

65
2-j.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"CUAUTITLAN"**

**Estudio Recapitulativo del Hialuronato de Sodio
en el Tratamiento de Artropatías en el equino**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA**

P R E S E N T A

JORGE EDUARDO PEREZ DELGADO

Director de Tesis: DR. CARLOS GUZMAN CLARK



V N A M

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO

1989

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

I N D I C E

	Página
RESUMEN	1
OBJETIVO	2
INTRODUCCION	3
CARACTERISTICAS DEL FARMACO	5
QUIMICA	6
Propiedades Físicas y Estructura Molecular del Acido -- Hialurónico	6
Agregación de proteoglican	8
Síntesis y Metabolismo del Acido Hialurónico	12
FARMACOCINETICA	13
Articulaciones y Líquido Sinovial	13
Líquido Sinovial del Equino	15
El Uso del Hialuronato de Sodio en Enfermedad Articular del Equino	19
DOSIS	20
TOXICIDAD	21
Seguridad Sistémica de Altas Dosis (600 - 3000 mg/CABA LLO) en la Administración Intraarticular de Hialuronato de Sodio en Caballo	21

Seguridad en la Administración Intraarticular de Hialuronato de Sodio en Caballos	23
PRUEBAS DE EFECTIVIDAD	26
Reporte de una Prueba Clínica con Hialuronato de Sodio Intraarticular en Enfermedad Articular Traumática o Degenerativa en Caballos	26
Reporte de una Prueba Clínica de Hialuronato de Sodio - Intraarticular en Enfermedad Articular Traumática o Degenerativa en Caballos	29
Reporte de una Prueba Clínica de Hialuronato de Sodio - Intraarticular en Enfermedad Articular Traumática o Degenerativa en Caballos	32
Reporte de una Prueba Clínica de Hialuronato de Sodio - Intraarticular en Enfermedad Articular Traumática o Degenerativa en Caballos	34
Reporte de una Prueba Clínica de Hialuronato de Sodio - Intraarticular en Enfermedad Articular Traumática o Degenerativa en Caballos	36
Hialuronato de Sodio y su Uso	37
Tratamiento Intraarticular de Artritis en Caballos de Carrera con Hialuronato de Sodio	37
El Uso Intraarticular de Hialuronato de Sodio para el Tratamiento de Osteoartritis en el Caballo	38
DISCUSION	39
BIBLIOGRAFIA	40

RESUMEN.

El presente trabajo titulado: "Estudio Recapitulativo del -- Hialuronato de Sodio en el Tratamiento de Artropatías en el Equino", comprende una evaluación sobre el uso y aplicación de este fármaco en problemas articulares debido principalmente a traumatismos o procesos degenerativos.

La intención de este estudio es recopilar de diversas fuentes bibliográficas lo que hasta la fecha se conoce y se ha llevado a cabo en diferentes partes del mundo en lo que se refiere a esta terapia, sobre todo donde la práctica del deporte encuestre es común.

El trabajo que se presenta incluye las propiedades o características del fármaco, dosis, toxicidad, así como pruebas de efectividad y resultados, de los cuales se puede decir que, el tratamiento con Hialuronato de Sodio tiene un beneficio significativo.

Para lo anterior, se revisaron un total de 59 citas bibliográficas.

Este trabajo de tesis fue asesorado por el Dr. Carlos Guzmán Clark, especialista en clínica equina, Profesor y Jefe de la materia Clínica Equina en la F.E.S. Cuautitlán.

OBJETIVO .

Ordenar y dar a conocer lo que has
ta la fecha se sabe sobre la tera-
pia intraarticular con Hialuronato
de Sodio en artropatías en el equi
no.

I N T R O D U C C I O N ,

Es frecuente que la inflamación no infecciosa de la articulación cause claudicación en el caballo. Por lo menos una tercera parte de los caballos en entrenamiento pueden sufrir de artritis, manifestándose con dolor y/o claudicación. Generalmente estos problemas articulares son consecuencia de un -- traumatismo crónico o agudo, frecuentemente debido a un programa de intenso entrenamiento. Probablemente el descanso sea el mejor remedio, pues permite la recuperación fisiológica de la función articular (cartilago articular y viscoelasticidad del líquido sinovial) (8, 43, 44, 55).

La cápsula articular se caracteriza por tener tejido conectivo, el cual rodea a la articulación y la ayuda a tener cierto límite de flexión y extensión. Posee terminaciones nerviosas y en la mayoría de los casos la hiperestesia se asocia a la inflamación de la articulación (34).

La superficie interna de la cápsula articular llamada membrana sinovial, es un tejido con gran cantidad de vasos sanguíneos y SINOVIECITOS. Estas últimas son células que producen el Acido Hialurónico en el líquido sinovial, el cual mantiene las condiciones de la articulación por medio de la fagocitosis. El líquido sinovial es un filtrado de plasma sanguíneo y Acido Hialurónico (procedente de los sinoviecitos) (13, 24, 47).

El peso molecular elevado de Acido Hialurónico normalmente forma parte del líquido sinovial, llenando al tejido intersticial. El líquido sinovial del caballo posee normalmente -- 1.3 mg. de Acido Hialurónico por mililitro (14, 35, 42).

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 Acido Hialurónico en el tejido conectivo.

Las funciones del Acido Hialurónico 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 transportar glucosa y otros nutrientes de los vasos sanguíneos de la cápsula articular a través de la sinovia de los condrocitos (2, 26, 42, 57)

El Acido Hialurónico pertenece a un grupo de macromoléculas biológicas conocidas como glicosaminoglicans (ácido mucopolisacáridos). El Acido Hialurónico está formado por ácido glucorónico y N-acetil glucosamina, alternados y unidos por enlaces glicosídicos.

Los ácidos mucopolisacáridos o glicosaminoglicanos han tenido gran importancia desde que se aclararon algunos aspectos de interacciones con sustratos de proteína y lipoproteína, y su papel en la síntesis y reparación de tejidos mesenquimales. Además se ha visto en los últimos años el uso benéfico del Hialuronato de Sodio en tratamientos de la inflamación articular (no infecciosos).

CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO.

Es una solución acuosa de Hialuronato de Sodio altamente purificada, estéril y libre de pirógenos. La solución se obtiene de la cresta del gallo 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 neutral.

Se suministra en dosis simples de 5 ml. (50 mg) que contienen 10 mg/ml de Hialuronato de Sodio (42).

Q U Í M I C A .

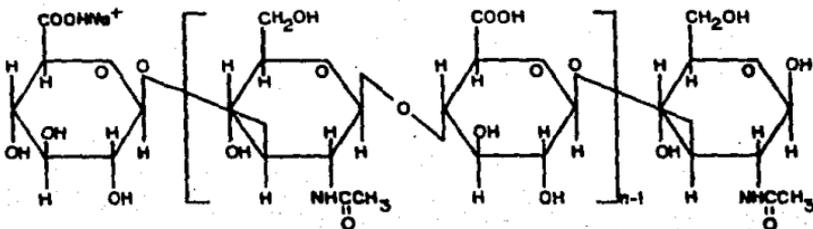
PROPIEDADES FÍSICAS Y ESTRUCTURA MOLECULAR DEL ACIDO HIALURÓNICO.

El Acido Hialurónico es un ácido mucopolisacárido, no sulfurado o glicosaminoglican compuesto por cantidades equimolares de ácido D-glucurónico y N-acetil glucosamina; en su estado natural consiste de polímeros análogos de variable longitud de proteína, glicoproteínas y lípidos (59).

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

La fórmula empírica del Hialuronato de Sodio es $(C_{14}H_{22}O_{12}N-Na)_n$.

La fórmula estructural es:



Los mucopolisacáridos del tejido conectivo, conocidos 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 disacáridos, las cuales consisten de hexosamina y ácido hexerónico. Existen siete familias diferentes de glicosaminoglican, encontradas comunmente en tejidos de vertebrados (14, 32).

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 (7, 14, 22, 30).

Según Hascall, los proteoglican del cartilago hialino son 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 proteoglican 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 (3, 22, 28, 36).

El proteoglican del cartilago está compuesto por un núcleo proteico con un peso molecular de 200,000. El cual consiste de tres regiones: Una región en la que predominan cadenas de condroitin sulfato y que contiene poco queratín sulfato, la segunda es en la que más del 50% de cadenas de queratín sul-

fato se encuentran adheridas, la tercera región consiste de un 30% del total del núcleo de la proteína y contiene pocas cadenas de polisacárido, ésta puede interactuar y unir el -- proteoglican a una molécula de ácido hialurónico. El peso molecular promedio de las cadenas de condroitin sulfato es de 20,000 y las cadenas de queratín sulfato de 8,000. El proteoglican se digiere con proteasas, tales como pronasa o papain, la cual degrada el núcleo proteico y libera cadenas libres de glicosaminoglican que contienen algunos aminoácidos que se originan en el núcleo proteico.

AGREGACION DE PROTEOGLICAN.

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

Los agregados formados entre subunidades de proteoglican en el ácido hialurónico son inestables y pueden romperse por un ligero tratamiento, como la ultracentrifugación. Si un tercer componente, el enlace glicoprotein, se suma al agregado hialurónico-proteoglican, se forma una estructura más firme (7).

La presencia de los largos agretados de proteoglican del cartilago ha sido demostrada por varios investigadores. Hardingham y Muir demostraron que los agregados consisten de un -- gran número de monomeros de proteoglican ligados a una cade-

na hialurónica. La parte globular de la proteína en el proteoglican contiene un sitio de unión para el ácido hialurónico. Hascall y Heinegard encontraron que las interacciones de ácido hialurónico y proteoglican 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 proteoglican sulfatados - del cartilago y el Acido Hialurónico es la formación de estructuras inmóviles que se pueden depositar en el cartilago (19, 20, 23).

La región de unión del ácido hialurónico de la molécula de - proteoglican interactúa con el enlace de la proteína, así como con el ácido hialurónico en la formación de agregados de proteoglican (25).

El ácido hialurónico tiene su propia importancia bioquímica en la función celular, en la proliferación y reparación de tejidos. 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, condroitin, - condroitin 4, 6 sulfato, dermatín sulfato, queratín sulfato, heparín sulfato y heparina (51).

El comportamiento físico químico de las moléculas de Acido - Hialurónico en solución, ha sido causa de estudio en el desarrollo de modelos interesantes y conceptos en relación al posible papel estructural del polimero 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.
- 3) Desecha las macromoléculas o las partículas de la red.
- 4) Ejerce una presión osmótica.

(14, 37, 51).

Fabianek y Herp analizaron el efecto del ácido hialurónico - en la regulación del transporte extravascular de metabolitos a las células. Revisaron la evidencia de que las propiedades fisicoquímicas 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, que baja la viscosidad del gel del ácido hialurónico actuando como una barrera entre estas células (2, 16, 26, 57).

Asimismo, 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 posteriormente, la despolimerización del ácido hialurónico. 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.

Infieren 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 (16).

Keller investigó el efecto de los corticosteroides en las propiedades hidrodinámicas del ácido hialurónico y 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 esta 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 fisicoquímicas de las macromoléculas del tejido conectivo, tales como el ácido hialurónico. La hipótesis fue que los corticosteroides 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 corticosteroide.

La afinidad del ácido hialurónico hacia el cortisol y corticosterona fue mayor que la afinidad de la albúmina sérica hu

mana hacia la cortisona. Las soluciones que contienen complejo de ácido hialurónico y corticosterona tuvieron propiedades hidrodinámicas diferentes, de aquellas soluciones que sólo contenían ácido hialurónico. A una concentración de 10 mg/100 ml, hubo una interpenetración y enrollamiento de las cadenas de hialuronato, las cuales resistieron el flujo del solvente a través del sistema de redecillas. En presencia de corticosterona, la resistencia del sistema de hialuronato para detener el flujo fue menor (27).

SINTESIS Y METABOLISMO DEL ACIDO HIALURONICO.

Se sabe que la glucosa y el acetato activo son precursores de los mucopolisacáridos ácidos, los cuales son convertidos por las transferasas 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 (9, 38).

El metabolismo del ácido hialurónico depende del sistema ácido hialurónico-hialuronidasa que gobierna el balance de polimerización del ácido. Es probable que la mayor actividad de la hialuronidasa en tejido articular está presente en los lisosomas, la inflamación o los traumatismos pueden resultar en un desbalance que puede llevar a cambios patológicos en tejidos conectivos (17).

FARMACOCINÉTICA .

ARTICULACIONES Y LIQUIDO SINOVIAL.

Balazs y su grupo describieron la estructura y el contenido de glicosaminoglican del cartilago articular. En donde la capa superficial más externa del cartilago 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 (4).

También demostraron que el ácido hialurónico del líquido sinovial, penetra a la capa superficial del cartilago. En 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 cartilago. 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 describió la fisiología de las estructuras articulares. El cartilago consiste de un tejido elástico, sin vasos sanguíneos y con un bajo nivel celular. Su principal fuente nutritiva es el líquido sinovial, la poca necesidad de oxígeno y la limitada habilidad de regeneración del cartilago, confirma la poca actividad del tejido. Por otro parte, la membrana sinovial tiene poca elasticidad, pero una gran habilidad regenerativa (6).

El líquido sinovial sirve como lubricante para la superficie articular y es una fuente nutritiva para el cartilago, en es

tado 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 albumina y globulina el líquido sinovial tiene mucina, la cual provee la viscosidad del líquido (6).

El líquido sinovial es una proteína que contiene plasma sanguíneo dializable y mucina, la cual es secretada por las células sinoviales. Las propiedades que distinguen el líquido sinovial del plasma sanguíneo dializado se atribuyen a la mucina, este componente del líquido sinovial es un complejo de proteína-polisacárido del ácido hialurónico producido en las células sinoviales. Los corticosteroides adrenales reducen la permeabilidad de las membranas sinoviales, aumentando la viscosidad intrínseca del líquido sinovial y reducen la formación de tejido fibroso (13, 52).

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 cartilago 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 cartilago puede cambiar de forma bajo un impacto. La lubricación articular depende de que exista un liquido elástico y tixotrópico entre las superficies articulares, que el área de la membrana con mayor presión dependa en la elasticidad del cartilago y que el grado de velocidad que hay entre las superficies articulares, depende también de la deformación lateral de estas superficies. Si el liquido 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 liquido sinovial resultan en daño de la superficie articular, ya que la elasticidad del cartilago no es lo suficiente para prevenir una elevada fricción (15, 18).

LIQUIDO SINOVIAL DEL EQUINO.

Van Pelt en varias publicaciones describe las características de un liquido sinovial normal del tarso del equino 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 protefina. Existe 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 concentra-

ción 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. 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 (53, 54).

La síntesis del ácido hialurónico, se da 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 Sundblad 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. En articulaciones patológicas, el ácido hialurónico es más bajo en viscosidad que cuando está normal, siendo muy bajo en artritis reumática, ligeramente bajo en artritis traumática y artrosis deformante (39, 40).

El cartílago articular es un tejido, firme y elástico con células llamadas condrocitos y fibras de colágeno dispuestas en una matriz sólida gelatinosa, la cual se forma de condromucoproteína. Las moléculas de sulfato y los condrocitos forman un núcleo proteico. Alrededor de 23 moléculas de 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 forman las fibras de colágeno, siendo escasas las moléculas li

bres. 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 cartilago (21, 31).

Perrson, demostró que el volumen sinovial en articulaciones clínicamente normales se eleva cuando hay ejercicio. El aumento de volumen 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 volumen 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 (39).

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 vallosidades, 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 (39).

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 sino--

viales. 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 (29).

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 (7.3-7.4). 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 y aumento por parte de la proteína total. 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 (41).

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 resulta en un trauma de las superficies articulares y debajo del hueso subcondral. El trauma directo, alteraciones endocrinas, mala nutrición, infección articular por una enfermedad sisté-

mica, etc., y un mal cuidado o mal herraje puede provocar una enfermedad ósea y articular de los miembros (45).

Los malos aplomos o desviaciones de la conformación normal del miembro son predisponentes a una lesión de ligamentos y articulaciones que frecuentemente producen una enfermedad degenerativa o fracturas. Así como la fatiga muscular que resulta de un sobretrabajo, mala condición física, o ambas, pueden provocar demasiada flexión o extensión articular.

EL USO DEL HIALURONATO DE SODIO EN ENFERMEDAD ARTICULAR DEL EQUINO.

Rydell y su equipo reportaron la efectividad clínica del hialuronato de sodio cuando se le inyecta junto con cortisona en las articulaciones de caballos de carreras que padecen de artritis traumática. El uso del hialuronato de sodio se basa en que para tales enfermedades, la función protectora de éste disminuye o desaparece. También consideran que la función principal del hialuronato de sodio 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 mecánico 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 hialuronato de sodio 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 (49).

D o s i s .

Se recomienda aplicarla a razón de 50 mg. vía intracapsular.

T O X I C I D A D .

SEGURIDAD SISTEMÁTICA DE ALTAS DOSIS (600 - 3000 mg/CABALLO) EN LA ADMINISTRACIÓN INTRAARTICULAR DE HIALURONATO DE SODIO EN CABALLO.

Se inyectaron varias articulaciones intraarticularmente, se usó una técnica aséptica, con varias cantidades de hialuronato de sodio tales que cada caballo recibió una dosis total de 200, 600 ó 1000 mg. de hialuronato de sodio en tres ocasiones, una cada semana (10).

Una semana después de la última inyección, a los tres caballos se les practicó la eutanasia y se realizó un examen patológico. Se removieron varios órganos y se prepararon para examen histopatológico y microscópico.

En articulaciones de menudillos 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 arti

culaciones los cambios no fueron significativos durante el período de observación.

Tamaño y calor articular:

El veterinario palpo 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 vía 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 (10).

SEGURIDAD EN LA ADMINISTRACION INTRAARTICULAR DE HIALURONATO DE SODIO EN CABALLOS.

Se inyectó a las articulaciones izquierdas intercarpales y carporadiales 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 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 (11).

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 la observación, pero hubo un pequeño aumento en el tamaño de 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

Armbro 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 tanto, 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 calientes 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, cartilago 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.

REPORTE DE UNA PRUEBA CLINICA CON HIALURONATO DE SODIO INTRAARTICULAR EN ENFERMEDAD ARTICULAR TRAUMATICA O DEGENERATIVA EN CABALLOS.

Diseño del Estudio.

No se incluyó a los caballos con fracturas, problemas serios de ligamentos, articulaciones infectadas o enfermedad degenerativa avanzada. Además, el líquido sinovial se tomó en la mayoría de los casos antes del tratamiento con hialuronato de sodio, para ayudar al diagnóstico de sinovitis o degeneración articular y la ausencia de articulaciones infectadas.

Las articulaciones en las que se permitió la introducción del hialuronato de sodio incluyen carpo, menudillo, corva y babillas (12).

Intervalos del Tratamiento y Dosis.

En la mayoría de los casos se inyectaron 50 mg de hialuronato de sodio por la articulación vía intraarticular. Si no hay una respuesta aparente, en los días 14-21 después del tratamiento inicial, se permite una segunda inyección. Si no se obtiene respuesta después de la segunda inyección, se considera que hubo falla en el tratamiento. En total, se inyectaron 7 articulaciones dos veces.

Evaluación.

Además de la evaluación de la articulación antes del tratamiento se realizó una evaluación postratamiento de calor, - inflamación, dolor en la flexión y palpación articular, - aproximadamente a los 7-10-14-20; 30-40; 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: Evaluación a los 14-20 días después de la inyección.
- Visita 4: Evaluación a los 30-40 días después de la inyección.
- Visita 5: Evaluación a los 90-120 días después de la inyección.

Resultados.

En total, se incluyeron 61 caballos en la prueba, tratándose 75 articulaciones, de los cuales 13 recibieron tratamiento para más de una articulación y 7 recibieron una segunda inyección de hialuronato de sodio.

En total, se trataron 6 babillas, 26 radiointercarpal, 6 intercarpal, 14 menudillos y 23 corvas.

Calor Articular.

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 de valor 0 - al 3 de la siguiente manera:

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

En la primera evaluación post-tratamiento (visita 2), 9 caballos mejoraron del 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.

Inflamación Articular.

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 total de articulaciones con inflamación fue de 41, comparado con 52 antes del tratamiento.

Evaluación Final.

Del total de las articulaciones, 87% tuvo una buena respuesta. 9 articulaciones (135) se consideraron tener una baja --

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 (12).

REPORTE DE UNA PRUEBA CLINICA DE HIALURONATO DE SODIO INTRA-ARTICULAR EN ENFERMEDAD ARTICULAR TRAUMATICA O DEGENERATIVA EN CABALLOS.

Dosis e Intervalo del Tratamiento:

En todos los casos se administró 50 mg por articulación de - hialuronato de sodio.

Si no hubo respuesta aparente, se permitió una segunda inyección hacia los días 14-21 después del tratamiento inicial.

En total se inyectaron 38 articulaciones dos veces y 3 articulaciones 3 veces (56).

Líquido Sinovial:

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.

Evaluación.

Se realizó de la misma forma que en la prueba anterior.

Resultados:

Se incluyeron 65 caballos en esta prueba, tratándose de 106 articulaciones, 34 caballos recibieron tratamiento en más - de una articulación y 38 recibieron una segunda inyección - de hialuronato de sodio.

En total se trataron 5 babillas, 25 rodillas, 25 menudillos y 51 corvas.

Calor Articular.

De 98 articulaciones que se evaluaron, que 17 tenían cierto grado de calor antes del tratamiento. 11 Articulaciones tuvieron grado de 1, 6 tuvieron grado de 2.

En la visita 2, 5 caballos mejoraron de 1 a 0, 4 de 2 a 1, con 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 2 ó 3 y sólo 6 se consideraron con el grado 1.

Inflamación Articular.

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 consideraron - tener inflamación clínica siendo 1 severa, 19 moderada y 29 ligera.

Dolor a la Flexión.

Sólo 18 caballos tuvieron dolor a la flexión en la visita 5, comparados con 67 antes de la inyección con hialuronato de sodio.

Dolor a la Palpación.

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 post-tratamiento 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 sólo el 5% se ovaluó como malo. Hacia la visita 5, el 93% de las articulaciones se consideraron buenas, comparadas antes del tratamiento.

Evaluación Final.

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.

Conclusiones,

El tratamiento con hialuronato de sodio tuvo un beneficio significativo. Con base en la habilidad funcional de las articulaciones tratadas, el 83.2% de estas mejoraron con el tratamiento.

Las diferentes medidas que se tomaron en esta prueba clínica con 65 caballos y 106 articulaciones tratadas con hialuronato de sodio, fue efectiva en aminorar los síntomas de la enfermedad articular degenerativa no infecciosa del equino y resultó en una mejora significativa en el desarrollo del 80% de los caballos tratados (56).

REPORTE DE UNA PRUEBA CLINICA DE HIALURONATO DE SODIO INTRA ARTICULAR EN ENFERMEDAD ARTICULAR TRAUMATICA O DEGENERATIVA EN CABALLOS.

Diseño del Estudio.

Se excluyó a los caballos con fracturas, enfermedades serias de ligamentos, articulaciones infectadas o degeneradas, etc. Las articulaciones que se incluyeron carpal, menudillo, corva y babilla (33).

Dosis e Intervalos del Tratamiento.

Se administraron 50 mg de hialuronato de sodio por articulación. Al no haber una respuesta aparente después de 14-21 días de iniciado el tratamiento se aplicó una segunda inyección. En total, se inyectaron dos veces 3 articulaciones.

Evaluación.

Además de la evaluación articular antes del tratamiento, se realizó un estudio pos-tratamiento de calor articular, inflamación articular, dolor a la flexión, dolor a la palpación, aproximadamente en los días 7-10, 14-20, 30-40 y 90-120 días después de la inyección.

Resultados.

Se incluyeron 10 caballos en esta prueba con 12 articulaciones tratadas.

En total se trataron 4 babillas, 2 radiocarpal, 2 intercarpal, 3 menudillos y 1 corva.

Calor Articular.

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.

Inflamación Articular.

Cinco de seis articulaciones con inflamación articular mejoraron por la visita 5.

Dolor a la Flexión.

Solamente un caballo tuvo dolor a la flexión en la visita 5, comparado con 4 antes de la inyección con hialuronato de sodio.

Dolor a la palpación.

A la visita 2, el número de articulaciones con dolor a la palpación fue 0, comparada a 2 antes del tratamiento.

Se hizo un reporte de una reacción post-inyección, el cual consistía de una inflamación ligera 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 (33).

REPORTE DE UNA PRUEBA CLINICA DE HIALURONATO DE SODIO INTRA-ARTICULAR EN ENFERMEDAD ARTICULAR TRAUMATICA O DEGENERATIVA EN CABALLOS.

Diseño del Estudio.

No se incluyeron a los caballos con fracturas, enfermedades serias de ligamentos, articulaciones infectadas o degeneradas, etc.

Las articulaciones que se inyectaron fueron: carpal, menudillo, corva y babilla (58).

Dosis e Intervalo de Tratamiento.

Se administraron 50 mg de hialuronato de sodio por inyección intraarticular.

Si no hubo respuesta aparente por los días 14-21 después del tratamiento inicial, se aplicó una segunda inyección. En total, se inyectaron 2 articulaciones por dos veces.

Evaluación.

Además de la evaluación antes del tratamiento de calor articular, dolor a la flexión y dolor a la palpación aproximadamente en los días 7-10, 14-20, 30-40 y 90-120 después de la inyección.

Resultados.

Se incluyeron 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 radiointercarpal, 8 intercarpal y 5 menudillos.

Calor Articular.

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.

Dolor a la Flexión.

Ninguno de los caballos tuvo dolor a la flexión durante todas las visitas.

Dolor a la Palpación.

Ninguno de los caballos tubo dolor a la palpación durante las visitas.

Se reportó una reacción pos-tratamiento, la cual consistía de una ligera inflamación que regresó a la normalidad dentro de 48-96 horas (58).

REPORTE DE UNA PRUEBA CLINICA DE HIALURONATO DE SODIO INTRA-ARTICULAR EN ENFERMEDAD ARTICULAR TRAUMATICA O DEGENERATIVA EN CABALLOS.

Diseño del Estudio.

Las articulaciones que se permitieron en este estudio fueron rodilla, menudillo, corva y babilla (48).

Dosis.

Se administraron 50 mg por articulación de hialuronato de sodio por medio de una inyección intraarticular.

Evaluación.

Además de la evaluación antes del tratamiento, se realizaron estudios pos-tratamiento de calor articular, dolor a la flexión, dolor a la palpación, inflamación articular, aproximadamente en los días 7-10, 14-20, 30-40 y 90-120 después de la inyección.

Resultados.

En total se trataron 2 babillas, 5 intercarpal, 3 radiocarpal y 7 corvas con 17 caballos en total.

Calor Articular.

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 (48).

HIALURONATO DE SODIO Y SU USO.

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, indicó después, que mientras los efectos adversos de la administración repetida de corticosteroides son bien conocidos, la inyección con hialuronato de sodio es un tratamiento efectivo (50)

TRATAMIENTO INTRAARTICULAR DE ARTRITIS EN CABALLOS DE CARRERA CON HIALURONATO DE SODIO.

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 articulaciones tratadas en 45 caballos, 38 no mostraron claudicación o dolor 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 (1).

EL USO INTRAARTICULAR DE HIALURONATO DE SODIO PARA EL TRATAMIENTO DE OSTEOARTRITIS EN EL CABALLO.

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 esquiria, 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 - mejoría en cuanto a calidad del líquido sinovial se refería, comparadas con las muestras que se tomaron antes del trata- miento (46).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

D I S C U S I Ó N .

En base a las pruebas clínicas descritas anteriormente, se puede afirmar que la terapia intraarticular sin alteraciones óseas (fisuras, fracturas, osteoperiostitis) con hialuronato de sodio en las artropatías del equino es efectivo, puesto que ayuda a mantener la integridad de la articulación. Además de que dicho tratamiento no ocasiona ni toxicidad sistémica, ni daño a los tejidos articulares.

Su uso cambia los conceptos del tratamiento de estas lesiones utilizando corticoesteroides, pero requieren de una exploración radiográfica para evitar resultados negativos, puesto que se sabe que en casos de lesión (fisuras, fracturas, etc.) óseas no es recomendable su empleo.

Dado que este tratamiento es relativamente nuevo en la práctica equina en México, se espera que el presente trabajo sea de provecho para todos los profesionales interesados en el tema.

B I B L I O G R A F I A .

- 1.- Asheim, A. and Lindblad, G.: Intra-articular treatment of arthritis in race horses with sodium hyaluronate. Acta Vet. Scand., 17:379-394 (1976).
- 2.- Balazs, E., Watson, D., Duff, I. and Roseman, S.: Hyaluronic acid in synovial fluid. I Molecular parametes of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. - Arthritis Rheum., 10:357-376 (1967).
- 3.- 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.
- 4.- Balazs, E., Bloom, G. and Swann, D.: Fine structure and glycosaminoglycan content of the Surface Layer of Articular Cartilage. Fed. Proc., 25:1813 (1966).
- 5.- Balazs, E. and Gibbs, D.: The Rheological Properties -- and Byological Function of Hyaluronic Acid. In: Chemistry and molecular Biology of the Intercellular Matrix. Ed. by E. A. Balazs, Academic Press. 1241-1253, 1970.
- 6.- Bauer, W., Ropes, M. and Waine, H.: The Physiology of - Articular Structures. Physical Rev., 20: 272 (1940).
- 7.- Bentley, J.: Proteoglycans of the Connective tissue -- Ground Substance Wound Healing and Wound infection. Ed. T. I. Hunt Appleton/Century-Croft. p. 45, 1980.

- 8.- Betley, M.: Degenerative joint disease in the horse. - Continuing Education, 2:281-287 (1980)..
- 9.- Biophysical Aspects of Acid Mucopolysaccharides Relevant to Connective Tissue Structure and Function. Connective Tissue 304, 1967.
- 10.- Billinghamurst, C.R.: Systemic safety of high doses (600-3000 mg/horse) of intra-articularly administered synacid in horses. Schering Canada Inc., 1983.
- 11.- Billinghamurst, C. R.: Safety of intra-articularly hyaluronic acid in horses. Schering Canada Inc., 1983.
- 12.- 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.
- 13.- 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.
- 14.- Comper, W. D. and Laurent, T. C.: Physiological function of connective tissue polysaccharides. Physiol. Rev., 58: 255-315 (1978).
- 15.- Dintenfass, L.: Lubrication in synovial joints: A Theoretical Analysis. Bone joint surgery., 45: 1241 (1963).
- 16.- Fabianek, J. and Herp, A.: Role of Hyaluronic acid in the permeability of Dermal Connective Tissue. Advan. Biol., 10: 149 (1970).

- 17.- Gibian, H.: Das Hyaluronsaure-Hyaluronidase-System. -
In: Erg. Enzymforsch. Bd. 13 R. Weidenhagen Ed. Leipzig, 1954.
- 18.- Greenwald, R. and Moy, W.: Effect of oxygen-derived --
free radicals on hyaluronic acid. Arthritis Rheum., --
23: 455-463 (1980).
- 19.- Hardingham, T. and Muir, H.: Hyaluronic acid in Carti-
lage and Proteoglycan aggregation. Biochem. J., 139: -
565 (1974).
- 20.- Hardingham, T., Ewins, R. and Muir, H.: Structure and
Heterogeneity of the protein core and the effects on -
Specific Protein Modifications on the Binding to Hyalu-
ronate. Biochem. J., 157: 127 (1976).
- 21.- Harris, E., Parker, H., Radin, E. and Krane, S.: Ef--
fects of proteolytic enzymes on structural and mechani-
cal properties of cartilage. Arthritis Rheum., 15: 497-
503 (1972).
- 22.- Hascall, V.: Interaction of Cartilage Proteoglycans --
with Hyaluronic acid. J. Supramol. Struct., 7: 101 -
(1977).
- 23.- Hascall, V. and Heinegard, D.: Aggregation of Cartila-
ge Proteoglycans L. The Role of Hyaluronic acid. J. --
Biol. Chem., 249: 4232 (1974).
- 24.- 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).

- 25.- Heinegard, D. and Hascall, V.: The effects of dansylation and acetylation on the interaction between hyaluronic acid-binding region of cartilage proteoglycans. J. Biol. Chem., 254: 912 (1979).
- 26.- 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).
- 27.- Keller, N.: Alteration of the hydrodynamic properties of hyaluronate solutions by corticosterone. Biochimica et Biophysica Acta., 148: 757 (1967).
- 28.- Laurent, T.: Structure of hyaluronic acid. In: Chemistry and molecular biology of the intercellular matrix. II Ed. Balazs, E. Academic Press. New York, 1970.
- 29.- Liberg, P., Magnusson, L. and Schougaard H.: Studies on the Synovial in healthy horses with particular reference to the protein particular reference to the protein composition. Equine Veterinary Journal. 9: 87 -- (1977).
- 30.- Lindahl, U. and Hook, M.: Glycosaminoglycans and -- their bindin to biological macromolecules. Ann. Rev. Biochem., 47: 385 (1978).
- 31.- Maroudas, A.: Physiochemical properties of articular cartilage. In: Adult articular cartilage. Ed. Freeman, M. A. R., 2nd. ed.: 215-290 Pitman, Lond. 1979.

- 32.- Meyer, K., Davidson, E., Linker, A. and Hoffman, P.: -
The acid mucopolysaccharides of connective tissue. Biochem. Biophys. Acta., 21: 506 (1956).
- 33.- Mogavero, M.: A report of a clinical trial of intra-articular synacid in traumatic or degenerative joint diseases in horses. Schering Canada Inc., 1983.
- 34.- Nilsson, G.: Lameness and Pathologic changes in the -- distal joints and the phalanges of the standardbred -- horse. Acta. Vet. Scand., 44: 83-95 (1973).
- 35.- Ogston, A. and Phelps, C.: The partition of solutes -- between buffer solutions and solutions containing hyaluronate. Biochem. J., 78: 927-833 (1961).
- 36.- 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).
- 37.- Ogston, A. and Sherman, T.: Effects of hyaluronic acid upon diffusion of solutes and flow of solvent. J. Physiol., 156: 67 (1960).
- 38.- Osterlin, S. and Jacobston, B.: The synthesis of hyaluronic acid in vitreous. I. Soluble and particulate -- transferases in hyalocytes. Exp. Eye Res., 7: 497 -- (1968).
- 39.- Perrson: On synovia in horses. Acta. Vet. Scand. (Suppl.) 35 (1971).

- 40.- Perrson: The composition of synovia in pathologically changed joints in horses. Acta. Vet. Scand. (Suppl.) - 35 (1971).
- 41.- Perrson: Experimentally provoked joint lesions through injections of autologous synovia and serum. Acta. -- Vet. Scand. (Suppl.) 35 (1971).
- 42.- Pharmacia AB.: Physiological treatment of joint inflammation in the horse. Uppsala, Sweden. 1985.
- 43.- Phillips, M. W. and Lee, W. J.: Intra-articular sodium hyaluronate in the horse: A clinical trial. Proc. 26th AAEP.: 389-394 1980.
- 44.- Raker, C., Baker, R. and Wheat, J.: Pathophysiology of equine degenerative joint disease and lameness. Proc. 12th Ann. Conv. AAEP.: 229-241 1966.
- 45.- Raker, C.: Clinical observations of bone and joint disease in horses. Cornell Vet. LVIII (supplement) January, 1968.
- 46.- Rose, R. J.: The intra-articular use of sodium hualuro nate for the treatment of osteo-arthritis in the horse. NZ Vet. J., 27:5 (1979).
- 47.- Roy, S. and Ghadially, F.: Synthesis of hyaluronic -- acid by synovial cells. Pathol. Bacteriol., 93: 555-557 (1967).

- 48.- Ruch, T.: A report of a clinical trial of intra-articular synacid in traumatic or degenerative joint disease in horses. Schering Canada Inc., 1983.
- 49.- Rydell, N., Butler, J. and Balazs, E.: Hyaluronic acid in synovial fluid. Acta. Vet. Scand., 2: 139 (1970).
- 50.- Swanstrom, O.: Hyaluronate (Hyaluronic acid) and its use. Proc. 24th AAEP.: 345-348 1978.
- 51.- Toole, B. P.: Morphogenetic Role of glycosaminoglycans (acid mucopolysaccharides) in brain and other tissues. Publication No. 661 of the Levett Memorial Group for the Disease Causing Deformities.
- 52.- Van Pelt, R.: Role of intra-articular adrenocortical steroids. M. S. V. Vet., 20: 68 (1960).
- 53.- Van Pelt, R.: Characteristic of normal equine tarsal synovial fluid. Can. J. Comp. Med. and Vet. Sci., 31: 342 (1967).
- 54.- Van Pelt, R.: Properties of equine synovial fluid. J. A. V. M. A., 141: 1051 (1962).
- 55.- Vernon, G. T.: Clinical successes and failures using a new hyaluronic acid. Proc. 29th AAEP.: December, 1983.
- 56.- 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.
- 57.- Yourio, E., Einola, S., Hakkarainen, S. and Penttinen,

R.: Synthesis of underpolymerized haluronic acid by fibroblasts cultured from rheumatoid and non-rheumatoid synovitis. Rheumatol. Int., 2: 97-102 (1982).

- 58.- Waxer, H.: A report of a clinical trial of intra-articular synacid in traumatic or degenerative joint disease in horses. Schering Canada Inc., 1983.
- 59.- Weissmann, B. and Meyer, K.: Structure of Hyaluronic acid and of hyaluronic acid from umbilical cord. J. -- Amer. Chem. Sec., 76: 1753 (1954).