

11245  
2 ej 83



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**  
División de Estudios de Postgrado  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**HIALURONATO DE SODIO INTRAARTICULAR EN EL  
TRATAMIENTO CONSERVADOR DE LA OSTEOARTROSIS**  
( Estudio Preliminar )

**TESIS DE POSTGRADO**

que para obtener el título en la especialidad de  
**TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEDIA**  
p r e s e n t a

**DR. LUIS EDUARDO RAMOS MAZA**



**I.M.S.S.**

**MEXICO, D. F.**

**1988**

**ES CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## I N D I C E

	Pág.
I. OSTEOARTROSIS.	1
Cambios Cartilaginosos.	2
Cambios en el hueso subcondral.	8
Cambios en la membrana y líquido sinoviales.	10
II. HIPOTESIS DE TRABAJO.	14
III. PROBLEMA.	15
IV. JUSTIFICACION.	16
V. MATERIAL DE INVESTIGACION.	17
Hialuronato de Sodio.	17
Estructura molecular del ácido Hialurónico.	18
Síntesis y metabolismo del Hialuronato de Sodio.	19
Toxicología.	22
VI. POBLACION EN ESTUDIO.	26
VI. METODO.	30
VII. RESULTADO.	33
IX. DISCUSION.	53
X. CONCLUSIONES.	56
BIBLIOGRAFIA	58

## I. OSTEOARTROSIS

La osteoartrosis es una de las enfermedades más antiguamente conocidas. Sus cambios esqueléticos fueron demostrados en el hombre de Neandertal (100,000-35,000 A.C.) (Wells, -1964). Vista como enfermedad, excede por mucho a todas las demás enfermedades articulares en el rango de morbilidad (Lawrence '77). Inicialmente, en el curso de la enfermedad, puede haber diferentes formas de daño articular cuyo resultado anatomopatológico final es el mismo. En principio, una diferenciación entre osteoartrosis primaria y secundaria debe ser usada en la práctica clínica, pero es difícil su justificación, debido a la falta de conocimientos de las causas de la primera, osteoartrosis idiopática (6).

Aunque muchas veces se hable indistintamente de osteoartritis, osteoartrosis, enfermedad articular degenerativa, artritis degenerativa, etcétera, en el presente trabajo vamos a hablar solamente de osteoartrosis para evitar confusiones (6).

La osteoartrosis se define como la destrucción de articulaciones diartroidales, dando un aumento en la remodelación del hueso subcondral y la formación de osteofitos marginales (Collins '49). La degeneración del cartílago, en particular, es patognomónica. Muchos autores han enfatizado en el

hallazgo del evento "primario" en el cartílago y naturalmente, muchos de ellos se han enfocado a los cambios tempranos en la estructura y bioquímica del mismo (6).

#### CAMBIOS CARTILAGINOSOS

La propiedad especial de absorción de choque del cartílago, puede ser explicado por la interacción entre colágena, proteoglicanos y el fluido extracelular.

Los proteoglicanos en la matriz del cartílago, están hechos de los glucosaminoglicanos condroitín-6 sulfato, condroitín-4 sulfato y keratán sulfato, irradiado del núcleo de la proteína (Rosenberg '70). Uno de los extremos de esta proteína central es ligada nuevamente por una proteína de enlace, el ácido Hialurónico, formando el llamado agregado PG (Hardigan y Muir '74, Ruy '82). Este agregado puede contener arriba de 1000 veces su propio volumen en agua en solución libre (Comper y Laurent '76), pero está confinado a un espacio hidratado mucho menor en el cartílago por la red de colágena. Esta restricción de la expansión crea, junto con la "sed" de agua de los proteoglicanos, una presión de dilatación de 2.5-5 atmósferas (Maroudas '76). Esta presión es responsable de la dureza del cartílago y se ha demostrado que la dureza está correlacionada con el contenido de glicosamina (Kempson '70, Harris '72) (6).

Uno de los cambios tempranos demostrados en osteoartritis, es la reducción del contenido glicano de glicosamina en la parte superficial del cartílago, fibrilación y pérdida de la orientación de las fibras de colágena de la superficie (Weis '73) y un incremento en el contenido de agua del cartílago. Estos cambios pueden ser explicados tanto por daño -- traumático de la red de colágena, la cual se rompe y ocasiona un escape de PG del cartílago o por pérdida primaria de PG -- donde las fibras de colágena pierden el soporte de su matriz, creciendo tejido suave y dañándose las fibras. Ante esta -- cuestión, los estudiosos del cartílago se han dividido en dos escuelas: la orientada al factor mecánico, que asume el uso y ruptura causan el daño primario a las fibras de colágena y la otra, quienes creen en la pérdida de la PG toma un lugar principal por la vía de la degradación enzimática. Esta última -- hipótesis esta basada en los hallazgos de que el daño de los condrocitos ocasionan la liberación de proteasas neutras y ca tepsina-D, enzimas que degradan la cadena polipeptídica de PG y que se ha encontrado una elevación de su concentración en -- el cartílago artrósico. Así una o dos desintegraciones en la cadena polipeptídica, reducen el peso molecular lo suficiente para que se difundan los proteoglicanos fuera de la matriz -- (Morrison '73). Los progeoglicanos que se pueden obtener de cartílago artrósico son menores, una fracción grande de los -- proteoglicanos escapan de la unión del ácido Hialurónico con la proteína central y existe una disminución de la longitud --

de la cadena de condroitín-sulfato. Si esto es condicionado por defecto en la producción o por degradación enzimática no es sabido, pero la consecuencia es la formación de menores - agregados, que son más fácilmente extraídos del cartílago. No se han encontrado defectos en la unión de la proteína. (6).

Comparado con el metabolismo de la PG, los cambios en el contenido de colágena y la composición del cartílago, son ligeros en la osteoartritis temprana; sin embargo, hay signos de incremento en el cambio, desde que se ha reportado aumento en la síntesis y actividad de la colagenasa en osteoartritis leve (Lipiello '77), comparado con cartílago normal.

El cartílago hialino normal contiene solamente colágena tipo II; en osteoartritis, se ha encontrado la formación - de colágena tipo I alrededor de los condrocitos (Ninni y Deshmuckh '73), Gay '76 y '83), pero muchos otros estudios sólo - han demostrado colágena tipo II en cartílago fibrilado. Sin embargo, los cambios de la colágena han ocupado una posición central en la patogénesis de la osteoartritis después de que se demostró que la habilidad de la capa superficial de colágena para resistir el estres tensil, disminuye conforme avanza la edad (6,25).

El deterioro de cualquiera de los componentes interdependientes del cartílago, tienden a desencadenar un ciclo de-

generativo. El suceso inicial puede tener lugar en la red colagénica o en el contenido proteoglicánico de la matriz, lo que es difícil de diferenciar por su íntima interrelación. La disminución de la síntesis celular de proteoglicanos o su degradación enzimática aumentada, ocasionan reblandecimiento de la matriz y debilitan, por éste mecanismo, la red de fibras. A la inversa, la lesión directa de la red colágena, conduce a cambios en el contenido de proteoglicanos. Además, tanto la desintegración de la colágena, como la depleción de proteoglicanos, pueden influir desfavorablemente en el ambiente celular y tender así a modificar o suprimir la actividad de los condrocitos (28).

Los fenómenos iniciales de la degeneración del cartílago en el hombre, son tema de especulación, ya que no se obtiene con facilidad el tejido interesado. La fase intermedia de la osteoartritis, presenta los siguientes cambios:

- 1.- Agrietamiento y fibrilación profunda que sige la alineación de las fibras colágenas y está de acuerdo con un hipotético "fallo por fatiga" de la red colágena - (Freeman y Meachim '73).
- 2.- Pérdida considerable de la capa de cartílago y no calcificado con poco o ningún agrietamiento aparente en la superficie de la matriz restante, siendo principalmente desgaste por abrasión.

3.- Agrietamiento horizontal en la interfase entre el car  
tilago calcificado y no calcificado. Tal lesión por  
cizallamiento puede provenir de la deformación excesi  
va de la matriz no calcificada cuando se mueve bajo -  
una carga, deformando la interfase entre la capa no -  
calcificada profunda y la calcificada que es menos de  
formable (1).

Estos cambios no son mutuamente excluyentes, ya que -  
pueden coexistir y predisponer uno al otro. En la artrosis -  
tardía, el adelgazamiento del cartilago ha llegado al hueso y  
la lesión del hueso expuesto puede conducir a la pérdida de -  
la altura ósea y agravar el proceso degenerativo (1, 28).

Se ha encontrado que existe cierta tendencia familiar  
al desarrollo de condromalacia, entidad que algunos autores -  
consideran una de las fases iniciales de la osteoartrosis (5).

También se ha encontrado que con la edad, existe dis-  
minución en el número de condrocitos, mostrando además, evi-  
dencia de degeneración nuclear en el sitio de fibrilación car  
tilaginoso y en contraste, los condrocitos profundos por deba  
jo de las zonas fibriladas, pueden proliferar en racimos mul-  
ticelulares antes de degenerarse. Se ha demostrado que el -  
rango de síntesis de proteínas por célula en el cartilago ar-  
ticular del conejo, disminuye después de los 6 meses de edad

y se mantiene constante por el resto del tiempo estudiado ( 2 años de edad). En el cartílago patelar del humano, se ha demostrado un incremento en la afinidad al sulfato por unidad - seca de peso, lo que aparentemente va asociado al desarrollo de fibrilación cartilaginosa profunda. También en humanos, - el contenido de agua del cartílago patelar está discretamente disminuído en el adulto (25), en contraste, el cartílago degenerado muestra un aumento en el contenido de agua. También - se ha demostrado la disminución en la permeabilidad desde los 10 a los 30-40 años de edad (25). Se ha visto que existe una caída en la exosamina total del cartílago en la infancia temprana, habiéndose estudiado también en cartílagos normales de individuos entre los 30 y 80 años de edad, sin encontrar diferencias significativas (25).

En cuanto a los cambios ultraestructurales de la ma - triz, se ha establecido que en el hombre, las fibras cartila - ginosas de la cabeza femoral no están orientadas al nacimien - to, excepto por la orientación tangencial en la capa superfi - cial, persistiendo éste patrón durante el envejecimiento, ade más de la tendencia a la orientación vertical (radial) en la capa más profunda adyacente al hueso. A diferencia de la co - xartrosis en la que se muestra orientación vertical en todo - el espesor del cartílago (1).

## CAMBIOS EN EL HUESO SUBCONDRAI

Los cambios en el hueso yuxta-articular, presentan diversas apariencias de formación de hueso, resorción, degeneración quística y el desarrollo de osteofitos marginales. Ha sido enfatizado por Radin y colaboradores (1973, '76, '82), que los cambios en el hueso subcondral pueden constituir la patogénesis primaria y la causa de la degeneración cartilaginosa. Su hipótesis es que un incremento en el peso de la articulación, ocasiona microfracturas en el hueso subcondral trabecular, las cuales, en el proceso de reparación, llevan al incremento de la esclerosis subcondral, formando así una base dura para el cartílago. En dado caso, el cartílago tiene que absorber por sí mismo, una gran parte de la energía del peso, lo que aumenta el riesgo de degeneración cartilaginosa (6).

Se han demostrado cambios vasculares en el hueso subcondral en la forma de hiperplasia arterial, hipertensión intraósea e ingurgitación venosa. La hipertensión intraósea puede explicar la presencia del dolor en reposo. Sin embargo, la explicación patogénica de la hipertensión intraósea no está todavía clara y sólo se ha encontrado experimentalmente una correlación entre efusión articular con el aumento de la presión intraarticular y un aumento de la presión intraósea subcondral. Estos hallazgos aumentan el interés en los cambios sinoviales en la osteoartrosis (6).

Los osteoclastos y sus supuestos precursores, los macrófagos mononucleares, contienen grandes cantidades de enzimas ácido-hidrolíticas, incluyendo fosfatasa ácida en los lisosomas y en los canales de su borde rugoso. Se cree que las hidrolasas lisosomales de los osteoclastos, tienen actividad en el deterioro de las sustancias óseas. La actividad es máxima en el hueso subcondral, en las áreas de cargas de peso y en los osteofitos y es mínima centralmente. Cuando se excluye la actividad en los osteofitos, la actividad de la enzima subcondral se encuentra aumentada, con la agravación de la degeneración articular (6).

En la osteoartrosis, la estructura ósea se altera regionalmente, parte en relación con el estado de la enfermedad y con el desgaste del cartílago suprayacente y parte por alteración en las condiciones del peso, ocasionado por las deformidades resultantes de la osteoartrosis. En un estudio realizado en rodillas que iban a ser sometidas a artroplastía total de rodilla y en algunos cadáveres, los hallazgos en histomorfometría así como los de fotoabsorciometría indican un gran aumento en la masa de hueso en el cóndilo tibial que soporta más peso, debido a la deformidad de varo o valgo de la rodilla (7). El incremento en la remodelación que sigue al incremento en la degeneración cartilaginosa, encontrado en dicho estudio, puede explicarse de la base de que una gran acción mecánica sobre el hueso subcondral resulta de la disminución

gradual de la habilidad biomecánica del cartílago, como amortiguador del choque y de que el líquido sinovial tiene un -- efecto tóxico sobre el hueso y médula ósea de zonas desnudas por desgaste del cartílago. La gran actividad enzimática en los osteofitos, refleja su crecimiento.

#### CAMBIOS EN LA MEMBRANA Y LIQUIDO SINOVIALES

En la osteoartrosis manifiesta, existe una sinovitis fibroblástica con hipertrofia celular y fibrosis subsinovial. Se ha comprobado que dichos cambios corresponden al aumento - en la actividad lisosomal en los sinoviocitos y al aumento en la actividad fibroblástica (6).

El contenido de enzimas en el líquido sinovial, como la plasmina, hialuronidasa, elastasa y otras proteínas neutras, se ha considerado que contribuyen a la destrucción cartilaginosa; pero en vista del gran contenido de inhibidores de enzimas, incluyendo en particular alfa-2-macroglobulina, la des - trucción cartilaginosa por las protefmas del líquido sinovial está puesto en duda. Sin embargo, una condición de desbalan - ce en la liberación de enzimas por las células fagocíticas tipo A y la producción de inhibidores de las células tipo B, se cree que puede existir y esto contribuye al desarrollo de la osteoartrosis (6).

Es interesante saber que Dingle, en 1979, aisló una catabolina no enzimática, producida por la membrana sinovial, la cual estimula el catabolismo de la matriz cartilaginosa por los mismos condrocitos (11). Hay quienes asumen que la sinovitis es secundaria a la destrucción cartilaginosa y que puede ser explicada por la fagocitosis de los detritus (6). Sin embargo, se piensa que un factor inflamatorio primario está presente en la osteoartrosis, asociado con la deposición de fosfato de calcio dihidratado o hidroxapatita. La llamada osteoartrosis inflamatoria es probablemente más común de lo previamente considerado y aún, la osteoartrosis primaria, puede ser el resultado final de una serie de ataques de sinovitis, algunas veces a través de un largo período de años (6).

Otro de los cambios encontrados dentro de las articulaciones artrósicas, es el aumento del líquido sinovial (efusión). El aumento del volumen del líquido sinovial ocasiona una hipoxia articular, que afecta directamente al cartílago, ya que la presión parcial de oxígeno es inversamente proporcional al volumen del líquido sinovial, disminuyendo también los valores de glucosa y aumentando la  $pCO_2$ , dando un metabolismo anaeróbico que, junto con la acidosis, afecta a la membrana sinovial (33). Tanto la osteoartrosis como la osteoartritis se acompañan siempre de leucocitosis intraarticular; cuando los linfocitos polimorfonucleares se exponen a un estímulo adecuado, como detritus celulares que deben ser fagocita

dos, sucede una interacción de complejos inmunes, componentes del complemento o estimulación con lecitinas superficiales activas y sobreviene una "explosión" del metabolismo oxidativo, acompañado de la generación de un radical libre de oxígeno altamente reactivo conocido como Superóxido o Hiperóxido, que puede reaccionar secundariamente, generando otros radicales de oxígeno como oxígeno libre o radical hidroxilo, los cuales, está comprobado que son capaces de producir disminución de la viscosidad de soluciones de ácido Hialurónico (16), degradación de proteoglicanos cartilagosos y geles de colágena (15), así como la gelación normal de colágena soluble (17). Existe además un aumento en la actividad mitótica, cerca de las áreas cartilaginosas dañadas y el cartílago dañado tiene un incremento en la habilidad de incorporar sulfato ( $SO_4$ ) en el tejido, alterando la elasticidad del cartílago. Los primeros cambios observados en el desarrollo de la osteoartritis clínica, sin antecedente traumático, es la pérdida de mucopolisacáridos de la zona transicional del cartílago y pérdida concomitante de la elasticidad. Aunque ha habido hallazgos de enzimas en este tipo de padecimiento, como ya se ha mencionado, parece ser que no tienen una importancia fundamental en la pérdida o disminución de la elasticidad tanto del cartílago como del líquido sinovial (24), dejando como problema principal la razón por la cual el cartílago presenta alteraciones del complejo proteíno-polisacáridos sulfatados, hecho que conlleva a que con leves traumatismos o esfuerzos cortantes meng

res, se ocasionen lesiones en las áreas debilitadas, llevando a daño celular y mayor pérdida de la elasticidad, proceso que una vez iniciado, se convierte en una condición autopropaganda, ocasionando un círculo vicioso (5). También es sabido que la membrana sinovial inflamada puede producir factores que estimulan a los condrocitos o degradan su matriz, para lo cual existen dos posibilidades: 1° que las enzimas se difunden de la sinovial a la matriz del cartílago y 2° que factores solubles liberados de la sinovial inflamada, estimulan a los condrocitos a sintetizar más enzimas. Un estudio realizado en modelos de perros Pond-Nuki de osteoartritis (sección quirúrgica del ligamento cruzado anterior), demostró el incremento en la actividad glucogenolítica en el cartílago de las rodillas operadas a dos, cuatro y ocho semanas después de la cirugía (29). En el procedimiento de Milt para inducir gonartrosis en conejos de Nueva Zelanda, realizándoles meniscectomía medial, sección del ligamento colateral medial y ambos cruzados, se llegó a la conclusión que la membrana sinovial puede tener un efecto catabólico en el cartílago articular debido a la producción de un "factor catabólico" que toma parte en los cambios funcionales que incluyen el incremento de la actividad enzimática de arilsulfatasa y beta-glucuronidasa (20,42,46).

## II. HIPOTESIS DE TRABAJO

La aplicación intraarticular de Hialuronato de Sodio en articulaciones con proceso degenerativo, disminuye la sintomatología dolorosa y mejora la función articular al disminuir la inflamación, mejorando las características del líquido sinovial, lo que detiene el proceso degenerativo y ayuda a la regeneración del cartílago articular.

### III. PROBLEMA

La osteoartrosis es una entidad patológica de difícil tratamiento, debido a que al iniciarse el círculo vicioso de su fisiopatología, no puede frenarse con los tratamientos habituales y aún la cirugía ofrece pocas oportunidades de curación y de regeneración articular, dando buenos resultados a corto y mediano plazo, siendo en el mejor de los casos de 10 años (31). Además tiene repercusiones importantes en la economía de un país, ya que afecta a personas en edades productivas (6).

#### IV. JUSTIFICACION

El caballo está expuesto de manera importante a afecciones articulares degenerativas debido a que es sometido a entrenamientos y trabajos forzados desde temprana edad, cuando el cartílago articular aún no ha madurado; estas afecciones articulares han sido tratadas exitosamente con Hialuronato de Sodio permitiéndoles regresar a su actividad, tanto deportiva, en caballos de salto y carrera, como trabajos de diferente índole (2, 36, 37, 43).

En el hombre se puede utilizar el Hialuronato de Sodio, ya que es un compuesto biológico natural de todos los organismos y no ofrece mayores riesgos. Al disminuir el dolor articular y mejorar las condiciones articulares, permite un mejor funcionamiento articular y la reincorporación rápida a las actividades laborales, pudiéndose utilizar además, como coadyuvante del tratamiento quirúrgico.

Se han realizado estudios en conejos, aplicándoles ácido Hialurónico en la rodilla, obteniéndose en general, datos que demuestran la efectividad del medicamento. En humanos existen estudios de la aplicación del Hialuronato de Sodio y ácido Hialurónico en articulaciones con proceso degenerativo, sin dar resultados concluyentes, pero siendo en general, buenos (29, 22, 26, 30, 47).

## V. MATERIAL DE INVESTIGACION

### Hialuronato de Sodio:

El Hialuronato de Sodio es la sal activa del ácido - Hialurónico, posee una carga negativa considerable que le permite unirse rápidamente con agua, iones, proteínas y solutos. Se encuentra en el mercado como preparado estéril, libre de - pirógenos y que se obtiene de crestas de gallo. Contiene de 0.2 a 0.3% de proteínas, lo que lo hace hipoadérgico, un peso molecular de  $1 \text{ a } 2 \times 10^6$ , con una viscosidad intrínseca de 3,000 cc/g. La sal del ácido hialurónico está disuelta en solución salina a una concentración de 10 mg/ml (37).

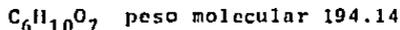
El ácido Hialurónico se encuentra presente en varios tejidos como el conectivo, formando parte de la piel, humor vítreo, líquido sinovial y cordón umbilical, alcanzando su - más alta concentración en articulaciones y humor vítreo. Siendo un componente natural tanto del cartílago como del líquido sinovial, funciona como lubricante de la articulación, coadyuvando a disminuir el coeficiente de fricción que, gracias a él, es de 0.03 a 0.005, interponiéndose en las "rugosidades" del cartílago, ya que no es completamente liso (13), actuando como lubricación limítrofe, llenando espacios entre las irregularidades del cartílago (32) y formando una película de -- fluido sinovial entre las superficies articulares (32), actuan

do además como cojín elástico y absorbiendo el choque entre -  
ambas superficies (37). La estructura química del ácido Hialurónico y su función son iguales en todos los animales y el hombre, aunque la longitud de su cadena varía de tejido a tejido en el mismo individuo (45).

#### Estructura molecular del ácido Hialurónico:

El ácido Hialurónico es un mucopolisacárido o glicosaminoglicano no sulfurado, compuesto de una cantidad equimolar de ácido D-glucurónico y N-acetilglucosamina; la forma nativa consiste en polímeros análogos de longitud variable, unido a proteínas, glicoproteínas o lípidos (46). La sustancia esencial es Hialuronato de Sodio, combinado por unión glucosídica con N-acetilglucosamina a un radio molar de 1:1.

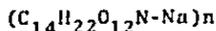
A<sub>1</sub> = ácido glucurónico, fórmula empírica:

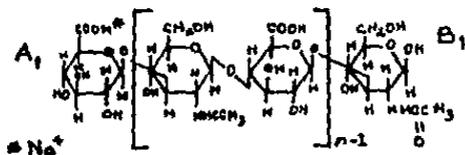


B<sub>1</sub> = N-acetilglucosamina, fórmula empírica:



La fórmula empírica del Hialuronato de Sodio es:





Nunca se encuentra libre en el organismo el ácido Hialurónico. La porción de la proteína nuclear del proteoglicano, la cual está virtualmente desprovista de carbohidratos, tiene una alta afinidad a la unidad disacárida del ácido Hialurónico; este agregado es relativamente inestable y puede romperse fácilmente, por ejemplo con ultracentrifugación. Si un tercer componente, el eslabón glicoproteico, es añadido al agregado hialurónico proteoglicano, se forma una estructura mucho más firme (3). Existe evidencia de que el ácido Hialurónico en la superficie celular, puede no estar asociada con complejos como el cartílago; este ácido Hialurónico puede tener su propia importancia bioquímica en la función celular, proliferación y reparación (44).

#### Síntesis y metabolismo del Hialuronato de Sodio:

Es conocido que la glucosa y el acetato activo, son los precursores de ácidos mucopolisacáridos, los cuales son convertidos por transferasa en forma de nucleótidos fosforilados de acetil-glucosamina, galactosa, glucuronato e iduronato a la cadena de polisacáridos (4). La sulfatación ocurre vía 3'-fosfoadenosin-5'fosfosulfato en el aparato de Golgi (4,27).

La elongación de la cadena de Hialuronato, procede de una manera similar a condroitín-sulfato, con adiciones alternantes de ácido Glucurónico y N-acetilglucosamina, de nucleótidos de azúcar al extremo no reducido de oligosacáridos (23).

La Hialuronidasa, enzima que degrada al ácido Hialurónico, ha sido aislada del hígado y lisosomas óseos, demostrándose que actúa como una endoglicosinadasa capaz de depolimerizar al Hialuronato y condroitín-sulfato hasta formar una mezcla de oligosacáridos, fluctuando de tetra a deca-sacáridos.

El metabolismo del ácido Hialurónico depende del sistema ácido Hialurónico-Hialuronidasa, que gobierna el balance de polimerización del ácido. Como casi toda la actividad de la Hialuronidasa en el tejido articular está probablemente presente en los eventos inflamatorios lisosomales o traumáticos, puede resultar perturbado este balance que conduce a los cambios patológicos en el tejido conectivo (14).

Sobel demostró en ratones que la vida media del ácido Hialurónico de la piel aumenta con la edad. La vida media va rió de 98 horas en ratones de 100 días de edad, a 150 horas en animales de 70 días de edad. Otros investigadores reportan la vida media de 120 a 144 horas en la piel de conejos jó venes y más de 60 días en animales maduros (39).

La naturaleza gelosa del polisacárido en los tejidos es lo que le da la habilidad para unirse y formar redes poliméricas. La viscosidad no Newtoniana del Hialuronato, es fuertemente dependiente de la concentración y este rasgo es sugestivo de que se forma la red de Hialuronato en el tejido. En la remoción de proteínas, la viscosidad de la preparación del ácido Hialurónico purificado y su comportamiento no Newtoniano es reducido, sugiriendo así que la proteína es posible - mente el mediador en la formación de eslabones intermoleculares perdidos en el ácido Hialurónico (9, 41).

Las soluciones de Hialuronato son viscoelásticas, demostrando comportamientos predominantemente viscosos con frecuencias bajas de fuerza excesiva y elástico a frecuencias altas. La elasticidad aumenta con el aumento de la concentración del Hialuronato. Hardingham y Muir encontraron en un estudio, que la adición de pequeñas cantidades de ácido Hialurónico (0.01 a 1%) a proteoglicanos cartilagosos disgregados, produce un gran incremento en el tamaño hidrodinámico del gel, comprobado en cromatografía (18). Otra característica del Hialuronato es que tiene la capacidad para expulsar partículas de las soluciones en que se encuentra, como en el líquido sinovial el cual, al ser producto de una sinovitis, presenta una gran cantidad de partículas de desecho (37,40); también es capaz de inhibir la liberación de radicales de oxígeno al ocasionar cambios de superficie del antígeno, interponiéndose

entre éste y el anticuerpo, evitando así también el proceso inflamatorio y la liberación de enzimas proteolíticas, interrumpiendo así el círculo vicioso desencadenado en el proceso degenerativo articular (12, 6, 37).

#### Toxicología:

1).- Toxicidad aguda.- En un estudio realizado en ratas Albino, se midió la toxicidad del Hialuronato, administrado por vía oral, dosis en progresión geométrica, de acuerdo al método de Weil (Biometrics 9:249, 1952), siendo observados los animales por siete días. También se realizó el estudio para medir la toxicidad intraperitoneal, siguiendo el mismo método que para la vía oral en el mismo tipo de ratas. Los resultados fueron que ninguno de los animales murió después de la administración por ambas vías y los valores de la  $DL_{50}$  fue de más de 200 mgs/kg de peso para ambas vías.

Utilizando el mismo método, se realizaron los mismos estudios en ratones Suizos tanto por vía oral como intraperitoneal, los resultados fueron que la  $DL_{50}$  era mayor a 200 mg/kg de peso corporal, concluyéndose que la administración oral e intraperitoneal de Hialuronato de Sodio no tiene toxicidad (10).

2).- Toxicidad subaguda (4 semanas). Se aplicó Hialuronato de Sodio subcutáneo en 60 ratas, teniendo 2 grupos de

control. A 2 grupos de 10 ratas se les aplicó 2 mgs. diarios y a los otros 2 grupos de 10 ratas, 2.20 mgs. diarios. Los resultados fueron que ninguno de los grupos mostró cambios significativos en crecimiento, urianálisis, química sanguínea ni en hallzgos de autopsia, concluyendo que el Hialuronato de Sodio es tolerado adecuadamente (10).

3).- Toxicidad crónica (6 meses).- Se utilizaron 30 ratas divididas en 3 grupos, uno como control, a otro se le aplicó 2 mgs. subcutáneos y al otro 4 mgs. diariamente durante 6 meses. No se encontró cambio alguno en estudios de sangre, crecimiento, enzimas, proteínas en suero, colesterol y urianálisis y en autopsias no hubo cambios en hígado, riñón, bazo, corazón, pulmones, estómago ni intestino, ni macro ni microscópicamente. El mismo estudio fue realizado en conejos, obteniéndose los mismos resultados (10).

4).- Tolerancia local en la piel.- Se aplicó unguento de Hialuronato de Sodio (0.2%) en la espalda depilada de 6 ratas por 56 días consecutivos, sin observar cambios sugestivos de irritación de la piel ni cambios histopatológicos tanto en epidermis como en dermis (10)..

5).- Toxicidad fetal.- 30 ratas fueron apareadas con machos por 5 días, se utilizaron 10 como control, 10 aplicándoles 2 mgs/kg diariamente y 10 aplicándoles 2 mgs diarios -

hasta el parto, examinando el peso al nacer, viavilidad, tejidos blandos y esqueleto, así como el útero de las madres. Los resultados fueron que no hubo diferencia entre el grupo con control y los grupos tratados. Lo mismo se realizó en conejos encontrando los mismos resultados (10).

6).- Toxicidad intraarticular.- Wigren, Wik y Falk (48) inyectaron la rodilla derecha de conejos adulto, tomando la izquierda como control, 2 veces por semana durante 5 semanas y otro en el que se infiltró el producto en las rodillas inmovilizadas de conejos adultos, encontrando que no hubo cambios macroscópicos en la membrana sinovial, pero histológicamente se encontró alguna infiltración de la membrana con células plasmáticas, tanto en rodillas normales como en las inmovilizadas. En las rodillas inmovilizadas por 8 semanas, tratadas con Hialuronato de Sodio, se encontró un incremento en la cantidad de agua del cartílago y se redujo la frecuencia de cambios degenerativos más importantes en el 50%. Se infiltraron 244 articulaciones de caballos a la dosis recomendada sin observar reacciones adversas. 4 caballos fueron tratados con el triple de la dosis recomendada y repetida en 2 ocasiones con intervalos de 14 días, sacrificando a los animales sin encontrar cambios histopatológicos. 3 caballos fueron tratados con 20 veces la dosis recomendada, a los días 1°, 7° y 14°, sin ocasionar alteraciones clínicas.

7).- Inmunogenicidad.- Se ha probado la reacción inmunológica a la aplicación de ácido Hialurónico purificado, obtenido de cordón umbilical humano y de cresta de gallo, así como de algunas preparaciones modificadas de ácido Hialurónico en conejos, aplicándolo tanto intramuscular como intradérmicamente durante 4 meses. Los resultados de este estudio indican que los preparados de ácido Hialurónico, incluyendo el Hialuronato de Sodio, no son inmunogénicos en el conejo y que no contienen impurezas inmunogénicas (6,35). La inmunogenicidad de ácido Hialurónico para uso clínico en oftalmología y ciertas enfermedades articulares también han sido probadas en humanos, habiéndose realizado intradermorreacción, prueba de microprecipitado y análisis del complemento. En la intradermorreacción, no se observaron cambios después de la primera aplicación y tampoco al aplicarla 1 y 2 semanas después; no hubo cambios significativos en la actividad hemolítica del suero, ni productos de conversión del factor C-3, en la recolección de muestras de plasma en el análisis del complemento, antes y después de la infiltración (34).

No existe bibliografía reciente de estudios terapéuticos en el humano, sin embargo se está utilizando en Bélgica en el tratamiento de padecimientos particulares (información verbal).

## VI. POBLACION EN ESTUDIO

Se seleccionaron 20 pacientes con osteoartrosis de una o varias articulaciones, de los cuales 12 fueron del sexo femenino y 8 del masculino (60% y 40% respectivamente), las edades variaron de 14 a 80 años con un promedio de 45.5 años. De los 20 casos, se estudiaron 26 articulaciones, siendo el diagnóstico de predominio el de Gonartrosis con 20 articulaciones (76.9%), posteriormente Coxartrosis con 4 (15.3%) y Artrosis glenohumeral y de la ATPA con 1 cada una (3.8%). Todos los pacientes presentaban dolor y cierta limitación funcional para la actividad cotidiana, como labores domésticas, caminatas prolongadas, subir y bajar escaleras, como estar sentados, actividades deportivas y, en uno de los casos, ballet folklórico. Se incluyeron pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente en una o varias ocasiones para corrección de alineación, limpieza articular o miniscectomías, en casos de Gonartrosis. También se incluyeron pacientes que ameritaban tratamiento quirúrgico pero que no lo aceptaban o que tenían alguna contraindicación para la intervención.

De los pacientes con Gonartrosis, 7 fueron derechas, 3 izquierdas y 5 bilaterales; de los pacientes con Coxartrosis, 2 fueron derechas y 2 izquierdas. Hubo sólo un paciente con Artrosis de la ATPA izquierda (de 16 años de edad), secundaria a inestabilidad ligamentaria lateral. La paciente que

presentó Artrosis Glenohumeral izquierda (de 62 años de edad), se encuentra entre los pacientes con Gonartrosis bilateral - mencionados. La relación de los 20 pacientes con edad, sexo, diagnóstico y limitación funcional se encuentran en el cuadro 1.

(Continuación cuadro 1)

PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	LIMITACION - DOLOR - MOVILIDAD	
11	PS	F	48	Gonartrosis der. por ELPS	Limitación cotidiana, dolor nocturno. 110°
12	PZ	M	75	Gonartrosis bilateral por Genu Varo (Cardiopatía isquémica severa)	Limitación importante, dolor nocturno. 80°
13	FL1	F	29	Gonartrosis derecha por meniscectomía medial.	Incapacidad para ejercicio, poco dolor. + 130°.
14	SN	F	62	Gonartrosis bilateral por ELPS, artrosis glenohumeral postraumática izquierda.	Dolor al amanecer y nocturno, limitación cotidiana moderada Rod.-der. 70°, Rod. izq. 85°, Hombro - izq. 60°.
15	SR	M	40	Gonartrosis der. por meniscectomía bi compartamental, Bandido, Limpieza articular, restos meniscales y Liberación de retináculo lateral.	Limitación moderada, dolor nocturno. + 130°.
16	AB	M	54	Coxartrosis superolateral normotrófica mecánica, hipomóvil, Tipo B.	Limitación cotidiana leve y moderada para el ejercicio, dolor nocturno. Hipomóvil.
17	JF	F	14	Coxartrosis der. como secuelas de Tuberculosis y necrosis avascular de cadera femoral.	Limitación severa, imposibilidad para el apoyo, dolor nocturno. Rígida.
18	JN	M	28	Coxartrosis concéntrica izquierda mecánica.	Limitación cotidiana leve y severa para el ejercicio, hipomóvil.
19	YR	F	52	Coxartrosis superolateral der. normotrófica, mixta, hipomóvil, tipo B.	Limitación cotidiana moderada, dolor nocturno. Hipomóvil.
20	AM	M	16	Artrosis por inestabilidad lat. de tobillo izquierdo.	Limitación y dolor al ejercicio.

Cuadro 1

	PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO	LIMITACION - DOLOR - MOVILIDAD
1	CG	F	44	Gonartrosis bilateral Rótulas altas	Dolor nocturno. No limitación pero dolor en actividad cotidiana. Flex. + 130°
2	CZ	F	72	Gonartrosis bilateral por Genu Varo importante	Dolor nocturno. Limitación al que hacer cotidiano. Caminatas sólo con paradas frecuentes. 60°
3	ES	F	80	Gonartrosis derecha por Genu Varo	Dolor nocturno. Limitación importante con descansos frecuentes al día. 65°
4	EV	F	67	Gonartrosis derecha postraumática Meniscopatia medial	Dolor nocturno. Ligera limitación. + 130°
5	EG	F	58	Gonartrosis izquierda Postop. Ficat y Magnuson Pirdie por condromalacia	Dolor nocturno. Ligera limitación. 110°
6	HF	F	28	Gonartrosis derecha secundaria a Meniscectomía bilateral.	Limitación deportiva por dolor - nocturno. + 130°
7	HA	M	43	Gonartrosis izq. ELPS, quiste de Baker.	Limitación cotidiana importante - dolor constante. 60°
8	JB	M	27	Gonartrosis bilateral PO Bandi Bilateral por ELPS y rótulas altas.	Limitación deportiva, dolor nocturno. + 130°.
9	JE	M	29	Gonartrosis der. PO Avance y mediálización tibial por ELPS.	Limitación deportiva y dolor al subir escaleras. + 130°
10	MS	F	42	Gonartrosis izq. postraumática.	Limitación cotidiana ligera, dolor nocturno y con esfuerzo físico. + 130°.

## VII. METODO

1.- Técnica de aplicación: Se preparó la región con Isodine, retirándolo con alcohol para evitar la introducción del mismo a la articulación y la producción de artritis química. En los casos de Gonartrosis, se introdujo un trócar No. 16 extrayendo el líquido sinovial excedente, en caso de efusión, e introduciendo 2 cc de Hialuronato de Sodio intraarticularmente, por cualquiera de las vías clásicas y, en algunos casos, por el acceso anterolateral artroscópico (para evitar lesionar el cartílago articular). En los casos de coxartrosis se introdujo un trócar No. 21 administrando también 2 cc. de Hialuronato de Sodio. En el caso del hombro, se utilizó la vía posterior de la técnica artroscópica y en el tobillo la vía anterolateral, en ambos casos con aguja estándar No. 21, aplicándose 1 cc. de Hialuronato de Sodio. En todos los casos se indicaba movilización activa o se realizaba pasiva para la repartición uniforme del Hialuronato de Sodio dentro de la articulación. Se indicó hielo local en caso de dolor después de la infiltración. En caso de no presentar dolor, se inició programa de rehabilitación funcional, ayudado con calor local por medio de rayos infrarrojos o, en su defecto, fomentos de agua caliente. Se aplicaron infiltraciones repetidas a los 15 días, en caso de persistir la sintomatología y la limitación y sucesivamente cada 15 ó 30 días, según la evolución, hasta el momento de concluir el estudio preliminar.

2.- Evaluación y seguimiento: Se recolectaron los datos del paciente en una forma que incluye ficha de identificación, antecedentes personales y familiares, padecimiento actual y evolución e interpretación radiográfica, así como el diagnóstico efectuado. Se citó a los pacientes a los 7 días después de la infiltración y posteriormente cada 15 ó 30 días, según la evolución, hasta terminar el plazo con que se contaba para el estudio.

### 3.- Calificación de los resultados:

- M = malos cuando el paciente no mejoró su sintomatología ni función o inclusive empeoraron.
- R = regulares, cuando existió una pequeña mejoría de la sintomatología, pero que persistía el dolor al realizar su actividad cotidiana, limitando ligeramente la misma.
- B = buenos, cuando desapareció el dolor a la actividad cotidiana y no existió limitación funcional, pero persistiendo el dolor en actividades deportivas o esfuerzos físicos importantes.
- E = excelentes, cuando fue posible la realización de actividad deportiva sin dolor.

Se tomó en cuenta la movilidad de la articulación antes de la aplicación del medicamento, así como la localiza-

ción de puntos dolorosos específicos como el de la faceta medial y lateral de la rótula, el dolor en espejo, en interlínea articular, cepillo, escape y el dolor a la movilización, comparándose inmediatamente después de la aplicación del Hialuronato y en las visitas subsecuentes. También se consideró la presencia y ausencia de efusión articular, comparándolo de igual manera. En cuanto a cambios radiográficos, se consideró que el período de tiempo de estudio es muy corto para que realmente existan cambios valorables.

4.- Tratamiento estadístico.- Se describieron los cambios encontrados en los pacientes como se mencionó anteriormente y se sacó el porcentaje de los resultados, según el criterio de calificación, a los 7 días, a los 15 días y cada 15 días hasta el final del estudio, el cual varió de 30 días, hasta 7 meses.

## VIII. RESULTADOS

De los 20 pacientes que se estudiaron, se logró el seguimiento del 100% durante 30 días, del 65% durante 45 días, del 45% durante 60 días, del 40% durante 74 días, del 30% durante 90 días, del 30% durante 105 días y del 25% durante 7 meses; siendo estos últimos, 3 pacientes con gonartrosis y 2 con coxartrosis.

Gonartrosis: en la valoración clínica previa a la infiltración de Hialuronato de sodio, de los 15 pacientes con gonartrosis se encontraron los siguientes datos:

Dolor en faceta rotuliana medial (FRM)	18 articulaciones
Dolor en facta rotuliana lateral (FRL)	19 articulaciones
Dolor en cóndilo medial (CM)	15 articulaciones
Dolor en cóndilo lateral (CL)	2 articulaciones
Cepillo doloroso (Cep)	16 articulaciones
Escape doloroso (Esc)	16 articulaciones
Dolor medial al valgo (MV)	4 articulaciones
Dolor lateral al valgo (LV)	2 articulaciones
Dolor medial al varo (MVr)	2 articulaciones
Dolor lateral al varo (LVr)	2 articulaciones
Dolor en interlínea articular medial (LAM)	18 articulaciones
Dolor en interlínea articular lateral (LAL)	8 articulaciones
Dolor a la movilidad pasiva (Mov)	7 articulaciones

Efusión articular (Ef)	10 articulaciones
Rótula hipomóvil (Hipo)	3 articulaciones

Se realizó valoración clínica inmediatamente después de la infiltración (5 a 10 minutos) encontrando lo siguiente: FRM en 1 articulación, FRL en 1, CM-1, CL-1, Cep-1, Esc-1, - LAM-2, Nov-1, no existiendo dolor al varo y valgo ni en línea articular lateral en ninguna de las articulaciones.

En la valoración clínica realizada a los 7 días se encontró:

FRM - 6	Esc - 7	LAM - 8
FRL - 4	MV - 1	LAL - 0
CM - 4	LV - 0	Nov - 5
CL - 1	MVr - 0	Ef - 4
Cep - 5	LVr - 0	Hipo - 1

Valoración a los 15 días:

FRM - 7	Esc - 5	LAM - 6
FRL - 2	MV - 1	LAL - 1
CM - 3	LV - 0	Nov - 4
CL - 0	MVr - 0	Ef - 3
Cep - 5	LVr - 0	Hipo - 0

Valoración a los 30 días:

FRM - 6	Esc - 5	LAM - 8
FRL - 2	MV - 0	LAL - 0
CM - 2	LV - 0	Mov - 2
CL - 1	MV4 - 0	Ef - 3
Cep - 4	LVr - 0	Hipo - 0

Valoración a los 45 días, 10 pacientes:

FRM - 1	Esc - 1	LAM - 0
FRL - 0	MV - 0	LAL - 0
CM - 1	LV - 0	Mov - 0
CL - 0	MVr - 0	Ef - 0
Cep - 1	LVr - 0	Hipo - 0

Valoración a los 60 días, 6 pacientes:

FRM - 1	Esc - 1	LAM - 0
FRL - 0	MV - 0	LAL - 0
CM - 1	LV - 0	Mov - 0
CL - 0	MVr - 0	Ef - 0
Cep - 1	LVr - 0	Hipo - 0

Valoración a los 75 días, 5 pacientes, a los 90 días, 4 pacientes, a los 105 días, 4 pacientes:

FRM - 1	Esc - 1	LAM - 0
FRL - 0	MV - 0	LAL - 0
CM - 1	LV - 0	Nov - 0
CL - 0	MVr - 0	Ef - 0
Cep - 1	LVr - 0	Hipo - 0

Solamente 3 pacientes con gonartrosis se lograron seguir por 7 meses a partir del día 120, encontrando en la valoración clínica sólo ligeros datos de sinovitis, con mínimo dolor en faceta rotuliana medial, aumentando su capacidad funcional de manera importante.

- Resultados en cuanto a calificación funcional:

No. de pacientes	días	malos	regulares	buenos	excelentes
15 (100%)	7	3 (20%)	0	12 (80%)	0
15 (100%)	15	1 (6.6%)	6 (40%)	8 (53%)	0
15 (100%)	30	0	3 (20%)	12 (80%)	0
10 (75%)	45	0	1 (11.1%)	8 (77.7%)	1 (11.1%)
6 (40%)	60	0	0	5 (83.3%)	1 (16.6%)
5 (33.3%)	75	0	0	4 (80%)	1 (20%)
4 (26.6%)	90	0	0	3 (75%)	1 (25%)
4 (26.6%)	105	0	0	3 (75%)	1 (25%)
3 (20%)	120	0	0	3 (100%)	0
3 (20%)	210	0	0	3 (100%)	0

El paciente con el que se lograron resultados excelentes es femenino de 29 años de edad, escritora, la cual tiene el antecedente de menisectomía total medial de rodilla derecha por calcificación meniscal con 2 años de evolución, presentando actualmente pseudoinestabilidad medial por la menisectomía, episodios de dolor y aumento de volumen, de preferencia al realizar ejercicio físico, ya que también es bailarina profesional, presentando incapacidad para la danza. Se infiltró en 2 ocasiones mejorando de manera notoria y logrando realizar su actividad física forzada sin presentar dolor. Persiste con hipotrofia de vasto medial, para lo que se indicaron ejercicios de reeducación funcional; actualmente forma parte del Ballet Folklórico de México.

Coxartrosis: en la valoración clínica previa a la infiltración de Hialuronato de Sodio, de los 4 pacientes con coxartrosis, se encontraron los siguientes datos:

Dolor inguinal (DI)	4 pacientes
Dolor a la flexión (DF)	2 pacientes
Dolor a la extensión (DE)	2 pacientes
Dolor a la rotación lateral (RL)	3 pacientes
Dolor a la rotación medial (RM)	4 pacientes
Dolor a la abducción (ABD)	4 pacientes
Dolor a la aducción (AD)	4 pacientes
Dolor al apoyo monopodálico (AM)	4 pacientes
Frote articular (FA)	3 pacientes

Se realizó valoración clínica inmediatamente después de la infiltración desapareciendo el dolor, a la movilidad y al apoyo en 2 pacientes, en una paciente sólo hubo disminución del dolor y en la otra persistió la sintomatología, agregándose además el dolor por la infiltración. En uno de los pacientes, masculino de 54 años de edad Coxartrosis superolateral izquierda la desaparición del dolor fue dramática, logrando el apoyo monopodálico de inmediato. A pesar de haberle recomendado dejar el tenis, que realiza 2 ó 3 veces por semana, continuó con su actividad deportiva, notando aumento en su rendimiento, aunque requiere tomar 2 Aspirinas después del juego por presentar dolor, el cual desapareció por completo al realizar actividades cotidianas. El segundo paciente es un masculino de 28 años de edad ex-jugador de Fútbol Americano, portador de Coxartrosis concéntrica izquierda para el cual era imposible realizar ejercicios de levantamiento de pesas, específicamente media sentadilla con peso, debido al dolor intenso que presentaba. Actualmente logra realizar el ejercicio mencionado con poco peso, persistiendo dolor ligero para la carrera de distancias largas. El 3er paciente, femenino de 14 años de edad con secuelas de Tuberculosis y de necrosis avascular de cadera derecha, candidata para prótesis total de cadera, la cual debe diferirse lo más posible por la edad, llegó con nosotros sin apoyo del miembro pélvico derecho y dolor muy intenso a la movilidad, el cual disminuyó de manera importante, lográndose el apoyo de la extremidad sólo

por 3 días, reiniciando descarga parcial progresiva con éxito, pero aún no completa.

La 4a paciente, femenina de 52 años de edad, portadora de Coxartrosis superolateral derecha, con limitación cotidiana importante, la cual no ha presentado mejoría alguna, persistiendo además el dolor de la infiltración por 3 días - después de cada infiltración.

- Resultados según la calificación funcional:

No. de Pacientes	días	malos	regulares	buenos	excelentes
4 (100 %)	7	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	0
4 (100 %)	15	1 (25%)	0	3 (75%)	0
4 (100 %)	30	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	0
2 ( 50 %)	45	0	0	2 (100%)	0
2 ( 50 %)	210	0	0	2 (100%)	0

Artrosis Glenohumeral: se incluyó solo una paciente - de 62 años de edad, la cual es portadora de "hombro congelado" izquierdo secundario a traumatismos repetidos, sin haber recibido tratamiento. La paciente también presenta Gonartrosis bilateral por ELPS y está incluida entre los 15 pacientes con Gonartrosis. En la evaluación clínica previa se encontró

dolor al tacto en superficie anterior, lateral y posterior, - dolor muy intenso a la movilización del hombro, el cual se - irradiaba hacia brazo y codo. Se infiltró 1 cc. de Hialurona to de Sodio por vía posterior disminuyendo de manera dramática e importante el dolor al tacto y a la movilidad y desapareciendo el dolor irradiado al codo, aumentaron los rangos de - movimiento. El efecto duró por 21 días, reinfiltándose y ob teniéndose los mismos resultados a la fecha.

**Artrosis de la Articulación Tibio-Peroneo-Astragalina:**

Se incluyó sólo un paciente masculino de 16 años de edad con el antecedente de esguince grado III de tobillo izquierdo, - con inestabilidad residual y dolor de predominio al estar móvil en una sola posición por tiempo prolongado y comenzar la marcha. Se realizó la infiltración de 1 cc. por vía anterola teral, desapareciendo el dolor al inicio de la deambulación y a la actividad constante. El paciente lleva 2 meses de segui miento sin cambios en los resultados.

Se excluyeron varios pacientes por presentar otro ti po de lesión o por no acudir a las citas subsecuentes.

1.- Paciente femenina de 64 años de edad con gonartro sis derecha tricompartmental a la cual se le realizaron 3 in filtraciones con Hialuronato de Sodio, mejorando de manera im portante la sintomatología articular, pero persistiendo un ar

dor constante que se irradiaba al muslo, por lo que se solicitaron nuevas radiografías encontrando lesión lítica metaepifisaria en tibia, por lo que se sometió a toma de biopsia y estudio histopatológico, reportando sinoviosarcoma.

2.- Masculino de 32 años de edad con el antecedente - de lesión capsuloligamentaria con ruptura de ligamento colateral medial y cruzado anterior y lesión de menisco medial, realizándose reparación directa y meniscectomía parcial hace 10 años. Presentaba gonalgia izquierda con datos de degenera- -ción, por lo que se infiltró disminuyendo la sintomatología - articular pero presentando también ardor irradiado al muslo, - persistiendo además dolor anterior a la extensión de la rodilla, por lo que se sometió a Cirugía Artroscópica encontrando un desgarró del menisco lateral en "aleta de tiburón" y datos de degeneración meniscal, resecando las lesiones y evolucionando satisfactoriamente.

3.- Femenino de 52 años de edad con gonartrosis de - predominio izquierda a la cual se le realizó Artroscopia Diagnóstica encontrando lesiones meniscales múltiples por degeneración, la cual fué infiltrada en varias ocasiones disminuyendo la sintomatología de manera importante pero persistiendo - la misma, con mejoría de la capacidad funcional.

4.- Masculino de 62 años de edad con Genu Varo y rótu

la alta derecha el cual mejoró de manera importante su sintomatología, logrando abandonar el uso de bastón, pero con imposibilidad para reintegrarse a su trabajo por la necesidad de subir y bajar escaleras con carga de peso y tener que hincarse y ponerse en cuclillas. Se programó para realineación quirúrgica.

5.- Masculino de 58 años de edad con Genu Varo bilateral de predominio izquierdo, el cual fué infiltrado obteniéndose sólo ligera mejoría. Se someterá a cirugía.

6.- Femenina de 52 años de edad con secuelas de artritis piógena y genu varo derechos. No hubo mejoría con la infiltración.

7.- Femenina de 67 años con meniscopatía bicompartamental izquierda, efusión articular importante, la cual disminuyó ligeramente su sintomatología y de manera importante la efusión. Se tratará quirúrgicamente.

8.- Femenina de 58 años de edad con genu valgo derecha y meniscopatía medial, ligera mejoría con la infiltración, portadora además de Fiebre Tifoidea crónica con artralgias generalizadas. En estudio.

9.- Femenina de 63 años de edad con gonartrosis dere-

cha postraumática con mejoría notoria, al grado de olvidar el bastón del que ya dependía. Abandonó el tratamiento.

Actualmente se encuentran en estudio varios pacientes que no alcanzaron el tiempo mínimo de estudio de 30 días para ser incluidos con los siguientes resultados:

1.- Fem. de 64 años de edad con gonartrosis bilateral primaria, de predominio izquierdo, con dolor nocturno importante y limitación funcional importante, dolor generalizado en la rodilla al tacto y maniobras y a la movilidad. Se infiltró la rodilla izquierda con disminución importante del dolor a la flexión y el dolor al tacto. Persiste con dolor nocturno importante. 7 días de estudio.

2.- Masc. de 52 años de edad con artrosis de la ATPA por esguinces repetidos. Dolor importante al iniciar la marcha y a la hiper flexión dorsal. Mejoría durante 2 días y minima los siguientes días. 9 días de estudio.

3.- Masc. de 19 años con genu valgo bilateral y luxación traumática de ambas rótulas, con predominio de gonalgia de la derecha, a la cual se le realizó liberación de retináculo lateral y plicatura del medial persistiendo con la gonalgia. Se infiltró obteniéndose ligera mejoría. 15 días de estudio.

4.- Masc. de 21 años de edad con el antecedente de lesión cápsuloligamentaria con ruptura del ligamento cruzado anterior y del colateral medial, reparados en el agudo; forma -  
ción de bridas postquirúrgicas, las cuales se liberaron por -  
artroscopía. No acudió a las citas hasta 2 meses después per-  
sistiendo la limitación para la movilidad con flexión a 110°. Se infiltró sin notar mejoría. 8 días de seguimiento.

5.- Masc. de 33 años de edad con coxartrosis concén-  
trica derecha secundaria a fractura de acetábulo. Mejoría no-  
toria, desaparición del dolor. 10 días de estudio.

6.- Masc. de 59 años de edad con luxación glenohume -  
ral habitual con aproximadamente 50 episodios de luxación. -  
Bristow hace 2 años con recurrencia, Magnuson hace 1½ años -  
evolucionando tórpidamente con dolor, "hombro congelado", en-  
contrándose con dolor en superficie anterior, intenso a la mo-  
vilización y con irradiación a brazo y parestesias en mano ip-  
silaterales. Disminución dramática de la sintomatología, de-  
aparición del dolor irradiado y de las parestesias. 5 días  
de seguimiento.

#### Casos especiales:

1.- Femenina de 68 años de edad con Artritis Reumatoi  
de de 30 años de evolución con destrucción poliarticular seve

ra, a la cual se realizó artroplastía total de cadera derecha por protrusión acetabular. Ambas rodillas con destrucción - muy importante, siendo ya la indicación de prótesis total. La paciente está en espera de artroplastía total de cadera izquierda, la cual es una coxa profunda. La paciente no toleraba el paso de su cama o camilla a la silla de ruedas por el dolor intenso en ambas rodillas, de predominio la izquierda, ni siquiera tolera el mínimo de rotación de la tibia ocasionada al retirar las sábanas que la cubren. Se infiltraron ambas rodillas con 2 cc. de Hialuronato de Sodio teniendo una respuesta espectacular. Actualmente se puede pasar de su cama a la silla de ruedas con mínimo dolor e inclusive alcanza una flexión de 110° de ambas rodillas con dolor tolerable; se infiltró también el hombro derecho con buenos resultados. 2 meses de seguimiento con sólo una infiltración en cada rodilla y hombro. La paciente ha solicitado la infiltración de ambas muñecas y, de ser posible, las "cervicales".

2.- Femenina de 64 años de edad con artritis reumatoide de 30 años de evolución. Llegó a la consulta caminando - ayudándose de las paredes. Destrucción articular moderada. - Se infiltraron ambas rodillas disminuyendo el dolor de manera importante, logrando salir caminando sin asistencia, aunque - con marcha claudicante.

De los 20 pacientes del estudio, se tuvieron que rein

filtrar a 11 en una o varias ocasiones, según los resultados en cuanto a dolor y función. Los pacientes son:

1.- Fem. de 52 años de edad con coxartrosis superolateral derecha que se reinfiltró a los 15 días de la primera y a los 21 días por persistir con dolor al apoyo y a la movilización, sin obtener cambios en la sintomatología.

2.- Fem. de 14 años de edad con secuelas de Tuberculosis y de necrosis avascular de cadera derecha, en la cual, la primera infiltración se mezcló con Lidocaína para evitarle el dolor al introducir el líquido, notando mínima mejoría y de menor durabilidad, por lo que se reinfiltró sólo Hialuronato de Sodio, obteniéndose mejores resultados con disminución importante del dolor a la movilidad e inicio de apoyo parcial progresivo.

3.- Masculino de 54 años de edad con coxartrosis superolateral izquierda que se reinfiltró a las 8 semanas de la primera por haber disminuido su efecto, no desapareciendo, con buenos resultados a la fecha, en la que juega tenis con mínimas molestias, después de 5 meses de la última infiltración.

4.- Femenina de 44 años de edad con gonartrosis bilateral que se reinfiltró 21 días después de la primera por ha-

ber presentado nuevamente dolor, pero de menor intensidad. - Buena evolución.

5.- Femenina de 80 años de edad con gonartrosis derecha que se infiltró la primera ocasión con Lidocaína desapareciendo el dolor sólo 12 horas para volver con mayor intensidad por 15 días en que permaneció en cama, reinfiltrándose a los 15 días solamente Hialuronato de Sodio disminuyendo de manera importante el dolor y aumentando su capacidad funcional. Actualmente con buena evolución 3 semanas después de la última infiltración.

6.- Femenina de 62 años de edad con gonartrosis bilateral y artrosis glenohumeral izquierda. Se reinfiltró la rodilla izquierda y el hombro 15 días después de la primera infiltración por reaparición ligera del dolor. Actualmente con buena evolución a 15 días de la segunda aplicación.

7.- Femenina de 29 años de edad, bailarina profesional con gonartrosis derecha por meniscectomía de 2 años de evolución y ligera inestabilidad medial secundaria. Se reinfiltró 30 días después de la primera infiltración porque, a pesar de haber desaparecido el dolor constante para su actividad cotidiana, persistía el dolor para realizar su actividad física, el baile. Evolución excelente 2 meses después de la segunda infiltración. Actividad física sin dolor.

8.- Femenina de 28 años de edad con gonartrosis importante por meniscectomía total bicompartamental, deportista. - Se reinfiltró 15 días después de la primera infiltración por presentar dolor al realizar ejercicio por tiempo prolongado.- Evolución satisfactoria con persistencia de dolor ligero a la actividad física.

9.- Masculino de 40 años de edad con gonartrosis derecha, como secuela de 5 cirugías previas: 1a. meniscectomía lateral, 2a. retiro de restos meniscales y meniscectomía medial, 3a. limpieza articular, 4a. avance rotuliano (Bandi) y 5a. restos meniscales y liberación de retináculo lateral. Se reinfiltró a los 15 días de la primera por presentar solamente ligera mejoría del dolor, reinfiltrándose 15 días después por la presencia de dolor muy ligero y la sensación de que su rodilla estaba "pegada" (flexión de 130°). Desaparición del dolor y pendiente de reporte 15 días después de la última infiltración.

10.- Femenina de 73 años de edad con gonartrosis bilateral por genu varo importante que se infiltró primero la rodilla derecha y al mes se reinfiltró e infiltrándose también la izquierda, refiriendo la capacidad para realizar caminatas prolongadas sin la necesidad de detenerse cada media cuadra - debido al dolor. Buena evolución a 6 meses después de la última infiltración. No acepta cirugía realineadora.

11.- Femenina de 58 años de edad con el antecedente - de Ficat, Magnuson y Pirdie de rodilla izquierda por condromalacia. Se reinfiltró 15 días después de la primera, disminuyendo el dolor de manera importante. No aceptó continuar con el estudio por el temor a las inyecciones. Evolución satisfactoria hasta los 2 meses de seguimiento.

En total se realizaron 86 infiltraciones, presentando dolor muy intenso a la introducción del líquido, ya sea en rodilla, cadera, hombro o tobillo, en 34 infiltraciones (39.5%) y siendo no dolorosas 52 infiltraciones (60.4%). De los 2 - hombros infiltrados, 1 fué doloroso, de los 2 tobillos, 1 fue doloroso, de las 4 caderas, las 4 fueron dolorosas, en rodilla fue muy variable y no hubo relación con el sexo, edad, severidad del padecimiento, presencia de efusión articular ni - alguna otra característica. En los pacientes que se utilizó Hialuronato combinado con Lidocaína, el dolor fue mínimo, pero el efecto del medicamento fue menos eficaz y de menor duración. En los pacientes que la aplicación del Hialuronato de Sodio puro fue dolorosa, la duración del dolor fue menor de 2 minutos, desapareciendo por completo. En los 2 pacientes en que persistió el dolor ardoroso del medicamento, se encontró otra patología, como el caso de la paciente con Sinoviosarcoma, que se envió a Oncología y el paciente con la lesión meniscal que erosionaba al cartílago, que se resolvió artroscópicamente.

De los 20 pacientes del estudio y los 17 extraordinarios, 12 pertenecen a la Consulta Externa del H.T.O.L.V. del I.M.S.S. y 25 a la consulta privada. De los pacientes del I.M.S.S., se obtuvieron malos resultados en 3 (25%), regulares en 5 (41.6%) y buenos en 4 (33.3%), no habiendo resultados excelentes. De los pacientes de la consulta privada, se obtuvieron malos resultados en 2 pacientes (8%), que son los mencionados con patología extra, regulares en 5 (20%), buenos en 17 (68%) y excelentes en 1 (4%).

No se presentó ninguna complicación por el medicamento por hipersensibilidad, infección ni cambios locales ni sistémicos, solo el dolor en el 39.5% como se mencionó previamente.

#### CUADRO DE EVOLUCION POSTERIOR AL HIALURONATO DE SODIO

Caso	Dolor - Limitación - Movilidad
1	Desaparición del dolor nocturno, ligero dolor a la actividad cotidiana. Flexión sin cambios + 130°.
2	Sin dolor nocturno, mayor capacidad cotidiana, caminatas prolongadas sin necesidad de detenerse. Flexión de 60° a 110°.
3	Sin dolor nocturno, mejoría notoria de capacidad cotidiana. Flexión de 65° a 110°.

CUADRO DE EVOLUCION POSTERIOR AL HIALURONATO DE SODIO  
(Continuación)

Caso	Dolor - Limitación - Movilidad
4	Sin dolor nocturno, mejoría notoria de capacidad cotidiana flexión sin cambios + 130°.
5	Sin dolor nocturno, mejoría de capacidad funcional, - flexión de 110° dolorosa, sin dolor.
6	Sin dolor nocturno, disminuyó el dolor a la actividad - deportiva. Flexión sin cambios + 130°.
7	Sin limitación cotidiana, desaparición de dolor constante, flexión de 60° dolorosa a + 130° sin dolor.
8	Sin dolor nocturno, mejoría de la capacidad deportiva, flexión sin cambios + 130°.
9	Disminución del dolor al subir escaleras, aumento de la capacidad deportiva, flexión sin cambios + 130°.
10	Sin dolor nocturno, aumento de capacidad cotidiana y para esfuerzo físico. Flexión sin cambios _ 130°.
11	Sin dolor nocturno, mejoría notoria de capacidad cotidiana, flexión de 110° dolorosa a 120° sin dolor.
12	Sin dolor nocturno, mejoría notoria de capacidad cotidiana, flexión de 80° dolorosa a 110° sin dolor.
13	Mejoría notoria en la capacidad al ejercicio, flexión + 130°.

CUADRO DE EVOLUCION POSTERIOR AL HIALURONATO DE SODIO  
(Continuación)

Caso	Dolor - Limitación - Movilidad
14	Sin dolor nocturno ni al amanecer, mejoría de capacidad cotidiana. Flexión de 70-85° dolorosa a 110° sin dolor. Mejoría notoria de la movilidad del hombro y menos dolor.
15	Sin dolor nocturno ni a la actividad. Flexión + 130°.
16	Sin dolor nocturno, mejoría notoria para actividad deportiva, aún con dolor leve. Mejoría ligera de la movilidad.
17	Disminución del dolor a la movilidad y al apoyo. Cadera rígida.
18	Sin limitación cotidiana, dolor no limitante al ejercicio físico, cadera hipomóvil.
19	Persistencia del dolor nocturno, a la actividad cotidiana, limitación importante, cadera hipomóvil.
20	Sin limitación para el ejercicio físico, ligero dolor.

## IX. DISCUSION

La Osteoartritis es una entidad patológica que afecta principalmente al sexo femenino (60%) y a personas en edades productivas (45.5 años promedio), por lo que tiene repercusiones económicas importantes. En el presente estudio, hubo predominio de Gonartrosis de manera importante, sobre Coxartrosis, Artrosis Glenohumeral y Artrosis de la ATPA, sin tener importancia estadística real, debido a que en un principio, el estudio estaba encaminado solamente a Gonartrosis, ampliándose posteriormente a las otras articulaciones. En gonartrosis, las principales quejas de los pacientes fueron: dolor nocturno en el 80%, dolor a la flexión de rodilla por tiempo prolongado 80%, limitación para actividad cotidiana no deportiva en 73.5% y limitación a la flexión. Los datos clínicos encontrados más frecuentemente fueron: dolor en ambas facetas rotulianas, dolor al tacto en interlínea articular medial, cepillo y escape dolorosos, dolor en espejo en cóndilo medial, efusión articular y dolor en interlínea articular lateral y a la movilidad. En coxartrosis, las principales quejas fueron: dolor inguinal, dolor al apoyo monopodálico, a la rotación medial, abducción, aducción, rotación lateral y frote articular. En el hombro, la movilidad dolorosa y el dolor al acostarse y no encontrar posición adecuada para mitigar el dolor. En el tobi-

llo, al iniciar la marcha.

En los pacientes que surtió efecto adecuadamente el Hialuronato de Sodio, la disminución o desaparición del dolor fue de inmediato, 5 minutos después de la infiltración o antes. La movilidad también mejoró de manera súbita, además de volverse no dolorosa. El dolor al apoyo también desapareció en forma dramática. En los casos especiales con Artritis Reumatoide, la disminución del dolor fué espectacular, no queriendo decir con esto que se curaron. No existió relación entre la severidad del padecimiento y datos clínicos con la necesidad de reinfiltración y tampoco hubo un tiempo específico entre una infiltración y otra, siendo tan variable desde los 7 días, hasta los 7 meses, hasta ahora.

La aplicación de Hialuronato de Sodio fue muy dolorosa en el 39.54 de los pacientes estudiados, sin tener relación alguna con el grado de la enfermedad ni con las características clínicas y puede ser debido a su peso molecular tan elevado, que es de  $1 \text{ a } 2 \times 10^6$  y no por pH, que es neutro; sin embargo, no se puede explicar el por qué es dolorosa su aplicación en algunos pacientes y en otros no e incluso, en el mismo paciente puede variar en cada infiltración.

Existió una notable diferencia entre pacientes derechohabientes del I.M.S.S. y en los no asegurados. En los pri

meros, hubo 25% de malos resultados, 41.6% de regulares resultados, 33.3% de buenos resultados y no existieron resultados excelentes, mientras que en los segundos, hubo malos resultados en el 8%, regulares en 20%, buenos en el 68% y excelentes en el 4%, lo que nos hace pensar en diversos intereses de cada grupo.

También se captaron ciertos aspectos psicológicos del dolor, con alguna ganancia secundaria por parte del paciente, ya que referían dolor que no presentaron a la exploración física, realizada con maniobras de distracción, sin embargo, se registraron sólo los datos referidos por el paciente y no los captados por el explorador.

## X. CONCLUSIONES

Se comprobó la Hipótesis de Trabajo al demostrar que la aplicación intraarticular de Hialuronato de Sodio en pacientes con Osteoartrosis, disminuyó la sintomatología dolorosa, mejoró la función articular y disminuyó la inflamación. No se ha podido demostrar la detención del proceso degenerativo ni la regeneración articular debido al corto tiempo de estudio. Así mismo se descartó la Hipótesis de Nulidad emitida.

El Hialuronato de Sodio es un potente analgésico intraarticular de acción rápida y de efecto prolongado, actuando además como antiinflamatorio, pero sin tener los efectos ya conocidos de los esteroides (21, 38), siendo inocuo para el organismo y deteniendo el círculo vicioso desencadenado en la Osteoartrosis.

A pesar de que puede ocasionar un dolor muy intenso a su aplicación, desaparece rápidamente no sólo el dolor ocasionado por sí mismo, sino también el dolor ocasionado por el proceso degenerativo, poniéndose en duda la fisiopatología del dolor que se presume hoy en día en la Osteoartrosis.

No debe mezclarse el Hialuronato de Sodio con Lidocaína ni con otras sustancias que pueden hacer variar sus efectos. Con Lidocaína disminuye la eficacia del medicamento,

así como el tiempo de duración, lo que se debe probablemente al pH ácido del anestésico.

El Hialuronato de Sodio puede ser utilizado como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico de la Osteoartrosis así como en cualquier intervención articular abierta, artrotomía, o cerrada, artroscopía, disminuyendo el proceso inflamatorio, el dolor y acortando el tiempo de rehabilitación.

El Hialuronato de Sodio es un medicamento efectivo para el tratamiento de la Artritis Reumatoide, utilizado como analgésico y antiinflamatorio local, evitando los efectos colaterales de los medicamentos antirreumáticos conocidos y ayudando además a disminuir las dosis necesarias para respuestas adecuadas.

Además, por sus características, probablemente retarde el proceso destructivo de la Artritis Reumatoide y de otras enfermedades reumáticas.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Armstrong CG. Variation in the Intrinsic Mechanical - Properties of Human Cartilage with Age, Degeneration - and Water Content. *J Bone Joint Surg.* 64A:88, 1982.
- 2.- Asheim A. Intraarticular Treatment of Arthritis in Racehorses with Sodium Hyaluronate. *Acta Vet Scand.* 17:379, 1976.
- 3.- Bentley JP. Proteoglycans and Connective Tissue Ground - Substance, Wound Healing on Wound Infection. Ed. T.K. Hunt-Appleton-Century-Croft, 1980, pp. 45.
- 4.- Biophysical Aspects of Acid Mucopolysaccharides Relevant to Connective Tissue Structure and Function. *Connective - Tissue* 304, 1967.
- 5.- Chrisman MD. Biomedical Aspect of Degenerative Joint - Diseases. *Clin Orthop Rel Res.* 64:77-86, May-Jun, 1969.
- 6.- Christensen. Osteoarthritis, Changes of Bone, Cartilage and Synovial Membrane. *Acta Orthop Scand.* 53 Suppl. 214, 1985.
- 7.- Christensen. The Subcondral Bone of Proximal Tibial Epiphysis in Osteoarthritis of the Knee. *Acta Orthop Scand.* 53:889-895, 1982.
- 8.- Comper WD. Physiological Function of Connective Tissue - Polysaccharides. *Biological Review* 58:255, 1978.
- 9.- Cooke AP. Lubrication of Synovial Membrane. *Ann Rheumatoid Disease.* 35:56-59, 1976.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

59

- 10.- Dessi P. Toxicology Report. University of Bologna (Italy), Institute of Pharmacology, Pharmacokinetics and Toxicology, 1976 (English Translation and Original Italian Paper).
- 11.- Dingle JP. Recent Studies of the Control on Joint Damage: The contribution of the Strangeways Research Laboratory.- Ann Rheum 38:201-214, 1979.
- 12.- Forester JV. Balazs EA. Inhibition of Phagocytosis by High Molecular Weight Hyaluronate. Immunology 40:435-446, 1980.
- 13.- Gardner DL. Living Cartilage Articular is not Smooth. Ann Rheum Dis. 30:3, 1971.
- 14.- Gibian H. Das Hyaluronasaure-Hyaluronidase-System. IN: - Erg-Ensymforschg. Bd. 13 R Weidenharen Ed. Leipzig, 1954 (English Translation Summary).
- 15.- Greenwald RA. Degradation of Cartilage Proteoglycans and Collagen By Superoxid Radical (Abstract), Arthritis Rheum. 19:799, 1976.
- 16.- Greenwald RA. Effect of Oxygen-derived Free Radicals of Hyaluronic Acid. Arthritis and Rheumatism. Vol. 23, No. 4:455-463, Apr. 1980.
- 17.- Greenwald RA. Inhibition of Collagen Gelation by Action of the Superoxid Radical. Arthritis Rheum. 22:251-259, 1979.
- 18.- Hardinham TE. The Specific Interaction of Hyaluronic Acid with Cartilage Proteoglycans. Biochim Biophys Acta (15 Sept) 279 (2) 401, 1972.

- 19.- Helfet AJ. Disorder of the Knee. Sodium Hyaluronate and Visco surgery. J.B. Lippcot Comp. pp 70-73, 1982.
- 20.- Hult. Experimental Osteoarthritis. Acta Ortop Scand. 53: 1-6, 1982.
- 21.- Jacoby. The Effecto of Hydrocotisone Acetate of Adult - Human Articular Cartilage. J Rheumatol. 3:384, 1976.
- 22.- Kopp DDS. The Short Term Effect of Intra-articular In- - jection of Sodium Hyaluronate and Corticosteroids on Tem poromandibular Joint Pain and Disfunction. J Oral Maxilo fac. Surg. 43: 439-435, 1985.
- 23.- Lindahal U. Glicosaminoglycans and Their Binding to Bio- logical Macromolecules. Ann Rev Biochem. 47:385, 1978.
- 24.- McCord JM. Free Radicals and Inflammation: Protection of Synovial Fluid by Superoxid Dismutase; Science. 185:529 531, 1974.
- 25.- Meachim G. Age Changes in Articular Cartilage. Clin Or- thop Rel Res 74:33-45, May-Jun, 1969.
- 26.- Namiki O. Therapeutic Effects of Intraarticular Injection of High Molecular Weigth Hyaluronic Acid on Osteoarthro- tis of the Knee. Int J Clin. Pharmacol Ther Toxicol. -- 20: 501-507, 1982.
- 27.- Osterlin SE. The Synthesis of Hyaluronic Acid in Vitreous. I. Soluble and Particular Transforasesin Hyalocytes. Exp. Eye Res. 7: 497, 1968.
- 28.- Owen R. Fundamentos Científicos de Ortopedia y Traumato-

- logía. Traducción al Español por Henchin S.A. Barcelona, 1984.
- 29.- Pellieter JP. Rol of Synovial Membrane Inflammation in -  
Cartilage Matrix Breakdown in the Pond-Nuki Model of Os-  
teoarthritis. Arthritis and Rheumatism. vol. 28, No. 5:  
554-561, 1985.
- 30.- Peyron, Balazs. Preliminary Clinical Assesment of Na-  
Hyaluronate Injection Into Human Arthritic Joint. Path  
Biol. 22; No. 8: 731-736, 1974.
- 31.- Picket J. Condromalacia de la Patela. Ed. Científica PLM  
S.A. de C.V. 1985.
- 32.- Radin EL. A Consolidated Concept of Joint Lubrication.  
J Bone Joint Surg. vol. 54A, No. 3:607, 1972.
- 33.- Richmann AI. Reciprocal Relationship of Synovial Fluid -  
Volume and Oxigen Tension. Arthritis and Rheumatology.-  
vol. 24 No. 5:701-705, 1981.
- 34.- Richter W. Non Immunogenicity of Purified Hyaluronic --  
Acid Preparation Tested by Pasive Cutaneous Anaphylaxis.  
Int Arch Alergy. 47:211-217, 1974.
- 35.- Rose RJ. The Intra-articular Use of Sodium Hyaluronate  
For Treatment of Osteoarthritis in the Horse. NZ Vet J.  
27:5, 1979.
- 37.- Rydell NW. Effect of Intraarticular Injection of Hyalu-  
ronic Acid on Clinical Symptomts of Osteoarthritis and -  
on Granulation Tissue Formation. Clin Orthop. 80:21, --  
1971.

- 38.- Silderberg M. Fine Structure of Articular Cartilage in Mice Receiving Cortisone Acetate. Arch Pathol 82: 567-582, 1966.
- 39.- Sovel H. Metabolism of Hyaluronic Acid in Skin of Aging Mice. J Gerontol. 26:55, 1971.
- 40.- Spector WG. The Fibroblast and Inflammation. IN: Biology of the Fibroblast. Ed. E Kuolen & I. Pikkarainen Academic Press, pp 525, 1975.
- 41.- Swann DA. The Role of Hyaluronic Acid in Joint Lubrication. Annals of Rheumatoid Disease. 33: 318-326, 1974.
- 42.- Swiestra A. Experimental Arthrosis. Changes in Synovial Morphology and Lysosomal Enzyme Activities. Acta Orthop Scand. 54: 317-321, 1983.
- 43.- Vernon GT. Clinical Successes and Failures Using a New Hyaluronic Acid-Synacid. Proc. 29 Annual Convention of the American Assoc. of Equine Prac. Las Vegas Nevada, Dec. 1983.
- 44.- Vogel KA. Cell Surface Glycosaminoglycans: Identification and organization in Cultured Human Embryo Fibroblasts. J Cell Physiol. 92:469, 1977.
- 45.- Walker A. Mode of Aggregation of Hyaluronic Acid-Protein Complex on the Surface of Articular Cartilage. Ann Rheum Dis. 29: 591.
- 46.- Weissmann B. Structure of the Hyaluronic Acid and of Hyaluronic Acid From Umbilical Cord. J Amer Chem Soc. 76: 1753, 1954.

- 47.- Wigren A. Intraarticular Injection of High-Molecular Hyaluronic Acid. An Experimental Study on Normal Adult Rabbit Knee Joints. Acta Orthop Scand. Oc 47:480, 1976.
- 48.- Wigren A., Wik O. and Falk J. Repeated Intraarticular Implantation Hyaluronic Acid. Uppsal. J Med Sci. 77:1975 (Suppl).