

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE VETERINARIA
Departamento de Medicina Cirugía Animal



TESIS DOCTORAL

**Estudio de la eficacia de un condroprotector (Hyaloral) en la
prevención de la displasia de codo en perros de raza labrador y cruce
de labrador y golden**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Simón Martí Angulo

Director

Fidel San Román Ascaso

Madrid, 2018

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE VETERINARIA

Departamento de Medicina y Cirugía Animal



**ESTUDIO DE LA EFICACIA DE UN CONDROPROTECTOR (HYALORAL®) EN
LA PREVENCIÓN DE LA DISPLASIA DE CODO EN PERROS DE RAZA
LABRADOR Y CRUCE DE LABRADOR Y GOLDEN**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR

Simón Martí Angulo

Bajo la dirección del Doctor:

Fidel San Román Ascaso

Madrid, 30 de Setiembre de 2016



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**DPTO. DE MEDICINA CIRUGIA
ANIMAL**

Facultad de Veterinaria
Av. Puerta Hierro sn
Tlf:913943876
MADRID-28040

Madrid, 30 de Setiembre de 2016

El profesor Dr. D. FIDEL SAN ROMAN ASCASO, Catedrático de Cirugía del Departamento de Medicina y Cirugía Animal

Hacen constar:

Que **Don. SIMÓN MARTÍ ANGULO** viene trabajando bajo mi dirección desde el año 2014 en el tema:

“Estudio de la eficacia de un condroprotector (Hyaloral®) en la prevención de la displasia de codo en perros de raza labrador y cruces de labrador y golden”

El trabajo plantea unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés clínico.

Por todo ello consideramos que merece optar con la presente Memoria al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía Veterinaria.

Dr. Fidel San Román Ascaso

A mi mujer Mariángeles y a
mis hijos, Ana, Simón y Miguel.

Agradecimientos.

Al Profesor Dr. D. Fidel San Román Ascaso, Director de esta Tesis Doctoral, por su gran apoyo y motivación, por transmitir su dedicación e inculcar sus valores.

A Anna Delgado García, a Luisa Varela Sende y a Joan Lleo Beltrán, de OPKO Health Spain, su ayuda en la bibliografía utilizada

A todo el personal de la Fundación Once del Perro guía.

A Josep Font Grau, Marta Ormeño la Fuente, Víctor Mateo Lopez Mora, Jordi Franch Serracanta y a Lorena Chimeno Otero.

A todos aquellos que de una manera u otra han hecho posible el desarrollo de esta Tesis Doctoral.

A todos ellos, mi más sincero agradecimiento.

ÍNDICE

CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO II.- REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

I. Tabla de contenido

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA DISPLASIA DE CODO EN EL PERRO	12
A. INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA DISPLASIA DE CODO	12
1. ANATOMIA	12
2. DESCRIPCIÓN	13
3. INCONGRUENCIA ARTICULAR	16
i. NO UNIÓN DEL PROCESO ANCONEO	20
ii. ENFERMEDAD O FRAGMENTACIÓN DEL PROCESO CORONOIDES MEDIAL	21
iii. OSTEOCONDritis DISECANTE DEL CÓNDILO HUMERAL	22
iv. ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA SECUNDARIA	23
b. SINTOMATOLOGÍA	24
c. DIAGNÓSTICO	25
d. TRATAMIENTO MÉDICO	28
e. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	30
f. TRATAMIENTO ARTROSCÓPICO	34
4. APLICACIONES	34
5. PREVENCIÓN	36

CAPÍTULO III.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

CAPÍTULO IV. -MATERIAL Y METODOS

1. <i>INTRODUCCIÓN</i>	45
2. <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i>	47
3. <i>SINOPSIS</i>	48
4. <i>RESULTADOS ESTADÍSTICOS</i>	54

CAPÍTULO V.-RESULTADOS

CAPÍTULO VI. -DISCUSIÓN

CAPÍTULO VII -CONCLUSIONES

CAPÍTULO VIII. -RESUMEN

CAPÍTULO IX. -SUMMARY

CAPÍTULO X. -BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

La importancia de la Displasia de codo en el perro y en especial en determinadas razas, como el Golden retriever y el Labrador retriever se basa en las lesiones degenerativas que se producen en ambas articulaciones del codo y que dan lugar a cojera, dolor y postración.

La displasia de codo en el perro se caracteriza por un desarrollo anormal de la articulación de codo, (Kirberger RM, 1998, Kirberger RM, 2007), esta patología fue definida por el International Elbow Working Group (IEWG) in 1993, de forma que dentro de esta patología se incluyen la fragmentación del proceso coronoideo medial, la osteocondrosis del húmero, la no unión del proceso ancóneo, la lesión del cartílago articular, y la incongruencia de la articulación del codo, estos trastornos están asociados a diferentes grados de inestabilidad de la articulación, presencia de inflamación y a la presencia de fragmentos sueltos dentro de la articulación que dan lugar a cojera y a osteoartrosis, (Cook CR, 2009, Durante EJ, 1998, Kirberger RM, 1998, Kirberger RM, 2007, Michelsen J. 2013, Samoy, 2006)

Varios estudios epidemiológicos han estudiado y examinado la base genética de la displasia de codo, la displasia de codo es una patología que parece ser que se heredada de manera diferente según las distintas razas (Durante EJ, 1998, Michelsen J. 2013, Woolliams JA, 2011, Samoy Y, 2006).

La mayoría de los casos de displasia de codo se diagnostican por primera vez entre los seis y los doce meses de edad, basados en la presencia de cojera de una o de las dos extremidades anteriores, aunque algunos perros presentan cojera de las extremidades anteriores más tarde, pero siempre antes de los seis años de edad (Kirberger RM, 1998, Kirberger RM, 2007, Michelsen J. 2013).

Para la evaluación de la displasia de codo, vamos a realizar los protocolos rutinarios que realizan en la FOPG para la detección precoz de patologías articulares, sin modificarlos, para la realización de este estudio, los perros que van a ser perros guías se evalúan radiológicamente a los 12 meses de edad, la radiología digital es la base del estudio estandarizado para realizar el diagnóstico, clasificación y registro de la displasia de codo, debido a que la radiología está al alcance de todos los

veterinarios clínicos, los datos que aporta son eficientes y el coste es asumible siendo un método diagnóstico altamente rentable y eficaz para el diagnóstico de la displasia de codo en el perro, (Cook CR, 2009, Kirberger RM, 1998, Kirberger RM, 2007, Samoy Y, 2006)

Para clasificar los casos de displasia de codo utilizamos en el protocolo de la IEWG , (International Elbow Working Group), esta clasificación se basa en la existencia de cambios artríticos en las superficies articulares, en la gravedad de estos cambios, así como en la presencia de uno o más de las siguientes patologías; la fragmentación del proceso coronoideo medial, la osteocondrosis del húmero, la no unión del proceso ancóneo, la lesión del cartílago articular, y la incongruencia o malformación de la articulación del codo, (EJ, Brusa MC, 1998, Michelsen J. 2013). Para tratar correctamente la displasia de codo lo ideal sería poder corregir las consecuencias degenerativas y artríticas de la articulación del codo antes de que ocurran y sean irreversibles, dando lugar a lesiones articulares significativas que van a ser las causantes del dolor y de la posterior cojera. Durante las primeras etapas de la enfermedad se han utilizado diferentes medidas terapéuticas no quirúrgicas, como la terapia analgésica, que se basa sobre todo en antiinflamatorios no esteroideos (AINES), la pérdida de peso, la restricción del ejercicio, consumo de dietas específicas, suplementos nutricionales, y todo lo relativo a tratamientos fisioterapéuticos, se pueden tener en cuenta y ser utilizadas. También se han desarrollado numerosos procedimientos quirúrgicos y diversas formulaciones de sustancias condroprotectoras para el tratamiento de los casos clínicos diagnosticados de displasia de codo y de los síntomas que se producen como consecuencia de las lesiones articulares (Durante EJ, 1998, Kirberger RM, 1998, Michelsen J. 2013, Samoy, 2006). Sin embargo, se sabe muy poco sobre los tratamientos preventivos de la displasia de codo sin que existan estudios de efectividad en estos casos.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II. Tabla de contenido

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA DISPLASIA DE CODO EN EL PERRO	13
A. INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA DISPLASIA DE CODO	13
1. ANATOMIA	13
2. DESCRIPCIÓN	14
3. INCONGRUENCIA ARTICULAR	15
i. NO UNIÓN DEL PROCESO ANCONEO	19
ii. ENFERMEDAD O FRAGMENTACIÓN DEL PROCESO CORONOIDES MEDIAL	19
iii. OSTEOCONDritis DISECANTE DEL CÓNDILO HUMERAL	20
iv. ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA SECUNDARIA	21
b. SINTOMATOLOGÍA	22
c. DIAGNÓSTICO	22
d. TRATAMIENTO MÉDICO	25
e. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	26
f. TRATAMIENTO ARTROSCÓPICO	29
4. APLICACIONES	29
5. PREVENCIÓN	31

III. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA DISPLASIA DE CODO EN EL PERRO

A. INTRODUCCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA DISPLASIA DE CODO

1. ANATOMIA

La articulación de codo esta conformada por tres huesos: húmero, radio y cúbito. La parte lateral del condilo denominada Capitulum soporta un 80 % del peso del animal (Samoy Y, 2006). La parte media del condilo se denomina cóndilo medial humeral (ilustración 2). Y la parte distal del húmero es el condilo humeral que articula con la incisura troclear, también denominada como muesca troclear del cúbito (ilustración 1).

Principalmente los movimientos que realiza esta articulación son, flexión, extensión, pronación y supinación. Para el adecuado desarrollo de la articulación es imprescindible un crecimiento coordinado de todos los huesos que la componen (Samoy Y, 2006).

La articulación del codo tiene cinco centros de osificación: cóndilo humeral medial y lateral, proceso ancóneo, olecranon y cabeza radial.

Cada centro de osificación tiene una una edad determinada para cerrarse que es específica para cada raza. Por ejemplo, el proceso ancóneo se unirá al olecranon sobre los 5 meses; y los procesos coronoides medial y lateral son extensiones del cúbito y carecen de centros de osificación separada (Koch D, 2009).

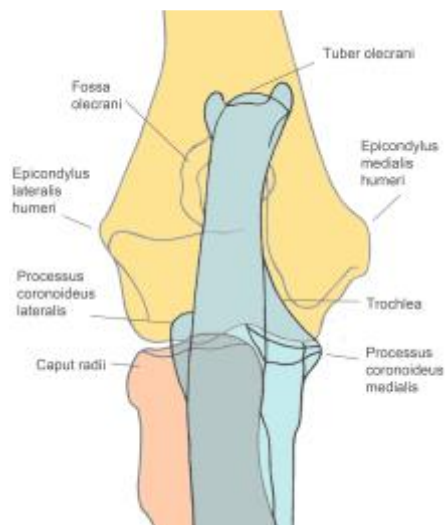


Ilustración 1, . Vista esquemática anterioposterior del codo del perro. (Koch D, 2009)

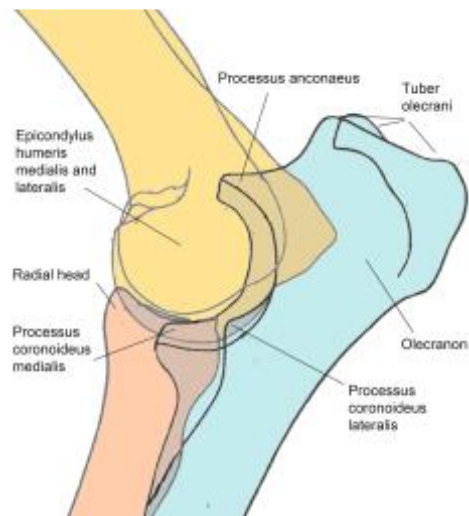


Ilustración 2 Vista esquemática lateral del codo del perro. (Koch D, 2009)

2. DESCRIPCIÓN

La displasia de codo abarca un trastorno de la articulación del radio, húmero y el cúbito que puede aparecer como signos clínicos de cojera y dolor.

Es una enfermedad del desarrollo que se presenta en perros de razas medianas y gigantes con un crecimiento rápido.

Este tipo de patología se caracteriza por osteocondritis disecante (OCD) del cóndilo humeral medial, enfermedad o fragmentación del proceso coronoideos medial (FPC) y no unión del proceso ancóneo (UAP).

Estos tres factores juntos o separados tienen la capacidad de desarrollar displasia de codo (OFFA, 2006).

La inestabilidad articular procede de la incongruencia de la escotadura troclear cubital (Samoy Y, 2006).

Las enfermedades articulares del desarrollo en el perro tienen diversas etimologías y pueden presentarse con o sin inflamación.

Los factores predisponentes los dividimos en ambientales y genéticos. Las razas más afectadas con esta patología son las grandes y gigantes de rápido crecimiento (Samoy Y, 2006). También encontramos cierto porcentaje de componente genético y heredable en razas como el rottweiler, labrador retriever, golden retriever y san bernardo.

Siguiendo esta línea de trabajo se precisa estudiar e identificar el componente genético.

Se propone la posibilidad de que haya un gen principal heredable. (Maki K, 2004). Los últimos estudios nos revelan que hay ciertos genes que pueden estar asociados a la displasia de cadera en al menos cuatro razas y en la displasia de codo en los rottweiler (Maki K, 2004).

Everts (Everts RE, 2000), sugiere que sólo son genes principales lo que producen la enfermedad del proceso coronoides en el labrador retriever. Otros estudios sugieren que cierto tipo de razas tienen una predisposición para determinadas patologías dentro de la displasia de codo, como por ejemplo el pastor alemán a la no unión del proceso uncóneo, el rottweiler al proceso coronoides medial fragmentado o en el caso de los retriever a la osteocondrosis y a la fragmentación del proceso coronoides medial (Hedhammar AA, 1991).

Los machos tienen una mayor incidencia que las hembras a padecer este tipo de enfermedad, debido a que tienen un crecimiento más rápido y a que podría estar asociado un gen determinante. (Kirberger RM, 2007, Hazewinkel HAW, 2008).

Un estudio realizado por la Veterinary Association (BVA)/ UK Kennel Club (KC) (Woolliams JA, 2011), evaluó la prevalencia sobre la displasia de cadera con 25243 valores y sobre la displasia de codo con 3613. La heredabilidad de la displasia de codo fue de un 0.16-0.19 y la correlación con la displasia de cadera fue de un 0.40. Estos valores tan bajos, explican la fuerte selección que se hace sobre la displasia de cadera desde hace muchos años. Por ello, proponen la displasia de cadera como un

factor importante a tener en cuenta en los estudios realizados sobre la displasia de codo (Lewis TW, 2011).

Actualmente no han ningún procedimiento que nos disminuya significativamente la displasia, que no sea la selección de reproductores libres de displasia de codo (OFFA, 2006).

Los factores medioambientales que aumenta la predisposición del perro a desarrollar displasia de codo son: ejercicio explosivo antes de alcanzar los dos años de edad, sobrepeso, exceso de calcio y sobrealimentación (Kirberger RM, 2007).

La causa más frecuente de cojera anterior en el perro es la displasia de codo (Samoy Y, 2006). Hay diferencia geográfica acerca de la incidencia. Se realizó un estudio en 2007 (Kirberger RM, 2007) en el que se comparó la incidencia entre Sudáfrica y Estados Unidos. En Sudáfrica se reveló que el 27 % de los perros evaluados presentaron displasia de codo, un resultado mucho mayor en comparación con el presentado por Orthopaedic Foundation for Animal in the United States. Cinco razas fueron las que mostraron una incidencia mayor al 38%: golden retriever, boerboel, chow chow, rottweiler y bullmastif. Siendo el porcentaje más alto con diferencia el del rottweiler con un 55%.

Según la OFFA (OFFA, 2006), existen dos teorías que tratan de explicar la causa de esta enfermedad:

- A. Olsson defiende que cualesquiera de los tres desórdenes pertenecen a la OCD. Hay una disminución de los nutrientes por la osificación del cartílago, además se desarrolla una necrosis que crea un flap o defecto del cartílago. Nos encontramos con la sintomatología de cojera, dolor y a largo plazo artrosis.
- B. Wind defiende que la causa primaria de la formación de fragmentos y la no-unión es debido a la incongruencia articular.

3. INCONGRUENCIA ARTICULAR

Las enfermedades del desarrollo que hemos citado anteriormente llevan asociadas la subluxación que es indicativo de la displasia de codo.

El mal alineamiento de las superficies articulares junto con una irregularidad en su conformación crean cierta inestabilidad, que puede estar ligada al desarrollo anormal de la escotadura troclear cubital (Samoy Y, 2006). Como resultado final tenemos que el espacio articular no es paralelo y la articulación no encaja bien.

Durante el crecimiento y desarrollo del animal, pueden aparecer la formación de fracturas con fragmentos o una no unión del proceso ancóneo, que nos deriva en un crecimiento del radio y cúbito retardado o anormal, que nos cambiarán la dirección de las fuerzas de presión. Si esto no se corrige, el animal estará predispuesto a cambios degenerativos.

Según Wind, no debe diagnosticarse como una causa patológica un grado medio de incongruencia sin signos (Wind AP, 1986).

Hay dos presentaciones de incongruencia de codo (*Ilustración 3*):

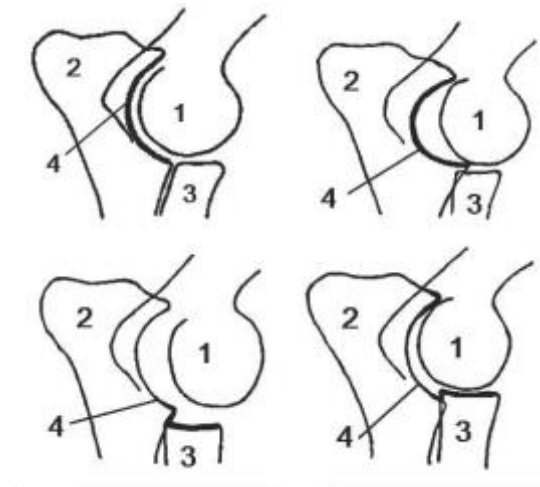


Ilustración 3. Presentaciones de incongruencia de la articulación del codo. A) Articulación congruente con espacio articular paralelo al húmero. B) Articulación incongruente por una forma elíptica en vez de redonda de la escotadura troclear. C) Articulación incongruente por radio corto. D) Articulación incongruente por cúbito corto.[43. Samoy Y, 2006

Un crecimiento descompensado del cúbito o radio, causado por el acortamiento de uno de ellos, nos va a provocar un valgus/varus en un animal en crecimiento.

Wind defiende que se ha observado en las razas grandes un cúbito relativamente más largo que en razas pequeñas, esto podría ser una causa de la aparición de la enfermedad.

Si la incongruencia es causada por un cúbito corto, el cóndilo humeral queda comprimido entre el proceso ancóneo y el radio, lo que provoca un aumento de la presión, pudiéndose desarrollar una fragmentación o no-unión del proceso ancóneo. Se ha demostrado que, durante el desarrollo y crecimiento del animal, pueden compensarse las presiones y alargamientos, por lo que se puede llegar a explicar la presencia de fragmentos sin que tengamos incongruencia articular. (Samoy Y, 2006).

Si lo que tenemos es un radio más corto de lo normal, nos encontramos con un aumento de la presión entre el proceso coronoides medial y el cóndilo humeral, que nos va a dar como resultado una fragmentación del proceso coronoides. (Samoy, Y 2006).

Si la incongruencia está causada por una anomalía en la escotadura troclear que en vez de redonda sea elíptica, se observa que el diámetro de la escotadura es insuficiente para que pueda englobar el condigo humeral. Esto hace que halla un aumento de la presión del proceso coronoides medial y ancóneo



Ilustración 4. A) Proyección radiográfica de una articulación congruente con un espacio articular paralelo. B) Articulación incongruente con un espacio articular aumentado entre el cóndilo lateral humeral y la cabeza radial (←) y con un salto entre la cabeza radial y el proceso coronoides medial (↓). [42, Samoy Y, 2006].

Sin embargo, hay autores que están en contra de esta teoría. Kirberger (Kirberger RM, 1998), señala la baja prevalencia de FCP y NUPA en una misma articulación.

Aunque se a visto predisposición racial en el boyero de berna a la forma elíptica de la escotadura troclear. (Samoy Y, 2006).

Como mejor observamos una incongruencia articular es en una radiografía con proyección craneocaudal (*Ilustración 4*), aunque también podemos evidenciar incongruencia articular en una radiografía lateral con el miembro ligeramente extendido. (Samoy Y, 2006). La proyección que no nos va a ser útil para valorar una incongruencia articular, va a ser la medio lateral flexionada por que la articulación queda de esta forma comprimida.

Es muy común los falsos negativos de incongruencia articular, ya que no hay unos parámetros establecidos aún de la separación fisiológica de la articulación.

Propongo a continuación, distintas mediciones que se pueden tomar de las radiografías para el estudio de la incongruencia (*Ilustración 5*). Cada medición debe ser específica para cada raza en concreto.

La tomografía computerizada, nos salva las limitaciones de visión bidimensional que obtenemos con la radiografía, y nos hace una reconstrucción sagital y dorsal, que nos va a dar mucha más información para el diagnóstico de la incongruencia articular de codo.

Como tercer método diagnóstico, también podríamos realizar una artroscopia o artrotomía de la articulación.

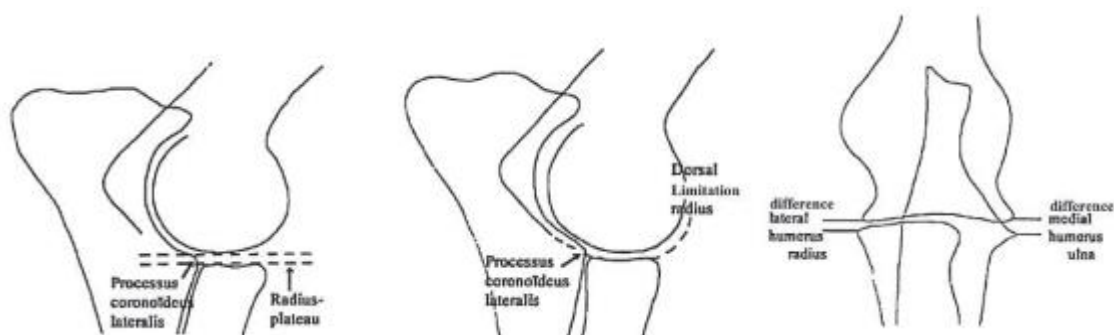


Ilustración 5. Tres métodos de medición del salto según Brünnerg. El primer modelo mide la distancia entre la meseta radial y el proceso coronoides lateral. El segundo modelo mide la distancia entre el círculo adyacente a la cabeza radial y el círculo adyacente al proceso coronoides lateral. El tercer método muestra el tamaño del espacio articular medial y lateral [42. Samoy Y, 2006]

i. NO UNIÓN DEL PROCESO ANCONEO

Consideramos que estamos ante una no unión del proceso ancóneo a partir de los 4-6 meses de edad del animal.

Encontramos variabilidad en:

- Razas grandes, que van a presentar un centro de osificación separado por el proceso ancóneo del cúbito, en especial el pastor alemán (Ettinger SJ, 2008).
- En razas no condrodistróficas, la no unión del proceso ancóneo con el cúbito se produce a los cuatro meses.

La presentación más común de la no unión del proceso ancóneo es la unilateral, aunque encontramos afectación bilateral en un 20-35 % de los perros afectados, siendo la incidencia mayor en machos. (OFFA, 2006).

La sintomatología que encontramos en este tipo de animales es principalmente dolor tanto a la flexión como a la extensión del miembro anterior afectado.

En las radiografías de manera fisiológica consideramos normal ver la fisis hasta las 20-22 semanas de edad (Wisner ER, 2007).

En la radiografía lateral observamos una línea de ruptura en lugar de la fisis ancónea, entre el olécranon y el proceso ancóneo (OFFA, 2006). Según se valla cronificando la enfermedad encontramos signos de esclerosis en los márgenes articulares. (OFFA, 2006).

Los signos y síntomas más comunes que suelen presentar los perros con este tipo de patología son: ambulación anormal o ambivalente, claudicación de la extremidad y lateralización de los codos.

Los tratamientos quirúrgicos son los siguientes:

- Extirpación del fragmento: que nos va a disminuir la irritación de la articulación, pero no mejorará la incongruencia ni la estabilidad articular.
- Reinserción del proceso uncóneo con tornillos de compresión.
- Osteotomía a nivel de la escotadura troclear: que esta si que nos mejora la incongruencia articular y la fusión del fragmento al cúbito.
- En cachorros el tratamiento más recomendado sería seccionar el ligamento radiocubital, y liberar el cúbito de la tracción distal del radio.
- En adultos siempre se recomienda la extracción del fragmento no unido.

ii. ENFERMEDAD O FRAGMENTACIÓN DEL PROCESO CORONOIDES MEDIAL

Encontramos diferentes lesiones en la enfermedad o fragmentación del proceso coronoides medial:

- Degeneración cartilaginosa
- Osificaciones
- Deformidad
- Aumento de la presión articular.

Un 97 % de los perros que padecen displasia de codo padecen la enfermedad o fragmentación del proceso coronoides medial. (Innes J, 2009).

Se puede diagnosticar en animales entre los 7-8 meses de edad, aunque en la mayoría no encontramos evidencias hasta la edad adulta del animal (OFFA, 2006).

La causa de esta lesión se debe a microtraumatismos en el hueso subcondral, que termina figurando el cartílago articular (Fitzpatrick N, 2008). Este fragmento se necrosa y se produce una inflamación y una osteoartritis secundaria (Innes J, 2009).

Los signos clínicos que van a presentar este tipo de animales son: resistencia a la extensión y flexión de la articulación, claudicación de las extremidades, y en procesos crónicos efusión articular, crepitación, engrosamiento de la cápsula y atrofia muscular. A veces pueden presentar varus o valgus (Boulay, 1998).

En las radiografías podemos observar incongruencia articular, neoformación ósea secundaria y EAD secundaria, localizándose los osteofitos en el aspecto próxima y lateral del proceso ancóneo (OFFA, 2006).

Se ha demostrado que los mejores resultados de terapia son: farmacología médica, control de peso y una pisada natural del perro; frente al tratamiento quirúrgico de extracción del fragmento deformado. (Buck GR, 1995).

iii. OSTEOCONDROITIS DISECANTE DEL CÓNDILO HUMERAL

La edad de presentación es entre los 4-10 meses de edad. Tiene origen en la incongruencia articular por un incremento de la presión que ejerce el proceso coronoides medial sobre el cartílago troclear opuesto.

Es más frecuente la presentación bilateral.

En la radiografía con proyección craneocaudal se aprecia muy bien la lesión.

El tratamiento es la remoción del colgajo y el curetaje lesional.

La evolución de esta patología siempre va encaminada a desarrollar una enfermedad articular degenerativa secundaria. (Ettinger SJ, 2008).

iv. ENFERMEDAD ARTICULAR DEGENERATIVA SECUNDARIA

La función principal del cartílago articular es absorber los impactos que se producen en el movimiento.

Cuando los animales crecen, van perdiendo paulatinamente la capacidad regenerativa del cartílago articular, debido a los traumatismos, desgastes propios del tiempo, y predisposición genética. Todo ello va a provocar un estrechamiento del cartílago articular.

Esta disminución del cartílago, produce una adaptación ósea que intenta asumir esta deficiencia.

La osteoartritis en perros es una enfermedad degenerativa, progresiva en el tiempo y dinámica que va en aumento, que cursa con dolor y cojera. (Aragon CL, 2007).

La prevalencia siempre nos va a aumentar con la edad, siendo muy frecuente a partir de los 10 años. Aunque vemos presentaciones anteriores a esta edad en perros de razas grandes y gigantes.

Todos los componentes de la displasia de codo conducen al desarrollo de osteoartrosis. Podemos encontrar alteraciones en la dirección y fuerza que ejercen los huesos sobre el cartílago, los cuales van a predisponer a adaptaciones de los mismos. También podemos encontrar que la dirección de las fuerzas es anormal, como es en el caso de la incongruencia del codo o la obesidad; o que la dirección de las fuerzas es correcta pero la articulación es anormal, como ocurre en el caso de la osteocondrosis.

A la exploración de la extremidad de un codo que padece osteoartrosis encontramos: irregularidades del hueso como son la inflamación, crepitación al movimiento y disminución del rango de movimiento junto con dolor.

Tras el ejercicio se puede producir cierta efusión del líquido sinovial en el codo, la cual se puede quedar de forma permanente.

Están en estudio actualmente los valores que podrían ser diagnósticos de artritis: enzimas proteolíticas degradadoras, citosinas, óxido nítrico, constituyentes de la matriz extracelular y autoanticuerpos contra los residuos cartilagosos. En estudios finales observamos anquilosis periarticular.

La esclerosis se define como el aumento de correlación entre la intensidad de pixel en la proyección del proceso coronoides lateral en el perro y FCP (Burton NJ, 2007). Microscópicamente esta área presenta menos espacios intertrabeculares (Wolschrijn CF, 2004).

b. SINTOMATOLOGÍA

No va a haber muestras de sintomatología en fases iniciales. Siendo los signos que nos van a hacer sospechar de enfermedad la cojera de los miembros anteriores y la marcha anormal del animal (OFFA, 2006).

La sintomatología más frecuente y precoz que señala el propietario de un animal con EAD es la siguiente: disminución del rendimiento en el ejercicio, resistencia a la realización de movimientos, cojera tras el ejercicio, resistencia a levantarse cuando ha estado tumbado, cojera en frío que mejora con el movimiento el cual calienta la articulación, y en un proceso más grave la claudicación y la rigidez articular.

Además, la incongruencia nos produce: derrame articular, dolor, cojera y en estadíos crónicos atrofia muscular y disminución del rango de movimiento.

Se a demostrado que, si está relacionado el nivel de incongruencia con la severidad de la lesión, aunque a veces no es posible distinguir si el dolor que tiene el animal viene provocado por la incongruencia o la fragmentación. (Samoy Y, 2006).

A continuación, se presenta la clasificación según la International Elbow Working Group (IEWG) en grados (Hazewinkel HAW, 2008):

- * Grado 0: sin signos de osteofitos o osteoesclerosis.
- * Grado I: osteofitos de < 2 mm en cualquiera de las localizaciones de la figura o signos de osteoesclerosis.
- * Grado II: osteofitos de 2-5 mm en cualquiera de las localizaciones de la figura.
- * Grado III: osteofitos de > 5 mm en cualquiera de las localizaciones de la figura.

c. DIAGNÓSTICO

- Diagnóstico por imagen

Es complicado y difícil de identificar, ya que hay una superposición de las estructuras en un espacio pequeño.

Hoy en día todavía no se a desarrollado un método sensible y específico. (Cook CR, 2009).

Los signos radiográficos no siempre van a ir ligados con la gravedad de la lesión ya que aparecen después que el dolor. (OFFA, 2006).

Realizamos cuatro proyecciones radiográficas para la evaluación de la articulación: craneocaudal, craneolateral 15 o caudomedial oblicua, mediolateral con el miembro flexional y mediolateral con el perro en estación o en extensión del miembro (Voorhout, 1987).

Las últimas publicaciones para el diagnóstico radiográfico de codo, indican que se deben realizar hasta seis proyecciones diferentes (Galarza, 2008):

- Mediolateral o ML
- ML neutra (flexión de 90°). Hueso subcondral caudal a la escotadura semilunar del cúbito.
- ML en flexión forzada > diagnóstico de displasia. Nos permite ver el proceso anóneo cubital al no estar superpuesto con los epicóndilos del húmero y así valorar su superficie dorsal, en busca de osteofitos o su separación del resto del cúbito en casos de no unión del proceso anóneo.
- Caudocraneal o CdCr > diagnóstico de displasia. Se realiza bajo sedación. Permite valorar la presencia de osteofitos en la zona de la apófisis coronoides medial del cúbito, en casos de sospecha de fragmentación de la misma, y de OCD en el condilo humeral medial.
- Craneocaudal o CrCd > diagnóstico de displasia. Sirve para evaluar la fractura articular supra e intracondílea de húmero o sospecha de osificación incompleta intercondilar.
- Caudomedial-craneolateral oblicua > diagnóstico de displasia: puede valorarse la fractura de la apófisis coronoides medial del cúbito, aunque a veces puede confundirse con osteofitos. La edad indicada para evaluar radiológicamente a los perros debe ser a los 12 meses de edad. En el estudio de Kirberger, la media de edad es a los 25 meses, por lo que la incidencia tan alta de los resultados puede

estar favorecida por ello. En la mayoría de los estudios sólo se realiza una proyección para poder de esta manera minimizar gastos, en este caso la proyección medio lateral es la de elección. También pueden diagnosticarse falsos negativos, existiendo discusión acerca de qué protocolo usar, por ejemplo, Hazewinkel recomienda la realización de dos proyecciones: ML y CrCd, a las que se puede añadir ML con 15º de supinación y distomedial proximolateral oblicua. En este estudio se revela la necesidad de tener unos valores específicos para cada raza.

Hay cuatro alteraciones detectables principales que son las siguientes:

- A nivel articular un estrechamiento o aumento del espacio, pudiendo llegar a haber contacto entre los huesos de la articulación por falta de cartílago.
- A nivel óseo: remodelación y neoformación, apareciendo osteofitos y entesofitos. Produciendo inestabilidad articular.
- Esclerosis o incremento de la densidad del hueso subcondral.
- Quistes subcondrales.

En la siguiente figura (Ilustración 8) se muestran las localizaciones mas usuales de los osteofitos y los entesofitos en la OA (Hazewinke HAWI, 2008)

Diferenciamos entre EAD idiopática o primaria y secundaria. En el caso de la displasia de codo, será secundaria. (Olsson SE,1971, Alexander JW, 1979).

En la última revisión realizada por Innes (Innes JF, 2009), certifica que la artroscopia es el mejor método para diagnosticar la displasia de codo, aunque no pertenezca a las técnicas por imagen, es la que más sensibilidad y especificidad tiene para diagnosticar la displasia de codo. Ya que permite una inspección minuciosa de la superficie articular, así como una resolución quirúrgica en la misma operación.

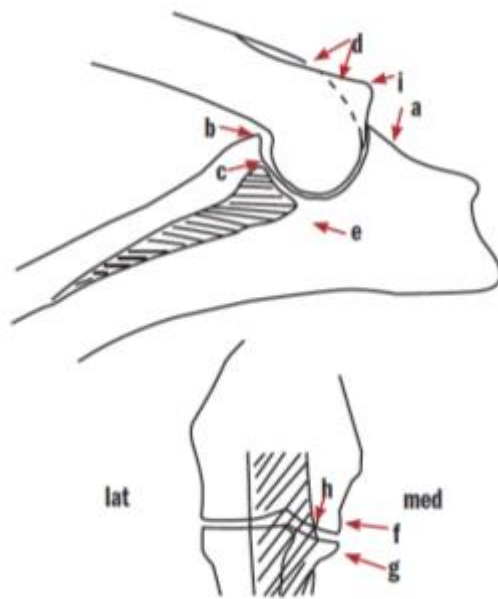


Ilustración 6. Localizaciones de OA en la displasia de codo. [Hazewinkel HAW, 2008]. a. superficie proximal del proceso ancóneo. b. aspecto craneal de la cabeza radial. c. borde craneal del proceso coronoides medial. d. superficie caudal de la cresta del cóndilo lateral humeral. e. esclerosis de la escotadura cubital, en la base del proceso coronoides. f. superficie medial del epicóndilo medial. g. borde medial del proceso coronoides medial. h. muesca del hueso subcondral: lesión OCD. i. formación de espolón.

d. TRATAMIENTO MÉDICO

El objetivo principal es reducir el dolor, mejorar la movilidad del animal y la calidad de vida del paciente.

Observaremos una mejoría a corto o medio plazo, pero a largo plazo el paciente desarrollará osteoartritis inevitablemente. (Fitzpatrick N, 2008).

El tratamiento médico debe seguir un enfoque multimodal que se base en los siguientes puntos críticos: actividad controlada con correa, reposo, minimizar los impactos sobre las articulaciones afectadas, prevenir en todo momento el aumento de peso del animal, tratamiento del dolor con antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos, y por último realizar un procedimiento quirúrgico si el paciente y la lesión lo requieren. (Aragon CL, 2007).

El ejercicio controlado con correa y moderado es necesario y fundamental para poder mantener un buen tono muscular y una aceptable flexibilidad articular. (Millis DL, 1997).

Respecto al tratamiento farmacológico el más utilizado son los antiinflamatorios de origen no esteroideo, como el carprofeno a 2.2 mg/kg VO c/12 H. Aunque se ha demostrado cierta hepatotoxicidad en los perros que reciben este tratamiento de forma crónica, por lo que se recomienda la evaluación vía analítica sanguínea para poder valorar la función hepática. (MacPhail CM, 1998).

Es importante vigilar los efectos secundarios gastrointestinales que producen este tipo de fármacos (Klee S, 1998).

Como alternativa farmacológica en estadios avanzados de la enfermedad usamos la prednisona o prednisolona a dosis bajas. No es recomendable la infiltración articular de los mismos.

Se han realizado varios estudios por la necesidad de ampliar la lista de opciones terapéuticas para el manejo de la osteoartritis.

El estudio realizado por Aragón y Hofmeister en 2007, comparan los diferentes medicamentos confiriéndoles el grado de efectividad o confort y señalando los efectos adversos de cada uno.

El fármaco estrella es el meloxicam, ya que es el único que recibe la máxima puntuación de confort. Seguido por el carprofeno, el etodolac y el pentosano polisulfato.

Como agentes que disminuyen la inflamación, previenen el daño del cartílago y promueven su regeneración está el mejillón de labios verdes (Bierer TL, 2002).

También se propone como agente antiinflamatorio el P54FP^o, que contiene cúrcuma y aceites esenciales.

En cambio, el glucosaminoglicano polisulfatado semi-sintético, la combinación de condroitín sulfato, clorhidrato de glucosamina y ascorbato de manganeso, junto con las inyecciones intra articulares de ácido hialurónico no muestran mejoría en los pacientes de los estudios revisados (Aragon CL, 2007).

Para el manejo de la osteoartritis se han publicado efectos positivos en OA de rodilla tratados con glucosamino sulfato como potenciador de la desaceleración del progreso de la OA (Reginster JY, 2007).

En la revisión de Vandeweerd and Coisson en 2012, sólo se obtuvieron resultados significativos de eficacia en el caso de la utilización del ac. omega 3 en perros.

El OFA disminuye la concentración de ácido araquidónico, que disminuye la inflamación al alterar la producción de eicosanoides y reducir las enzimas degradantes del cartílago: ciclooxigenasa-2 y citoquinas inductoras de la inflamación (Calder PC, 2001, Curtis, CL 2000).

Los NSAID proporcionan una buena analgesia a largo plazo. El paracetamol es una buena opción analgésica, que la podemos convinar con codeína. Nunca se debe usar el paracetamol en gatos (Innes I, 2009).

La hidroterapia está tomando cada vez más fuerza como tratamiento a medio y largo plazo en perros con OA, ruptura de ligamento cruzado o displasia de cadera (Waining M, 2011).

e. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los pacientes candidatos a cirugía serán los siguientes:

- Perros que presenten cojera asociada a FCP, UAP u OCD.
- Perros adultos con artritis media-moderada, y con componente de inestabilidad.

Pacientes con cambios degenerativos severos, pero con una articulación estable no son candidatos de cirugía, ya que esta podría desestabilizar y agravar el problema.

Menos del 50 % de los perros con tratamiento médico y menos del 60 % de los perros operados de FCP han tenido una recuperación satisfactoria a largo plazo (OFFA, 2006).

En el tratamiento quirúrgico nos encontramos que no hay una sola técnica aplicable, ya que esta enfermedad es complicada por el gran abanico de lesiones ante las que nos podemos enfrentar., además es arriesgado modificar la incongruencia de la articulación, pudiendo empeorar la situación inicial del animal.

Esto explica que el 30-40 % de los perros tratados quirúrgicamente siguen mostrando cierto grado de cojera tras la recuperación (Sammy, 2006).

A) OSTEOTOMÍA DEL CÚBITO

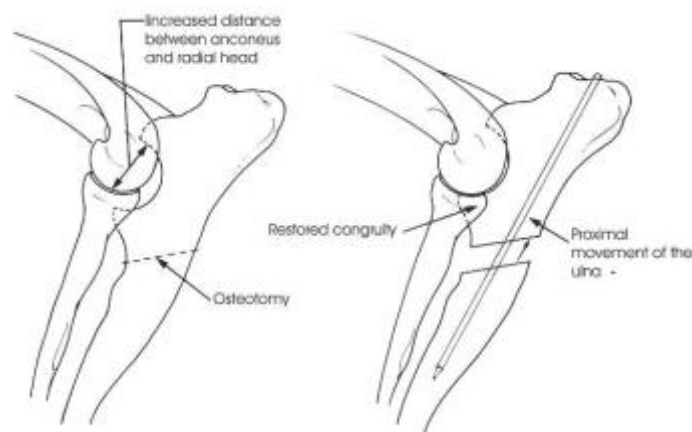


Ilustración 7 Corrección de cúbito corto: osteotomía proximal oblicua con aguja intramedular, donde el cúbito puede desplazarse proximalmente (after Brinker et al. 1990)

Es el tratamiento más común utilizado para la incongruencia articular del codo. (Koch D, 2009).

El procedimiento es el siguiente: se hace una incisión oblicua en la parte proximal del cúbito, con el fin de adelantar la escotadura trocear y restaurar la congruencia articular (Samoy Y, 2006). Los cortes deben ser oblicuos para prevenir el futuro desplazamiento del olecranon a lo largo del tríceps (Koch D, 2009).

La osteotomía siempre se debe realizar proximal, ya que si no se hace así gracias al fuerte ligamento que une radio y cúbito, si la hacemos distal no tendremos ningún efecto

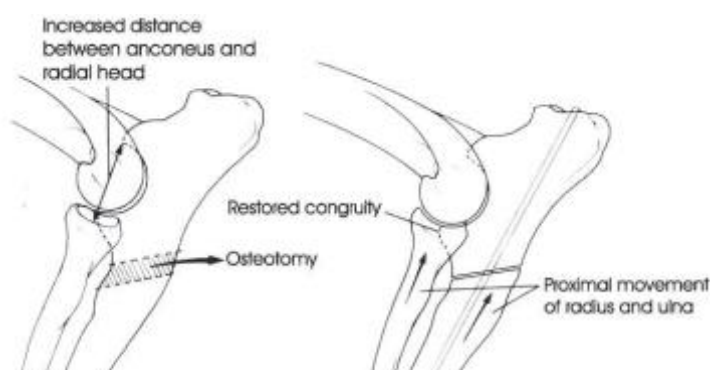


Ilustración 8 Corrección de radio corto: osteotomía proximal oblicua con extracción de una parte de la diáfisis cubital y aguja intramedular. (after Brinker et al. 1990)

También podemos optar por una aguja intramedular que guíe el movimiento de osificación proximal correcto y así prevenimos el varus. Aunque esta última técnica presenta mayor riesgo de recuperación porque puede romperse (Samoy Y, 2006). Aunque esta técnica está aceptada por la UAP como una alternativa a quitar el fragmento anconeus y recomendada en perros jóvenes como tratamiento independiente para inducir la fusión espontánea del proceso anconeus no unido.

Cuando no es suficiente las anteriores técnicas para lograr una unión del proceso anconeus, se recomienda combinar la osteotomía cubital oblicua junto con el tornillo de fijación retardada en el fragmento (Ilustración 7) (Meyer-Lindenberg A, 2001, Krotscheck U, 2000).

Por tanto se recomienda la osteotomía cunital en el tratamiento de FCP, en combinación con la extracción del fragmento y de aguja intramedular (*ilustración 8*).

B) ALARGAMIENTO DEL RADIO

Esta técnica se utiliza para tratar el radio corto.

Existen dos técnicas diferentes para la realización de este procedimiento:

- La primera: realización de una osteotomía proximal oblicua del radio y posterior colocación de una placa de sujeción.
- La segunda: osificación de la placa de crecimiento a través de la radiación.

(Samoy Y, 2006).

C) OSTEOTOMÍA DEL HÚMERO

Ninguna técnica experimental de osteotomía de húmero, ha ofrecido buenos resultados. (Fujita Y, 2003).

D) CORONOIDECTOMIA

Se utilizó esta técnica para restaurar la incongruencia en codos sin ECP, pero los resultados finales fueron contradictorios (Puccio M, 2003).

Mas tarde Koch, sugirió que es el tratamiento de elección para la enfermedad del proceso coronoides medial (Koch D, 2009).

E) BURP (PROCEDIMIENTO PARA LA LIBERACIÓN DEL BICEPS CUBITAL).

Este procedimiento consiste en la tenotomía del tendón del bíceps en su inserción al cúbito medial, para minimizar la supinación y las fuerzas de carga del compartimento medial del codo.

Los pacientes ideales para la realización de este procedimiento serían los perros sin fragmentación del coronoides medial.

Hoy en día todavía no se tiene mucha experiencia con el BURP (Koch D, 2009).

f. TRATAMIENTO ARTROSCÓPICO

Técnica utilizada para la extracción del proceso coronoides.

El 80 % de los pacientes obtiene unos resultados de mejoría de la cojera tras la cirugía.

También es utilizado en el tratamiento de la osteocondritis para curetear y reavivar la superficie, produciendo así la posibilidad de crecer al hueso subcondral hacia el lugar de la lesión (30. Koch, 2009). Teniendo un pronóstico favorable

4. APLICACIONES

Para la fragmentación del proceso coronoides medial, Fitzpatrick [Fitzpatrick N, 2008] recomienda realizar la ostetomía subtotal del coronoides. Con esta cirugía se extrae una porción piramidal del aspecto media del proceso coronoides al nivel de la incisura radial. Todavía queda por determinar el tipo de paciente para el cual está indicado este proceso, ya que el postquirúrgico ocasiona varias semanas de cojera con dolor severo, a veces mucho mayor que el inicial.

Para el tratamiento quirúrgico de la EAD. Sólo se va a recomendar en casos específicos y que sean bastante graves. Se utiliza para la extracción de fragmentos intra articulares, juntos con osteotomía o fusión de la articulación. El objetivo final de todo procedimiento es disminuir el dolor y recuperar cierta actividad del miembro afectado. Aunque esta patología es muy frecuente en razas grandes y la EAD aparece en edad avanzada, no suele aplicarse ningún tratamiento quirúrgico.



Ilustración 9. Reemplazo total del codo (TER) en un Labrador Retriever de 7 años. [Innes JF, 2009].

En la revisión de Innes [Innes JF, 2009] prótesis TER (ilustración 11) son unas prótesis desarrolladas en 2004 por Conzemius y compañía en Iowa State University. La prótesis está compuesta por polietileno y es radiolúcida. Hay un 80 % de éxito en los 14 casos publicados.

El procedimiento quirúrgico consta de una osteotomía del húmero distal, que nos va a disminuir el dolor y la cojera. Potencialmente también puede disminuir la

presión sobre el proceso coronoides medial y prevenir la fragmentación del mismo (Samoy Y, 2006).

- La prótesis de codo está en desarrollo, junto con la artoplastia parcial o total, que debería ser una opción en unos años (Koch D, 2009).

En un último estudio se llegó a la conclusión de que las inyecciones intra articulares con ácido hialurónico sódico en la articulación operada quirúrgicamente, mejora notablemente la homeostasis en la misma y retrasa el proceso de la OA, (Nganvongpanit K, 2013). Ya que cuando se realiza una artroscopia se daña la membrana sinovial, disminuyendo la producción de líquido sinovial y retardando la recuperación de la articulación. Para documentar la mejora de la sintomatología, se usó la siguiente escala (ilustración 10).

Table 2. Clinical lameness scoring system for assessing dogs

Criterion	Grade	Clinical evaluation
Lameness	1	Walks normally
	2	Slightly lame when walking
	3	Moderately lame when walking
	4	Severely lame when walking
	5	Reluctant to rise and will not walk more than five paces
Pain on palpation	1	None
	2	Mild signs; dog turns head in recognition
	3	Moderate signs; dog pulls limb away
	4	Severe signs; dog vocalizes or becomes aggressive
	5	Dog will not allow palpation
Weight-bearing	1	Equal on all limbs standing and walking
	2	Normal standing; favors affected limb when walking
	3	Partial weight-bearing standing and walking
	4	Partial weight-bearing standing; non-weight-bearing walking
	5	Non-weight-bearing standing and walking

Ilustración 10. Escala de cojera en perros [Nganvongpanit K, 2013]

5. PREVENCIÓN

La prevención debe hacerse desde el nacimiento del animal, pero sobre todo y con absoluto hincapié durante su crecimiento.

Las indicaciones son las siguientes:

- Limitar el ejercicio excesivo durante el crecimiento.
- Correcta alimentación para evitar la obesidad con dietas balanceadas.
- Prevención de la obesidad crónica.
- Realizar ejercicios de bajo impacto para las articulaciones como por ejemplo la natación.
- Tratamiento con acupuntura: subjetivamente se aprecia mejoría.
- Evitar los suplementos de calcio y vitamina D, ya que nos producen problemas en la osificación endocondral.
- Uso de condroprotectores: donde se busca un mantenimiento y regeneración de los condrocitos a través de la actividad metabólica de los condrocitos, la circulación sanguínea subcondral, el aumento del metabolismo de las células sinoviales y la biosíntesis del ácido hialurónico. Estudios recientes si que muestran una gran mejoría tras el uso del condroitín sulfato en pacientes con osteoartritis. Ya que este reduce la concentración de citoquinas pro-inflamatorias y del factor de transcripción de la inflamación.
- Administración de glucosamina: ya que realza los componentes de la matriz cartilaginosa y previene la degeneración en condrocitos al inhibir las enzimas hidrolíticas y previene la oxidación de lípidos y proteínas. La combinación tanto de condroprotectores como de glucosamina forman un fármaco de actuación lenta que alivia el dolor y parcialmente repara la función articular en OA [Bottegoni C, 2014).

Todas estas indicaciones, nos va a mejorar la musculatura del animal y del cartílago, sin los efectos secundarios que tenemos con el ejercicio en terreno (Ginja MMD, 2009).

La displasia de codo puede ser una enfermedad debilitante (39. OFFA, 2006). Sin el riesgo de componente genético, los factores ambientales no son suficientes para desarrollar ED en un perro (Hazewinkel HAW, 2008). Aunque es importante saber

según la OFFA tanto los factores ambientales y los genes contribuyen a la expresión de la enfermedad.

La selección que se realiza hoy en día fenotípicamente, disminuye la incidencia de la enfermedad (OFFA, 2006).

Una buena línea de estudio es el diagnóstico precoz de la incongruencia en el desarrollo de la displasia.

La técnica de elección es la tomografía computerizada, ya que es la más completa. Aunque lo ideal sería hallar una proyección y valores radiográficos con los que poder diagnosticar la incongruencia.

Esta totalmente demostrado que la EOA es degenerativa e incurable, por lo que se deben centrar todos los esfuerzos en seguir la línea preventiva.

Es necesario seguir investigando en terapias de rehabilitación como hidroterapia y acupuntura en pacientes con osteoartritis, ya que parece una alternativa esperanzadora. (Kirkby KA, 2012, Anderson A, 2011).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis.

Nuestra hipótesis de trabajo se fundamenta en que la administración oral del hyaloral® en perros puede tener un efecto de regeneración del cartílago hialino, de forma que proteja al cartílago del desgaste derivado del movimiento articular. Reduzca la inflamación y favorezca a su vez que el cartílago sea capaz de nutrirse aumentando la lubricación de la articulación y reduciendo la inflamación y el dolor, mejorando por tanto la movilidad de los perros y su calidad de vida. Se han obtenido buenos resultados clínicos en perros geriátricos mejorando la movilidad y reduciendo los síntomas de cojeras derivados de la artrosis por la edad y también se utiliza como tratamiento tras cirugías traumatológicas, como en las reparaciones de fracturas mejorando la recuperación tras la cirugía. Además, retrasa la aparición de cojeras producidas por la displasia de cadera y de codo en el cachorro en crecimiento y en el perro adulto.

2. Objetivos

2-1. Objetivo general.

El objetivo del ensayo es estudiar la incidencia de displasia de codo en perros Labradores y mestizos de Labrador y Golden tratados con Hyaloral® de forma preventiva frente a perros no tratados.

Bajo el nombre de displasia de codo se engloban tres enfermedades del desarrollo que afectan a pacientes de razas grandes y medianas durante su crecimiento. Estas patologías son:

- No unión del proceso ancógeno (NUPA)
- Fragmentación del proceso coronoide (FPC)
- Osteocondritis. En este término se engloba la osteocondrosis y la osteocondritis disecante del cóndilo medial.

La consecuencia común de las tres es básicamente la formación de fragmentos libres intraarticulares de tejido óseo y cartilaginoso y la aparición de

incongruencia de la articulación del codo. Esta inestabilidad produce en un primer momento dolor y disminución de la funcionalidad articular que con el tiempo conlleva a una degeneración articular secundaria (artrosis).

Todas estas patologías poseen unas características comunes y una sintomatología clínica muy parecida:

- La sintomatología comienza antes del año de edad.
- Los pacientes presentan una cojera de intensidad variable en frío, más manifiesta al comienzo del día y cuando han realizado un excesivo ejercicio.
- Una de las características más destacable es la lateralización de la mano, con una apertura del codo, correspondiendo a la posición antiálgida principalmente de la zona medial de la articulación.

En todas las patologías es recomendable la administración de condroprotectores tanto si se realiza un tratamiento quirúrgico como conservador.

Los perros de raza Labrador presentan una incidencia de displasia de codo del 30%. Esta enfermedad es un desorden del desarrollo que presenta signos clínicos visibles desde los 4 meses de edad.

2.2 Objetivos específicos

a. Valoración de los síntomas clínicos: el animal muestra una cojera intermitente que puede afectar a una o a las dos extremidades.

b. Valoración radiológica: se valoran ambos codos en dos posiciones radiológicas: posición dorso ventral y posición latero lateral, para detectar la existencia de displasia de codo

c. Valoración de las consecuencias de la displasia de codo para el perro en entrenamiento: si se detecta la displasia de codo en el perro durante su etapa en familia durante los primeros 12 meses de edad, o durante su etapa de

entrenamiento (desde los 12 a los 20 meses de edad) se retira del programa de entrenamiento.

d. Valoración de las consecuencias de la displasia de codo para el Perro Guía: baja como perro guía, dejando de trabajar como tal.

e. Valoración de la tolerancia al Hyaloral: por si apareciese algún acontecimiento adverso de importancia clínica, se hará un detenido seguimiento hasta su desaparición, o bien se explicará claramente su evolución valorándose el resultado final.

f. Valoración de la eficacia al Hyaloral:

- Evaluación de la sintomatología en las diferentes articulaciones afectadas.
- Evaluación global, teniendo en cuenta el control radiológico, sanguíneo y sintomatológico.

g. Demostrar que el hyaloral® tiene un efecto regenerador del cartílagomediante una valoración clínica, y radiológica en perros con displasia de codo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Material y Métodos
Análisis estadístico.

INFORME ESTADÍSTICO

Título del estudio: Estudio del uso de hyaloral en el tratamiento preventivo de displasia de codo en labradores y mestizos de labrador y Golden retriever

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Descripción del producto experimental.

Hyaloral® es un suplemento nutricional en comprimidos que aporta ácido hialurónico, colágeno hidrolizado enzimáticamente de alta pureza, glucosamina sulfato cristalizada, condroitín sulfato y gamma orizanol, para una restauración fisiológica del cartílago hialino y del líquido sinovial en procesos de degeneración crónica severa asociada a dolor y/o inflamación.

Cada comprimido contiene 2,2 mg de colágeno hidrolizado enzimáticamente de alta pureza (Colatech®), 500 mg de glucosamina sulfato cristalizada, 200 mg de condroitín sulfato, 100 mg de gamma orizanol y 20 mg de ácido hialurónico.

La dosis diaria se calculará teniendo en cuenta el peso. Se administra una dosis diaria de un comprimido por cada 20 kg de peso. En perros de 10 kg se administrará medio

comprimido. En perros de 40 kg se administrarán 2 comprimidos. Se adjunta pauta.

Pauta de tratamiento:

DOSIS	PESO	EDAD
½ Comprimido/día	10 kg	3 meses
1 Comprimido/día	20 kg	6 meses
1,5 Comprimidos/día	30 kg	11 meses
2 Comprimidos/día	40 Kg	Retirados y después de 18 meses

1.2. Fase del EC: IV.

1.3. Objetivo principal:

El objetivo del ensayo es estudiar la incidencia de displasia de codo en perros Labradores tratados con Hyaloral® de forma preventiva frente a perros no tratados. Para valorar la eficacia del tratamiento se analizarán los casos que hayan desarrollado la enfermedad. Secundariamente se estudiará la incidencia de displasia de cadera y de hombro en estos mismos animales.

1.4. Enfermedad o trastorno en estudio: Displasia de codo.

1.5. Variable principal de valoración:

- Control Fisiológico: cojera, reducción del grado de movimiento e hinchazón en todas las visitas.
- Control radiológico para determinar la existencia o no de displasia de codo a los 12 meses de edad del animal. Se valoraron los siguientes parámetros: juicio sobre la posición (simetría), extremidad bien extendida, extremidad bien girada, acetáculo (borde craneolateral afilado o redondeado), profundo, cabeza femoral (redondeada), cuello femoral (bien definido), congruencia articular, signos osteoartrosicos, ángulo de Norberg.
- Control sanguíneo para determinar posibles alteraciones a nivel general.
- Control serológico en todas las visitas, para detectar y cuantificar anticuerpos anti Brucella Canis, Leishmania o Leptospira.
- Examen físico en todas las visitas.
- Evaluación del veterinario a partir de la segunda visita.
- Valoración del educador las tres primeras visitas
- Seguridad en función de la aparición de efectos adversos.

1.6. Población en estudio y número de sujetos: 105 perros de la raza Labradores Retriever (tanto Labradores Retriever puros como Labradores Retriever mezclados con Golden Retriever), divididos en 2 grupos:

- **Control:** alimentación específica sin suplementación.
- **Tratamiento:** alimentación específica suplementada con Hyaloral®.

De los 105 perros incluidos, 3 abandonaron el estudio por razones no relacionadas con éste; 2 de ellos por comportamiento no compatible con el adiestramiento y uno de ellos por fallecimiento debido a un fallo de coagulación. Se han utilizado los datos disponibles de estos casos hasta la última visita de seguimiento que realizaron.

1.7. Duración del seguimiento:

Seguimiento de 20 meses aproximadamente, con 4 visitas en los meses 3, 6, 12 y 20.

El periodo de inclusión fue de 10 meses. La duración del estudio fue de 30 meses aproximadamente.

2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

2.1. Introducción

Se ha efectuado el análisis de los datos de 105 perros incluidos en el “Estudio del uso de hyaloral en el tratamiento preventivo de displasia de codo en labradores”.

2.2. Objetivos

Los objetivos del análisis estadístico son realizar un análisis descriptivo de todas las variables, analizar las diferencias entre grupos por cada visita, y analizar las diferencias a lo largo del tiempo en cada grupo respecto a la visita inicial para las variables de eficacia establecidas.

Los análisis de las principales variables de eficacia se centrarán en los animales retirados como perro guía en ambos grupos (ya que el resto no deberían presentar síntomas ni signos aparentes ni cuantificables).

2.3. Métodos

▪ Software utilizado

IBM SPSS 19.0 for Windows

▪ Variables analizadas

- Examen físico
- Valoración educador
- Control fisiológico
- Evaluación veterinario
- Sintomatología
- Articulación afectada
- Control sanguíneo
- Control serológico
- Acontecimientos Adversos

Se realizaron las valoraciones en 4 visitas, correspondientes a los 3, 6, 12 y 20 meses de edad del animal.

▪ Estadística descriptiva

Las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias y porcentajes (por defecto sobre el total de posibilidades) de cada una de las respuestas posibles. Las variables cuantitativas fueron descritas mediante la media y desviación estándar, especificando el

número de pacientes analizadas para cada variable. En ambos casos se incluyeron gráficos ilustrativos cuando se consideró conveniente.

▪ **Estadística inferencial**

Se han realizado pruebas iniciales de normalidad de los datos, para establecer los análisis estadísticos adecuados.

Inicialmente se analizaron las diferentes variables (peso inicial, temperatura, control fisiológico) para comprobar que las poblaciones eran homogéneas y no había diferencias entre ellas.

Para el resto de análisis, de forma general, la relación entre dos variables categóricas se estudió mediante el estadístico exacto de Fisher (tablas 2x2) o Chi-cuadrado (tablas nxm). Para la comparación entre los dos grupos de tratamiento de las variables categóricas ordinales y las variables continuas que no seguían una distribución normal se realizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Para estudiar la evolución a lo largo del tiempo de las variables ordinales y las variables continuas que no seguían una distribución normal se realizó el test no paramétrico de Friedman, y en el caso de que fuera estadísticamente significativo, se realizó el test de Wilcoxon (comparación por pares de variables) con corrección de Bonferroni.

En todos los casos se consideró el nivel de significación $p < 0,05$

2.4. Comentarios

De los 105 perros analizados, 3 abandonaron el estudio por razones no relacionadas con éste; 2 de ellos por comportamiento no compatible con el adiestramiento y uno de ellos por fallecimiento debido a un fallo de coagulación. Se han utilizado los datos disponibles de estos casos hasta la última visita de seguimiento que realizaron, como se estableció en el protocolo. En dos casos, el perro tenía dos articulaciones afectadas (codo y cadera). En estos sujetos se han considerado las dos articulaciones por separado, de manera que cada caso analizado correspondiera a la articulación afectada (n=107).

3. SINOPSIS

3.1. Objetivo

El estudio constaba de dos objetivos principales: uno de prevención y otro de eficacia del tratamiento.

El objetivo de prevención del ensayo era estudiar la incidencia de displasias de codo en perros Labradores tratados con Hyaloral® de forma profiláctica frente a perros no tratados. El objetivo de eficacia terapéutica era realizar un seguimiento clínico de los animales

diagnosticados de displasia articular. Secundariamente se estudió la incidencia de displasia de cadera y de hombro en estos mismos animales.

3.2. Material y Métodos

Se ha llevado a cabo un estudio piloto exploratorio profiláctico y comparativo, en fase IV. Se han incluido 105 perros de la raza labradores Retriever y han sido aleatorizados en dos grupos, uno con una alimentación específica sin suplementación y el otro con la misma alimentación suplementada con Hyaloral® (comprimidos a base de ácido hialurónico, colágeno hidrolizado enzimáticamente de alta pureza, glucosamina, condroitín sulfato y gamma orizanol), dosificado en función del peso.

La evaluación clínica se llevó a cabo mediante 4 visitas de seguimiento en los meses 3, 6, 12 y 20. Se realizaron exámenes físicos, controles fisiológicos, radiográficos, serológicos y sanguíneos, y valoraciones de las articulaciones y de los signos de displasia por parte del educador y del veterinario. Tras la realización del control radiológico, aquellos animales que mostraron signos radiológicos de displasia en ambos grupos fueron considerados como no aptos y retirados como perro guía, aunque se les incluyó en la última visita de seguimiento (20 meses) para poder valorar la eficacia. Para los animales retirados que no pudieron ser evaluados por el investigador en la visita 4, al no estar ya físicamente en la Fundación Once del Perro Guía (FOPG), se han tomado como referencia los datos de evaluación del veterinario de la visita 3.

Además se realizó un seguimiento exhaustivo de la posible aparición de efectos indeseados en todos los animales incluidos.

De los 105 perros analizados, 3 abandonaron el estudio por razones no relacionadas con éste; 2 de ellos por comportamiento no compatible con el adiestramiento y uno de ellos por fallecimiento debido a un fallo de coagulación. Se han utilizado los datos disponibles de estos casos hasta la última visita de seguimiento que realizaron, como se estableció en el protocolo.

3.3. Resultados

- Resultados en prevención

Tras el análisis estadístico observamos, en primer lugar, que ambos grupos eran homogéneos en cuanto al peso y a los exámenes físicos realizados, no observándose diferencias entre grupos para ninguno de los valores en los controles fisiológicos y articulares, al no presentar síntomas ni signos de displasia ninguno de los animales incluidos en ambos grupos.

Respecto al objetivo principal del estudio en prevención, analizamos los resultados relativos a la incidencia de displasia (aquí reflejada como causa que provoca la retirada del animal como perro guía) y vemos en la **tabla 1** como en el grupo control se observa un 35,8% de perros con displasia, frente a un 18,5% en el grupo tratado; dicha diferencia presenta una significación estadística de $p \leq 0,05$.

Analizando con detenimiento los datos de displasia, observamos en la **tabla 2** que la articulación más afectada es el codo, en un 72,4% de los casos, frente a cadera, que se observa en un 27,6% de los casos. No se diagnosticaron casos de osteocondritis disecante del cóndilo medial de hombro.

Según los resultados obtenidos, ambos grupos presentaban síntomas y signos de haber desarrollado la enfermedad sin diferencias entre ambos al inicio del estudio y hasta los 6 meses de edad. Se realizó un control radiológico a todos los perros en la visita 3 (12 meses). Todos aquellos perros que presentaban un resultado de radiografías alterado en cualquiera de las articulaciones de estudio, eran considerados como no aptos y retirados como perro guía.

- Resultados en eficacia terapéutica

Todos los animales (aptos y no aptos) se han utilizado para el análisis de los resultados de eficacia, aunque en el caso de los animales aptos, que mostraron síntomas y signos leves o no los mostraron, los resultados no muestran ninguna diferencia entre ambos grupos (control y tratado) (**tablas 2A y 3A del anexo**).

En cambio, en el grupo de no aptos, al cual se incorporaban los animales una vez eran diagnosticados radiológicamente de displasia articular, sí se observaron resultados diferentes al analizar los parámetros de eficacia. Así, respecto a la manifestación de síntomas de displasia vemos en la **tabla 3** que en la visita 3 (12 meses) se observan diferencias entre los grupos tratado (20%) y no tratado (52,6%); aunque estas diferencias no son significativas hasta la última visita (**tabla 4**), en que a los 20 meses todos los animales tratados pasaron a no mostrar síntomas ni signos articulares, mientras que en los controles persistía la sintomatología asociada a displasia articular.

Si analizamos los datos de cojera, movimiento e hinchazón de las articulaciones afectadas (control fisiológico) vemos en las comparaciones entre grupos que no hay diferencias estadísticamente significativas hasta la visita 3 (12 meses). A partir de los 12 meses se observan estas diferencias ($p < 0,05$) en las articulaciones más afectadas, mostrando el grupo control mayoritariamente cojera del lado izquierdo, y reducción de movimiento tanto del

lado derecho como izquierdo (**tabla 5**). En la última visita de seguimiento las diferencias en cuanto al control fisiológico entre ambos grupos aumentan y son ya significativas ($p < 0,05$) en todos los parámetros evaluados: cojera, reducción de la movilidad e hinchazón en ambas articulaciones, derecha e izquierda (**tabla 6**).

Analizando la evolución del control fisiológico a lo largo del tiempo, observamos diferencias estadísticamente significativas sólo en el grupo control, donde van aumentando los síntomas a lo largo del estudio, mientras que en el grupo tratado aparecen los síntomas en menor grado o no aparecen y no se producen grandes diferencias a lo largo del tiempo, ya que los síntomas mejoran (**tabla 7**). Adicionalmente, se ha llevado a cabo el análisis de la evolución fisiológica a lo largo del tiempo comparando cada visita con la visita inicial, para poder saber entre qué visitas existen diferencias, y los resultados corroboran que estas diferencias sólo se producen en el grupo control y en las visitas 3 y 4 respecto de la inicial.

Nos centramos ahora en los resultados de la evaluación del veterinario, que analizan la evaluación sobre la articulación en general, sin especificar si se trata de codo o cadera (no se analizan los datos de la articulación de hombro, aunque estaba previsto en el protocolo, porque no se ha evidenciado ningún caso de afectación de esta articulación durante todo el estudio). La evolución a lo largo del tiempo de la evaluación del veterinario muestra una diferencia estadísticamente significativa en el grupo tratado entre la visita 4 y la 3 para la articulación derecha que mejora significativamente su sintomatología, mientras que la articulación izquierda mejora pero no significativamente (**tabla 9**). En el grupo control (**tabla 8**) existen diferencias estadísticamente significativas entre las visitas 3 y 4 respecto a la visita 2, en la valoración del veterinario, tratándose en ambos casos de un empeoramiento de la sintomatología tanto de la articulación derecha como de la izquierda.

Si comparamos la evaluación del veterinario entre grupos para cada visita (**tabla 10**) observamos diferencias estadísticamente significativas para la articulación izquierda desde la segunda visita y en ambas articulaciones en las visitas 3 y 4.

Respecto al examen físico, vemos en la **figura 4** la evolución a lo largo de las visitas, en ambos grupos, de la aparición de alteraciones, observándose ya en la visita 3 un 88,89% de alteraciones en el grupo control frente a un 40% en el grupo tratado. Estas diferencias divergen aún más en la última visita, en que todos los controles muestran ya alteraciones mientras que los animales del grupo tratado presentan un examen físico normal.

También se han analizado los resultados respecto a la valoración del educador del animal, que tienen lugar en las tres primeras visitas, hasta los 12 meses de edad del animal, en que el perro inicia el adiestramiento en la FOPG. Los resultados de esta evaluación podemos

verlos en la **figura 5**, que muestra que en el grupo control se producen valoraciones negativas en todas las visitas, aumentando en cada visita hasta un 33,33%. En el grupo tratado en cambio sólo se producen valoraciones negativas en la segunda visita en un 40%, pasando a ser totalmente positivas en la visita 3.

Respecto a los controles adicionales, se llevaron a cabo dos análisis de sangre completos en las visitas 3 (12 meses) y 4 (20 meses) en ambos grupos. No se observaron valores diferentes entre los grupos de estudio. Se han obtenido algunos valores por encima o por debajo de los rangos de referencia en ambos grupos (bajo porcentaje de neutrófilos segmentados y alto porcentaje de linfocitos, normalmente asociados, y algunas irregularidades leves en los niveles de glucosa, fósforo y otros parámetros bioquímicos), pero sin diferencias significativas en función del grupo al que pertenecían.

También se realizó en todas las visitas un análisis serológico como control de salud de los animales incluidos. Todos los resultados fueron negativos a excepción de un único caso de leptospirosis en un perro y en una de las visitas, que se recuperó y pasó a ser un resultado negativo en los análisis de las siguientes visitas.

Por último y respecto a la seguridad, no se han reportado acontecimientos adversos en ninguno de los grupos de estudio.

La displasia de codo es un desorden del desarrollo articular que presenta signos clínicos visibles a partir de los 4 meses de edad del animal. Siguiendo los protocolos establecidos en la FOPG para el uso y manejo de los animales, a los perros incluidos se les hizo un seguimiento a los 3, 6, 12 y 20 meses, apareciendo algunos signos leves en algunos animales antes de los 12 meses y confirmándose los casos de displasia en ambos grupos a los 12 meses radiológicamente.

Nuestro estudio se ha dividido en dos partes, en función de los dos objetivos principales planteados. En primer lugar la incidencia sobre la aparición de displasia de codo en un raza con elevada predisposición y, en segundo lugar, el efecto terapéutico del tratamiento con Hyaloral® en los casos diagnosticados de displasia, tras confirmación radiológica.

En relación a la incidencia del tratamiento en estudio sobre la aparición de displasia de codo en perros Labradores y su sintomatología, podemos afirmar que en el grupo tratado se ha reducido la incidencia de displasia articular (mayoritariamente de codo) hasta un 18,5%, siendo en el grupo control de un 35,8%. La prevalencia de displasia de codo en perros de raza Labrador es de un 30%, así, nuestros resultados sugieren una probable acción

preventiva en la aparición de displasia articular en el grupo tratado frente al grupo control (con un 95% de probabilidad).

A partir del diagnóstico objetivado radiológicamente por el investigador, a los 12 meses, los animales afectados de displasia fueron considerados no aptos y los resultados de las posteriores visitas muestran que el grupo tratado presenta una mejoría significativa de la cojera, y la reducción de movimientos articulares, frente al grupo control; pasando a mejorar todos los síntomas y signos de displasia a los 20 meses en el grupo de tratamiento respecto al grupo control.

En conclusión, en animales diagnosticados de displasia articular, el tratamiento con Hyaloral® mejora de forma significativa los síntomas y signos articulares, tanto de codo como de cadera; lo que en razas con predisposición genética a esta patología, supone una mejora en la calidad de vida de los animales e indirectamente de sus cuidadores y criadores. Además, teniendo en cuenta que las razas más utilizadas como perros guías son los Labradores Retriever, cuyo principal problema para su aceptación en el adiestramiento es la prevalencia de displasia de codo, podemos afirmar tras los resultados de este estudio, que la suplementación de la alimentación de los Labradores a partir de los 3 meses de edad con Hyaloral® sugiere una disminución en la aparición de displasia, y, por tanto, un menor rechazo de animales para adiestramiento.

4. RESULTADOS ESTADÍSTICOS

Tabla 1. Perros retirados por grupo de tratamiento.
Resultados del análisis de frecuencias y porcentajes. En cursiva, $p \leq 0,05$.

	Tratamiento				Total (n=107)		p	
	CONTROL (n=53)		HYALORAL (n=54)		N	%		
	N	%	N	%				
Retirado	No	34	64,2%	44	81,5%	78	72,9%	0,05
	Sí	19	35,8%	10	18,5%	29	27,1%	

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

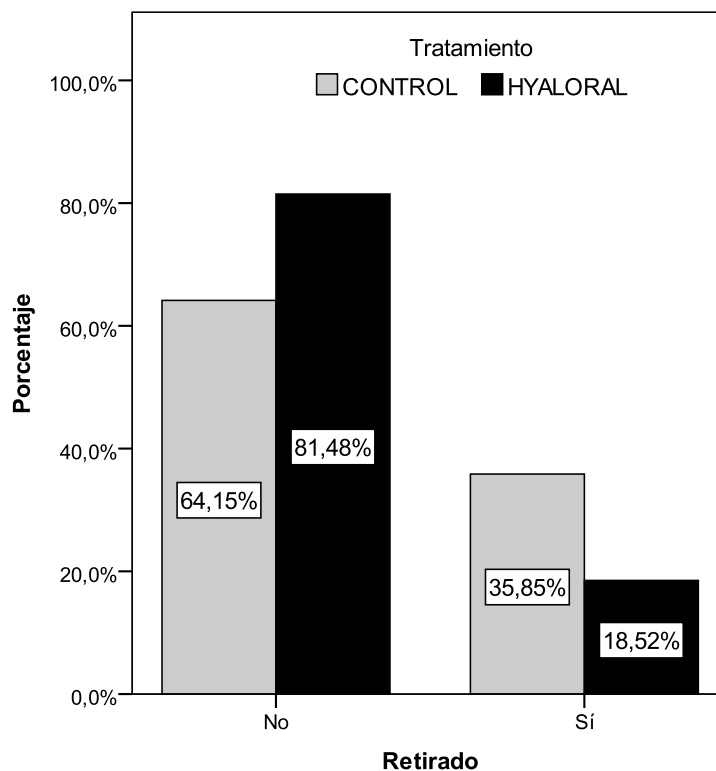


Figura 1. Distribución de casos retirados como perro guía en función del grupo de estudio.

A partir de estos resultados, para valorar los parámetros de eficacia, sólo se analizan los animales retirados como perro guía porque han desarrollado displasia articular (enfermedad en estudio).

Tabla 2. Articulación afectada en función del grupo de tratamiento, en los perros retirados. Prueba exacta de Fisher para estudiar la relación entre el tratamiento y la articulación afectada.

	Tratamiento				Total		p
	CONTROL (n=19)		HYALORAL (n=10)		Total (n=29)		
	N	%	N	%	N	%	
Articulacion Cadera	6	31,6%	2	20,0%	8	27,6%	0,68
afectada Codo	13	68,4%	8	80,0%	21	72,4%	

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

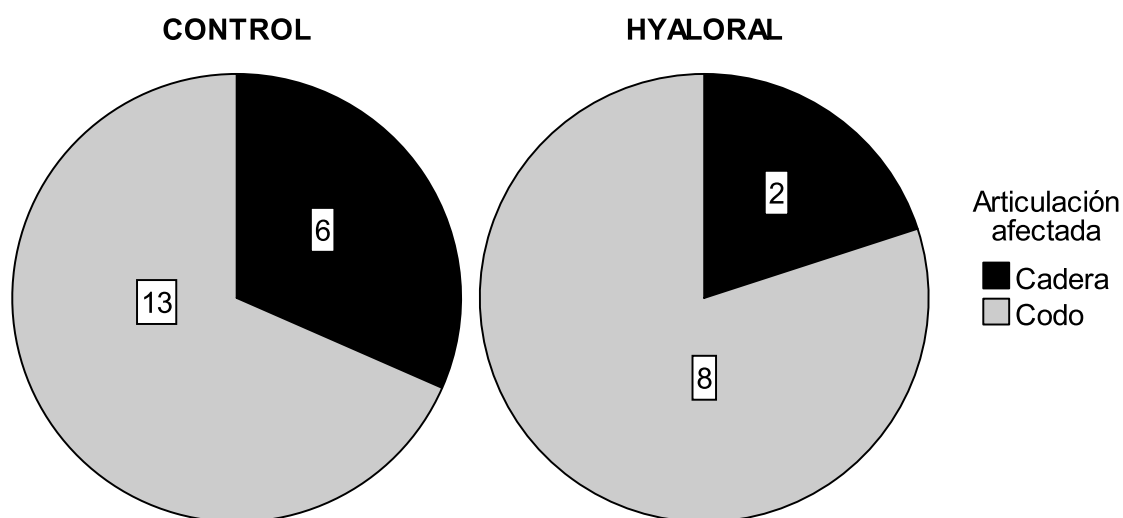


Figura 2. Distribución de las articulaciones afectadas según el grupo de estudio.

Incidencia displasias

CONTROL

- Codo: 13 / 51
- Cadera: 6 / 51
- Hombro: 0 / 51

HYALORAL

- Codo: 8 / 54
- Cadera: 2 / 54
- Hombro: 0 / 54

Tabla 3. Síntomas a los 12 meses de edad, para cada grupo de tratamiento. Prueba exacta de Fisher para estudiar la relación entre el tratamiento y la presencia de síntomas.

	Tratamiento				Total		p	
	CONTROL (n=19)		HYALORAL (n=10)		(n=29)			
	N	%	N	%	N	%		
Síntomas retirado (12 meses)	No	9	47,4 %	8	80,0%	17	58,6%	0,13
	Sí	10	52,6 %	2	20,0%	12	41,4%	

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

Tabla 4. Síntomas a los 20 meses de edad, para cada grupo de tratamiento. Prueba exacta de Fisher para estudiar la relación entre el tratamiento y la presencia de síntomas. En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

	Tratamiento				Total		p	
	CONTROL (n=19)		HYALORAL (n=10)		(n=29)			
	N	%	N	%	N	%		
Síntomas retirado 18 meses	No	0	,0%	10	100,0 %	10	34,5%	0,00
	Sí	19	100,0 %	0	,0%	19	65,5%	

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

CONTROL FISIOLÓGICO

Se analizan los datos de cojera, movimiento e hinchazón de las articulaciones afectadas en general, sin concretar la articulación afectada (codo o cadera).

Puntuación		
Cojera	Grado de reducción del movimiento	Hinchazón
0 = Ninguna	0 = Normal	0 = Ninguna
1 = Leve	1 = Ligeramente reducido	1 = Leve
2 = Moderada	2 = Moderadamente reducido	2 = Moderada
3 = Severa	3 = Severamente reducido	3 = Severa

Tabla 5. Comparaciones entre grupos, visita 3. Resultados de la comparación entre grupos del control fisiológico en la visita 3 (prueba U de Mann-Whitney). En negrita, diferencias estadísticamente significativas. En cursiva, $p \leq 0,05$.

Visita 3 (12 meses)	CONTROL (n=19)				HYALORAL (n=10)				p
	Media	DS	Mín.	Máy.	Media	DS	Mín.	Máy.	
Cojera Derecha	0,632	0,895	0,00	3,00	0,200	0,422	0,00	1,00	0,19
Cojera Izq.	0,684	0,885	0,00	3,00	0,100	0,316	0,00	1,00	0,04
Reducción Mov. Derecha	1,00	0,943	0,00	3,00	0,400	0,966	0,00	3,00	0,05
Reducción Mov. Izq.	1,211	0,976	0,00	3,00	0,400	0,966	0,00	3,00	0,02
Hinchazón Derecha	0,8421	0,958	0,00	3,00	0,300	0,675	0,00	2,00	0,10
Hinchazón Izq.	1,053	1,023	0,00	3,00	0,400	0,843	0,00	2,00	0,07

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

Abreviaturas: DS, Desviación estándar; Mín, Mínimo; Máx, Máximo.

Tabla 6. Comparaciones entre grupos, visita 4. Resultados de la comparación entre grupos del control fisiológico en la visita 4 (prueba U de Mann-Whitney). En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

Visita 4 (20 meses)	CONTROL (n=19)				HYALORAL (n=10)				p
	Medi a	DS	Mín .	Máx .	Medi a	DS	Mín .	Máx .	
Cojera Derecha	0,947	1,026	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Cojera Izq.	1,053	1,026	0,00	2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Reducción Mov. Derecha	1,3684	0,955	0,00	2,00	0,100	0,316	0,00	1,00	0,00
Reducción Mov. Izq.	1,579	0,838	0,00	2,00	0,200	0,422	0,00	1,00	0,00
Hinchazón Derecha	1,158	1,015	0,00	2,00	0,100	0,316	0,00	1,00	0,01
Hinchazón Izq.	1,579	0,838	0,00	2,00	0,200	0,422	0,00	1,00	0,00

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

Abreviaturas: DS, Desviación estándar; Mín, Mínimo; Máx, Máximo.

Tabla 7. Evolución a lo largo del tiempo. Resultados de las comparaciones de los promedios poblacionales (test de Friedman). Nivel de significación establecido en 0,05. En negrita, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$).

	CONTROL (n=19)	HYALORAL (n=10)
	p	p
Cojera Derecha	0,00	0,26
Cojera Izq.	0,00	0,57
Reducción Movimiento Derecha	0,00	0,57
Reducción Movimiento Izq.	0,00	0,57
Hinchazón Derecha	0,00	0,57
Hinchazón Izq.	0,00	0,47

Sólo existen diferencias a lo largo del tiempo en los promedios poblacionales en el grupo control (donde aumentan los síntomas), ya que en el grupo tratado con

Hyaloral®, los síntomas asociados a displasia aparecen en menor grado o no aparecen, no habiendo grandes diferencias a lo largo del tiempo.

Para poder saber entre qué visitas existen diferencias, realizamos la prueba de Wilcoxon para dos muestras relacionadas, acompañada de la corrección de Bonferroni para controlar la tasa de error de las comparaciones múltiples. La aplicación de la corrección de Bonferroni al hacer comparaciones por pares nos llevará a basar nuestras decisiones en un nivel de significación de $0,05/k$ (dónde k es el número de comparaciones múltiples realizadas). En nuestro caso solo realizaremos 3 comparaciones por pares, de cada visita respecto la primera, por lo tanto el valor crítico es $0,05/3 = 0,017$ (resultados en las tablas 8A y 9A del anexo).

- CONTROL: En todos los casos hay diferencias a partir de la tercera visita respecto a la primera. Los síntomas empeoran con el tiempo.

- HYALORAL: Con esta tabla corroboramos lo que ya hemos observado con el test de Friedman, que no hay diferencias a lo largo del tiempo en los síntomas asociados a displasia en el grupo tratado con Hyaloral.

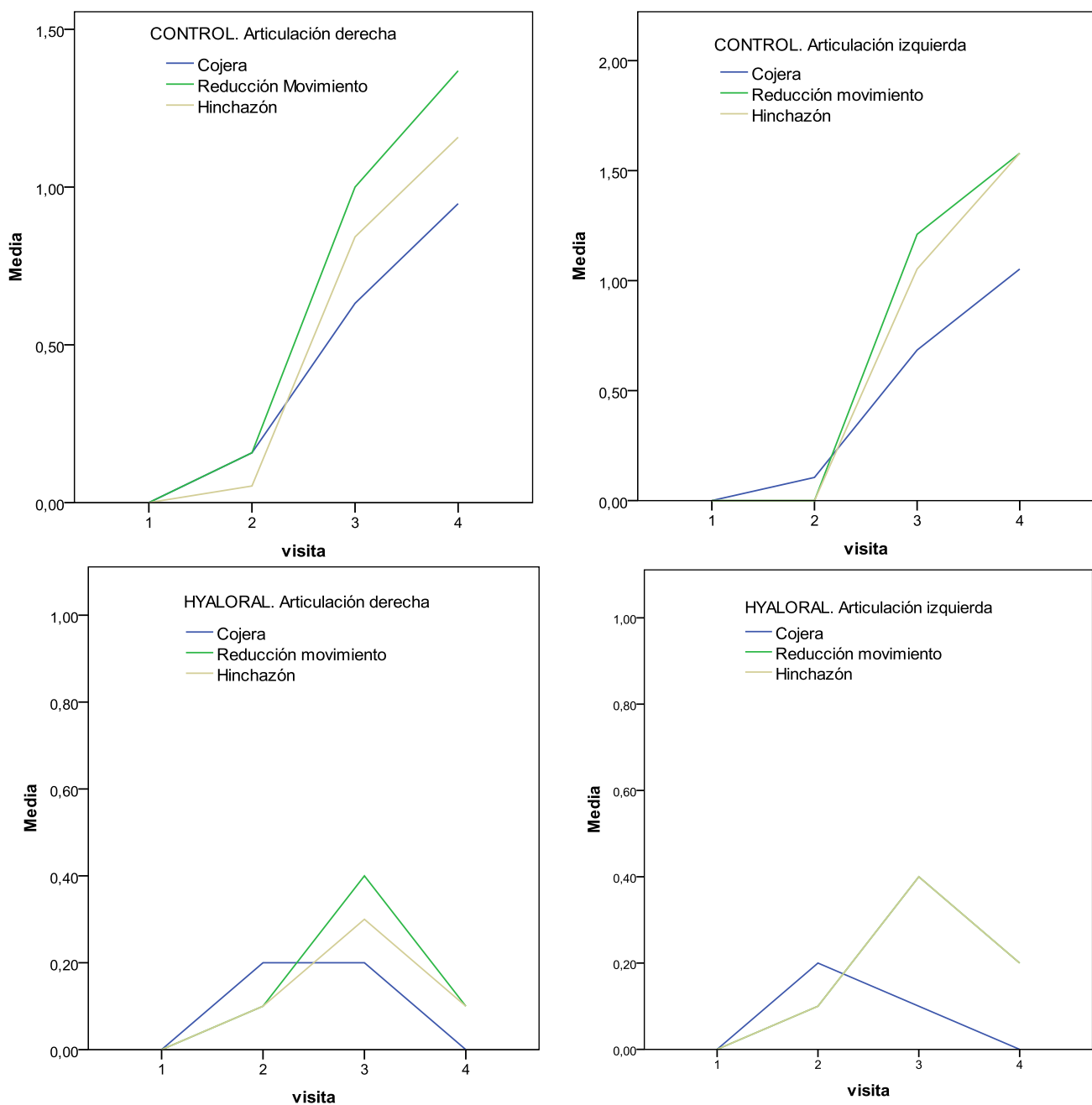


Figura 3. Evolución del valor medio del control fisiológico, por articulación y por grupo de tratamiento (Control, parte superior; Hyaloral, parte inferior).

EVALUACIÓN VETERINARIO

Puntuación
<i>0 = Igual que visita inicial</i>
<i>1 = Empeoramiento ligero desde la visita inicial</i>
<i>2 = Empeoramiento moderado desde la visita inicial</i>
<i>3 = Empeoramiento acusado y retirada del estudio</i>

Analizamos la evaluación del veterinario sobre la articulación en general, sin especificar si se trata del codo o la cadera. No analizamos la articulación del hombro, porque no se ha producido ningún caso de afectación de esta articulación durante el estudio.

En primer lugar se realiza una comparación de los promedios poblacionales con el test de Friedman. Si éste da un resultado estadísticamente significativo, entonces realizamos la prueba de Wilcoxon para dos muestras relacionadas, para poder saber entre qué visitas existen diferencias, acompañada de la corrección de Bonferroni para controlar la tasa de error de las comparaciones múltiples.

La aplicación de la corrección de Bonferroni al hacer comparaciones por pares nos llevará a basar nuestras decisiones en un nivel de significación de $0,05/k$ (dónde k es el número de comparaciones múltiples realizadas). En nuestro caso solo realizaremos 2 comparaciones por pares, de cada visita respecto la segunda, por lo tanto el valor crítico es $0,05/2 = 0,025$.

Tabla 8. CONTROL, Evolución a lo largo del tiempo. Resultados de las comparaciones a lo largo del tiempo. El test de Friedman compara los promedios poblacionales. Además hemos realizado comparaciones dos a dos respecto a la segunda visita (test de Wilcoxon, con corrección de Bonferroni). Nivel de significación establecido en 0,025. En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

Evaluación veterinario	Media	DS	Mínimo	Máximo	p	
					Friedman	Wilcoxon
Articulación Derecha						
VISITA 2	0,000	0,000	0,00	0,00		-
VISITA 3	2,211	1,182	0,00	3,00	0,000	0,000
VISITA 4	2,211	1,182	0,00	3,00		0,000
Articulación Izquierda						
VISITA 2	0,000	0,000	0,00	0,00		-
VISITA 3	2,158	1,167	0,00	3,00	0,000	0,000
VISITA 4	2,158	1,167	0,00	3,00		0,000

Tabla 9. HYALORAL, Evolución a lo largo del tiempo. Resultados de las comparaciones a lo largo del tiempo. El test de Friedman compara los promedios poblacionales. Además hemos realizado comparaciones dos a dos respecto a la segunda visita (test de Wilcoxon, con corrección de Bonferroni). Nivel de significación establecido en 0,025. En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

Evaluación veterinario	Media	DS	Mínimo	Máximo	p	
					Friedman	Wilcoxon ^a
Articulación Derecha						
VISITA 2	0,000	0,000	0,00	0,00		-
VISITA 3	1,100	1,370	0,00	3,00	0,007	0,038
VISITA 4	0,000	0,000	0,00	0,00		1,000
Articulación Izquierda						
VISITA 2	0,400	0,843	0,00	2,00		-
VISITA 3	0,900	1,449	0,00	3,00	0,444	0,214
VISITA 4	0,100	0,316	0,00	1,00		0,180

^a El hecho de que haya salido significancia en la prueba de Friedman, y luego no haya salido en la comparación por pares (Wilcoxon) es porque solo hemos comparado por pares respecto a la segunda visita y no hemos hecho todas las comparaciones por pares posibles entre todas las visitas. Estas diferencias presumiblemente se encuentran entre la visita 4 y la visita 3.

Tabla 10. Comparaciones entre grupos. Resultados de la comparación entre grupos en la valoración del veterinario (prueba U de Mann-Whitney). Nivel de significación establecido en 0,05. En negrita, diferencias estadísticamente significativas.

	p
Visita 2	
Articulación Derecha	1,00
Articulación Izq.	0,05
Visita 3	
Articulación Derecha	0,03
Articulación Izq.	0,03
Visita 4	
Articulación Derecha	0,00
Articulación Izq.	0,00

EXAMEN FÍSICO

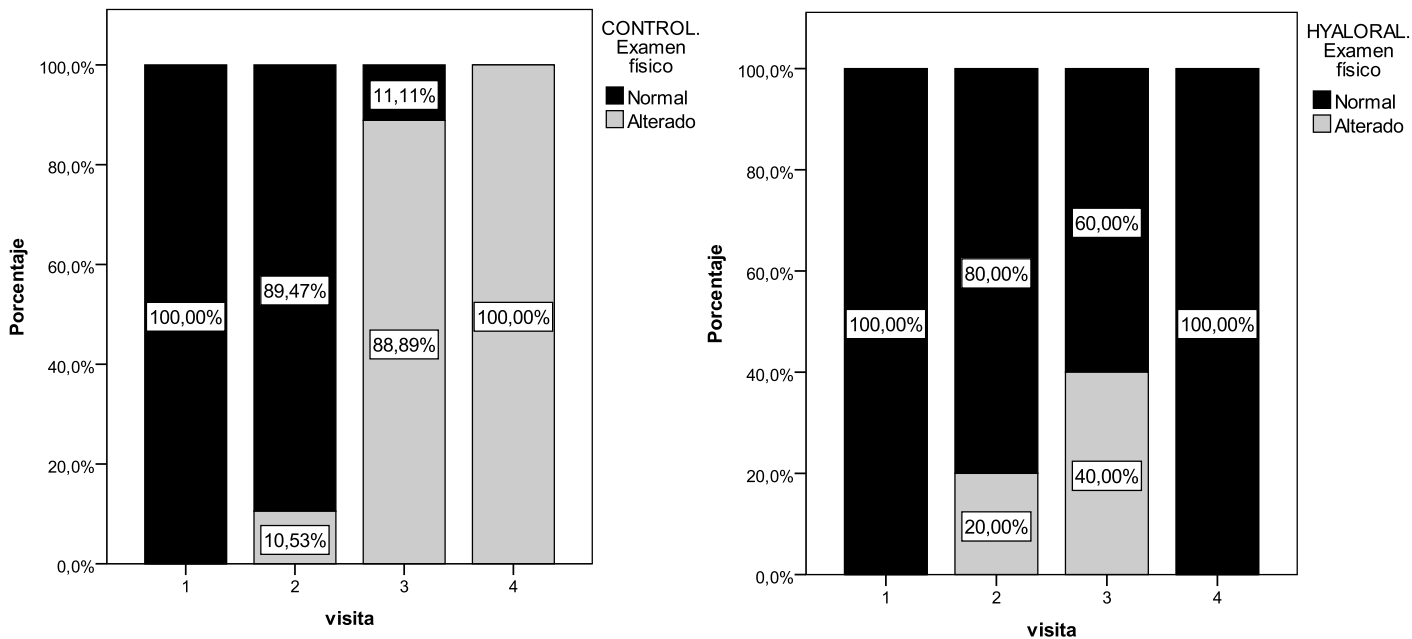


Figura 4. Evolución del examen físico a lo largo de las visitas en el grupo control (izquierda) y el grupo hyaloral (derecha)

VALORACIÓN EDUCADOR

El educador valora al perro en las 3 primeras visitas, hasta los 12 meses de edad del animal.

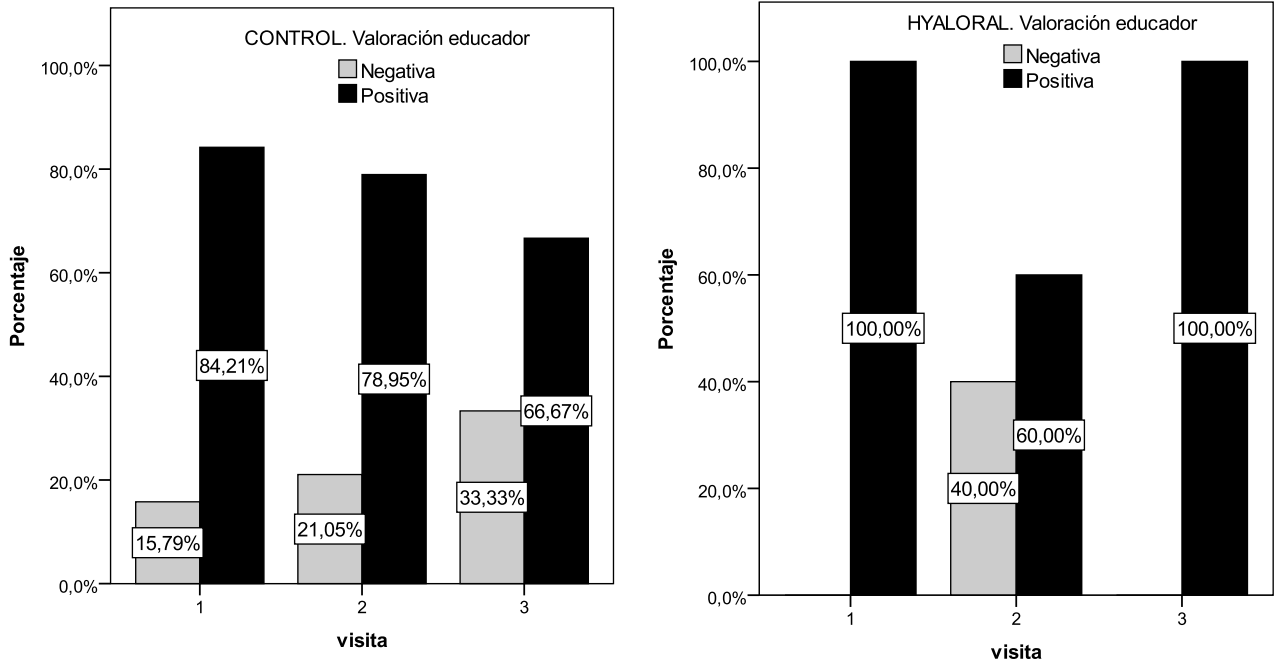


Figura 5. Evolución de la valoración de signos de displasia por parte del educador a lo largo de las distintas visitas en el grupo control (izquierda) y el grupo hyaloral (derecha).

CONTROL RADIOLÓGICO: Todos aquellos perros que presentaban un resultado de radiografías alterado en cualquiera de las articulaciones de estudio, era retirado como perro guía. Dichos casos fueron monitorizados hasta el final del estudio, para analizar si existían diferencias en la sintomatología asociada a la displasia entre ambos grupos de estudio y la incidencia del tratamiento.

CONTROL SEROLÓGICO: Se realizó en todas las visitas como control. Prácticamente en todos los casos salieron resultados negativos. Sólo se obtuvo un resultado positivo de leptospirosis en un perro en una visita, siendo los siguientes análisis negativos.

ANÁLISIS DE SANGRE: Se realizaron dos análisis de sangre completos en las visitas 3 (12 meses de edad) y 4 (20 meses de edad) en ambos grupos. No se observan valores diferentes entre ambos grupos. Se han observado algunos valores por encima o por debajo de los rangos de referencia en ambos grupos, pero sin diferencias en función del grupo al que pertenecían los animales.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS: No se han reportado acontecimientos adversos en ninguno de los grupos de estudio.

ANEXOS

Tabla 1A. Valores de peso inicial. Resultados de la comparación de los valores iniciales de los sujetos de ambos grupos (prueba t-Test para muestras independientes). No se observan diferencias entre grupos. Los grupos son homogéneos y comparables.

	Tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	p
Peso inicial	CONTROL	53	10,326	2,042	0,280	0,98 5
	HYALORAL	54	10,319	1,659	0,226	

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

Tabla 2A. CONTROL, Estadísticos descriptivos para el control fisiológico de los animales aptos como perro guía.

Parámetros	CONTROL (n=34)							
	visita 1		visita 2		visita 3		visita 4 (n=31)	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Cojera Derecha	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Cojera Izq.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Reducción Mov. Derecha	0,03	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Reducción Mov. Izq.	0,03	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hinchazón Derecha	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hinchazón Izq.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 3A. HYALORAL, Estadísticos descriptivos para el control fisiológico de los animales aptos como perro guía.

Parámetros	HYALORAL (n=44)							
	visita 1		visita 2		visita 3		visita 4	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Cojera Derecha	0,00	0,00	0,05	0,30	0,02	0,15	0,00	0,00
Cojera Izq.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Reducción Mov. Derecha	0,00	0,00	0,02	0,15	0,00	0,00	0,00	0,00
Reducción Mov. Izq.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hinchazón Derecha	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Hinchazón Izq.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Tabla 4A. CONTROL, Estadísticos descriptivos para el control fisiológico.

Parámetros	CONTROL (n=19)							
	visita 1		visita 2		visita 3		visita 4	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Cojera Derecha	0,00	0,00	0,158	0,501	0,632	0,895	0,947	1,026
Cojera Izq.	0,00	0,00	0,105	0,459	0,684	0,885	1,053	1,026
Reducción Mov. Derecha	0,00	0,00	0,158	0,501	1,00	0,943	1,368	0,955
Reducción Mov. Izq.	0,00	0,00	0,000	0,00	1,211	0,976	1,579	0,838
Hinchazón Derecha	0,00	0,00	0,053	0,229	0,842	0,958	1,158	1,015
Hinchazón Izq.	0,00	0,00	0,000	0,00	1,053	1,023	1,579	0,838

Tabla 5A. HYALORAL. Estadísticos descriptivos para el control fisiológico.

Parámetros	HYALORAL (n=10)							
	visita 1		visita 2		visita 3		visita 4	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
Cojera Derecha	0,00	0,00	0,200	0,422	0,200	0,422	0,00	0,00
Cojera Izq.	0,00	0,00	0,200	0,632	0,100	0,316	0,00	0,00
Reducción Mov. Derecha	0,00	0,00	0,100	0,316	0,400	0,966	0,100	0,316
Reducción Mov. Izq.	0,00	0,00	0,100	0,316	0,400	0,966	0,200	0,422
Hinchazón Derecha	0,00	0,00	0,100	0,316	0,300	0,675	0,100	0,316
Hinchazón Izq.	0,00	0,00	0,100	0,316	0,400	0,843	0,200	0,422

Tabla 6A. Comparaciones entre grupos, visita 1. Resultados de la comparación entre grupos del control fisiológico en la visita 1 (prueba U de Mann-Whitney). No se observan diferencias entre grupos.

Visita 1 (3 meses)	CONTROL (n=19)				HYALORAL (n=10)				p
	Media	DS	Mín.	Máx.	Media	DS	Mín.	Máx.	
Cojera Derecha	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Cojera Izq.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Reducción Mov. Derecha	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Reducción Mov. Izq.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Hinchazón Derecha	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00
Hinchazón Izq.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

Abreviaturas: DS, desviación estándar; Mín, mínimo; Máx, máximo.

Tabla 7A. Comparaciones entre grupos, visita 2. Resultados de la comparación entre grupos del control fisiológico en la visita 2 (prueba U de Mann-Whitney). No se observan diferencias entre grupos.

Visita 2 (6 meses)	CONTROL (n=19)				HYALORAL (n=10)				p
	Media	DS	Mín	Máx	Media	DS	Mín	Máx	
Cojera Derecha	0,158	0,501	0,00	2,00	0,200	0,422	0,00	1,00	0,54
Cojera Izq.	0,105	0,459	0,00	2,00	0,200	0,632	0,00	2,00	0,64
Reducción Mov. Derecha	0,158	0,501	0,00	2,00	0,100	0,316	0,00	1,00	0,93
Reducción Mov. Izq.	0,000	0,00	0,00	0,00	0,100	0,316	0,00	1,00	0,17
Hinchazón Derecha	0,053	0,229	0,00	1,00	0,100	0,316	0,00	1,00	0,64
Hinchazón Izq.	0,000	0,00	0,00	0,00	0,100	0,316	0,00	1,00	0,17

Nota: Nivel de significancia $p < 0,05$.

Abreviaturas: DS, Desviación estándar; Mín, Mínimo; Máx, Máximo.

Tabla 8A. CONTROL, Evolución a lo largo del tiempo. Resultados de las comparaciones dos a dos respecto a la primera visita (test de Wilcoxon, con corrección de Bonferroni). Nivel de significación establecido en 0,017. En negrita, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,017$).

Diferencias entre visitas	Z	p
Cojera_D_2 - Cojera_D_1	-1,342 ^a	0,180
Cojera_D_3 - Cojera_D_1	-2,588 ^a	0,010
Cojera_D_4 - Cojera_D_1	-3,000 ^a	0,003
Cojera_I_2 - Cojera_I_1	-1,000 ^a	0,317
Cojera_I_3 - Cojera_I_1	-2,754 ^a	0,006
Cojera_I_4 - Cojera_I_1	-3,162 ^a	0,002
Reducción Mov_D_2 - Mov_D_1	-1,342 ^a	0,180
Reducción Mov_D_3 - Mov_D_1	-3,126 ^a	0,002
Reducción Mov_D_4 - Mov_D_1	-3,606 ^a	0,000
Reducción Mov_I_2 - Mov_I_1	,000 ^b	1,000
Reducción Mov_I_3 - Mov_I_1	-3,360 ^a	0,001
Reducción Mov_I_4 - Mov_I_1	-3,873 ^a	0,000
Hinchazon_D_2 - Hinchazon_D_1	-1,000 ^a	0,317
Hinchazon_D_3 - Hinchazon_D_1	-2,859 ^a	0,004
Hinchazon_D_4 - Hinchazon_D_1	-3,317 ^a	0,001
Hinchazon_I_2 - Hinchazon_I_1	,000 ^b	1,000
Hinchazon_I_3 - Hinchazon_I_1	-3,115 ^a	0,002
Hinchazon_I_4 - Hinchazon_I_1	-3,873 ^a	0,000

a. Basado en los rangos negativos.

b. La suma de rangos negativos es igual a la suma de rangos positivos.

Tabla 9A. HYALORAL, Evolución a lo largo del tiempo. Resultados de las comparaciones dos a dos respecto a la primera visita (test de Wilcoxon, con corrección de Bonferroni). Nivel de significación establecido en 0,017. No hay diferencias.

Diferencias entre visitas	Z	p
Cojera_D_2 - Cojera_D_1	-1,414 ^a	0,157
Cojera_D_3 - Cojera_D_1	-1,414 ^a	0,157
Cojera_D_4 - Cojera_D_1	,000 ^b	1,000
Cojera_I_2 - Cojera_I_1	-1,000 ^a	0,317
Cojera_I_3 - Cojera_I_1	-1,000 ^a	0,317
Cojera_I_4 - Cojera_I_1	,000 ^b	1,000
Reducción Mov_D_2 - Mov_D_1	-1,000 ^a	0,317
Reducción Mov_D_3 - Mov_D_1	-1,342 ^a	0,180
Reducción Mov_D_4 - Mov_D_1	-1,000 ^a	0,317
Reducción Mov_I_2 - Mov_I_1	-1,000 ^a	0,317
Reducción Mov_I_3 - Mov_I_1	-1,342 ^a	0,180
Reducción Mov_I_4 - Mov_I_1	-1,414 ^a	0,157
Hinchazon_D_2 - Hinchazon_D_1	-1,000 ^a	0,317
Hinchazon_D_3 - Hinchazon_D_1	-1,342 ^a	0,180
Hinchazon_D_4 - Hinchazon_D_1	-1,000 ^a	0,317
Hinchazon_I_2 - Hinchazon_I_1	-1,000 ^a	0,317
Hinchazon_I_3 - Hinchazon_I_1	-1,414 ^a	0,157
Hinchazon_I_4 - Hinchazon_I_1	-1,414 ^a	0,157

a. Basado en los rangos negativos.

b. La suma de rangos negativos es igual a la suma de rangos positivos.

Tabla 10 A. CONTROL. Tabla de contingencia del porcentaje de perros con examen físico normal o anormal a lo largo de las visitas.

	Normal		Anormal		N Total
	N	% dentro de visita	N	% dentro de visita	
visita 1	19	100,0%	0	,0%	19
2	17	89,5%	2	10,5%	19
3	2	11,1%	16	88,9%	18
4	0	,0%	19	100,0%	19

Tabla 11 A. HYALORAL. Tabla de contingencia del porcentaje de perros con examen físico normal o anormal a lo largo de las visitas.

	Normal		Anormal		N Total
	N	% dentro de visita	N	% dentro de visita	
visita 1	10	100,0%	0	,0%	10
2	8	80,0%	2	20,0%	10
3	6	60,0%	4	40,0%	10
4	10	100,0%	0	,0%	10

Tabla 12 A. CONTROL. Tabla de contingencia del porcentaje de perros con valoración de signos de displasia por parte del educador positiva o negativa a lo largo de las visitas.

	Negativa		Positiva		N Total
	N	% dentro de visita	N	% dentro de visita	
visita 1	3	15,8%	16	84,2%	19
2	4	21,1%	15	78,9%	19
3	6	33,3%	12	66,7%	18

Tabla 13 A. HYALORAL. Tabla de contingencia del porcentaje de perros con valoración de signos de displasia por parte del educador positiva o negativa a lo largo de las visitas.

	Negativa		Positiva		N Total
	N	% dentro de visita	N	% dentro de visita	
visita 1	0	0,0%	10	100,0%	10
2	4	40,0%	6	60,0%	10
3	0	0,0%	10	100,0%	10

RESULTADOS

En el proyecto de investigación se incluyeron 105 perros, tres perros se retiraron del estudio por causas no relacionadas con el objeto del estudio, dos de ellos fueron retirados del estudio ya que no eran aptos para el entrenamiento por alteraciones comportamentales relacionadas con su aprendizaje como perros guías para invidentes y uno falleció durante el estudio debido a problemas de coagulación. Dado que la mayoría de los perros del estudio se vieron afectados por displasia de codo bilateral, a la hora de evaluar los síntomas y signos clínicos en cada individuo se tuvo en cuenta la articulación del codo que estuviera mas afectada de las dos. Los animales se dividieron de manera aleatoria en dos grupos. Antes de comenzar es estudio se comprobó que ambos grupos eran homogéneos en relación con el peso, y a los demás datos obtenidos por una exploración física exhaustiva, de manera que los animales no tuvieran ninguna alteración que pudiera desvirtuar o alterar el estudio.

Esta homogeneidad se mantuvo durante todo el estudio. No se observaron entre los animales de ambos grupos constituidos, diferencias en los parámetros incluidos en las evaluaciones clínicas articulares y fisiológicas de los animales de cada grupo. Ninguno de los animales incluidos al inicio del estudio de los dos grupos, presentaba a los 3 meses de edad, fecha del inicio del estudio, signo alguoclínico ni síntoma de displasia.

Para valorar el parámetro principal de prevención, se analizaron los resultados obtenidos de incidencia de displasia a los 12 meses, esto se confirmó radiológicamente, observándose que en el grupo control, un 33,3% de los perros del estudio presentaban displasia en comparación con el 18,5 % que presentaba displasia del grupo que recibió el tratamiento. (Tabla 1). Todos los casos que tuvieron displasia de codo se clasificaron dentro del grupo 2, displasia de codo moderada. El 100% (n=13) de los casos de displasia del grupo control presentaban osteocondritis disecante del cóndilo humeral, mientras que en el grupo que estaba con tratamiento el 75% presentaba osteocondritis y el 25 % restante presentaba (n=2) fragmentación de la apófisis coronoidea medial

Tabla 1. Perros con displasia de codo confirmada radiográficamente

		Tratamiento				Total (n=105)	
		Control (n=51)		Hyaloral (n=54)			
		n	%	n	%	n	%
Displasia	No	34	66,7%	44	81,5%	78	74,3%
	Sí	17	33,3%	10	18,5%	27	25,7%

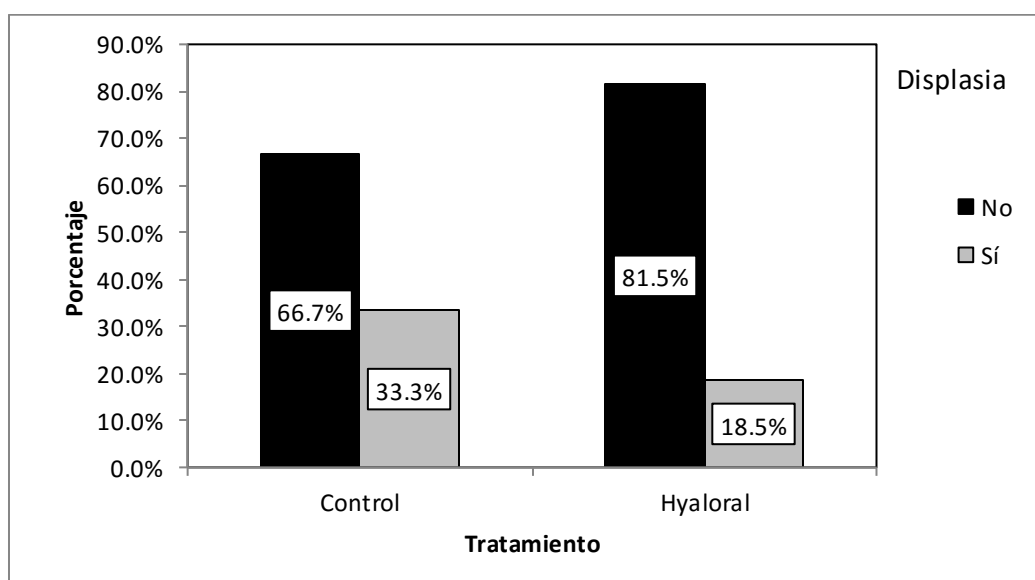


Figura 1. Diferencias significativas de perros con displasia de codo confirmada radiológica, entre el grupo control, y el grupo en tratamiento con Hyaloral®

Para poder evaluar la eficacia terapéutica del alimento complementario suministrado en el grupo tratamiento, lo que denominamos (criterio de evaluación secundario), todos los análisis se realizaron en aquellos animales que tenían un diagnóstico confirmado radiológicamente de displasia de codo, tanto que fueran del grupo control como del grupo tratamiento. Aun así se realizó un seguimiento del resto de los animales del estudio que no presentaron displasia de codo y ninguno de estos últimos desarrolló displasia de codo a lo largo de la realización de este estudio.

Cuando se analizaron si existían síntomas de displasia a los 12 meses de edad (figura 1) se vieron diferencias claras entre el grupo de tratamiento (12,5%) y el grupo control (62,5%, $p=0,067$).

Cuando los animales tuvieron los 20 meses de edad, ninguno de los que estaba en el grupo tratado mostraba síntomas y signos de alteración articular asociados a la displasia, en cambio estos síntomas asociados a la displasia persistían en los animales del grupo control (figura 1).

Los cambios en los resultados obtenidos en la evaluación articular (cojera, el grado de movimiento articular, y la inflamación) a lo largo del tiempo del estudio, fueron claramente diferentes solo en los animales del grupo control, en los cuales la gravedad de los síntomas clínicos aumentó durante el estudio (tabla 2). En el grupo tratado los síntomas clínicos no aparecieron, o su intensidad era muy leve, de forma que no se observaron diferencias significativas en el tiempo que duró el estudio, ya que todos ellos fueron mejorando en su sintomatología (tabla 3)

Cuando se compararon los dos grupos a los 12 meses de edad, ($p < 0,05$) se detectaron diferencias importantes en los datos obtenidos en la evaluación articular de las articulaciones que estaban más afectadas, de forma que en los animales del grupo control presentaban principalmente cojera del lado izquierdo, así como una disminución bilateral del grado de movilidad articular y también un aumento bilateral de la inflamación articular.

En la última visita de seguimiento, las diferencias entre el grupo control y el grupo tratamiento aumentaron, resultando significativas ($p < 0,05$) para los tres parámetros clínicos evaluados, cojera, grado de movimiento e inflamación articular en los codos derecho e izquierdo (tabla 4). Aun así, a los 20 meses de edad, se detectaron signos radiográficos de displasia en los animales previamente diagnosticados de ambos grupos.

Tabla 2. Datos de evaluación traumatológica en el grupo control (n=13)

Variable	Visita 1 (3 meses)	Visita 2 (6 meses)	Visita 3 (12 meses)	Visita 4 (20 meses)
Cojera, derecha	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,77* ± 1,01	1,08* ± 1,04
Cojera, izquierda	0,00 ± 0,00	0,15 ± 0,55	0,85* ± 0,99	1,23* ± 1,01
Movimiento, derecha	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,23* ± 1,01	1,38* ± 0,96
Movimiento, izquierda	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,54* ± 0,97	1,69* ± 0,75
Hinchazón, derecha	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,08* ± 1,04	1,38* ± 0,96
Hinchazón, Izquierda	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1,46* ± 1,05	1,69* ± 0,75

Los datos se presentan en forma de media±desviación estándar. ^aLas comparaciones dentro de un mismo grupo se llevaron a cabo utilizando la prueba de Friedman. *Diferencias significativas (p<0,05) en relación con la primera visita

Tabla 3. Datos de evaluación traumatológica en el grupo de tratamiento (n=8)

Variable	Visita 1 (3 meses)	Visita 2 (6 meses)	Visita 3 (12 meses)	Visita 4 (20 meses)
Cojera, derecha	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,00	0,00 ± 0,35	0,00 ± 0,00
Cojera, izquierda	0,00 ± 0,00	0,25 ± 0,00	0,00 ± 0,35	0,00 ± 0,00
Movimiento, derecha	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,00	0,00 ± 0,35	0,00 ± 0,00
Movimiento, izquierda	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,13	0,13 ± 0,35	0,13 ± 0,35
Hinchazón, derecha	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,00	0,00 ± 0,35	0,00 ± 0,00
Hinchazón, Izquierda	0,00 ± 0,00	0,13 ± 0,13	0,13 ± 0,71	0,13 ± 0,35

Los datos se presentan en forma de media±desviación estándar. ^aLas comparaciones dentro de un mismo grupo se llevaron a cabo utilizando la prueba de Friedman. No se observaron diferencias significativas en comparación con la primera visita.

Tabla 4. Diferencias entre los grupos observadas durante la evaluación traumatológica

Variable	Valor p ^a			
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Cojera, derecha	1,000	0,064	0,099	0,013*
Cojera, izquierda	1,000	0,722	0,054*	0,006*
Movimiento, derecha	1,000	0,202	0,010*	0,002*
Movimiento, izquierda	1,000	0,202	0,002*	0,000*
Hinchazón, derecha	1,000	0,202	0,023*	0,002*
Hinchazón, Izquierda	1,000	0,202	0,010*	0,000*

De acuerdo con la prueba U de Mann-Whitney. *Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos.

En las evaluaciones clínicas en las que se analizó el estado de las articulaciones de ambos codos, se observó que en el grupo tratamiento, entre las visitas 3 y 4, en la articulación derecha, una diferencia estadísticamente significativa, de forma que los síntomas clínicos habían mejorado de manera muy significativa.

La articulación izquierda mejoró también, pero no llegó a hacerlo de una forma clara y significativa.

En el grupo control, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las visitas 3 y 4 cuando las comparamos con la visita 2, viendo que en ambos casos los síntomas habían empeorado claramente en ambas articulaciones (derecha e izquierda).

Si comparamos los dos grupos, comparando a su vez los datos obtenidos en cada una de las visitas de seguimiento, se hallaron diferencias estadísticamente significativas para ambas articulaciones en las visitas 3 y 4.

No se encontraron diferencias entre el grupo control y el grupo tratamiento, en los parámetros de control adicionales, como fueron los análisis hematológicos, bioquímicos y serológicos. Así mismo no se observó ningún acontecimiento adverso en los dos grupos del estudio

DISCUSIÓN

Podemos definir la displasia de codo como un trastorno articular que da lugar a una serie de signos clínicos detectables y los cuales aparecen en el perro entre los 6 y los 12 meses de edad, (Ginja MMD,2010, KirbergerRM, 2007, Lust G 1992, Michelsen J, 2013) de forma que produce un grave problema en los perros de razas grandes. Este estudio se realizó, en la Escuela de adiestramiento y cría de perro guías de la once, este dato es importante ya que las razas de perros que hoy en día son más adecuadas para el trabajo como perro guía son el Labrador retriever y el Golden retriever, presentando ambas razas una elevada predisposición genética a padecer displasia de codo.

El uso clínico de sustancias condroprotectoras por vía oral para el tratamiento de las artropatías, se ha estudiado en profundidad tanto en medicina humana como en medicina veterinaria, y los efecto sinérgicos de los diferentes compuestos nutracéticos, constituyen un claro avance en el tratamiento de la artrosis (Bottegoni C, 2014). Sin embargo podemos decir que no se ha probado con claridad su efecto terapéutico. Se han realizado numerosas investigaciones en animales numerosos estudios e investigaciones contra la artrosis , (Altman RD, 1989, Aragon CL, 2007, Carmona JU, 2009, Carreno MR, 1986, Durante EJ, 1998).

Pero en muy pocos estudios se ha investigado el uso de los condroprotectores ya sea en el tratamiento o en la prevención de la displasia de codo. (Bouck GR, 1995, de Han JJ, 1994, Kirkby KA, 2012, Lust G, 1992)

Basándonos en que las articulaciones con displasia de codo suelen mostrar signos de artrosis y que esta artrosis va a dar lugar a sintomatología clínica, este estudio se diseñó para evaluar un condroprotector de administración oral y valorar su eficacia, para esto se comparó el desarrollo de la displasia entre el grupo tratado y el grupo control que no llevaba tratamiento. Se llevaron a cabo visitas de seguimiento y control en todos los perros del estudio, a los 3, 6, 12 y 20 meses de edad, detectándose a los 12 meses signos leves de displasia de codo en el grupo control y en el grupo tratamiento confirmándose el diagnóstico mediante radiología, estos resultados ya se habían descrito en estudios realizados anteriormente, (Kinberger RM, 1998, Kinberger RM 2007, Lust G 1992).

En número de perros en los que se confirmó radiológicamente la existencia de displasia de codo, fue menor en el en el grupo tratamiento (18,5%) en comparación

con el grupo control, que no tomaba el condroprotector (33.3%), si comparamos esto datos con los estudios en Europa la displasia de codo en perros de raza labrador se sitúa entre el 20 y el 30 % (Kirberger RM, 1998, Maki K, 2004, Samoy Y, 2006.)

En el centro de perros guías de la once las camadas proceden de padres en los que no solo se realiza una selección clínica, si no que también es necesario realizar una selección en base al comportamiento, de forma que este sea adecuado para poder ser perro guía, por lo que presentan una tanto por ciento de incidencia un poco mayor, de acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio. El tratamiento con condroprotectores (Hyaloral®) es una opción terapéutica que consideramos adecuada para prevenir las alteraciones y su desarrollo debidas a la artrosis producida por la displasia de codo.

Los diversos tipos de tratamiento una vez diagnosticada la displasia de codo, deben evitar la evolución de esta patología o reducir en todo lo posible los síntomas clínicos derivados de la artrosis. En la mayoría de los estudios realizados se han evaluado también la eficacia de tratamientos quirúrgicos, sobre todo en las fases intermedias de la displasia de codo, cuando ya se detectan lesiones articulares con claridad (Durante EJ, 1998, Kirberger RM, 1998, Michelsen J, 2013) Nosotros en este estudio no utilizamos el tratamiento quirúrgico, sino que evaluamos los efectos de un complemento de administración diaria, (Hyaloral®) sobre los signos y síntomas clínicos de la displasia de codo, en un periodos de tiempo amplio de 17 meses.

Los datos obtenidos por nosotros coinciden con un estudio en el cual se compara la eficacia de un tratamiento farmacológico con las técnicas quirúrgicas tradicionales en los casos siguientes de displasia de codo, fragmentación del proceso coronoideo medial y en la osteocondritis disecante del cóndilo del húmero(Bouk JR, 1995).

En este estudio los perros que se les administró el tratamiento médico recibieron 3mg/Kg de pentosán polisulfato una vez a la semana durante 4 semanas, el otro grupo fue sometido a tratamiento quirúrgico realizandose dos técnicas quirúrgicas, la artrotomia medial y la desmotomía colateral parcial, este estudio concluye que tanto la cojera y el dolor habían disminuido por igual en ambos grupos no detectándose diferencias significativas entre los dos grupos de forma que se puede

afirmar que el tratamiento con pentosan polisulfato es una alternativa válida a la cirugía.

Otro estudio investigó los efectos que tenían la administración de dosis diferentes de glucosaminoglucanos en el tratamiento de la displasia de cadera (de Han JJ, 1994), y vieron que los perros del estudio que tomaron 4,4 mg/Kg de glucosaminoglucanos mostraron mejoría en los datos clínicos ortopédicos, mientras en el grupo placebo las tasas de mejoría fueron inferiores.

CONCLUSIONES

Una vez estudiados los resultados y en las condiciones de nuestra experiencia podemos concluir:

1) Observamos que el número de perros que desarrollaron signos radiográficos de displasia de codos fue inferior en el grupo tratamiento (18,5%) en comparación con los resultados obtenidos en el grupo control (33,3%), lo que nos permite concluir que el hyaloral reduce la incidencia de displasia de codos de una manera significativa.

2) El ac. hialurónico, colágeno hidrolizado enzimáticamente, glucosamina, condroitín sulfato y gamma-orizanol combinados (Hyaloral®) reducen significativamente los síntomas y los signos clínicos asociados a la displasia de codo y a la artrosis.

3) la administración de (Hyaloral®) a perros de raza labrador a partir de los 3 meses de edad y hasta los 20 meses de edad de manera consecutiva puede tener un potencial efecto acumulativo en la articulación que da lugar a una protección en la evolución de los cambios observados en las radiografías derivados a su vez de la artrosis asociada a la displasia de codo.

4) Teniendo en cuenta que la mayoría de los perros guías son de raza Labrador por las características excepcionales que tiene esta raza para desarrollar esta labor nuestro tratamiento es muy adecuado para disminuir la prevalencia de displasia de codo.

5) Finalmente también se confirmó la seguridad y la buena tolerabilidad del (Hyaloral®).

RESUMEN

Se seleccionaron 105 perros de raza Labrador y mestizos de Labrador y Golden Retriever , los cuales se repartieron de manera aleatoria en dos grupos, para poder determinar el número de animales que desarrollaban displasia de codo cuando recibían un complemento alimenticio oral (Hyaloral ®) comparándolos con los que no lo recibían. Se evaluó también la eficacia del tratamiento una vez que se diagnosticó la enfermedad en alguno de ellos.

El (Hyaloral ®) contenía ac. Hialurónico, , colágeno hidrolizado, glucosamina, condroitin sulfato y gamma orizanol. Se realizaron valoraciones clínicas de las articulaciones del codo a los 3, 6, 12 y 20 meses mediante exploración de las articulaciones, radiografías, análisis hematológicos y serológicos y evaluación de los síntomas de displasia. Se anotaron todos los efectos secundarios que se observaron durante el estudio. En el grupo control un 33% de los perros desarrollaron displasia de codo confirmada radiológicamente, mientras que en el grupo con tratamiento el porcentaje fue del 18,5%. Los síntomas de displasia a los 12 meses fue diferente entre los animales tratados (12,5%) y los animales del grupo control(61,5%) y significativamente distinta a los doce meses ($p < 0,05$) A los 12 meses también se registraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a presentación de cojeras, movilidad y grado de inflamación de ambas articulaciones del codo. A los 20 meses en la última visita, los animales del grupo tratamiento habían mejorado claramente ($p < 0,05$), sin que existiera ninguna reacción adversa. Podemos concluir que el tratamiento con hyaloral® puede tener una acción acumulativa que proporciona protección contra la displasia de codo y que mejora significativamente los signos clínicos y los síntomas de displasia.

Palabras clave: canino, condroprotector, colágeno, displasia de codo, hialuronato.

SUMMARY

One hundred and five Labrador retrievers and Labradors crossed with golden retrievers were selected and randomly distributed into two different groups in order to determine the number of animals which developed elbow dysplasia when receiving a food supplement, compared to those which did not receive any. The efficacy of the oral treatment was also evaluated once the condition was diagnosed. The Hyaloral[®], contained hyaluronic acid, hydrolyzed collagen, glucosamine sulfate, chondroitin sulfate and gamma oryzanol. Clinical evaluation of the elbow joints took place at months 3, 6, 12 and 20 by using orthopaedic examinations, radiography, haematology and serology blood work up, as well as any other elbow dysplasia symptoms picked up during clinical examination of the dog. All side effects throughout the study were noted. In the control group, 33% of the dogs developed radiological signs consistent with elbow dysplasia, while the treated group showed a lower percentage at 18,5%. The presentation of dysplasia symptoms at 12 months was different between the treated group (12,5%), and the control (61,5%) and significantly different at 20 months ($p < 0,05$). Within 12 months of the beginning of the study, differences were recorded within both groups in terms of lameness presentation, mobility and degree of inflammation of the elbow joints.

At 20 months, time of the last examination performed for the study, animals under the treated group had significantly improved ($p < 0,05$), without showing any adverse reactions. In conclusion, oral treatment with Hyaloral[®], may have a possible cumulative action which provides protection against dysplasia and significantly improves the symptoms of elbow dysplasia.

Key words: canine, chondroprotector, collagen, elbow dysplasia, hyaluronate.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander JW: Osteoarthrosis (degenerative joint disease) in the dog. *Canine Pract* 6(1):31, 1979.
2. Anderson A. Treatment of hip dysplasia. *Journal of Small Animal Practice* 52, 2011.
3. Aragon CL, Hofmeister EH, Budsberg SC. Systematic review of clinical trials of treatments for osteoarthritis in dogs. *Vet Med Today: Topics in Drug Therapy Vol* 230 No.4, 2007.
4. Arican M, et al: Hyaluronan in canine arthropathies. *J Comp Pathol* 111:185, 1994.
5. Bierer TL, Bui LM. Improvement of arthritic signs in dogs fed green-lipped mussel (*Perna canaliculus*). *Am Soc Nutr Sci* 132:1634S-1636S, 2002.
6. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F, Busilacchi A, Gigante A. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym* 109:126-38, 2014.
7. Bouck GR, et al: A comparison of surgical and medical treatment of fragmented coronoid process and osteochondritis desiccans of the canine elbow. *Vet Comp Orthop Traumatol* 8:172, 1995.
8. Boulay JP: Fragmented medial coronoid process of the ulna in the dog. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28:51, 1998.
9. Burton NJ, Comerford EJ, Bailey M, Pead MJ and Owen MR. Digital analysis of ulnar trochlear notch sclerosis in Labrador retrievers. *J Small Anim Pract* 48:220-224, 2007.
10. Calder PC, Zurier RB. Polyunsaturated fatty acids and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4:115-121, 2001.
11. Cook CR, Cook JL. Diagnostic Imaging of Canine Elbow Dysplasia: A Review. *Veterinary Surgery*, 38: 144-153, 2009.
12. Corley EA, Carlson WD. Radiographic, genetic and pathologic aspects of elbow dysplasia. *Journal of the American Veterinary Association* 147:1651, 1965.
13. Curtis CL, Hughes CE, Flannery CR, et al. n-3 fatty acids specifically modulate catabolic factors involved in articular cartilage degradation. *J Biol Chem* 275:721-724, 2000.
14. Ettinger SJ, Feldman EC. *Tratado de medicina interna veterinaria*. Ed Elsevier, 6oed. 2008.

15. Everts RE. *Molecular Genetic Studies in the Dog; Application to Fragmented Coronoid Process (FCP) in the Labrador Retriever*. PhD Thesis, University of Utrecht, 2000.
16. Fitzpatrick N and Yeadon R. *Algorithm for treatment of developmental diseases of the medial elbow in dogs*. *Irish Vet Journal* 61 (6):398-401, 2008.
17. Fox SM, Johnston SA: *Use of carprofen for the treatment of pain and inflammation in dogs*. *JAVMA* 210:1493, 1997.
18. Fujita Y et al. *Effect of humeral osteotomy on joint surface contact in canine elbow joints*. *Am J Vet Res* 64: 506–11, 2003.
19. Galarza AU and Bermejo JRS. *Manual de posiciones y proyecciones radiográficas en el perro*. Edit S.L Servet. ISBN 9788493597146. 2008.
20. Ginja, M.M.D., et al. *Diagnosis, genetic control and preventive management of canine hip dysplasia: A review*. *The Veterinary Journal* doi:10.1016/j.tvjl.2009.04.009, 2009.
21. Gosh P, Wells C, Smith M, Hutadilok N. *Chondroprotection, myth or reality-an experimental approach*. *Semin Arthritis Rheum* 19 3:9, 1990.
22. Hazewinkel HAW. *Elbow dysplasia, definitions and clinical diagnoses*. *Irish Vet Journal* 61 (6):395-398, 2008.
23. Hedhammar AA. *The hereditary aspects of canine elbow dysplasia*. *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association 16th meeting*. Vienna, Austria: 578-579, 1991.
24. Innes J. *Getting the elbow: diagnosis and management of elbow disease in dogs*. *J Small Anim Pract* 50(6):18-20, 2009.
25. Innes JF, Fuller CJ, Grover ER, et al. *Randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group study of P54FP for the treatment of dogs with osteoarthritis*. *Vet Rec* 152:457-460, 2003.
26. Kirberger RM and Stander N. *Incidence of canine elbow dysplasia in South Africa*. *J S Afr vet Ass* 78(2):59-62, 2007.
27. Kirberger RM et al. *Elbow dysplasia in the dog: pathophysiology, diagnosis and control*. *J S Afr Vet Assoc* 69:43-54, 1998.
28. Kirkby KA and Lewis DD. *Canine Hip Dysplasia: Reviewing the Evidence for Nonsurgical Management*. *Veterinary Surgery* 41:2-9, 2012.
29. Klee S, Ungemach FR: *[Pharmacotherapy of degenerative joint diseases in dogs]* *Tierarztl Praz* 26:1, 1998.

30. Koch D. *Diagnosing elbow dysplasia and current treatment options.* XX, 2009. 31. Krotscheck U et al. *Ununited anconeal process: lag-screw fixation with proximal ulnar osteotomy.* *Vet Comp Orthop Traumatol* 13: 212–6, 2000.
31. Lewis TW, Ilska JJ, Blott SC and Woolliams JA. *Genetic evaluation of the elbow scores and the relationship with hip scores in UK Labrador retrievers.* *Vet J* 189(2):227-
32. MacPhail CM, et al: *hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs.* *JAVMA* 212:1895, 1998.
33. Mäki K, Janss LLG, Groen AF, A-E Liinamo and Ojala M. *An indication of major genes affecting hip and elbow dysplasia in four Finnish dog populations.* *Heredity* 92, 402-408, 2004.
34. Meyer-Lindenberg A et al. *Short- and long-term results after surgical treatment of an ununited anconeal process in the dog.* *Vet Comp Orthop Traumatol* 14: 101–10, 2001.
35. Millis DL, Levine D: *The role of exercise and physical modalities of the treatment of osteoarthritis.* *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 27:913, 1997.
36. Nganvongpanit K, Boonsri B, Sripratak T, Markmee P. *Effects of one-time and two-time intra-articular injection of hyaluronic acid sodium salt after joint surgery in dogs.* *J Vet Sci*, 14(2):215-222, 2013.
37. OFFA Orthopedic Foundation for Animals. *Examining Elbow Dysplasia.* www.offa.org.
38. Olsson SE: *Degenerative joint disease (osteoarthrosis): A review with special reference to the dog.* *J Small Anim Pract* 12:333, 1971.
39. Puccio M et al. *Clinical evaluation and long term follow-up of dogs having coronoidectomy for elbow dysplasia.* *J Am Anim Hosp Assoc* 39: 473–8, 2003.
40. Reginster JY, Bruyere O, Neuprez A. *Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis.* *Rheumatology* 46(5):731-5, 2007.
41. Samoy Y, Van Ryssen B, Gielen I, Walschot N, Van Bree H. *Elbow incongruity in the dog.* *Vet Comp Orthop Traumatol* 19:1-8, 2006. Thomson MJ, Robins GM: *Osteochondritis of the elbow: A review of the pathogenesis and a new approach to treatment.* *Austr Vet J* 72: 375, 1995

42. Vandeweerd J-M, Coisson C, Clegg P, Cambier C, Pierson A, Hontoir F, Saegerman C, Gustin P and Buczinski S. Systematic Review of Efficacy of Nutraceuticals to Alleviate Clinical Signs of Osteoarthritis. *J Vet Intern Med* 26:448-456, 2012.
43. Vasseur PB, et al: Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *JAVMA* 206:807, 1995.
44. Voorhout G, Hazewinkel AW: Radiographic evaluation of the canine elbow joint with special reference to the medial humeral condyle and the medial coronoid process. *Vet Radiol Ultrasound* 28:158-165, 1987.
45. Wainman M, Young IS and Williams SB. Evaluation of the status of canine hydrotherapy in the UK. *Vet Rec* 168 (15):407, 2011.
46. Wind AP. Elbow incongruity and developmental elbow diseases in the dog: Part I and II. *J Am Anim Hosp Assoc* (22):712-24 and 725-30, 1986.
47. Wisner ER, Pollard RE. Orthopedic diseases of young and growing dogs and cats, in Trull DE (ed): *Textbook of Veterinary Diagnostic Radiology* (ed 5). St. Louis, MO, Saunders Elsevier, pp 268-283, 2007.
48. Woolliams JA, Lewis TW and Blott SC. Canine hip and elbow dysplasia in UK Labrador retrievers. *Vet J* 189(2):1