguja.

3. Fijar la jeringa a la aguja e inyectar la dosis de hialuronato de sodio a elegir por el Médico Veterinario.
4. Después de la inyección, taponar el sitio con una gasa estéril, desinfectar y aplicar un vendaje propio a la articulación.

TOXICIDAD

Seguridad sistémica de altas dosis (600 - 3000 mg/caballo) en la administración intraarticular de hialuronato de sodio en caballos.

Varias articulaciones se inyectaron intraarticularmente, usando una técnica aséptica, con varias cantidades de hialuronato de sodio tales que cada caballo recibió una dosis total de 200, 600 o 1000 mg de hialuronato de sodio en tres ocasiones, una ca da semana.

Una semana después de la última inyección, a los tres caballos en el grupo de dosis alta se les practicó la eutanasia y se rea lizó un examen patológico. Se removieron varios órganos y se prepararon para examen histopatológico y microscópico.

En articulaciones del menudillo y rodilla se evaluaron calor, engrosamiento, etc., en varias ocasiones después de cada tratamiento y se midió la circunferencia de las articulaciones.

Resultados:

Tamaño de la articulación:

El diámetro de la articulación se midió diario antes de la inyección y a las 4, 8, 24 y 48 horas después de cada aplicación y al final del período de observación.

En ambas articulaciones los cambios no fueron significativos durante el período de observación.

Tamaño y calor articular:

El veterinario palpó cada articulación después de cada inyección y evaluó la presencia de engrosamiento y calor articular. Algunas articulaciones del carpo tuvieron un ligero engrosamiento y calor después del tratamiento, aunque no se observó en ninguna articulación, alguna reacción clínica significativa.

Examen patológico e histopatológico:

Los tres caballos del grupo de alta dosis (1000 mg en 3 ocasiones) se llevaron a la Universidad de Guelph al finalizar el estudio y se les practicó la eutanasia con una sobredosis de barbiturato.

El estudio patológico fue normal para los tres caballos y no hubo lesiones patológicas al microscopio en ninguno de los órganos examinados.

CONCLUSIONES.-

En este estudio en caballos se obtuvo la evidencia que el hialuronato de sodio administrado por una inyección intraarticular en dosis hasta 20 veces las recomendadas por tres tratamientos en un período, no causaron ninguna toxicidad sistémica, evaluadas por un examen microscópico de varios tejidos y órganos (12).

SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACION INTRAARTICULAR DE ACIDO HIALURONICO
EN CABALLOS

Se inyectó a las articulaciones izquierdas intercarpales y carpocarpales cada una con 7.5 ml (75 mg) de hialuronato de sodio en dos ocasiones, cada dos semanas usando una técnica aséptica. Luego, la articulación carpal izquierda, recibió un total de 300 mg de hialuronato de sodio en sólo dos semanas, catorce días después de las últimas inyecciones, se les practicó la eutanasia a los cuatro caballos, sus articulaciones carpales izquierdas y derechas (usadas como articulaciones control no tratadas) se extirparon y se sometieron a un examen histopatológico, además, se practicaron exámenes de sangre para hematología y química sanguínea, fluido sinovial para cuenta leucocitaria y calidad del precipitado de mucina, asimismo, a cada articulación se le evaluó calor, engrosamiento, etc., en los días 1, 7 y 14 después de cada tratamiento, se midió la articulación por la circunferencia de esta.

Todos los caballos tenían articulaciones radiográficamente normales antes del tratamiento. Las articulaciones fueron examinadas con rayos X antes del tratamiento inicial, en el día 28 y al final del estudio.

Resultados:

Hematología y química sanguínea.

No hubo valores anormales o cambios en ninguno de los caballos.

Líquido Sinovial:

Hubo ligeros cambios (aumento) en leucocitos y células rojas asociados con daño físico debido a la inyección intraarticular, los cuales aparecieron en ambas articulaciones tratadas y no tratadas, por lo que no se considera que se haya debido al ácido hialurónico.

Tamaño de la articulación:

El diámetro articular se midió diario por 7 días después de cada inyección y al final del período de observación en el día 28. No hubo cambios en la articulación derecha del carpo durante el período de observación, pero hubo un pequeño aumento en el tamaño de la articulación carpal izquierda después de la inyección intraarticular con ácido hialurónico. Los cambios fueron leves e inconsistentes, el máximo aumento después de la inyección inicial fue el siguiente:

NOMBRE DEL CABALLO	AUMENTO DE LA CIRCUNFERENCIA ARTICULAR ORIGINAL
Ambro Pocono	0.7 cm ó 2.4%
Had Enuff	1.2 cm ó 3.7%
Ebb Hanover	1.2 cm ó 3.7%
Barking Bart	1.3 cm ó 3.8%

Por lo general, no existieron cambios en el tamaño articular después de la segunda inyección.

Tamaño y calor articular:

En general, la mayor parte de las articulaciones se sintieron ca-
lientes y engrosadas después de la inyección.

Examen patológico e histopatológico de las articulaciones:

No se notó ninguna lesión en ninguna de las secciones examinadas, las cuales fueron, la membrana sinovial, cartílago articular y hueso subcondral.

CONCLUSIONES.-

En este estudio se puso de manifiesto que la administración de ácido hialurónico intraarticular en dosis de 2 a 4 veces mayor a la recomendada, no causó ningún cambio patológico en la histología articular. Las respuestas obtenidas parecen ser debidas a el traumatismo de la inyección articular y a la falta de ejercicio (11).

PRUEBAS DE EFECTIVIDAD

En este primer reporte del tratamiento intraarticular con hialuronato de sodio para la enfermedad traumática o degenerativa en caballos, se excluyeron a los que presentaban fracturas, problemas serios de ligamentos, articulaciones infectadas o enfermedad degenerativa avanzada. Las articulaciones en las que se permitió la introducción del hialuronato de sodio incluyen: carpo, menudillo, corva y babilla, en las cuales se inyectaron 50mg de hialuronato de sodio por medio de una inyección intraarticular. Además de la evaluación de la articulación antes del tratamiento, se realizó una evaluación postratamiento de calor, inflamación, dolor a la flexión y palpación articular, aproximadamente a los 7-10, 14-20, 30-40 y 90-120 días después de la inyección. Para una mejor presentación estas evaluaciones se tabulan de la siguiente manera:

Visita 1	Evaluación	pretratamiento						
Visita 2	Evaluación	a los 7-10 días	después de la inyección					
Visita 3	"	"	" 14-20	"	"	"	"	"
Visita 4	"	"	" 30-40	"	"	"	"	"
Visita 5	"	"	" 90-120	"	"	"	"	"

Los resultados en esta prueba fueron los siguientes:

En total se incluyeron 61 caballos tratándose 75 articulaciones de las cuales 13 recibieron tratamiento para más de una articulación. En total se trataron 6 babillas, 26 radiocarpal, 6 intercarpal, 6 intercarpal, 14 menudillos y 23 corvas. Del total de las articulaciones, 42 tenían cierto grado de calor antes

del tratamiento. 31 tuvieron valor de 1, 10 tuvieron valor de 2 y 1 tuvo valor de 3. La evaluación numérica se basó en la asignación del valor 0 al 3 de la siguiente manera:

Nada	=0
Ligero	=1
Medio	=2
Muy caliente	=3

En la primera evaluación postratamiento (visita 2), 9 caballos mejoraron de 1 a 0, 5 de 2 a 1 y 1 de 3 a 2, mientras los restantes no tuvieron cambio. Esto es, 20% de las articulaciones con calor mejoraron en los primeros 7-10 días de tratamiento. En la visita 5, ninguna articulación tuvo valor de 2 ó 3 y sólo 13 tuvieron valor de 1.

Inicialmente, se consideró que 52 articulaciones tenían inflamación clínica, de las cuales 7 eran severas, 20 moderadas y 25 ligeras. Hacia la visita 5, el número de articulaciones con inflamación fue de 41, comparado con 52 antes del tratamiento. Solamente 10 caballos tuvieron dolor a la flexión en la visita 5, comparados con 21 antes de la inyección con hialuronato de sodio. Hacia la visita 2, el número de articulaciones con dolor a la palpación fue de 9, comparado con 17 antes del tratamiento.

Del total de las articulaciones, 87% tuvo una buena respuesta. Las diferentes medidas que se tomaron en esta prueba clínica en 61 caballos y 75 articulaciones tratadas con hialuronato de sodio, demostró que este fue efectivo, aminorando los síntomas de la enfermedad articular degenerativa no infecciosa

y resultó en una mejoría significativa en el desarrollo del 90% de los caballos tratados (10).

En esta segunda prueba clínica, se incluyeron un total de 65 caballos tratándose 106 articulaciones, en donde 34 caballos recibieron tratamiento en más de una articulación. En total se trataron 5 babillas, 25 rodillas, 25 menudillos y 51 corvas. La revisión indicó que ninguna articulación se encontró en estado séptico. El análisis del líquido sinovial indicó que 89 de las 106 articulaciones tuvieron una ligera degeneración articular y sólo 2 tuvieron una degeneración articular significativa. El análisis sinovial indicó que 12 articulaciones presentaron una leve sinovitis, 43 moderada sinovitis y 32 fuerte sinovitis. La dosis que se utilizó fue de 50mg por articulación de hialuronato de sodio.

De 98 articulaciones que se evaluaron, 17 tenían cierto grado de calor antes del tratamiento. Once articulaciones tuvieron grado de 1, 6 tuvieron grado de 2 y ninguna tuvo grado de 3. La evaluación numérica se describe en la prueba anterior.

En la visita 2, 5 caballos mejoraron de 1 a 0, 4 de 2 a 1, 89 permaneciendo sin cambio. Esto es, 9% de las articulaciones con calor, mejoró dentro de los primeros 7-10 días después del tratamiento. Hacia la visita 5, ninguna articulación se consideró del grado 3 ó 2 y solo 6 se consideraron con el grado de 1. Hacia la visita 5, el número total de las articulaciones con inflamación fue de 19, comparadas con 49 antes del tratamiento. Inicialmente, 49 articulaciones se conside-

raron tener inflamación clínica siendo 1 severa, 19 moderadas y 29 ligeras. Solo 18 caballos tuvieron dolor a la flexión en la visita 5, comparados con 67 antes de la inyección con hialuronato de sodio. Hacia la visita 2, el número de articulaciones con dolor a la palpación fue de 25, comparadas con 72 antes del tratamiento, hacia la visita 5, solamente 6 articulaciones tuvieron dolor a la palpación.

En la primera evaluación postratamiento 7-10 días después de la inyección, 70% de las articulaciones se evaluaron como buenas comparadas antes del tratamiento. 25% se evaluó como moderado y solo el 5% se evaluó como malo. Hacia la visita 5, el 93% de las articulaciones se consideraron buenas, comparadas antes del tratamiento. Del total de las articulaciones, el 95.9% tuvo una buena respuesta. De estas el 64.3% se consideró tener una mejor respuesta que el resto de las articulaciones. Cuatro articulaciones se consideraron tener una pobre respuesta dando el 4.1% del total.

Con base en la habilidad funcional de las articulaciones tratadas, el 83.2% de estas mejoraron con el tratamiento.

Finalmente, las diferentes medidas que se tomaron en esta prueba clínica con 65 caballos y 106 articulaciones tratadas con hialuronato de sodio, fueron efectivas en aminorar los síntomas de la enfermedad articular degenerativa no infecciosa del equino y resultó en una mejoría significativa en el desarrollo del 80% de los caballos tratados. (69).

En este tercer estudio presentado por el Dr. Ruch, en total se trataron 2 babillas, 5 intercarpal, 3 radiocarpal y 7 corvas con 17 caballos a los cuales se les administraron 50mg de hialuronato de sodio intraarticularmente.

De las 17 articulaciones evaluadas, 8 tuvieron cierto grado de calor antes del tratamiento. Esta condición en todos los casos se resolvió a la tercera visita (14-20 días). Un patrón similar de resolución ocurrió en tres articulaciones con dolor a la flexión y seis con dolor a la palpación. En 5 articulaciones con inflamación, la recuperación ocurrió a la segunda visita (7-10 días) y se resolvió completamente en todos los caballos a la cuarta visita (30-40 días). Sólo hubo un reporte de reacción pos-inyección el cual indicó la presencia de dolor por 4 días al caminar y regresando a la normalidad en 7 días (59).

En total se incluyeron 10 caballos en esta prueba con 12 articulaciones tratadas las cuales fueron: 4 babillas, 2 radiocarpal, 2 intercarpal, 3 menudillos y 1 corva, a las cuales se les inyectaron 50mg de hialuronato de sodio intraarticularmente. De las 12 articulaciones evaluadas, 4 se consideraron tener cierto grado de calor antes del tratamiento. Tres de estas mejoraron dentro de los 7-10 días y por la visita 5 (90-120 días) la condición se resolvió en todas las articulaciones. Cinco de seis articulaciones con inflamación articular mejoraron por la visita 5. Solamente 1 caballo tuvo dolor a la flexión en la visita 5, comparado con 4 antes de la in-

yección con hialuronato de sodio. A la visita 2, el número de articulaciones con dolor a la palpación fue 0, comparada con 2 antes del tratamiento. Se hizo un reporte de una reacción pos-inyección, la cual consistía de una ligera inflamación que regresó a la normalidad en 48 horas.

Este estudio apoya la conclusión basada en la habilidad funcional del hialuronato de sodio para mejorar la funcionalidad del 80% de las articulaciones tratadas (43).

En total se incluyó a 13 caballos en esta prueba con tratamiento de 15 articulaciones. Dos recibieron tratamiento en más de una articulación y 3 recibieron una segunda aplicación de hialuronato de sodio. En total se trataron 1 babilla, 1 radio-intercarpal, 8 intercarpal y 5 menudillos con 50mg de hialuronato de sodio intraarticular. De las 15 articulaciones evaluadas, 6 se consideraron tener cierto grado de calor antes del tratamiento. En la visita 2 se recuperaron 3 de 6 articulaciones con calor. Ninguno de los caballos tuvo dolor a la flexión durante todas las visitas, ocurriendo lo mismo cuando se evaluó el dolor a la palpación. Se reportó una reacción postratamiento la cual consistía de una ligera inflamación que regresó a la normalidad dentro de 48-96 horas.

En comunicación personal con el clínico se indicó que todos los caballos tratados tenían una claudicación severa (73).

El trabajo de Swanstrom, presentado en el Congreso de la Asociación Americana de Practicantes en Equinos en 1978, demostró

la efectividad del hialuronato de sodio como tratamiento en las artropatías del equino. Su estudio demostró que cuando se inyecta hialuronato de sodio en articulaciones artríticas del caballo, la baja viscosidad anormal del líquido sinovial pronto regresa a la normalidad, asimismo, Swanstrom indicó después, que mientras los efectos adversos de la administración repetida de corticoesteroides son bien conocidos, la inyección con hialuronato de sodio es un tratamiento efectivo. En una discusión seguida de la presentación, una de las personas señaló, "Lo importante del ácido hialurónico es su elevado peso molecular" (62).

En una prueba clínica con 22 caballos Pura Sangre con Osteoartritis, el Dr. Cannon encontró que después del tratamiento con hialuronato de sodio, el 90% dejó de claudicar y el 81% mostró una disminución del tamaño articular. En total, el 94% de los caballos mejoraron. El Dr. Cannon también encontró que la respuesta no ocurre hasta los 10-14 días. En relación con el uso de corticoesteroides en su práctica, el Dr. Cannon comentó en el Congreso de la Asociación Americana de Practicantes en Equinos en 1978 que "...si yo tengo un caballo el cual empieza a entrenar o que inclusive ha trabajado una o dos veces, y tiene que correr en 40-60 días pero le molesta una articulación, generalmente el menudillo, yo no voy a inyectarle a esa articulación esteroides. Aquí es en donde he tenido más suerte con el hialuronato de sodio" (14).

En la pista de carreras de Pompano, Florida, los Doctores Lee y Phillips llevaron a cabo un estudio con 85 caballos de carreras, los cuales mostraban un mal funcionamiento en un total de 90 articulaciones. Una inyección de hialuronato de sodio (20mg) dió como resultado la disminución del grado de claudicación o dolor en un 99%. Además, la inyección de hialuronato de sodio se comparó con tratamientos anteriores, y fue juzgada superior en la mayoría de los casos, de los cuales solamente 11 se juzgaron igual a los tratamientos anteriores. No existieron reacciones adversas.

Antes del tratamiento, el valor del volúmen del líquido articular se incrementó en 61 casos, y el funcionamiento articular era anormal en 34 casos. Después del tratamiento con hialuronato de sodio, el volúmen del líquido sinovial bajó o regresó a la normalidad en todos los casos exceptuando solamente dos, y el funcionamiento articular regresó a la normalidad en 31 casos. En total, el 73% de los caballos tratados tuvieron una excelente respuesta al tratamiento, regresando a un fuerte entrenamiento o a correr (54).

Esta prueba clínica probó por primera vez la magnífica respuesta con elevada viscosidad y alto peso molecular del hialuronato de sodio. Los resultados fueron significativos, ya que sólo se utilizaron articulaciones lastimadas que no respondieron a tratamientos como esteroides, puntos de fuego, descanso o blisters. El tratamiento se realizó en articulaciones del carpo y del menudillo solamente. De las 54 articula-

ciones tratadas en 45 caballos, 38 no mostraron claudicación y 32 caballos regresaron al entrenamiento. Una vez inyectado el hialuronato de sodio, se obtuvo una mejoría en el 85% de los casos, siendo necesaria sólo una inyección. El período de observación fue de un año y no se observaron efectos adversos (2).

En otra prueba se utilizó hialuronato de sodio en 16 caballos que mostraban dolor en articulaciones tales como carpo, menudillo y corva. En 11 de estos caballos (68.8%), el dolor desapareció por completo. Los 5 caballos restantes fueron sometidos a una cirugía para liberar una esquirra, y fueron tratados 10-14 días después; esto resultó en un mayor rango de movimiento del carpo después de la cirugía, y en menor inflamación de la cápsula articular (sinovitis). En todos los casos, hubo una mejoría en cuanto a calidad del líquido sinovial se refiere comparadas con las muestras tomadas antes del tratamiento (57).

En otro estudio de lesiones articulares de 118 Pura Sangre, se encontró que el hialuronato de sodio es claramente efectivo al aliviar el dolor o la claudicación. En ocho de diez casos a los cuales se les sacó una esquirra, se notó un excelente efecto en la sinovitis pos-quirúrgica y en la subsecuente recuperación articular. El muestreo de líquido sinovial antes y después del tratamiento en 27 articulaciones llevaron a la conclusión que el hialuronato de sodio estimula la producción de hialuronato de sodio natural con alto peso molecular den-

tro de las dos semanas de tratamiento (76).

En un estudio comparativo en 56 caballos (54 trotones y 2 Pura Sangre), una s ola inyección de hialuronato de sodio mostró una clara ventaja sobre dos inyecciones de hialuronato de sodio de baja viscosidad (8mg, 75,000 daltons) con una combinación de corticoesteroides. De los 28 casos tratados con hialuronato de sodio, el 72% tuvo una excelente respuesta. El grupo tratado con esteroides e hialuronato de sodio de baja viscosidad mejoró sólo el 43%.

El Dr. Torre atribuyó la diferencia en la respuesta a la habilidad lubricante del hialuronato de sodio de alta viscosidad en las articulaciones (64).

Poco después de la introducción del hialuronato de sodio en Francia, el Dr. Langlois realizó reportes en el problema de dolor articular o claudicación en Pura Sangre jóvenes. Sus resultados fueron que el hialuronato de sodio fue efectivo en 18 de 22 casos, con todos los 18 caballos regresando a correr después del tratamiento. La mayoría de estos caballos de 2 a 3 años de edad mostraron en radiografías ya sea pequeños fragmentos de hueso o daño del cartílago acompañados con dolor o claudicación. Después de dos años de observación, el Dr. Langlois concluyó que el hialuronato de sodio es una terapia específica para el mal funcionamiento articular (36).

En este último estudio, se administraron 37 inyecciones intraarticulares de hialuronato de sodio (20mg) a 32 articulaciones que mostraban dolor o claudicación de 15 Pura Sangre y un pony. En total el 95% de las articulaciones tratadas respondieron al tratamiento de hialuronato de sodio, en donde un 50% mejoró con solo una inyección.

Once de los caballos o sea el 73%, quedaron sanos para poder correr, y uno de ellos ganó en la división más alta días después del tratamiento (33).

DISCUSION

Con base en las pruebas clínicas descritas en el presente estudio, se puede deducir que el tratamiento intraarticular con hialuronato de sodio en las artropatías del equino es efectivo, ya que ayuda a mantener la integridad de la articulación, puesto que el hialuronato de sodio se encuentra presente en la mayoría de los procesos fisiológicos de la articulación, ayudando a que esta se recupere de la enfermedad degenerativa o traumática articular, la cual se origina por el constante roce de las articulaciones de las extremidades en los caballos al momento de correr. Además de que dicho tratamiento no ocasiona ni toxicidad sistémica ni daño en la histología articular, según las pruebas de toxicidad descritas en el estudio.

En comunicación personal con el Dr. Greenwood y el Dr. Ellis miembros de la clínica Simpson & Partners de Newmarket, Inglaterra, apoyan el tratamiento con hialuronato de sodio en las artropatías de rodilla y menudillo.

LITERATURA CITADA

1. Antonas, K., Fraser, J. and Muirden, K.: Distribution of Biologically Labelled Radioactive Hyaluronic Acid Injected into Joints. Ann. Rheum. Dis. Mar., 3: 103, (1973).
2. Asheim, A. and Lindblad, G: Intra-articular treatment of arthritis in race horses with sodium hyaluronate. Acta vet. scand., 17: 379-394 (1976)
3. Balazs, E., Bloom, G. and Swann, D.: Fine Structure and Glycosaminoglican Content of the Surface Layer of Articular Cartilage. Fed. Proc. 25: 1813 (1966).
4. Balazs E., Watson, D., Duff, I. and Roseman, S; Hyaluronic acid in synovial fluid. I Molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. Arthritis Rheum., 10:357-376 (1967).
5. Balazs, E. and Gibbs, D.: The Rheological Properties and Biological Function of Hyaluronic Acid. In: Chemistry and molecular Biology of the Intercellular Matrix. Ed. by E.A. Balazs, Academic Press. 1241-1253, 1970.
6. Balazs, E.: The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Disorders of the Knee. Ed. Helfet, A.J.J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1974.
7. Bauer, W., Ropes, M. and Waine, H.: The Physiology of Articular Structures. Physical Rev. 20: 272 (1940)
8. Bentley, J.: Proteoglycans of the Connective Tissue Ground Substance Wound Healing and Wound Infection. Ed. T.K. Hunt Appleton/Century-Croft. p 45, 1980.
9. Betley, M.: Degenerative joint disease in the horse. Continuing education., 2: 281-287 (1980)

10. Billinghamurst, C.R.: A report of a clinical trial of intra-articular synacid in traumatic or degenerative joint disease in horses. Schering Canada Inc., 1983.
11. Billinghamurst, C.R.: Safety of intra-articularly administered hyaluronic acid in horses. Schering Canada Inc., 1983
12. Billinghamurst, C.R.: Systemic safety of high doses (600-3000mg/horse) of intra-articularly administered synacid in horses. Schering Canada Inc., 1983.
13. Biophysical Aspects of Acid Mucopolysaccharides Relevant to Connective Tissue Structure and Function. Connective Tissue 304, 1967.
14. Cannon, J.H.: Clinical evaluation of intra-articular sodium hyaluronate in the thoroughbred race horse. Journal of Equine Vet. Science., 5: 147-148 (1985).
15. Christman, O.D. and Fessel, J.M.: Enzymatic degradation of chondromucoprotein by cellfree extracts of human cartilage. Surg. Forum. 13: 444-445, (1962)
16. Cohen, A.S., Brandt, K.D. and Krey, P.R.: Synovial fluid. In: Laboratory diagnostic procedures in the rheumatic diseases. Ed. Cohen, A.S. 1975.
17. Comper, W.D. and Laurent, T.C.: Physiological function of connective tissue polysaccharides. Physiol. Rev., 58: 255-315 (1978)
18. Curtiss, P.H.: Changes produced in the synovial membrane and synovial fluid by Disease. J. Bone & Joint Surg., 46-A: 873 (1964).
19. Dingle, J.T., Saklatvala, J., Hembry, R., Tyler, J., Fell, H. and Jubb, R.: A cartilage catabolic factor from synovium. Biochem. J., 184: 177-180. (1979)
20. Dintenfuss, L.: Lubrication in Synovial Joints: A Theoretical Analysis. Bone Joint Surgery., 45: 1241. (1963).

21. Fabianek, J. and Herp, A.: Role of hyaluronic acid in the Permeability of Dermal Connective Tissue. Advan. Biol., 10: 149, (1970).
22. Gibian, H.: Das Hyaluronsaure-Hyaluronidase-System. In: Erg. Enzymforsch. Bd. 13R Weidenhagen Ed. Leipzig, 1954.
23. Greenwald, R. and Moy, W.: Effect of oxygen-derived free radicals on hyaluronic acid. Arthritis Rheum. 23: 455-463. (1980).
24. Hardingham, T. and Muir, H.: Hyaluronic Acid in Cartilage and Proteoglycan Aggregation. Biochem. J., 139: 565 (1974)
25. Hardingham, T., Ewins, R. and Muir, H.: Structure and Heterogeneity of the Protein Core and the Effects of Specific Protein Modifications on the Binding to Hyaluronate. Biochem. J., 157: 127, (1976).
26. Harris, E., Parker, H., Radin, E. and Krane, S.: Effects of proteolytic enzymes on structural and mechanical properties of cartilage. Arthritis Rheum., 15: 497-503 (1972).
27. Hascall, V. and Sajdera, S.: Physical properties and polydispersity of proteoglycan from bovine nasal cartilage. J. Biol. Chem. 245: 4920-4930. (1970).
28. Hascall, V. and Heinegard, D.: Aggregation of Cartilage Proteoglycans L. The Role of Hyaluronic Acid. J. Biol. Chem., 249: 4232. (1974).
29. Hascall, V.: Interaction of Cartilage Proteoglycans with Hyaluronic acid. J. Supramol. Struct., 7: 101. (1977).
30. Hedberg, H. and Moritz, V.: Biosynthesis of Hyaluronic acid in tissue cultures of human synovial membrane. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 98: 80-88. (1958).
31. Heinegard, D. and Hascall, V.: The effects of dansylation and acetylation on the interaction between hyaluronic acid and the hyaluronic acid-binding region of cartilage proteoglycans. J. Biol. Chem., 254: 912. (1979)

32. Holt, P., How, M., Long, J. and Hawkins, C.: Mucopolysaccharides in synovial fluid. Effect of aspirin and indomethacin on hyaluronic acid. Ann. Rheum. Dis., 27: 264-270. (1968).
33. Irwin, D.: Sodium hyaluronate in Equine traumatic arthritis. Journal of the South African Vet. Association. 50. No. 4, 231-233. (1980)
34. Keller, N.: Alteration of the hydrodynamic properties of hyaluronic solutions by corticosterone. Biochimica et Biophysica Acta: 148: 757. (1967)
35. Kerwar, S., Ridge, S., Landes, M., Nolan, J. and Oronsky, A.: Induction of collagenase synthesis in chondrocytes by a factor synthesized by inflamed synovial tissue. Agents and Actions., 14: 54-57. (1984)
36. Langlois, P.: L'acide hyaluronique en Pratique Equine Courante. Proc. Equine Conf., Chantilly, France. (1978).
37. Laurent, T.: Structure of hyaluronic acid. In: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix. II. Ed. Balazs, E. Academic Press. New York. 1970.
38. Liberg P., Magnusson, L., and Schougaard, H.: Studies on the Synovia in healthy horses with particular reference to the protein composition. Equine Veterinary Journal., 9: 87. (1977).
39. Lindahl, U. and Hook, M.: Glycosaminoglycans and their binding to biological macromolecules. Ann. Rev. Biochem., 47: 385. (1978).
40. Mankin, H. and Lippiello, L.: The glycosaminoglycans of normal and arthritic cartilage. J. Clin. Invest., 50: 1712 (1971).
41. Maroudas, A.: Physicochemical properties of articular cartilage. In: Adult articular cartilage. Ed. Freeman, M.A.R., 2nd. ed: 215-290, Pitman, London. 1979.
42. Meyer, K., Davidson, E., Linker, A. and Hoffman, P.: The acid mucopolysaccharides of connective tissue. Biochim. Biophys. Acta., 21: 506. (1956).

43. Mogavero, M.: A report of a clinical trial of intra-articular synacid in traumatic or degenerative joint disease in horses. Schering Canada Inc., 1983.
44. Muir, H.: The chemistry of the ground substances of joint cartilage. In: The joints and synovial fluid. Ed. L. Sokoloff, Vol. 2: 27-94. Academic Press, New York. 1980.
45. Nilsson, G.: Lameness and pathologic changes in the distal joints and the phalanges of the standardbred horse. Acta Vet. Scand., 44: 83-95 (1973).
46. Ogston, A. and Stainer, J.: The physiologic function of hyaluronic acid in synovial fluid; viscous, elastic and lubricant properties. J. Physiol., 119: 244-252. (1953).
47. Ogston, A. and Sherman, T.: Effects of hyaluronic acid upon diffusion of solutes and flow of solvent. J. Physiol. 156: 67 (1960).
48. Ogston, A. and Phelps, C.: The partition of solutes between buffer solutions and solutions containing hyaluronate. Biochem. J., 78: 827-833. (1961).
49. Osterlin, S. and Jacobson, B: The synthesis of hyaluronic acid in vitreous. I. Soluble and particulate transferases in hyalocytes. Exp. Eye Res., 7: 497. (1968).
50. Perrson.: Experimentally provoked joint lesions through injections of autologous synovia & serum. Acta Vet. Scand. (Suppl.) 35 (1971).
51. Perrson: On Synovia in Horses. Acta Vet. Scand. (Suppl.) 35. (1971).
52. Perrson: The composition of synovia in pathologically changed joints in horses. Acta Vet. Scand. (Suppl.) 35 (1971).
53. Pharmacia AB.: Physiological treatment of joint inflammation in the horse. Uppsala, Sweden. 1985.

54. Phillips, M.W. and Lee, W.J.: Intra-articular sodium hyaluronate in the horse: A clinical trial. Proc. 26th AAEP., 389-394. 1980.
55. Raker, C., Baker, R. and Wheat, J.: Pathophysiology of equine degenerative joint disease and lameness. Proc. 12th Ann. Conv. AAEP: 229-241. 1966.
56. Raker, C: Clinical observations of bone and joint disease in horses. Cornell Vet. LVIII (supplement), January, 1968.
57. Rose, R.J.: The intra-articular use of sodium hyaluronate for the treatment of osteo-arthritis in the horse. NZ Vet. J., 27: 5 (1979).
58. Roy, S. and Ghadially, F.: Synthesis of hyaluronic acid by sinovial cells. J. Pathol. Bacteriol., 93: 555-557. (1967).
59. Ruch, T.: A report of a clinical trial of intra-articular synacid in traumatic or degenerative joint disease in horses. Schering Canada Inc. 1983
60. Rydell, N., Butler, J. and Balazs, E.: Hyaluronic acid in synovial fluid. Acta Vet. Scand., 2: 139. (1970).
61. Stashak, T.: Adams Lameness in horses. Fourth ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1987.
62. Swanstrom, O.: Hyaluronate (Hyaluronic acid) and its use. Proc. 24th AAEP. 345-348. 1978.
63. Toole, B.P.: Morphogenetic Role of glycosaminoglycans (Acid Mucopolysaccharides) in Brain and other tissues. Publication No. 661 of the Levett Memorial Group for the Study of Disease Causing Deformities.
64. Torre, F.: L'Impiego dello Ialuronato di Sodio per via Intra-articolare nel Trattamento dello Artropatie del Cavallo da Corsa. Thesis, Univ. of Bologna, Italy. 1978-1979.

65. Van Pelt, R.: Role of intra-articular adrenocortical steroids. M.S.U. Vet., 20: 68 (1960).
66. Van Pelt, R.: Properties of equine synovial fluid. J.A.V.M.A., 141: 1051. (1962).
67. Van Pelt, R.: Characteristics of normal equine tarsal synovial fluid. Can. J. Comp. Med. & Vet. Sci., 31: 342. (1967).
68. Van Pelt, R., Tillotson, P., Gertsen, K. and Gallagher, K.: Effects of intra-articular flumethasone suspension on synovial effusion enzyme activity of arthritis horses. J.A.V.M.A., 160: 186 (1972).
69. Vernon, G.T.: A report of a clinical trial of intra-articular synacid in traumatic or degenerative joint disease in horses. Schering Canada Inc., September, 1983.
70. Vernon, G.T.: Clinical successes and failures using a new hyaluronic acid. Proc. 29th AAEP. December, 1983.
71. Vuorio, E., Einola, S., Hakkarainen, S. and Penttinen, R.: Synthesis of underpolymerized hyaluronic acid by fibroblasts cultured from rheumatoid and non-rheumatoid synovitis. Rheumatol. Int., 2: 97-102. (1982).
72. Walker, P., Unsworth, A., Dowson, D., Sikorski, J. and Wright, V.: Mode of aggregation of hyaluronic acid protein complex on the surface of articular cartilage. Ann. Rheum. Dis. 29: 591. (1970).
73. Waxer, H.: A report of a clinical trial of intra-articular synacid in traumatic or degenerative joint disease in horses. Schering Canada Inc. 1983.
74. Webster's New World Dictionary of the American Language. Seconded. Collins World Inc. 1978.
75. Weissmann, B. and Meyer, K.: Structure of Hyaluronic acid and of hyaluronic acid from umbilical cord. J. Amer. Chem. Sec., 76: 1753, (1954).
76. Yamada, M. and Hasegawa, E.: Effect of intra-articular injection of hyalon on the clinical symptoms of arthritis in track horses. Pharmacia AB., Sweden (1979).