

# Evidencia de la eficacia del ácido hialurónico intraarticular en el tratamiento de la artrosis de rodilla

J. A. CASTELLANO CUESTA, A. PÉREZ TORRES

Sección de Reumatología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia.

Correspondencia: Dr. Juan A. Castellano Cuesta - Sección Reumatología - Hospital Arnau de Vilanova - San Clemente, 12 - 46015 Valencia

✉ inca63@terra.es

## INTRODUCCIÓN

La artrosis es la enfermedad articular crónica más prevalente en la población y conlleva dolor, incapacidad funcional y pérdida de calidad de vida muy importantes. Su abordaje terapéutico debe ser multidimensional, incluyendo educación sanitaria sobre hábitos de vida, ejercicio físico, normalización del peso corporal, fisioterapia-rehabilitación, uso de determinadas ortesis, medidas farmacológicas (analgésicos, AINE y SYSADOA), infiltraciones intraarticulares de corticoides y/o ácido hialurónico (AH) y cirugía; ésta última en casos concretos muy avanzados.

El AH es un componente normal del líquido sinovial y una importante glucoproteína en la homeostasis articular. En la artrosis, el peso molecular y la concentración del AH se encuentran disminuidos. Teóricamente, la aplicación intraarticular de AH restaura la viscoelasticidad del líquido sinovial y promueve la síntesis endógena de AH de alto peso molecular; por lo tanto, debería producir una mejoría sintomática y funcional.

Como posibles **mecanismos de acción** del AH en el tratamiento de la artrosis de rodilla se han sugerido los siguientes:

a) La protección mecánica que produce la propia elastoviscosidad del preparado de AH<sup>1</sup>.

b) Su efecto antiinflamatorio local ejercido a través de la vía de inhibición de prostaglandinas (PGE2) y del óxido nítrico, así como de la estimulación del AMP cíclico<sup>2</sup>.

c) La mejoría de la ultraestructura y función de los condrocitos y del cartilago en general<sup>3</sup>, con disminución de la liberación y degradación de agreganos.

d) La mejoría de la ultraestructura de la membrana sinovial<sup>4</sup>.

e) Aumento de la síntesis de AH endógeno<sup>5</sup>.

f) Mejoría de la biomecánica de la marcha<sup>6</sup>.

g) Incremento de la fuerza muscular<sup>7</sup>.

h) Por tanto, podría disminuir la sobrecarga articular, con las ventajas que de ello se derivan.

## PREGUNTAS

En esta revisión nos interesa describir las evidencias existentes sobre la eficacia de las inyecciones intraarticulares de ácido hialurónico (AH) en el tratamiento de la artrosis de rodilla. Podrían quedar planteadas de la siguiente manera:

1. Utilidad en la práctica clínica de las inyecciones de AH en la artrosis de rodilla

2. Periodicidad del tratamiento

3. Perfil del paciente

4. diferencias entre los diversos tipos de AH

## ESTRATEGIA

Con esta finalidad hemos revisado los trabajos publicados en MEDLINE (términos “viscosupplementation” e “intraarticular hyaluronic”) y en la biblioteca COCHRANE.

Hemos encontrado referencias de varios metaanálisis<sup>8-14</sup> y revisiones sistemáticas<sup>15,16</sup>. De los 7 metaanálisis exis-

tentes, el más actualizado y el que consideramos de mejor calidad es el hallado en la biblioteca Cochrane del año 2006<sup>8</sup>, actualizado de otro trabajo anterior de la misma fuente<sup>10</sup>.

## SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Por su importancia, nos referiremos especialmente a dicho metaanálisis<sup>8</sup>. En él, los autores revisan 76 ensayos clínicos controlados, de una calidad metodológica 3 sobre 5; la duración de los estudios oscila entre varios días y 18 meses tras completar el tratamiento. Se emplean una gran variedad de preparados de AH y se compara contra placebo, infiltración intraarticular de corticoides, AINE, ejercicio físico, terapia física, artroscopia, tratamiento convencional y diversos tipos de AH entre sí.

Las principales conclusiones del metaanálisis son que, en general, los ensayos clínicos comparativos de viscosuplementación contra placebo demuestran la eficacia de este tipo de intervención terapéutica, la eficacia es comparable a la de AINE administrados por vía oral y es de similar intensidad y mayor duración que la producido por las inyecciones intraarticulares de corticoides.

La eficacia queda demostrada para las variables de dolor, capacidad funcional y evaluación global por parte del paciente. Es digno de mención, la observación de una mejoría notable del dolor, entre el 28%-54%, y de la capacidad funcional, del 9%-32%, entre las semanas 5 y 13 tras finalizar el tratamiento.

La eficacia observada fue variable para diferentes productos, pero los estudios de comparación directa son escasos para llegar a conclusiones importantes a la hora de seleccionar un determinado tipo de AH.

Los efectos secundarios fueron infrecuentes y leves. El dolor y eritema en el punto de inyección y las reacciones locales (artralgia y sinovitis postinfiltración) pueden ocurrir aproximadamente en el 4%- 5% de los pacientes que reciben AH y en el 2% de las infiltraciones realizadas con dicho producto. De manera anecdótica, en un estudio, la aplicación del AH por vía lateral, con la

rodilla extendida, originó menos efectos secundarios locales que a través del acceso medial a la articulación. De forma excepcional, se han descrito casos de hipersensibilidad e incluso de anafilaxia.

## CONCLUSIONES

### 1. Utilidad en la práctica clínica

En conjunto, según los autores de dicho metaanálisis, los estudios existentes en la actualidad muestran evidencia suficiente para recomendar el uso de AH en el tratamiento de la artrosis de rodilla.

Estos resultados coinciden, en general, con los de los restantes metaanálisis, excepto uno de ellos<sup>11</sup>, en el que no se observó una mejoría clínica significativa del dolor ni de la función articular. Considerados todos los datos globalmente, se puede decir que la eficacia del AH es significativa estadísticamente, aunque de carácter moderado desde el punto de vista clínico y más llamativa entre las semanas 5 y 13 a partir de su aplicación.

### 2. Periodicidad del tratamiento

También existen numerosos hallazgos que muestran que los cursos de inyecciones de AH pueden ser repetidos cada 6-12 meses, según los requerimientos, y de este modo pueden proporcionar alivio a largo plazo<sup>17-19</sup>.

Esto también viene a coincidir con nuestra experiencia de más de 300 pacientes con artrosis, tratados con AH tanto en rodilla como en articulación trapeciometacarpiana, en los que hemos observado mejorías clínicas significativas de 6 meses a un año de duración, e incluso superiores, sin efectos adversos importantes.

### 3. Perfil del paciente a utilizar AH

El momento idóneo para la utilización de dicha terapia, las indicaciones precisas de la misma y el prototipo de paciente que más pueda beneficiarse de ella son puntos no bien aclarados actualmente, pero parece ser especialmente eficaz en aquellos que sufren artrosis de grado leve o moderado y síntomas moderados.

### 4. Diferencias entre distintos tipos de AH

Tampoco se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la superioridad de un determinado producto sobre otros, aunque todos son bien tolerados y ofrecen el mismo grado de seguridad (Grado de recomendación A; Nivel de evidencia 1a).

Así mismo, no existen evidencias concluyentes sobre el potencial efecto modificador de la enfermedad del AH, aunque sí existen datos muy sugerentes al respecto<sup>20</sup>.

Finalmente, se debe recordar que en la actualidad el AH es recomendado en las guías clínicas del ACR<sup>21</sup>, EULAR<sup>22</sup> y SER<sup>23</sup> para la mejoría del dolor y de la capacidad funcional en la artrosis de rodilla (Grado de recomendación A; Nivel de evidencia 1a).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999; 21: 1549-62.
- 2.- Punzi L, Schiavon F, Cavasin F, et al. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE2 and cAMP of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1989; 7: 247-250.
- 3.- Guidolin DD, Ronchetti IP, Lini E, Guerra D, Frizzero L. Morphological analysis of articular cartilage biopsies from a randomized, clinical study comparing the effects of 500-730 kDa sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate on primary osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2001; 9: 371-381.
- 4.- Pasquali Ronchetti I, Guerra D, Taparelli F, et al. Morphological analysis of knee synovial membrane biopsies from a randomized controlled clinical study comparing the effects of sodium hyaluronate (Hyalgan) and methylprednisolone acetate (Depomedrol) in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 158-169.
- 5.- Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006; 33: 946-50.
- 6.- Yavuzer G, Sonel B, Suldur N, Ergin S. Effects of intra-articular hylan G-F 20 injections on clinical and biomechanical characteristics of the knee in osteoarthritis. *Int J Rehabil Res* 2005; 28: 371-4.
- 7.- Tang SF, Chen CP, Chen MJ, et al. Improvement of muscle strength in osteoarthritic knee patients after intraarticular knee injection of hyaluronan. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 274-7.
- 8.- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (2): CD005321.
- 9.- Modawal A, Ferrer M, Choi HK, Castle JA.

Hyaluronic acid injections relieve knee pain. *J Fam Pract* 2005; 54: 758-67.

10.- Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD005321.

11.- Arrich J, Piribauer F, Mad P, et al. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005; 172: 1039-43.

12.- Wang CT, Lin J, Chang CJ, Lin YT, Hou SM. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86-A: 538-45.

13.- Lo GH, LaValley M, McAlison T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 290: 3115-21.

14.- Espallargues M, Pons JM. Efficacy and safety of viscosupplementation with Hylan G-F 20 for the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care* 2003; 19: 41-56.

15.- Pagnano M, Westrich G. Successful nonoperative management of chronic osteoarthritis pain of the knee: safety and efficacy of retreatment with intra-articular hyaluronans. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 751-61.

16.- Aggarwal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. *Can Fam Physician* 2004; 50: 249-56.

17.- Waddell DD, Cefalu CA, Bricker DC. A second course of hylan G-F 20 for the treatment of osteoarthritic knee pain: 12-month patient follow-up. *J Knee Surg* 2005; 18: 7-15.

18.- Raynauld JP, Goldsmith CH, Bellamy N, et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 111-119.

19.- Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I. Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 310-9.

20.- Goldberg VM, Buckwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage* 2005; 13: 216-24.

21.- American College of Rheumatology. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1905-15.

22.- Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145-55.

Panel de Expertos de la Sociedad Española de Reumatología. Primer documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el tratamiento farmacológico de la artrosis de rodilla. *Reumatol Clin* 2005; 1: 38-48.