

342
rej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON GLICOSAMINOGLI-
NOS SULFATADOS EN LA ENFERMEDAD ARTICULAR
DEGENERATIVA EQUINA (E.A.D.)

T E S I S

Que para obtener el Título de
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
presenta

GUADALUPE ZARIÑANA LEGUIZAMO



M.V.Z. CARLOS GUZMAN CLARK
M.V.Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS

México, D. F. 1991

TESIS 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 está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

CONTENIDO

Resumen	1
Introducción	2
Características del fármaco	9
Química	11
Descripción de la enfermedad	18
Farmacocinética	30
Dosis	39
Toxicidad	40
Pruebas de Efectividad	41
Literatura Citada	54

RESUMEN

ZARIMANA LEGUIZAMO GUADALUPE. Evaluación del tratamiento con Glicosaminoglicanos sulfatados en la Enfermedad Articular Degenerativa Equina (E.A.D.); estudio recapitulativo (bajo la dirección de: Dr. Carlos Guzman Clark y Dr. Luis Ocampo Camberos).

El presente estudio recapitulativo comprende la evaluación del tratamiento intrarticular con glicosaminoglicanos sulfatados en la enfermedad articular degenerativa del caballo, con la finalidad de ordenar y dar a conocer lo que hasta la fecha se conocía sobre esta terapia. Incluye las propiedades o características del fármaco, así como las pruebas de efectividad que se han realizado en varios países del mundo con especial atención en la clínica equina. Para ello se revisaron un total de 80 citas bibliográficas, y se llegó a la conclusión de que por los resultados publicados en los trabajos científicos, el tratamiento intrarticular con PSGAG en la E A D del caballo es efectivo, seguro y eficaz, sin causar toxicidad ni daño articular. Lo que representa una opción más, en fármacos cuyos efectos anti-artríticos, de administración tanto intrarticular como intramuscular son imprescindibles en una terapia eficaz del ejercicio profesional del Médico Veterinario Zootecnista.

INTRODUCCION

Con frecuencia la inflamación no infecciosa de la articulación causa claudicación en el caballo. Por lo menos una tercera parte de los caballos en entrenamiento pueden sufrir de artritis, Enfermedad Articular Degenerativa u Osteoartritis, EAD manifestandose con hiperestesia y claudicación. Por lo general, estos problemas articulares son consecuencia de un traumatismo funcional (crónico y agudo), con frecuencia debido a un programa intenso de entrenamiento (8,85,64). En el Hipodromo de las Americas de la Cd. de México, hay 12 carreras por día de función y se corren 5 días de la semana, con un promedio de 7 caballos por carrera, arrojando un total de 630 caballos a la semana.

Es muy probable que el descanso sea el mejor remedio, ya que permite la recuperación fisiológica de la función articular (cartilago articular y viscoelasticidad del tejido sinovial) (3,62).

La enfermedad articular que conlleva a la sinovitis, artritis y osteoartritis es una lesión común y perjudicial de los caballos en ejercicio y puede ocurrir en todas las edades, razas, y tipos de actividad atlética. Las causas iniciales incluyen desarrollo de enfermedades tales como osteocondrosis (enfermedad articular degenerativa), compresión causada por

trabajo excesivo o defectos de conformación o desbalance fisiológico, entre otros factores mecánicos y la adaptación de la articulación a la carga que pudo ocurrir durante el entrenamiento. Las secuelas del daño traumático tales como fracturas articulares o infección, son degeneraciones articulares y osteoartritis (25).

La enfermedad articular degenerativa es una causa común de cojeras en los caballos. Asimismo, las agresiones físicas y químicas podrían iniciar y propagar la destrucción del cartilago articular, quien finalmente es el principal dañado. Es este sentido se han empleado las terapias quirúrgica y médica (farmacológica) en el tratamiento de la enfermedad articular degenerativa. Recien se descubrió un agente terapéutico capaz de combatir todos los procesos destructivos en la enfermedad articular degenerativa (26), tal es el caso de los glicosaminoglicanos sulfatados.

Para entender la enfermedad articular en el caballo se requiere de el conocimiento básico de la anatomía y fisiología articular (biomecánica), así como sus respuestas patológicas (74).

Para ello se han clasificado a las articulaciones de acuerdo a su alcance normal de movimiento, tres grupos están reconocidos: 1) sinartrosis (articulaciones inmóviles), 2)

Amiantrosis (articulaciones poco moviles). 3) Diartrosis (articulaciones moviles). Otra division se basa en la naturaleza de las formas especializadas de tejido conectivo que esta presente.

Las sinartrosis se encuentran generalmente en el craneo, donde las placas de hueso estan unidas firmemente uno a otro de las fibras o elemento cartilaginoso. Las amiantrosis se caracterizan por la presencia de discos abianados de fibrocartilago conectando las superficies que se encuentran entre las vertebrae. La estructura entera esta cubierta por una capsula fibrosa. Las diartrosis incluyen muchas de las articulaciones de las extremidades.

Son pues, estas ultimas las que nos nos deben interesar principalmente en las coxeras del caballo, por lo que su anatomia y fisiologia se describen con detalle.

Los tejidos conectivos animales se distinguen por los tipos, concentraciones, y organizacion del material en la matriz extracelular. Excepto en el caso del hueso, con alto contenido en sales organicas, el material extracelular generalmente se puede describir como una cadena de fibras de colageno tridimensional de rigidez variable y algunos tejidos contienen elastina y empujado en una matriz de gelatinosa o sedimento sustancial. La matriz intercelular es un sistema no

reproductivo, no sintetiza. de sistema pasivo. Las semejanzas de la base natural de esta organización extracelular se encuentran en estructuras de soporte de animales y plantas.

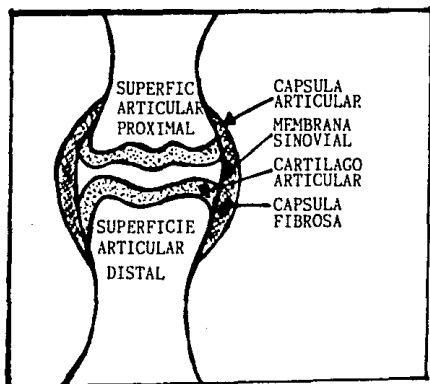
Este es en realidad tejido conectivo no generalizado pero hay un número alto de grandes formas especializadas como hueso, cartilago, liquido sinovial, discos intervertebrales, piel, paredes de los vasos, tendón, córnea, y el cuerpo visceral.

El metabolismo de las células parece estar referido principalmente con la biosíntesis, secreción del material matriz. Muchas funciones fisiológicas de los tejidos están determinados en su mayoría por la naturaleza y organización de los componentes extracelulares; quienes forman los medios para las células de alrededor (86).

El papel de la diartrodial es dar fuerza entre los huesos mientras permite el movimiento. la articulación diartrodial consiste de superficies articuladas de hueso cubierto por cartilago articular, una cavidad la capsula articular, la membrana sinovial, dentro de esta estructura conteniendo el liquido sinovial, asociada a ligamentos y musculos que dan estabilidad. una placa espinosa subcondral sobre el cual descansa el cartilago articular (52,25).

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. La capsula posee terminaciones nerviosas y en la mayoría de los casos el dolor se asocia con la inflamación de la articulación con origen en la capsula articular (61).

Esta capsula articular está formada por una capa externa fibrosa y continua con el periosteum o pericondrio, otra interna o sinovial, encargada de la secreción del líquido sinovial. El volumen de este líquido, que actúa como lubricante articular aumenta con la inflamación. La porción externa de la capsula es gruesa y fuerte, y cuando se producen tensiones en su inserción ósea. Esta porción fibrosa está compuesta de tejido conectivo fibroso denso que provee cierta estabilidad mecánica a la articulación (70,29).



La membrana sinovial esta compuesta de dos placas: la externa es mas fibrosa y esta fusionada intimamente a la capsula articular; la interna contiene sinoviocitos en un estroma de tejido conectivo suelto. La zona transicional donde une a la membrana sinovial con el periosteum o pericondrio es importante en patologia articular. En esta zona la intima esta bien vascularizada, y los cambios inflamatorios son responsables de las erosiones y/o los osteofitos periarticulares observados en la enfermedad articular degenerativa (34).

El liquido sinovial es un dializado proteico del plasma sanguineo transparente, amarillo, palido y viscoso. El acido hialuronico, segregado por las celulas sinoviales, es el que imparte a la sinovia su caracter lubricante. La viscosidad es mayor durante los movimientos lentos y decrece a medida que se incrementa la velocidad de estos, reduciendo la resistencia y asegurar una adecuada lubricacion (34,73). La inflamacion puede inducir en parte a la degeneracion articular (34).

La estabilidad de la articulacion esta provista por la configuracion osea de esta, los ligamentos y el sistema de soporte capsular, asi como por las unidades musculo-tendinosas que controlan la articulacion. Ademas, hay una presion

hidrostática negativa dentro de la cavidad sinovial de articulaciones normales, necesaria para impartir una "succión" y efecto estabilizante (71).

CARACTERISTICAS DEL FARMACO

Muchas clases de fármacos son usados para tratar la enfermedad articular degenerativa. Tradicionalmente, la meta de la terapia ha sido para disminuir la inflamación articular por el uso de agentes esteroidales. Desafortunadamente estos fármacos, especialmente los corticosteroides también pueden causar efectos detrimentales. Muy recientemente, fármacos antiartríticos, con propiedades curativas antiinflamatorias y condroprotectoras han estado disponibles y han sido usadas sucesivamente.

El glicosaminoglicano sulfatado, es una solución acuosa comercial con una concentración de 250 mg. (PSGAG) y agua inyectable, adicionada de Hidroxido de sodio y/o Acido Clórico cuanto sea necesario para ajustar pH (41). Este se elabora a base de tejido traqueal de bovino (14).

Se le ha definido como un fármaco condroprotector, que promueve la síntesis de los componentes de la matriz del cartilago, retarda los procesos catabolicos y disminuye la inflamación de la sinovia, restaura y alivia el dolor (59).

Es un potente inhibidor de las enzimas proteolíticas, que además disminuye o revierte los procesos catabolicos que son el resultado de los daños de los mucopolisacaridos del tejido

cartilaginosa. Así también el ROGNB provee función articular por estimulación de la membrana articular reduciendo los niveles de proteína sinoviales e incrementando la viscosidad del líquido sinovial en la articulación traumatizada del caballo (41).

QUÍMICA

El Polisulfato de glicosaminoglicano es un polímero de unidades repetidas de hexosamina y ácido hialurónico de 3-4 grupos sulfato por una unidad con peso molecular de aproximadamente entre 10 y 12 daítons (22).

Los mucopolisacáridos están constituidos por cadenas de carbohidratos complejos que se caracterizan por su contenido en aminoazúcares y ácido urónico. Cuando estas cadenas se unen a una molécula de proteína, el compuesto se conoce como proteoglicano (49).

En los proteoglicanos cada polisacárido está formado por unidades repetidas de disacárido en las cuales siempre están presentes la D-Glucosamina, o la D-Galactosamina. Cada unidad de disacárido en los polisacáridos de los proteoglicanos (con excepción de keratán sulfato), contiene un ácido urónico, el ácido L-glucurónico (Glc UA) o su epímero en posición 5, el ácido L-idurónico (Id UA). Con excepción del ácido hialurónico todos los polisacáridos de los proteoglicanos contienen grupos sulfato, como O-ésteres, o como N-sulfatos (en la Heparina y el sulfato de Heparan) (49).

El proteoglicano del cartílago está compuesto por un núcleo proteico con un peso molecular de 200 000. Este núcleo

proteico consiste de tres regiones, una region en la que predominan cadenas de condroitin sulfato y que contienen poco keratin sulfato, otra region en la cual mas del 50 % de cadenas de keratin sulfato estan adheridos, la tercera consiste de un 30 % del total del nucleo de la proteina, y contiene pocas cadenas de polisacaridos, esta region puede interactuar y unir el proteoglicano a una molecula de acido hialuronico. El peso molecular promedio de las cadenas de condroitin sulfato es de 20 000 y las cadenas de keratin sulfato de 80 000. El proteoglicano se digiere con pronasa o papaina la cual degrada al nucleo proteico y libera cadenas libres de glicosaminoglicano que contienen algunos aminoacidos que se originan en el nucleo proteico (5).

Los mucopolisacaridos de tejido conectivo, los cuales se refieren generalmente como glicosaminoglicanos normalmente no se encuentran extracelularmente como polimeros libres, sino como proteoglicano en el cual muchas cadenas de polisacaridos estan unidos en la porcion terminal de azucar reducida a una molecula de proteina.

Las estructuras de los glicosaminoglicanos tienen similitudes en cuanto a que estos son generalmente polimeros lineales en uniones repetidas de disacrido las cuales consisten de hexosamina y acido hexuronico. Existen 7 familias

o tipos de glicosaminoglicanos en los tejidos de los vertebrados (15,35).

Los 7 tipos de glicosaminoglicanos adheridos por covalencia a las proteínas de los proteoglicanos. Seis de ellos están estructuralmente relacionados y contienen residuos alternados de ácido urónico y de hexosamina en unidades repetidas de disacaridos. Todos excepto el ácido hialurónico contienen azúcares sulfatados. Los 7 tipos pueden distinguirse por su composición monomérica, su enlace glucosídico y por la cantidad y la ubicación de sustituyentes sulfato.

Todos los glicosaminoglicanos son polianiones, con alta carga, compuestos de unidades de disacarido dado que contienen grupos acidicos sulfato o carboxilo o ambos, que consisten de los ácidos urónicos y mirad hexosamina presentes a todo lo largo de sus estructuras. Muchas de sus funciones surgen de esta característica particular (16).

Los 7 glicosaminoglicanos son:

*) Acido Hialurónico: No hay evidencia firme de que este enlazado a una molecula de proteina como los otros glicosaminoglicanos del tejido conectivo, pero probablemente se sintetiza como proteoglicano como los otros glicosaminoglicanos. Esta presente en las bacterias y se distribuye ampliamente entre diversos organismos y tejidos

animales, incluyendo el líquido sinovial, humor vítreo del ojo y tejido conectivo laxo.

* Sulfatos de Condroitina (4 o 6 Sulfato): Son proteoglicanos que constituyen el componente principal del cartilago. Los sulfatos de condroitina se asocian estrechamente con el ácido hialurónico con ayuda de dos proteínas de enlace para formar un agregado muy grande en el tejido conectivo.

* Sulfato de Keratin I y sulfato de Keratin II: El primero se encuentra en la córnea, el segundo es un proteoglicano presente junto con el sulfato de condroitin, unido al ácido hialurónico en el tejido conectivo laxo.

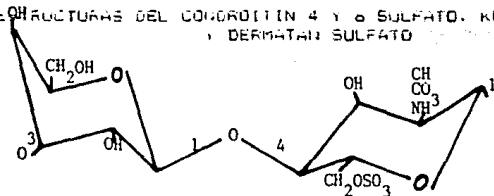
* Sulfato de Heparina o Heparan: Proteoglicano clásico, en el cual se unen varias cadenas de polisacáridos a un centro proteico común. Se encuentra almacenado en células cebadas y por consiguiente existe intracelularmente.

* Sulfato de dermatan: Desde el punto de vista estructural es semejante a los sulfatos de condroitina y los de heparan (4).

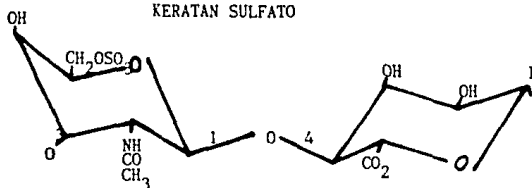
Como ya se mencionó los aminoazúcares se caracterizan por su contenido y distribución en grupos con carga aniónica: el grupo carboxilo, el grupo éster sulfato, el grupo sulfamínico,

En estas condiciones la molécula, está completamente ionizada
bajo condiciones fisiológicas (12,15,37,64).

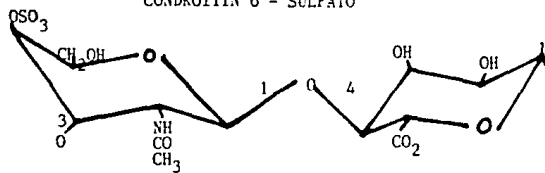
ESTRUCTURAS DEL CONDROITIN 4 Y 6 SULFATO, KERATIN SULFATO
Y DERMATAN SULFATO



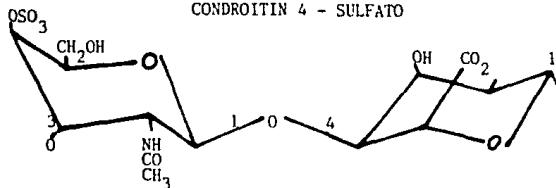
KERATAN SULFATO



CONDROITIN 6 - SULFATO



CONDROITIN 4 - SULFATO



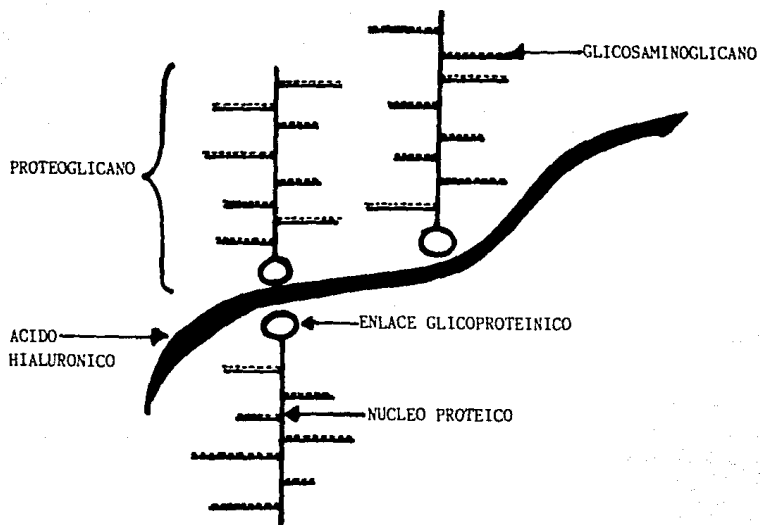
DERMATAN SULFATO

El polisulfato de glicosaminoglicano es quimicamente similar a los mucopolisacáridos del tejido cartilaginoso (41).

Los glicosaminoglicanos son polianiones con alta carga compuestos de unidades de disacárido los cuales llevan ya sea un carboxilo o un grupo sulfato, o ambos, que generalmente consiste de ácido urónico y hexosamina (76).

La matriz del cartilago articular está compuesta de proteoglicano, colágeno y agua. Los complejos de proteoglicanos se componen de cadenas laterales de glicosaminoglicanos ligados a una proteína núcleo y enlazadas por una proteína de unión a un filamento de hialuronato. La naturaleza polianionica de estos complejos posee una estructura que atrapa y retiene agua, lo cual permite la elasticidad del cartilago articular, así como el intercambio de nutrientes y degradación de productos entre condrocitos metabolizantes y el líquido sinovial. La orientación de las fibras de colágeno optimiza la fuerza tensora del cartilago, y la distribución de fuerzas mecánicas en el hueso subcondral que lo rodea (51).

ESTRUCTURA DE LA MATRIZ DEL CARTILAGO ARTICULAR



DESCRIPCION DE LA ENFERMEDAD

La Enfermedad Articular Degenerativa es definida por Gallina como una enfermedad de movimiento, de articulaciones diartroidales, se conoce tambien como osteoartritis u osteoartrosis, comprendiendo destrucción del cartilago articular, acompañado de grados variables de esclerosis del hueso subcondral (osificación de los huesos articulares cuando es marcada) y formación marginal de osteofitos. La sinovitis y efusion articular a menudo se asocia con la enfermedad (26,43).

La Enfermedad Articular Degenerativa puede ser considerada como un grupo de desordenes caracterizada por un estado comun externo: deterioro progresivo del cartilago articular acompañado por cambios en el hueso y los tejidos blandos de la articulacion. El deterioro del cartilago articular esta caracterizado por fractura local y fragmentacion (trituracion) del cartilago articular.

Adams y Jobb, la definen como un desorden no inflamatorio relativamente, de articulaciones móviles caracterizado por deterioro y abrasion del cartilago articular con remodelacion y proliferacion exostotica del hueso y la periferia de la articulacion.

La osteoartritis es de especial interés en las articulaciones diartroïdiales del miembro del caballo porque estas articulaciones sufren abuso del uso para lo cual el caballo no está naturalmente desarrollado. Estas articulaciones pueden ser clasificadas como articulaciones de bajo movimiento, tales como la cuartilla, o articulaciones distal-tarsal, o articulaciones de gran movimiento, como el carpo y la cerneja. La conservación de la arquitectura y función normal de la articulación es esencial porque su destrucción lleva al mal funcionamiento permanente y asociado al dolor (25).

La Enfermedad Articular Degenerativa primaria se asume como una degeneración intrínseca del cartílago, muchas veces involucra múltiples articulaciones, para las cuales no se ha encontrado la causa específica predisponente. En el caballo, la artrosis es usualmente secundaria a un trauma agudo o crónico, infección o terapias con corticoesteroides.

Clinicamente, la enfermedad está caracterizada por dolor y disfunción de la articulación afectada. La osteoartritis se ha clasificado convencionalmente dentro de las variedades primaria y secundaria (18). El término primario es usado cuando las causas son identificables y es ejemplificado por la presentación insidiosa de la enfermedad en personas viejas.

El termino secundaria es usado cuando un factor etiologico puede ser demostrado. Sin embargo, muchos de los factores se han identificado, la distinción entre primario y secundario es reducida, y enfermedad articular degenerativa se usa ahora como sinonimo, con todas las formas de osteoarthritis (33).

Hay varias interpretaciones de la Enfermedad Articular Degenerativa en el caballo. Los cambios morfológicos han sido bien definidos, pero la E.A.D. no es un simple evento morfológico. Aqui ha habido una falta de correlación entre los cambios patológicos y la importancia clínica, y la patogenesis no ha sido bien definida (51).

Los signos clinicos varían con el estado de degeneración. El dolor es el signo principal, y puede inducir a la sinovitis, elevación periosteal, o baja de la lubricación de la membrana sinovial. Rara vez hay alguna correlación entre el grado de dolor y la severidad de los cambios degenerativos (82). El aumento de la articulación puede ser causado por el exceso de liquido sinovial y enrojecimiento de tejidos periarticulares en los primeros estados, por proliferación ósea como la enfermedad progresiva. La crepitación y el decremento del rango de movimiento puede ocurrir porque las superficies articulares se vuelven incongruentes y hay desarrollo marginal de osteofitos. La gruesa deformación de la articulación puede inducir a la pérdida del cartilago, al

colapso del hueso subcondral, y a gran crecimiento del hueso periarticular.

TIPOS DE ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA. Se ha dividido en cuatro entidades y una quinta condición de estado incierto.

1.- Aguda: asociada con sinovitis y articulaciones de alto movimiento.

2.- Insidiosa: asociada con articulaciones de poco movimiento.

3.- Incidental o erosión "no progresiva" del cartilago articular.

4.- Secundaria a otros problemas identificados:

- a) Fractura intraarticular.
- b) Dislocación o ruptura de ligamentos.
- c) Heridas.
- d) Artritis séptica.
- e) Osteocondrosis.

5.- Condromalacia.

El primer tipo afecta típicamente a caballos jóvenes. Esto es comúnmente asociado con carneris y afecta las articulaciones de gran movilidad tales como las articulaciones carpal y metacarpofalangeana (2,4). Los cambios agudos inflamatorios (sinovitis y capsulitis) acompañan y preceden usualmente los procesos degenerativos. El segundo tipo es comúnmente insidioso e involucra las articulaciones de alta

carga y baja movilidad tales como las articulaciones interfalangeana (ring bone o sobre hueso) e intertarsal (bone spavin o esparaván cseo).

Este tipo fue inicialmente clasificado como una enfermedad que predominaba en caballos maduros y viejos (43), pero es también un gran problema en caballos jóvenes de competencia. El tercer tipo incluye una serie de cambios en el cartilago articular que pueden ser reconocidos durante la necropsia (13,35,60,68,72) pero es de cuestionable importancia clínica (60,72). El cuarto tipo de Enfermedad Articular Degenerativa (E.A.D.) incluye casos que se desarrollaron secundariamente a algunos casos o algunos otros problemas articulares primarios tales como fractura intrarticular, osteocondrosis sin resolución (75), colapso del hueso tarsal (58,69), achatamiento y erosión del plano distal palmar del tercer hueso metacarpiano (17,63) y artritis infecciosa. El quinto tipo está reservado para condromalasia de la patela la cual está caracterizada por fibrilación de la superficie articular de la patela.

Cambios Patológicos

La destrucción del cartilago articular es el principal componente patológico en una serie de eventos, algunos degenerativos y algunos regenerativos, los cuales finalmente afectan todos los tejidos y estructuras de la articulación. La

intensidad e importancia clinica de estos cambios puede variar, y esto es debida a la variedad de manifestaciones características dependiendo de la articulacion afectada.

La principal lesion histologica es destruccion progresiva del cartilago articular a lo largo de los planos de las fibras de colageno de la matriz (70).

Las lesiones que acompanan los cambios del cartilago articular incluye osteofitosis y esclerosis del huesos subcondral (35,67,72). Los cambios inflamatorios (agudos y cronicos) en la membrana sinovial y fibrosa de la capsula articular tambien ocurre, resultando en hipertrofia de la capsula articular (51,66).

En las articulaciones altamente móviles de los caballos de carreras (E.A.D. tipo 1), los cambios se observan cerca de los márgenes de la articulacion (65). Esto es una secuencia de decoloracion del cartilago, desgarramiento, erosion y ulceración en áreas discretas. La sinovitis es prominente al principio de la E.A.D. de estas articulaciones (65).

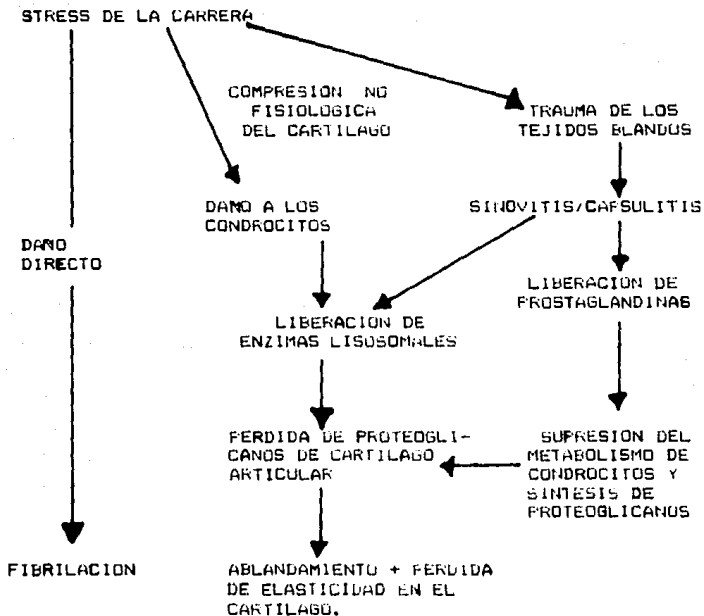
La E.A.D. de las articulaciones interfalangeanas (ring bone) y distal intertarsal y tarsometatarsal (bone spavin) (tipo 2) se caracteriza por proliferacion periosteal con tendencia hacia la anquilosis ósea en casos avanzados. En

algunos casos, los cambios proliferativos periarticulares pueden presentarse en ausencia de E.A.D. intrarticular (56).

Los varios cambios en el cartilago articular encontrados en el tercer grupo (no clinico) incluye vejigas, ulceracion, y erosion superficial (35,72).

Patogenesis. La literatura sugiere las causas de E.A.D. equina, incluye enfermedad sistematica generalizada (56), degeneracion nerviosa localizada e hiperemia subcondral (79)

En estudios recientes, el termino " uso-trauma ", ha sido el concepto etiológico central (43,65,68). Las formas diferentes de artritis traumatica previamente descritas pueden todas llevar potencialmente a la E.A.D.. Aunque el trauma es considerado como factor importante en la iniciacion de la E.A.D. (65), el rumbo por el cual el trauma conduce a la enfermedad, necesita examinación cuidadosa, particularmente en E.A.D. en articulaciones de alta movilidad.



Muchas investigaciones han detectado un decremento en uno o más de los glicosaminoglicanos en cartilago osteoartrítico (8,44,45,46,) y esto disminuye en proporcion directa la severidad de la enfermedad morfológicamente (46).

Los disturbios en los agregados de proteoglicanos tambien han sido reportados en cartilago osteoartrítico y son considerados debido al menos en parte al deterioro de capacidad de los proteoglicanos para interactuar con el acido hialurónico (10). Probablemente cambios semejantes podrian disminuir la compresion excesiva del cartilago articular, y las fibras de colágeno desenmascaradas, podria ser vulnerable a la flexion excesiva y fuerza de tension. Estos cambios bioquimicos regresivos son creibles para preceder y contribuir a la fibrilación (12).

Generalmente agregado a la perdida de proteoglicanos y glicosaminoglicanos esta asociado con la degradacion por enzimas lisosomales (9,87), pero la fuente de las enzimas es controversial. Es considerado por algunos que las fuerzas bioquimicas anormales causan dano sobre los condrocitos articulares los cuales despues liberan las enzimas (9). En apoyo a esto la proteasa, la catepsin D, han sido aisladas de cartilago articular normal y osteoartrítico y la actividad de la catepsin D ha sido demostrada dentro de los lisosomas de los condrocitos. La capacidad de la catepsin D para degradar el proteoglicano en la matriz del cartilago articular se ha demostrado. Sin embargo la actividad de la hexosaminidasa y glucuronidasa necesaria para degradar el glicosaminoglicano no se ha demostrado en los condrocitos. La

colagenasa activa se encuentra tambien moderada y severamente afectada en cartilago osteoartrítico.

Las prostaglandinas producidas en articulaciones inflamadas tambien pueden causar un decremento en el contenido de proteoglicano asi como por causar degradacion (19,40). En muchos estudios recientes se reportó que la perdida de glicosaminoglicanos del cartilago articular fué asociado con la degradacion antes que por la disminucion de la sintesis (45).

En otros estudios basados en la inyeccion dentro de la articulacion carpomedial (intercarpal) del caballo una droga, que destruye lisosomas, es una secuencia de deplecion de glicosaminoglicano del cartilago precediendo lesiones morfologicas tipicas de E A D que se demostraron (54).

La patogénesis de las otras entidades de la E A D en el caballo puede ser discutida brevemente. La entidad mas insidiosa de las articulaciones: la interfalangeana, intertarsal y tarsometatarsal (tipo 2 de E A D) tiene unica característica. El uso-trauma es el factor etiologico obvio. Los caballos Pura Sangre, Cuarto de milla y de Salto, tienen demandas particulares localizadas en las articulaciones de corvejones, y alguno de los insultos podria ser exacerbado por defectos de conformación, herrado que no permite el deslizamiento normal del casco (21).

La serie de cambios que son pobremente correlacionados con problemas clínicos (grupos 3) podría ser una reflexión de degeneración intrínseca asociada con la edad.

El cuarto grupo de E A D consiste de problemas en los cuales una causa primaria, tal como uso-trauma ha sido identificada. Sin embargo, la patogenesis tales como osteocondrosis (64), colapso del hueso tarsal (58,69), y erosión del aspecto palmar distal de el metacarpo (17,63) es todavía incierto.

El quinto tipo de E A D, condromalasia de la patela ha sido descrito en el caballo como una entidad tipificada existente por degeneración de el cartilago articular de la patela y resultando de una inflamación y presión ejercida encima, esto como resultado de la fijación parcial ascendente de la patela (2).

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 enfermedad sistémica, etc., y aun mal cuidado o mal herraje puede provocar una enfermedad ósea y articular de los miembros (66).

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

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

Diagnóstico. Los signos clínicos podrían variar con el tipo y grado de E.A.D. tanto como la cantidad de inflamación aguda. En las articulaciones de gran movilidad con inflamación aguda, puede observarse cojera, calor, hinchazón de la articulación (efusión sinovial, capsula articular, y componentes periarticulares), y dolor a la flexión. En algunos casos crónicos el agrandamiento capsular está asociado con depósito de tejido fibroso (algun agrandamiento óseo podría presentarse), pero los signos inflamatorios agudos podría persistir a varios grados (17).

En las articulaciones de bajo movimiento los signos más prominentes son agrandamiento articular y exacerbación de la claudicación a la flexión.

FARMACOCINETICA

La capsula articular esta constituida por una capa externa fibrosa y una interna o sinovial, encargada de la secrecion del liquido sinovial, el cual actua como lubricante articular, aumenta si hay inflamacion.

El liquido sinovial es un dializado proteico del plasma sanguineo transparente, amarillo palido, claro, libre de vellosidades, viscoso y que no coagula. El volumen varia en proporcion directa al tamaño de la articulacion. El acido hialuronico, segregado por las células sinoviales, es el que imparte a la sinovia el caracter lubricante. La viscosidad es mayor durante los movimientos lentos y decrece a medida que se incrementa la velocidad de estos reduciendo la resistencia al movimiento y asegurando una adecuada accion lubricante (82,29).

El liquido sinovial no coagula a temperatura ambiente; contiene relativamente pocas células, consistentes en linfocitos, neutrófilos, monocitos, eosinófilos, macrófagos, células sinoviales e indiferenciados. La mayoría de la células son fagocíticas. Los fluidos, electrolitos, coloidales y proteínas atraviesan la membrana sinovial y viceversa (29). Cuando la articulacion sufre una lesion, el fibrinógeno, normalmente ausente, ingresa al liquido sinovial, impartiendole a este la propiedad de coagular. La proporcion de leucocitos

se incrementa, modificando el color del líquido sinovial, que aparece entonces amarillo, oscuro y turbio. La viscosidad del líquido sinovial aumenta, cuando disminuye la producción de mucina y la destrucción de hialuronato reduce la capacidad lubricante de la sinovia.

El líquido sinovial tiene 4 propiedades importantes: capacidad constante de soportar una carga de lubricación o humectación de superficies, buena conductividad de calor y elasticidad, y capacidad para semisolidificarse instantáneamente ante un impacto, lo cual impide su eliminación de entre las superficies articulares (6d).

Se ha descrito la estructura y el contenido de glicosaminoglicano del cartílago articular. La capa superficial más extensa del cartílago articular, que bajo el microscopio electrónico aparece como un sistema de filamentos amortos, es una capa de ácido hialurónico. La capa interna puede contener ácido hialurónico, así como pequeñas cantidades de keratín sulfato (3).

Se ha observado que el PS6A6 forma un complejo con un componente matriz extracelular del cartílago articular el cual probablemente es un proteoglicano. En el cartílago articular normal los proteoglicanos están compuestos de glicosaminoglicanos, condroitin 6 sulfato y keratín sulfato, todos ligados a una proteína núcleo y son agregados al ácido

hialurónico (77). Las muchas cargas polianiónicas del glicosaminoglicano en estos agregados de proteoglicanos se repelen unos a otros reteniendo agua también.

Así estos agregados confieren rigidez al cartilago articular (37). La elasticidad del cartilago articular está provista por calágeno (38). La concentración de proteoglicanos es muy alta en la capa rodeada en proporción inversa a la concentración del colágeno (77).

Los espacios entre las fibras del colágeno y del cartilago articular son aproximadamente 100 nm. Permitiendo la entrada de sustancias del tamaño de PEGAG para facilitar moverse al líquido sinovial dentro de la matriz del cartilago. La permeabilidad del cartilago articular está en proporción inversa al contenido de glicosaminoglicano del cartilago (47).

Los cambios bioquímicos en el cartilago articular en la E A D incluye un decremento en el glicosaminoglicano, un decremento en los agregados de proteoglicano, cadenas cortas de condrotin sulfato e incremento en el contenido de agua (11,12,57). Con la pérdida de proteoglicanos hay una exposición de fibras de colágeno y la ruptura mecánica del cartilago articular ocurre en planos de las fibras de colágeno (7).

Los glicosaminoglicanos y proteoglicanos dañados del cartilago articular de la E A D está mediada por una severa

destrucción de agentes enzimáticos: la catepsin D (una proteasa) ha sido aislada del cartilago normal y degenerado. La colagenasa sólo esta presente en cartilago degenerado (6,24,74).

La estructura integral del proteoglicano y las macromoleculas de colageno, son esenciales para el mantenimiento de las propiedades del cartilago (23).

En 1981 Nizolek y white propusieron que el farmaco ideal antiartrítico para el tratamiento de E A D en el caballo podria ser uno que pudiera 1) promover la síntesis de los componentes de la matriz del cartilago. 2) retarde los procesos catabolicos, 3) la disminución de la inflamación de la sinovia, 4) restauracion normal del liquido sinovial y 5) alivio del dolor (62). Este criterio podria ser usado para examinar los efectos farmacológicos del PSGAG y para determinar si el farmaco es verdaderamente apropiado para este criterio.

1) Promotor de la síntesis de los componentes de la matriz del cartilago. El principal componente del cartilago articular, son los condrocitos , responsables de la síntesis, mantenimiento y degradación del colageno y proteoglicanos en la articulación normal. Así la condición saludable de los condrocitos es un factor crítico en el cartilago articular en función normal.

Un estudio de cartilago osteoartrítico demostró que el PSGAG efectuaba una incorporación alta de aminoácidos marcados con tritio dentro del proteoglicano y colágeno (1). Este incremento en la síntesis de condrocitos en cultivos celulares fue confirmada por otros investigadores. (81,84). Un estudio de la ultraestructura de los condrocitos en ratas, demostró un decremento notable en condrocitos inducidos con esteroides de rata muerta, después de la administración de PSGAG. Estos estudios demostraron una contribución positiva del PSGAG al metabolismo de los condrocitos, han sido reportados por estudios recientes empleando cultivos celulares de cartilago articular equino.

2) Retarda el proceso catabólico.

Un número de enzimas catabólicas liberadas por leucocitos, sinoviocitos y condrocitos en respuesta al dano, han sido reportadas que contribuyen a la destrucción de los componentes de la matriz del cartilago articular. Estas enzimas incluyen elastasa lisosomal, catépsin B, catépsin G, hialuronidasa, proteasa serica y metaloproteínasa neutral (estromolisina proteoglicanasas). La inhibición de muchas de estas enzimas por el PSGAG se ha demostrado in vivo e in vitro. El PSGAG ha funcionado para inhibir la disociación de proteoglicano y hialuronato por enzimas lisosomales y estudios in vivo de conejos, demostraron que el PSGAG resultó en un pobre decremento de proteoglicano del cartilago

osteoartrítico. Otros estudios han demostrado que el PSGAG es un potente inhibidor de la colagenasa activa del catepsin B1, la proteoglicanasa activa de las proteasas neutrales y la actividad local de la elastasa lisosomal.

Las proteasas sericas y metaloproteinasas neutrales han demostrado que causan destrucción de proteoglicano a muy bajas concentraciones. Estudios recientes confirman la habilidad del PSGAG para inhibir la actividad de estas enzimas. La actividad del PSGAG para inhibir la colagenasa fue definida recientemente como una inhibición de activación de la enzima a un estado inactivo. La inhibición de la metaloproteasa neutral (stromolisina) y la actividad de los variados farmacos antiartríticos que recientemente han sido examinados con sistemas de prueba en cultivo celular de cartilago de caballo. Solo el PSGAG presento inhibición significativa de estas enzimas y las concentraciones facilmente alcanzables en la articulación equina.

3) Decrementa la inflamación de la sinovia, restaura el líquido sinovial a la normalidad.

El contenido de hialuronato del líquido sinovial es importante para la función normal de la articulación, tanto como para la lubricación adecuada de los tejidos blandos, como una barrera entre la membrana sinovial vascularizada y la cavidad sinovial. En condiciones inflamatorias la calidad y

cantidad del liquido sinovial y hialuronato son disminuidas. La baja viscosidad del liquido sinovial, el incremento de la friccion de los tejidos blandos, la cuenta leucocitaria y sus enzimas para entrar al liquido sinovial y llegar al cartilago articular. Un incremento en la concentracion del hialuronato y la viscosidad relativa fue notada por Moberg et al y postulo que se debia a la inhibicion de hialuronidasa y otras enzimas. Estos hallazgos han sido confirmados por nuevos estudios in vitro sobre cultivos celulares de sinoviocitos, y estudios in vivo de pacientes con osteoartritis (83,84). La mejoría en la viscosidad del liquido sinovial y un decremento en la proteina del liquido sinovial (frecuentemente elevada despues del dato articular equino) fue notada en un estudio clinico de PSGAG en EAD del caballo (76).

4) El decremento de la inflamación de la sinovia, reduce el dolor.

De acuerdo con el decremento en la inflamacion y la restauración del liquido sinovial a su estado normal, alguien podria suponer una reduccion en el dolor, especialmente considerando que el dolor debido a EAD, es altamente dependiente sobre la inflamacion de los tejidos blandos (39). Uno de los mediadores productores de dolor mas importantes en la inflamacion es la Prostaglandina E2 (PG E2). Este mediador contribuye a la vasodilatacion prolongada, incremento de la

permeabilidad vascular, y una reducción de los umbrales receptores del dolor (39). Además la PG E2 también aparece para ejercer un efecto negativo sobre el metabolismo de los proteoglicanos (39). El FSGAG ha sido probado para inhibir la síntesis de PG E2 in vitro (16) y esto es probablemente una contribución importante a la capacidad del fármaco para reducir el dolor. El Complemento y sistemas de coagulación son también parte integral de la respuesta inflamatoria (88). Estudios in vitro han mostrado que el FSGAG tiene un efecto inhibitorio distinto sobre el comienzo de la reacción del Complemento. La coagulación sanguínea puede indicar la fibrinólisis y la lisis celular y ambos contribuyen a la reacción inflamatoria local. El FSGAG ha demostrado que tiene efecto anticoagulante. La suma de estos efectos combinado con el efecto positivo sobre el metabolismo del hialuronato (88).

5) Concepto de Condroprotección.

El FSGAG demostró en estudios de laboratorio y clínico, que tiene un efecto positivo sobre la actividad anabólica de los condrocitos y un efecto inhibitorio sobre la actividad catabólica y efectos degradantes de tejido de las enzimas y mediadores inflamatorios. Así el fármaco podría disminuir la "crisis catabólica" en un dero articular y ayuda en la restauración del equilibrio anabólico-catabólico normal en el cartilago articular. La inhibición del proceso inflamatorio y la restauración del metabolismo normal del

hialuronato contribuye para la disminucion de la inflamacion de los tejidos blandos, el cual ademas disminuye la liberacion de enzimas catabolicas y resulta un decremento en las manifestaciones clinicas de EAD (calor, dolor, enrojecimiento y claudicacion). Asi la restauracion de la funcion (y el rango de movimiento) y los beneficios inherentes que podria esperar. Estas actividades (propiedades) son mejor descritos por el termino condroproteccion (88).

Para la clinica equina, la condroproteccion puede ser mejor como proteccion del cartilago para los efectos deteriorantes del tejido blando - cartilago dañado y el abatimiento de la destruccion en una articulacion que esta alrededor (88).

DOSIS

En un estudio de respuesta a la dosis, fueron encontrados efectos casi equivalentes usando dosificaciones de 250 mg y 500 mg intrarticulares de PSBAG, en el carpo sin presentar efectos adversos (22). Estos estudios fueron hechos con un modelo de Adyuvante de Freund, produciendo un daño total del carpo. En consideración a muchas situaciones reales, no es probable que el dato que esto podría manifestar en una articulación dada. Por esta razón, la dosis recomendada es de 250 mg por tratamiento.

La dosis recomendada en caballos es de 250 mg por semana durante 5 semanas vía intrarticular, antes se debe rasurar, lavar y esterilizar la zona de la articulación, como un procedimiento de rutina antes de la artrocentesis. No aplicar el PSBAG con otro fármaco o solvente (65).

Existe la presentación intramuscular y la dosis es de 500 mg cada 4 días por 28 días intramuscularmente. El sitio de aplicación debe estar completamente limpio para la inyección. No debe mezclarse con ningún otro fármaco o solvente (66).

TOXICIDAD

Los estudios de toxicidad fueron realizados en caballos y se observó que a dosis tan altas como 1250 mg administrados intracardialmente, que son 5 veces la dosis recomendada y 3 veces el régimen terapéutico permitido, a 6 caballos una vez a la semana por 18 semanas, revelaron un enrojecimiento e inflamación en 1.8% (2 de 109 caballos) en el sitio de inyección, el cual fue ligero, delimitado y duró menos de un día. Aquí hubo una elevación relativa sobre el tiempo de tromboplastina parcial, creatinina y glucosa. En estos estudios ningún animal tuvo alguna enfermedad clínica durante la prueba y no se presentaron evidencias clínicas de toxicidad excepto por la inflamación en el sitio de la inyección, posiblemente debido al traumatismo mecánico de la articulación (artrocentesis) (41).

Para el estudio de la vía intramuscular, se usaron dosis tan altas como 2 500 mg intramuscularmente, que son 5 veces la dosis recomendada y 3 veces el régimen terapéutico, a 6 caballos dos veces a la semana por 12 semanas. Las observaciones clínicas no revelaron enrojecimiento o inflamación del sitio de inyección o en la articulación afectada. Ningún animal tuvo alguna enfermedad clínica durante las pruebas y ninguno presentó evidencias de toxicidad clínica (42) de laboratorio (42).

PRUEBAS DE EFECTIVIDAD

El uso clínico del PSGAG en caballos fue descrito por primera vez en 1966, y aprobado en U.S.A para su uso en el corcho del caballo en 1984. La dosis establecida es de 250 mg vía inyección intrarticular, por semana durante 5 semanas (68). La intramuscular se aprobó en U.S.A. en 1990 (42).

Recientemente se han hecho investigaciones clínicas y experimentales sobre la eficacia del PSGAG en el tratamiento de la EAD (22,38,57).

Las pruebas clínicas en las cuales el PSGAG fue usado por primera vez sobre casos actuales de EAD en el corcho del caballo promueve el apoyo al uso del fármaco para esta indicación (88).

En 1980 Adams y cols. (1) realizaron un estudio in vitro donde demostraron que el PSGAG posee un efecto anabólico sobre cultivos celulares del cartilago articular artrítico.

En 1977 Verbruggen en un estudio in vivo de pacientes con artritis, en donde se presentó una reducción en la actividad de las enzimas lisosomales de la articulación dañada y demostró que el PSGAG detiene el ciclo degenerativo y contribuye a la restauración del equilibrio normal de los procesos anabólicos y catabólicos del cartilago articular.

Este estudio demostró una reducción en la actividad catabólica de estas enzimas (hialuronidasa, glucuronidasa y beta-N-acetilglucosaminidasa) comenzando antes de una hora después de la inyección intrarticular (84).

Otros estudios realizados por Egg (16) en 1983 demostró una disminución en la inflamación por inhibición de PGE₂ junto con la inhibición de enzimas catabólicas.

La importancia de la inflamación sinovial en la enfermedad ha sido claramente establecida. Los mediadores inflamatorios liberados en respuesta a la lesión de los tejidos blandos articulares que conduce a la vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, umbrales bajos de receptores de dolor y quimiotaxis, resultando en calor, dolor e hinchazón. La prostaglandina E₂ es uno de los mediadores importantes en la inflamación sinovial. El estudio in vitro de Egg, fueron medidos los efectos del PSGAG sobre la concentración de PGE₂ en cultivos celulares (16).

El PSGAG inhibió las concentraciones de PGE₂ a las 16 y 42 horas. La inhibición de este mediador podría contribuir a un incremento en la inflamación de la sinovia.

Dos años después, Verbruggen (84) hizo un estudio in vivo con pacientes con Osteoartritis. del líquido sinovial que se examinó a los 2 y 4 días después de la inyección intrarticular

con PSGAG. Los resultados demostraron un efecto positivo sobre la viscosidad y aumento en cantidad y calidad del hialuronato de la articulación artrítica (84). El hialuronato normal es importante para la función articular como es la lubricación adecuada de los tejidos blandos de la articulación. Un decremento en la viscosidad del líquido sinovial es un hallazgo frecuente en la EAB y se debe a la baja del hialuronato (84).

**EFFECTOS DEL PSGAG SOBRE LA CONCENTRACION DE HIALURONATO •
MEDIA DE PESO MOLECULAR Y VISCOSIDAD ESPECIFICA EN LIQ. SINOV.**

PARAMETRO	INCREMENTO 2 DIAS POST-INYECCION	INCREMENTO 4 DIAS POST-INYECCION
CONCENTRACION DE HIALURONATO	17 %	27 %
MEDIA DEL PESO MOLECULAR	2 %	21 %
VISCOSIDAD ESPECIFICA	18 %	51 %

*(Adapt.: Verbruggen and Veys Acta Rheumatol. 1:75-92 1977).

Hamm y cols. en 1984 (51) hicieron un estudio en el cual el PSGAG fue usado para carpatitis equina. Los investigadores encontraron un incremento en la viscosidad del 24 % en caballos que recibieron 5 inyecciones intrarticulares semanales de 250 mg de PSGAG (22). Los niveles de proteína del líquido sinovial, frecuentemente elevados después de la lesión articular del caballo disminuyó un promedio de 72% contra su valor inicial antes de la terapia con PSGAG. La carpatitis fue inducida en 10 caballos por inyección intrarticular de Adyuvante Completo de Freund. El tratamiento se dio vía intrarticular de PSGAG (5 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg por semana durante 4 semanas), fue iniciado 3 días después de la inducción de la carpatitis. Los caballos tratados con PSGAG a dosis de 250 mg y 500 mg, tuvieron un gran tranco largo, incremento máximo de la flexión carpal, menor hinchazón carpal y bajo contenido de proteína en el líquido sinovial comparado con los caballos tratados con bajas dosis del PSGAG, o con solución salina como placebo. En la evaluación radiográfica la formación de osteofitos fue observada en el carpo de todos los caballos, excepto en aquellos tratados con 250 mg y 500 mg de PSGAG (22).

En estudios mas recientes fue evaluado clinica e histologicamente el efecto del PSGAG sobre efectos quimicos y fisicos del cartilago en la articulaci3n carpo medial de caballos. Fue inyectado Monoiodoacetato de sodio dentro de la articulaci3n carpo medial creando cambios degenerativos del cartilago articular. El tratamiento con PSGAG fue iniciado despues del desarrollo de los cambios degenerativos del cartilago articular. En dos pruebas separadas, los caballos fueron tratados cada uno con 250 mg de PSGAG por inyeccion intrarticular una por semana durante 5 tratamientos, o 500 mg de PSGAG inyeccion intramuscular una vez cada 4 dias por 7 tratamientos, arrancando una semana despues de la lesi3n del cartilago. Los caballos tratados con PSGAG intrarticular tuvieron baja hinchazon carpal, poca fibrilacion y erosi3n del cartilago, pocos condrocitos muertos y gran tinci3n del cartilago articular de contenido de PSGAG, que tuvieron los caballos control (89). Esto concluyo que el PSGAG fue condroprotector y disminuyo la destrucci3n del cartilago articular en este modelo de dano quimico del cartilago. Estos resultados fueron similares en aquellos descritos en EAD experimental en otras especies (90).

En conejos, ratas y personas, el PSGAG es incorporado dentro de todas las capas del cartilago articular, dentro de

las 24 horas a la administración intrarticular o intramuscular. A las 96 horas después de la administración, la concentración del PSGAG en el cartilago permaneció tanto como es requerido para inhibir rigurosamente las enzimas deoradantes del cartilago y el PSGAG puede sin embargo ser detectado en cartilago tejido sinovial casi dos semanas después de la administración (90).

Howell y cols., examinaron el efecto del PSGAG sobre los proteoglicanos de las enzimas activas deoradantes en un modelo de osteoartritis animal. Ellos desarrollaron una misectomia medial parcial en conejos Nueva Zelanda para inducir una articulación osteoartrítica. Los animales fueron divididos en grupos (n=6) y les administraron el siguiente tratamiento:

1 mg/kg de PSGAG intrarticular dos veces semanalmente/11 semanas, empezando una semana después de la misectomia.

1 mg/kg de PSGAG intrarticular dos veces semanalmente desde la semana 13a. a la 20a. después de la misectomia.

Sus conejos fueron retenidos como control, sin tratarlos, sin operarios.

En los resultados hubo una elevación marcada de la metaloproteasa neutra y la proteasa serica neutra. Enzimas activas degradantes en animales operados no tratados contra animales control. En dos de los grupos tratados con PSGAG, la

metaloproteasa neutra y la proteasa serica activas. fueron reducidas al rango normal o mas bajo. Las enzimas activas fueron suprimidas por el PSGAG que expresado en terminos de peso del cartilago humedo (fresco) y dramaticamente mas constante cuando expresado en terminos de conteo celular del cartilago y de actividad. El contenido total de hexuronato del cartilago (indicativo del contenido de proteoglicano) revelo que es poco en los modelos osteoartriticos y fueron prevenidos por el tratamiento con PSGAG (31).

Muchas pruebas clinicas han sido conducidas sobre objetos humanos: el farmaco resulta efectivo en el tratamiento de la artrosis de la cadera, rodilla, tobillo, hombro y otras articulaciones, con un largo plazo de alivio. En muchos casos, los resultados son marcadamente buenos. Un estudio de el tratamiento de enfermedades articulares en caballos y perros reportaron un 66 % de exito en caballos y un 75 % de exito en perros: el farmaco fue bien tolerado y tuvo un efecto perdurable (62).

La reduccion del dolor es un aspecto importante para el tratamiento en la EAO. En estudios clinicos en caballos, el siguiente resumen, muestra los resultados del PSGAG, sobre variables clinicas las cuales reflejan el dolor.

CAMBIOS PRESENTADOS EN VARIABLES CLINICAS
CON TRATAMIENTO INTRARTICULAR DE PSGAG

Variable	No. de caballos mejorados	No. de caballos no mejorados	No. de caballos con datos insuficientes
Claudicacion	90	2	17
Dolor a la palpacion	71	0	38
Dolor con la flexion	74	0	38
Grado de flexion	54	3	52
Hinchazon	77	0	32
Calor	75	0	34

El dolor que medido por claudicacion, dolor a la palpacion, dolor con la flexion, y grado de flexion permitido donde todos disminuyeron significativamente demostrado con la terapia de PSGAG (22).

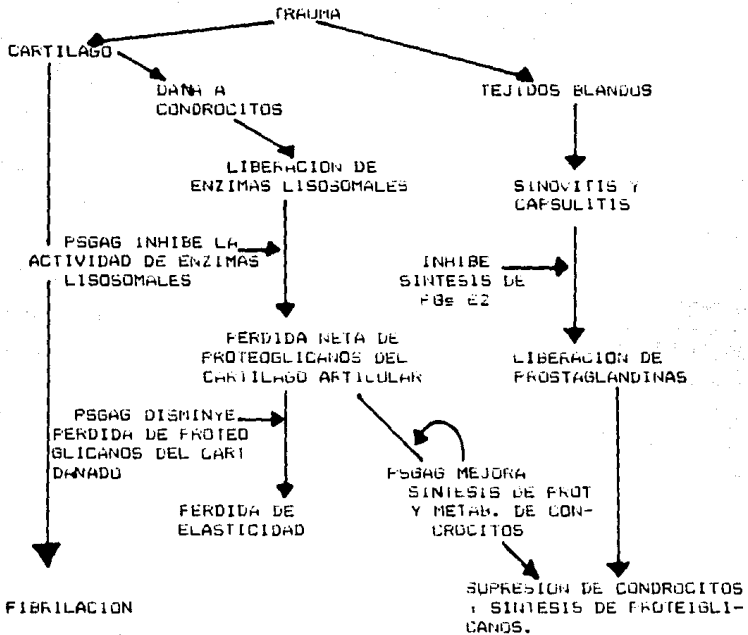
Adam y cols. en 1960 (1) demostraron que el PSGAG estimula la actividad de los condrocitos, hicieron estudios in vitro con radioisotopos usando subunidades marcadoras ¹⁴C-glucosamina para determinar el efecto del PSGAG sobre el metabolismo de los condrocitos contra el grupo control (1).

Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

MATRIZ SUBUNIDAD	CARTILAGO NORMAL CON PSGAG	CARTILAGO OSTEARTRITICO CON PSGAG
PROTEOGLICANO	76 %	276 %
ACIDO HIALURONICO	15 %	146 %
GLICOPROTEINA (ESLABON)	25 %	752 %
COLAGENO	15 %	48 %

La importancia clínica es que la presencia del PSGAG incrementa la síntesis de los componentes de la matriz del cartilago tanto osteartritico como cartilago articular normal (1).

CONDROPROTECCION: EL PSGAG ATACA EL CICLO DEGENERATIVO



Estudios piloto en caballos con carpalitis inducida químicamente revelaron que las inyecciones intramusculares podrían ser dadas a intervalos más frecuentes que las intrarticulares, y que la dosificación fuera probablemente mayor. En un estudio en escala máxima de respuesta a la dosis seis grupos de seis caballos recibieron cada uno un placebo, 50 mg, 125 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg intramuscularmente cada 4 días por siete tratamientos: en un curso de 4 semanas de tratamiento. Entre los criterios de respuesta medidos fueron, flexión carpal máxima permitible, extensión de la zancada, circunferencia de la articulación del carpo, proteínas del líquido sinovial y volumen de la articulación del carpo. Una respuesta positiva importante fue observada en los grupos tratados con 500 mg y 1000 mg. Bajo estas condiciones no hubo diferencia estadística entre estos dos grupos. El nivel de dosis preferente por consiguiente fue determinada a 500 mg con 4 días de intervalo (42).

Dos pruebas de campo separadas, fueron hechas para determinar la eficacia del PSGAG intramuscular (500 mg) bajo condiciones clínicas actuales (42).

El primer estudio comparativo de la eficacia del PSGAG intrarticular con el intramuscular, sobre casos clínicos de lesión de la articulación del carpo. Los casos fueron

seleccionados tomando como base los signos clínicos, radiografías y análisis del líquido sinovial. Veinticuatro caballos recibieron cuatro inyecciones semanales de 250 mg de FSGAG intrarticulares. Diecinueve caballos recibieron 7 inyecciones intramusculares de 500 mg con 4 días de intervalo (42). Entre las variables medidas las cuales mostraron beneficios significativos para el tratamiento fueron: hinchazón, dolor a la palpación, dolor a la flexión. No fue detectada diferencia estadística entre las dos rutas de administración. Ochenta y siete punto cuatro por ciento (87.4%) de los caballos que recibieron FSGAG intrarticular presentaron una respuesta de buena a excelente, 8 % una respuesta regular y 4 % fue pobre. Ochenta y nueve punto cuatro (89.4%) de los caballos que recibieron FSGAG intramuscular tuvieron una respuesta de buena a excelente y 10.5 % tuvo una respuesta regular.

Otros estudios clínicos, con inclusión y criterio de evaluación semejantes, examinaron el uso de FSGAG intramuscular en casos clínicos de lesión del carpo bajo condiciones de pista de carreras. De los casos tratados en este estudio el 81 % tuvo respuesta de buena a excelente, el 9.5 % fueron juzgados como regulares y el 9.5 % como de respuesta pobre.

De estos estudios se observa que los efectos benéficos del PGGG intramuscular cuando es usado como se recomienda, fueron comparables con aquellos alcanzados con el uso de PGGG intrarticular.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Adam, M., Krabikova, M., Musilova, J., Fesakova, V., Brettsschneider, I. and Devl Z.: Contribution to the mode of action of glycosaminoglycan polysulfate (GAGPS) upon human osteoarthritic cartilage. *Arzneimittel- Forsch/Drug Research*, 30(II), Nr 10(1980), 1730-1752.
- 2.- Adams, D.K.: Lameness in horses. Philadelphia, F.A. Lee & Febger, 1974.
- 3.- Asheim, A. and Lindblad, G.: Intraarticular treatment of arthritis in race with sodium hyaluronate. *Acte Vet. Scand.*, 17: 379-394. (1975).
- 4.- betley, M.: Degenerative joint disease in the horse. *Continuing Education.*, 2:281-287. (1980).
- 5.- Bentley, J.: Proteoglycans of the connective tissue ground substance wound healing and wound infection. Ed. T.K. Hunt Appleton/Century-Croft. p.45. 1980.
- 6.- biophysical Aspects of Acid Mucopolisaccharides relevant to conective tissue. 304. (1967).
- 7.- Bollet, A. J., and Nance, J.L.: Biochemical findings in normal and osteoarthritic articular cartilage. II Chondroitin Sulfate concentration and chain length, water ash content. *J. Clin. Invest.*, 45:1170, 1966.
- 8.- Bollet, A. J.: Connective tissue polysaccharides metabolism and pathogenesis of osteoarthritic. *Adv. Internal Med.*, 13. (1978).

- 9.- Bollet, A.J.: Stimulation of protein-Chondroitin sulfate synthesis by normal and osteoarthritic articular cartilage. *Arthritis Rheum.*, 11: 663, 1968.
- 10.- Brand, J. D., Paimosky, H.J. and Ferricone, E.: Aggregation of cartilage proteoglycans. II. Evidence for the presence of hyaluronate binding region on proteoglycans from osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*, 19: 1308, (1976).
- 11.- Brand, K. D., Paimosky H.: Organization of ground substance proteoglycans in normal and osteoarthritic knee cartilage. *Arthritic. Rheum.*, 19, (1976): 209.
- 12.- Brocklehurst, K., Bayliss, M.T., Haroudas, A., Coynh, H.L., Freeman M.A.A., Reveil, F.A. and Hill S.F.: The composition of normal and osteoarthritic articular cartilage from human knee joint. *J. Bone Jt. Surgery*, 66A, (1984): 95.
- 13.- Callender, G.R. and Nelson, R.A.: Degenerative arthritic. A comparison of the pathological changes in man and equine. *Am. J. Pathol.*, 14: 35, 1958.
- 14.- Carrero, M.R., et al: *Arth. Rheum.* 30, 1380, (1983).
- 15.- Comper, W.D. and Laurent, I.C.: Physiological function of connective tissue polysaccharides. *Physiol. Rev.*, 58: 225-315 (1978).
- 16.- Egg, D.: *Pharmacological Research Comm.* 15:8, 709-717, (1983).

- 17.- Ferraro, G. L.; Selected injuries of the fetlock. Proc. 24th. Annu. Meet. Am. Assoc. Equine Pract., 1978. pp 315-317.
- 18.- Freeman, M.A.R.; Adult Articular Cartilage. New York, Grune & Wilkins Co., 1969.
- 19.- Fulkerson, J. P., Ladenbauer-Bellis, I.M. and Chrisman, G.D.; In vitro hexosamine depletion of intact cartilage by E- prostaglandins. Arthritis Rheum., 22: 1117, (1979).
- 20.- Gallina, A.M.; Bone and joint pathology. In: Equine Medicine and surgery. Vol. 2, Jers. edn. Eds. H.A. Mansmann, E.S. Mc Allester and F.W. Pratt., American Veterinary Publications, Santa Barbara, Calif. pp 981 (1982).
- 21.- Haakenstand, L.B.; Chronic bone and joint disease in relation to conformation in the horse. Equine Vet. J. 1, 248- 260.
- 22.- Hamm, D., Goldman, L. and Jones E.M.; Polysulfated Glycoseminoglycans: a new intraarticular treatment for equine lameness. Vet. Med. 67S.A.C., 79, (1984):811-816.
- 23.- Hamm, D., Jones Wynn E.; Intraarticular (IA) and intramuscular (IM) treatment of noninfectious equine arthritis (D.J.D.) with Polysulfate Glycosaminoglycan (PSGAG). Journal Equine Veterinary Science, 8:6 (1988).
- 24.- Hardingham, T., Muir, H.; Hyaluronic acid in cartilage and proteoglycan aggregation. Biochem. J., 107:665 (1974).

25.- Hardy, Joanne. Bromlage, L.R.: Concepts and applications of intrarticular therapie in equine joint. in A case in Point. The Ohio State University (1989)

26.- Hare, T.: An investigation of the etiology and pathogeny of equine chronic arthritis (rheumatoid arthritis). Vet.Re. 7:411-430 (1921).

27.- Harris, E., Farker, H., Radin, E., and Krane, S.: Effects of proteolytic enzymes of structural and mechanical properties of cartilage. Arthritis rheum.. 15:497-503 (1972).

28.- Hickman, J.: Veterinary Orthopaedics. 1st.edn. Oliver & Boyd London. pp 270-275. (1964).

29.- Hollander, J.L. (ed) 1972, Parts 6,9. and 12. In Arthritis, 8th.ed. Philadelphia: Lea & Febger

30.- Howell, C.E., Hart, G.H. and Ittner, N.R.: Vitamin A deficiency in horses. Am. J. Vet.Res. 2:60. 1941.

31.- Howell, David S., Nsuniz, Ofelia, Carrero, M.R.: Effect of Glycosaminoglycan Polysulfate ester on a proteoglycan degrading enzyme activity in an animal model of osteoarthritis. Adv. in Infram. Res. Vol. 11. 197-205.

32.- Hunt, M.D.N.: Traumatic arthritis in young Thoroughbreds. Proc. R. Soc. London., 59:370. (1965).

33.- Jaffe, H.L.: Metabolic degenerative and inflammatory disease of bones and joints. Philadelphia, Lea & Febger (1972).

- 34.- Jubb, K.V.F. and Kennedy, P.C.: Pathology of domestic animals. Vol. 1. New York, Academic Press., pp 64-77 (1970).
- 35.- Kelsler, R.A. and Callender, G.R.; Equine degenerative arthritis. Vet. Med. 38:307, (1938).
- 36.- Kempson, G.E., Muir, H., Pollarda, C., and Tuke, M.; The tensile properties of cartilage of human femoral condyles related to the content of collagen and glycosaminoglycans. Biochem. Biophys. Acta., 297, (1973): 456.
- 37.- Kempson, G.E., Muir, H., Swanson, S.A.V. and Freeman, M.A.R.: Correlations between stiffness and the chemical constituents of cartilage on the human femoral head. Biochem. Biophys. Acta., 215, (1970):70.
- 38.- Liberg, P., Magnusson, L. and Schougaard, H.: Studies on the synovia in healthy horses with particular reference to the protein composition. Equine Veterinary Journal., 9:87, (1977).
- 39.- Lindahl, U. and Hook, H.; Glycosaminoglycans and their binding to biological macromolecules. Ann. Rev. Biochem., 47:365 (1978).
- 40.- Lipiello, L., et al; Involvement of prostaglandins from rheumatoid synovium in inhibition of articular cartilage metabolism. Arthritis Rheum., 21:509 (1978).

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

5-

- 41.- Luitpold Pharmaceuticals, Inc. New York 1988. Sup. ADEQUAN.
- 42.- Luitpold Pharmaceuticals, Inc. Special Edition. January. 1990 No. 6.
- 43.- Mackay-Smith, M.P.: Pathogenesis and pathology of equine osteoarthritis. J. Am. Vet. Med. Assoc., 141: 1246, (1962).
- 44.- Mankin, H.J.: Biochemical changes in articular cartilage in osteoarthritis. In American Academy of Orthopedic Surgery Symposium on Osteoarthritis, 1974. St. Louis. C.V. Mosby Co., pp 1-22 (1976).
- 45.- Mankin, H.J. and Lippiello, L.: The glycosaminoglycans of normal and arthritic cartilage. J. Clin. Invest., 50:1712, (1971)
- 46.- Mankin, H.J., Dorfman, H., Lippiello, L. and Zarins, A.: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from Osteoarthritic human hips. II. Correlations of morphology and biochemical and metabolic data. J. Bone Joint Surg., 53-A: 529, 1-11.
- 47.- Maroudas, A.: Transport of solutes through cartilage: permeability to large molecules. J. Anat. 122: 335 (1976).
- 48.- Maroudas, A.: Physico-chemical properties of articular cartilage in adult cartilage. Edited by M.A.R. Freeman, New York, Grune and Stratton, pp 161-170, (1972).

- 49.- Martin, Hayes, Rowell. Grammer: Bioquímica de Harper, El Manual Moderno, Mex., D.F. pp 159 y 479 (1986).
- 50.- Mc Devitt. C.A. and Muir. H.: Biochemical changes in the cartilage of the knee in experimental and natural osteoarthritis in the dog. J. Bone Joint Surgery., 58-B: 94, (1976).
- 51.- Mc Ilwraith, C.W.: Concurrent concepts in equine degenerative joint disease. J. Am. Vet. Med. Assoc. 160:3, 239-250 (1983).
- 52.- Mc Ilwraith, C. Wayne: Disease of joints, tendons, ligaments, and related structures. Adams lameness in horses. Fourth Ed. Lea & Febiger, Philadelphia, pp 339. (1987).
- 53.- Mc Ilwraith, C.W., and Fessler, J.F.: Arthroscopy in the diagnosis of equine joint disease. J. Am. Vet. Med. Assoc., 172: 263, (1978).
- 54.- Mc Ilwraith C.W., and Van Sickle, D.C.: Experimentally induced arthritis of the equine carus: histologic and histochemical changes in the articular cartilage. Am. J. Vet. Res., 42:207. (1981).
- 55.- Meyer, K., Davison, E., Linker, A. and Hoffman, P.: The acid mucopolysaccharides of connective tissue. Biochem. Biophys. Acta., 21:506. (1957).
- 56.- Mitchell, W.M.: Some aspects of osteoarthritis of the vertebral column. Vet. Rec., 10:87 (1930).

57. - Mogavero, H.: A report of a clinical trial of intrarticular sodium in traumatic or degenerative joint disease in horses. Schering Canada Inc., 1983.

58. - Morgan, J.F.: Necrosis of the third tarsal bone in the horse. J. Am. Vet. Med. Assoc., 151:1334 (1967).

59. - Moskowitz, R.W., Howell, D.S., Goldberg, V.H., Muniz, O. and Pita, J.C.: Cartilage proteoglycan alterations in an experimentally induced model of rabbit osteoarthritis. Arthritis Rheum., 22:155 (1979).

60. - Nilsson, G., Olsson, S.E.: Radiologic and pathoanatomic changes in the distal joints and the phalanges of the Standardbred horse. Acta. Vet. Scand. (suppl) 44:1-57 (1973).

61. - Nilsson, G.: Lameness and pathologic changes in the distal joint and the phalanges of the Standardbred horse. Acta Vet. Scand. 44:83-95 (1973).

62. - Nicoletk, D., White, L.: Corticosteroid and hyaluronic acid treatments in equine degenerative disease. The Cornell Veterinarian 71, 356, (1981).

63. - O'Brien, T.R.; Hornor, W.J., and Neaghen, D.M.: Radiographic detection and characterization of palmar lesions in the equine fetlock joint. J. Am. Vet. Med. Assoc., 178:231 (1981).

64. - Phillips, M.W. and Lee, W.J.: Intrarticular sodium hyaluronate in the horse. A clinical trial. Proc. 26th. AAEP., 389-394 (1980).

65.- Baker, C., Baker, K. and Wheat J. Pathophysiology of equine degenerative joint disease and lameness. Proc. 26th. Ann. Conv. AAEP: 227-241 (1986).

66.- Baker, C.: Clinical observations of bone and joint disease in horses. Cornell Vet. LV 111 (Supplement), January (1988).

67.- Baker, C.W.; Orthopedic surdyterrors in surgical evaluation and management. Proc. 14th. Annu. Meet. Assoc. Equine Pract., 208-212, (1973).

68.- Rooney, J.R.; Biomechanics of lameness in horses. Baltimore Williams & Wilkins Co., (1987).

69.- Shaver, J.R., et al: Skeletal manifestations of suspected hypothyroidism in two foals. J. Equine Medicine Surgery, 3:269 (1979).

70.- Shively, J.A.C.; The morphology of equine sinovial membrane. M.S. Thesis, Purdue University, West Lafayette, IN, (1975).

71.- Simkin, P.A.; Synovial physiology. In Arthritis and allied conditions. 9th. Edited by D.J. Mc Carty. Philadelphia, Lea & Febger, 167-178. (1979).

72.- Sippel, W.L.; Equine degenerative arthritis. M.S. Thesis Cornell University, Ithaca, N.Y. (1942).

73.- Sokoloff, L.; Pathology and pathogenesis of osteoarthritis. In Arthritis allied conditions. 9th. Edited by D.J. Mc carty. Philadelphia, Lea & Febger, 1135-1136, (1979).

- 74.- Stashak, T.S.: Adams Lameness in horses. Fourth Ed. Lea & Febiger. Philadelphia. (1987).
- 75.- Stromberg, E., and Keino, S.: Osteochondrosis in the horse. I.A. Clinical and radiologic investigation of osteochondrosis dissecans of the knee and hock joint. Acta Radiol. (Suppl), 358:140. (1978).
- 76.- Jew, W.J.: Equine Veterinary Science. 2/2. 45-50. (1982).
- 77.- Thompson, R.C. and Robinson. H.J.: Articular Cartilage matrix metabolims. J. Bone Jt. Surgery. 63 A: 327. (1981).
- 78.- Toole, B.P.: Morphogenetic role of glycosaminoglycans (acid mucopolysaccharides) in brain and other tissues. Publication No. 661 of the Levett Memorial Group for the Study of Disease Causing Deformities.
- 79.- Toum, B.F.: Pathogenesis of osteoarthritis in the horse. Lab. Invest. 8:1197. (1957).
- 80.- Van Sickle, D.G. and Kincaid. S.A.: Comparative arthrology. In The Joints and Synovial Fluid. Vol 1. Edited by L. Sokoloff. New York. Academic Press, 1-47. (1978).
- 81.- Van Felt, R.: Characteristics of normal equine tarsal synovial fluid. Can J. Comp. Med. & Vet. Sci., 31: 342. (1967).
- 82.- Van Felt, R., F.J. Filloston and F.C. Gertsen. Intrarticular injection of dexamethasone in arthritis in horses. J. Am. Vet. Med. Assoc. 156:1567-1579. (1970).

- 83.- Verbruggen, G., Veys, E.: Acta Rheumatol. Belgica 1. 75-72 (1977).
- 84.- Verbruggen, G., Veys, E.: IX Europ. Cong. Rheumatol. Euler-Basil. 50-67 (1977).
- 85.- Vernon, G.T.: Clinical successes and failures using a new hyaluronic acid. Proc. 29th. AAEP. December, (1983).
- 86.- Wayne D. Comper, Toward C. Laurent: Physiological function of connective tissue polysaccharides. Physiological Review, Vol. 58, No. 1, (1978).
- 87.- White, Gary W.: Protective therapie in equine joint disease. Luitpold Pharmaceuticals, Inc. New York. Suplemento de Adequan.
- 88.- Wieessman, G.: Lysosomes and joint disease. Arthritis Rheum., 10:834 (1966).
- 89.- Yovich, J.V., Trotter, G.W., Mc Ilwraith C.W. and Norrdin, R.W.: Effects in Equine Articular Cartilage. Am. J. Vet. Res., 48: 1407. (1987).
- 90.- Yovich, J.V., Trotter, G.W., Mc Ilwraith, C.W. Pharmacologic properties of Polyeutated Glycosaminoglycans (ADEQUAN) and its application to treatment of equine degenerative joint disease. Proc. 33th. Ann. Conv. AAEP. December. 707-713, (1987).