

## Artículo

# Evaluación del perfil de respuesta a la inyección de ácido hialurónico más

## Sorbitol en pacientes con artrosis de rodilla:

### Análisis post-hoc de un ensayo controlado aleatorio de 6 meses de duración.

Olivier Bruyère <sup>1,\*</sup>, Germain Honvo <sup>1</sup>, Eduard Vidovic <sup>2</sup> and Bernard Cortet <sup>3</sup>

1 WHO Collaborating Centre for Public Health Aspects of Musculo-Skeletal Health and Ageing, Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, 4000 Liège, Belgium; Germain.Honvo@uliege.be 2 Aptissen SA Medical Department, 1228 Plan-les-Ouates, Switzerland; e.vidovic@aptissen.com 3 Department of Rheumatology and UR 4490, University Hospital of Lille, 59000 Lille, France; Bernard.CORTET@chu-lille.fr \* Correspondence: Olivier.Bruyere@uliege.be; Tel.: +32-4-366-25-81

**Resumen:** En un ensayo aleatorio anterior, se evaluó la no inferioridad de dos inyecciones de ácido hialurónico (SynolisVA frente a Synvisc-One) en pacientes con OA de rodilla, con una tasa de respuesta del 79% para Synolis VA. Para evaluar si podía establecerse un perfil de respuesta para esta modalidad de tratamiento, utilizamos el brazo de Synolis VA de un ensayo prospectivo, multicéntrico, comparativo, aleatorizado y doble ciego de 6 meses de duración, doble ciego. El cambio a los 6 meses del dolor WOMAC con Synolis VA no se asoció con ningún dato clínico de referencia.

Sin embargo, el cambio en el WOMAC Function se asoció significativamente con su nivel basal, incluso después de las posibles variables de confusión ( $p = 0,028$ ), es decir, una peor función física en el momento inicial se asoció a una mejor respuesta. En conclusión, además de la elevada tasa de respuesta absoluta a Synolis VA, la probabilidad de éxito es incluso mayor si se administra en pacientes con una función física más limitada al inicio. Función física más limitada al inicio del tratamiento. Se justifica la realización de más investigaciones con otras posibles variables clínicas de confusión para aplicar mejor el concepto de medicina personalizada.

**Palabras clave:** ácido hialurónico; sorbitol; inyección; artrosis; análisis post-hoc



Citation: Bruyère, O.; Honvo, G.; Vidovic, E.; Cortet, B. Assessment of the Response Profile to Hyaluronic Acid Plus Sorbitol Injection in Patients with Knee Osteoarthritis: Post-Hoc Analysis of a 6-Month Randomized Controlled Trial. *Biomolecules* **2021**, *11*, 1498. <https://doi.org/10.3390/biom11101498>

Academic Editor: Jakub Suchánek

Received: 15 September 2021

Accepted: 7 October 2021

Published: 11 October 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introducción

El tratamiento de la osteoartritis (OA), la forma más prevalente de artritis suele incluir incluye una combinación de modalidades no farmacológicas y farmacológicas. Entre los tratamientos farmacológicos disponibles actualmente, las inyecciones de ácido hialurónico (AH) desempeñan un papel importante en el tratamiento de la artrosis, como se destaca en la versión actualizada de las recomendaciones sobre OA de dos grandes sociedades internacionales, a saber, la European de Aspectos Clínicos y Económicos de la Osteoporosis y la Osteoartritis (ESCEO) y la Osteoartritis Research Society International (OARSI) [1,2]. Además, dos grupos de expertos destacaron la eficacia moderada pero significativa de la AH sobre los síntomas de la OA, que está dentro del rango de otras modalidades de tratamiento farmacológico de la OA [3]. Más concretamente, un metaanálisis destacó que la AH es eficaz a las 4 semanas, alcanza su máxima eficacia a las 8 semanas y proporciona un efecto sintomatológico residual a las 24 semanas [4]. Por último, a partir de los datos disponibles de los ensayos controlados aleatorios y resumidos en diferentes metaanálisis, la AH es bien tolerada y no se asocia a ningún problema de seguridad en el tratamiento de la OA [5,6]. La práctica actual de tratamiento sigue basándose en gran medida en el modelo de "talla única", según el cual a los pacientes diagnosticados de la misma enfermedad se les suele prescribir el mismo tratamiento. Sin embargo, dado que este método puede dar lugar a una respuesta terapéutica deficiente, es necesario adoptar un enfoque más centrado en el paciente.

Se fomenta el enfoque centrado o personalizado en la práctica médica de la OA. En lo que respecta a los AH se demostró en un metaanálisis que todos los productos de AH no podían considerarse un grupo homogéneo, ya que existen diferencias en los productos de AH que influyen tanto en la eficacia como en la seguridad [7]. Curiosamente, los expertos reconocieron que la variabilidad de los efectos de los AH entre diferentes fenotipos de pacientes no se ha comprendido bien [3]. En consecuencia, para un enfoque más personalizado del tratamiento de la OA, es necesario seguir investigando las características de las pacientes asociadas a una mejor respuesta a cada tratamiento de AH concreto.

Recientemente se ha publicado un ensayo prospectivo, multicéntrico, comparativo, aleatorizado y doblemente ciego de 6 meses de duración en el que se comparan dos productos de AH (es decir, uno elaborado con 80 mg de ácido hialurónico y 160 mg de sorbitol y otro con 48 mg de hialano GF-20) y sus efectos sobre el dolor y la eficacia de la función en pacientes con OA de rodilla moderada [8]. El objetivo del presente estudio es investigar el perfil de respuesta a la HA de hialuronato sódico más sorbitol. Este estudio se denomina análisis post-hoc, ya que es un análisis adicional y no planificado de un ensayo publicado.

## 2. Materiales y métodos

Este estudio es un análisis post hoc de los datos de un ensayo prospectivo de 24 semanas (168 días), aleatorizado, de fase IIIb, doble ciego y controlado, que fue diseñado para comparar dos preparados diferentes de ácido hialurónico para el tratamiento sintomático de pacientes con OA de rodilla (diseño de no inferioridad). El primer compuesto era una solución que contenía 80 mg de ácido hialurónico y 160 mg de sorbitol, concretamente Synolis VA, y el segundo compuesto estaba compuesto de 48 mg de hylan GF-20 (Synvisc-One) [8]. Cada uno de estos compuestos se administró como una única inyección intraarticular. El presente análisis sólo utilizó los datos del brazo de Synolis VA del ensayo. El ensayo original incluyó a pacientes de ambos sexos, de entre 45 y 80 años con OA de rodilla confirmada radiológicamente, según la definición del American College of Rheumatology, que fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos de HA. El criterio de valoración primario fue la evolución del Índice de Artritis de las Universidades Western Ontario y McMaster (WOMAC) para el dolor en el día 168 después de la inyección, utilizando la escala analógica visual (EAV) de 100 mm. Analog Scale (VAS) de 100 mm. Las puntuaciones de rigidez, función y total del WOMAC evaluadas en día 168 fueron algunos de los criterios de valoración secundarios de este ensayo. La respuesta de los pacientes al tratamiento en día 168 (final del estudio) también se evaluó según los criterios de respuesta propuestos por la Iniciativa de Criterios de Respuesta del Comité Permanente de Ensayos Clínicos de la Sociedad Internacional de Investigación sobre la Osteoartritis (OARSI) y las Medidas de Resultados en Reumatología (OMERACT), conocidos como el conjunto de criterios de respuesta OMERACT-OARSI [9]. Los criterios de respuesta son (1) Mejora del dolor VAS  $\geq 50\%$ , o (2) Mejora de al menos al menos 2 de los 3 siguientes: Mejora de la EAV del dolor con respecto a la situación inicial  $\geq 20\%$ ; mejora del Índice funcional de Lequesne's con respecto a la situación inicial  $\geq 20\%$ ; Evaluación del Estado Global (EQ-5D-5L) mejora con respecto al valor inicial  $\geq 20\%$ . Se permitieron medicamentos concomitantes durante el ensayo para el alivio del dolor cuando fuera necesario para el bienestar del paciente, siempre que no interfirieran con el producto en investigación. Esto podía ser prescrito por el investigador, pero su uso debía ser mínimo. El ensayo inicial del estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Fue aprobado y registrado con el nº. 2017-A00034-49 a la ANSM, y se obtuvo la aprobación ética del CPP Ile-de-France.

### Análisis estadísticos

El presente análisis post-hoc se basó en la población por intención de tratar (ITT) del ensayo, que consistió en todos los sujetos que recibieron la inyección de Synolis VA ( $n = 96$  pacientes), ya que en este estudio sólo se utilizaron los datos del brazo de Synolis VA del ensayo. Se realizaron análisis de regresión bivariados y Se utilizaron análisis de regresión bivariados y multivariados para evaluar los factores basales que podían predecir cambios desde el inicio [(puntuación del día 0 - puntuación del día 168/puntuación del día 0)  $\times 100$ ] en las puntuaciones del dolor y de la función de WOMAC. Factores basales que predicen la respuesta al tratamiento en el día 168, evaluados según los criterios de respuesta de la OMERACT-OARSI (respondedores frente a no respondedores), se evaluaron mediante modelos de regresión logística (bivariados y multivariante). El modelo para la mejora del dolor WOMAC en el día 168 incluía el dolor WOMAC basal el dolor de la WOMAC; en cambio, para que el modelo predijera la mejora de la función de la WOMAC en el día 168, se tuvo en cuenta la función de la WOMAC en la línea de base día 168, se tuvo en cuenta la función de WOMAC basal. La puntuación total de WOMAC en la línea de base se consideró como covariable en el modelo multivariante para la respuesta al tratamiento en el día 168; posteriormente, esta covariable se sustituyó por las variables de dolor, función y rigidez de WOMAC y rigidez. A continuación, se determinaron los valores umbral del dolor, la función y la rigidez del WOMAC basal para respuesta al tratamiento en el día 168 se determinaron mediante un análisis de percentiles, para crear variables de umbral binario de las subescalas de WOMAC (por debajo o por encima del umbral). Una vez obtenidos los valores de percentil para cada variable, se crearon variables binarias de umbral (por debajo frente a igual o superior al valor del percentil) se crearon para el dolor, la función y la rigidez del WOMAC de referencia, rigidez. Las comparaciones de la proporción de pacientes por debajo o por encima de estos umbrales entre los que respondieron y los que no

respondieron, se completaron utilizando la prueba exacta de Fisher. Las variables de umbral binario de las subescalas del WOMAC creadas se incluyeron finalmente en los modelos multivariantes, en lugar de las variables específicas de las subescalas originales de WOMAC. Todos los modelos multivariantes se ajustaron a los posibles factores de confusión (es decir, edad, sexo y el IMC). Los análisis fueron de dos caras y  $p \leq 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software STATA, versión 14.2 (StataCorp LLC. College Station, TX, USA).

### 3. Resultados

#### 3.1. Características basales de los participantes en el estudio

Las características demográficas y clínicas basales de los participantes en el estudio (población PP) se describieron en la publicación original del ensayo [8]. Estas características son bastante similares a las de la población ITT utilizada en el presente análisis. En resumen, el 66% (65,63%) de los pacientes de la población ITT eran mujeres, y la edad media era de 64,5 años (IQR: 58,0-72,0). Más de dos tercios (68,75%) de estos pacientes tenían un grado de OA de Kellgren- Lawrence de 3. En los 96 pacientes incluidos en el presente análisis, la puntuación media del dolor de dolor WOMAC al inicio fue de  $46,68 \pm 17,33$  y la puntuación media de función WOMAC fue de  $43,12 \pm 19,54$ .

#### 3.2. Análisis de los factores que predicen la mejora del dolor y la función de WOMAC y la respuesta al tratamiento, teniendo en cuenta las variables de las subescalas del WOMAC como predictores

El primer análisis realizado fue para evaluar los determinantes que predicen la mejora en del dolor WOMAC en el día 168, en comparación con el día 0. En los análisis de regresión bivariante y multivariante de regresión, ninguna de las covariables (es decir, la edad, el sexo, el IMC y el dolor WOMAC basal) se asoció de forma significativa con el cambio del dolor WOMAC desde el punto de partida (datos en el archivo). En cuanto a la mejora de la función de la WOMAC en el día 168, la función de la WOMAC basal fue el único de factor predictivo identificado, tanto en el análisis bivariante ( $p = 0,034$ ) como en el modelo multivariante ( $p = 0,028$ ) ajustado por la edad, el sexo y el IMC basal (Tabla 1). Cuanto peor era la función del WOMAC era al inicio, mejor era la respuesta al tratamiento.

Tabla 1. Factores que predicen la mejora de la función del WOMAC después de 168 días.

**Table 1.** Factors predicting improvement in WOMAC function after 168 days.

Factors	Bivariate Model			Multivariate Model ( $n = 91$ )		
	$\beta$	SE	$p$	$\beta$	SE	$p$
Age	-0.49	0.61	0.420	-0.39	0.61	0.521
Sex (female)	-9.78	12.43	0.434	-13.69	12.68	0.283
BMI	1.18	1.35	0.385	0.75	1.34	0.576
Baseline WOMAC function	0.65	0.30	0.034	0.70	0.31	0.028

Se evaluaron los factores que predecían la respuesta al tratamiento según los criterios OMERACT-OARSI al final del estudio. En primer lugar, se evaluó si el WOMAC total predecía la respuesta al tratamiento en el día 168, y se encontraron asociaciones significativas; tanto en el análisis bivariante ( $p = 0,003$ ) como en el modelo multivariante ( $p = 0,002$ ) ajustado por edad el sexo y el IMC inicial (Tabla 2). En otras palabras, por cada aumento de un punto del WOMAC en la línea de base, la probabilidad de ser un respondedor se incrementó en un 6%. Ninguna de las otras covariables mostró resultados significativos.

Tabla 2. Factores que predicen la respuesta del OMERECT/OARSI al tratamiento en el día 168, teniendo en cuenta la línea de base WOMAC total como predictor.

Factors	Bivariate Model		Multivariate Model ( $n = 93$ )	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Age	1.02	0.97–1.07	1.03	0.97–1.08
Sex (female)	0.66	0.23–1.90	0.36	0.11–1.21
BMI	1.03	0.92–1.15	1.01	0.90–1.13
Baseline WOMAC total	1.05	1.02–1.09	1.06	1.02–1.09

A continuación, buscamos subescalas WOMAC específicas que determinarían el efecto observado con el total de WOMAC basal, incluyendo las variables específicas de las subescalas de WOMAC en los modelos, en lugar del total de WOMAC basal. En los modelos bivariados, sólo el WOMAC basal (OR: 1,05; IC del 95%: 1,02-1,09) y la función de WOMAC (OR: 1,05; IC del 95%: 1,01-1,08) Las variables de subescalas específicas se asociaron significativamente con la respuesta al tratamiento en el día 168; lo que sugiere que los niveles iniciales elevados de dolor de rodilla y el empeoramiento de la función se asociaron significativamente con una respuesta positiva al

tratamiento en el día 168. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas en el análisis multivariante que incluía la edad, el sexo y el IMC, contrariamente al resultado obtenido en el modelo multivariante que incluía el WOMAC total. Se construyeron modelos multivariantes adicionales, incluyendo subescalas específicas de WOMAC (en lugar de todas estas variables juntas), junto con las demás covariables de referencia (es decir, edad, sexo e IMC). Con estos modelos, el dolor de WOMAC en la línea de base ( $p = 0,002$ ) y la función de WOMAC se asociaron de forma independiente con la respuesta en el día 168.

### 3.3. Determinación de los valores umbrales de las subescalas del WOMAC de referencia para responder al tratamiento

Se calcularon los valores umbrales de las puntuaciones iniciales de dolor, función y rigidez del WOMAC para responder al tratamiento al final del estudio. Los principales valores umbral de respuesta al tratamiento en el día 168, mediante la prueba exacta de Fisher, fueron los correspondientes a los percentiles 10, 25, 50 y 75. De todos los análisis realizados, los valores correspondientes a los percentiles 10 para el dolor, la función y la rigidez del WOMAC de dolor, función y rigidez, alcanzados por el 90% de los pacientes, se identificaron como los valores que mejor discriminan la respuesta al tratamiento en el día 168. Para la función de WOMAC función, el valor correspondiente al percentil 10 era de 18,76, lo que mostraba una diferencia significativa diferencia entre los que respondían y los que no respondían al tratamiento en el día 168 ( $p = 0,000$ ). El valor correspondiente al percentil 10 para el dolor del WOMAC basal fue de 26,8 (valor comparando los respondedores con los no respondedores igual a 0,018).

### 3.4. Análisis de los factores que predicen la mejora del dolor y la función del WOMAC y la respuesta al Tratamiento, considerando las subescalas de WOMAC variables binarias de umbral como predictores.

Los principales análisis descritos en la sección 3.2 se llevaron a cabo una vez más, esta vez considerando las subescalas del WOMAC como variables binarias en lugar de los valores absolutos en la línea de base. Como se puede ver en las Tablas 3 y 4, los valores arrojaron los mejores coeficientes de regresión y valores  $p$  (Tabla 3) y las mejores OR con un IC del 95% significativo (Tabla 4) para el percentil 10 de la función WOMAC basal (variable binaria de umbral de la función WOMAC binario de la función WOMAC) como predictor independiente del cambio en la función desde el inicio y de la respuesta positiva al tratamiento al final del estudio.

Tabla 3. Factores que predicen la mejora de la función del WOMAC al final del estudio en comparación en comparación con la línea de base (día 0), incluyendo el percentil 10 de la línea de base (P10) de la función WOMAC como covariable.

Factors	Multivariate Model for Improvement in WOMAC Function ( $n = 91$ )		
	$\beta$	SE	$p$
Age	-0.65	0.59	0.276
Sex (female)	-6.59	12.02	0.585
BMI	1.20	1.29	0.355
P10 baseline WOMAC function	63.97	19.02	0.001

Tabla 4. Factores que predicen la respuesta al tratamiento al final del estudio-modelo que incluye la línea de base subescalas de WOMAC variables binarias de umbral como covariables.

Factors	Bivariate Model for Response to Treatment According to the OMERACT-OARSI Criteria ( $n = 93$ )	
	OR	95% CI
Age	1.02	0.96–1.08
Sex (female)	0.57	0.16–1.95
BMI	1.02	0.89–1.16
P10 baseline WOMAC pain	3.51	0.70–17.47
P10 baseline WOMAC function	13.81	1.23–155.29
P10 baseline WOMAC stiffness	0.75	0.06–9.19

## 4. Discusión

En el presente estudio, hemos demostrado que un determinante independiente de la respuesta sintomática a la AH fue el nivel basal de la limitación de la función física del paciente, es decir, cuanto más importante sea la limitación, más importante será la mejora. En que sabemos, somos los primeros en sugerir que el nivel de los síntomas podría influir en la respuesta de la HA en pacientes con OA. Es interesante señalar que nuestros resultados son consistentes independientemente de la definición de respuesta funcional al tratamiento (es decir, la función WOMAC o los criterios OMERACT-OARSI).

Nuestros resultados podrían tener una repercusión importante para el tratamiento de la OA en la práctica clínica. De hecho, estos resultados sugieren que las opciones de AH no deberían probarse demasiado pronto en el proceso de tratamiento de la OA con el fin de maximizar sus efectos. En consecuencia, confirmamos que la AH debería utilizarse en pacientes con una OA más avanzada o en pacientes para los que las opciones farmacológicas iniciales no fueran suficientes o estuvieran contraindicadas. Curiosamente, estos datos son coherentes con la versión actual de las directrices de la ESCEO para el tratamiento de la OA [1]. De hecho, en este enfoque gradual del tratamiento de la OA, la HA se propone al final del segundo paso, justo después del uso de fármacos sintomáticos de acción lenta en la OA (SYSADOA) y los AINE tópicos y orales. Nuestros resultados confirman que el AH está bien situado allí, después de probar las primeras modalidades farmacológicas, como cuando el paciente está más severamente sintomático. En ese momento, las posibilidades de éxito del tratamiento con AH son aún más importantes.

Con otras modalidades de tratamiento, el perfil del fenotipo del paciente que responde bien podría ser diferente. Por ejemplo, con el SYSADOA, parece observarse una mejor respuesta en pacientes con una OA más reciente o con características de OA menos graves [10]. Esta es probablemente una de las razones por las que los SYSADOA se recomiendan en el primer paso del algoritmo ESCEO, es decir, en la fase inicial de la enfermedad. Con los antiinflamatorios no esteroideos, otros factores podrían ser importantes, como la edad, el estado de obesidad y la presencia de enfermedades concomitantes (por ejemplo, depresión o diabetes mellitus), como se demostró en un ensayo con rofecoxib, aunque éste no se utiliza en la actualidad por motivos de seguridad [11]. Por último, cabe destacar que también se ha investigado la respuesta al placebo. Por ejemplo, en un metaanálisis, Zhang et al. observaron que las personas con mayor dolor inicial tenían más probabilidades de responder al placebo en la OA [12].

La particularidad de Synolis es que contiene sorbitol. Se ha sugerido que la alta afinidad entre el HA y el sorbitol se ha sugerido que estabiliza el complejo a través de una red muy densa de los enlaces de hidrógeno. La gran capacidad del sorbitol para eliminar y neutralizar los radicales libres de oxígeno ha demostrado retrasar la degradación del gel. Además, la reducción de la concentración de radicales libres puede disminuir la migración de macrófagos a la membrana sinovial y reducir la inflamación y el dolor [13,14]. El AH más el sorbitol, en función de la dosis, podría suprimir catabólicas e inflamatorias, así como la apoptosis de condrocitos inducida por el estrés oxidativo en humanos aislados [15]. La supresión de estas respuestas en las articulaciones puede representar un mecanismo importante de la acción clínica del AH más sorbitol para el tratamiento de la OA.

Este estudio tiene puntos fuertes y limitaciones. Se utilizó un ensayo bien diseñado aleatorizado y controlado para investigar los posibles respondedores a la AH. Sin embargo, estamos limitados por el número de posibles variables de confusión utilizadas en el estudio inicial, aunque muy pocas de ellas están bien confirmadas en la literatura científica. En consecuencia, algunas variables de confusión con un impacto potencial mayor pueden ser más complejas de obtener (por ejemplo, los marcadores genéticos), y podrían haber pasado desapercibidas, aunque se hayan evaluado las más importantes para el clínico (es decir, el IMC, la edad, el sexo, el nivel de dolor y la función). Uno de los posibles factores de confusión que puede influir en la respuesta a la OA es el cumplimiento, pero esto no es relevante en este caso. Sin embargo, esto no es relevante en este caso, dadas las modalidades específicas del tratamiento con AH (administrado una vez al inicio). Además, el perfil de respuesta observado en el presente estudio no puede extrapolarse a otros productos de AH, ya que se ha demostrado que la eficacia de los AH varía mucho entre los distintos preparados [16]. También hay que señalar que nuestra población incluía principalmente a pacientes con OA de leve a moderada y, por consiguiente, nuestros resultados no pueden extrapolarse a la OA grave. Por último, durante el ensayo se permitieron medicamentos concomitantes durante el ensayo para el alivio del dolor, pero, dado que su uso debía ser mínimo, no creemos que haya influido sustancialmente en nuestros resultados.

El futuro de la medicina personalizada será probablemente diferente con la combinación del fenotipo de un paciente y el uso de marcadores biológicos o de la firma metabólica. Por ejemplo, utilizando un método de análisis de redes de correlación diferencial, Costello et al. identificaron un número considerable de metabolitos en los pacientes que no respondían al dolor y la función reemplazo articular total, lo que sugiere que la inflamación, la degradación muscular, la cicatrización de heridas y el síndrome metabólico pueden desempeñar un papel en la respuesta [17]. Otro ejemplo, pero mucho más específico, se demostró utilizando un tratamiento de implantación de condrocitos autólogos en el que diferentes cambios proteicos biológicamente relevantes se asociaron a la respuesta lo que sugiere que varias vías parecen estar alteradas en los no respondedores [18]. Un último ejemplo es el uso del nivel sérico de lisofosfatidilcolinas a fosfatidilcolinas que se ha demostrado que se asocia a la respuesta a la licofelona y al naproxeno en pacientes con OA de rodilla [19].

## 5. Conclusiones

En conclusión, una función física más alterada parece estar asociada a un alivio de la función cuando se utiliza el AH y, en particular, el Synolis. Más concretamente tener una puntuación de función WOMAC superior a un valor correspondiente al percentil 10 de función de WOMAC (valor = 18,76 en el presente estudio) parece ser el mejor de la respuesta al tratamiento en el día 168 y del cambio en la función con respecto a la línea de base. En confirma la utilidad de la viscosuplementación en pacientes para los que el tratamiento oral con SYSADOAS, AINEs u otros analgésicos no proporcionan respuestas clínicas suficientes o son mal tolerados. Se necesitan más investigaciones con un tamaño de muestra mayor para confirmar los resultados preliminares obtenidos en este estudio, con el fin de ayudar a personalizar el tratamiento de OA para la mejor satisfacción del paciente.

**Contribuciones de los autores:** Conceptualización, O.B. y B.C.; metodología, O.B., G.H., E.V. y B.C.;

análisis formal, O.B. y G.H.; interpretación de los resultados, O.B., G.H., E.V. y B.C.; redacción

preparación del borrador original, O.B., G.H. y B.C.; redacción-revisión y edición, O.B., G.H., E.V. y B.C.

Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

**Financiación:** Este estudio fue financiado por Aptissen.

**Declaración de la Junta de Revisión Institucional:** No aplicable.

**Declaración de consentimiento informado:** No aplicable.

**Declaración de disponibilidad de datos:** No aplicable.

**Conflictos de intereses:** O.B. y B.C. han recibido honorarios como miembros del consejo asesor de Aptissen, E.V. es consultor de Aptissen, G.H. no tiene nada que declarar.

## Referencias

1. Bruyere, O.; Honvo, G.; Veronese, N.; Arden, N.K.; Branco, J.; Curtis, E.M.; Al-Daghri, N.M.; Herrero-Beaumont, G.; MartelPelletier, J.; Pelletier, J.P.; et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* 2019, 49, 337–350. [CrossRef] [PubMed]
2. Bannuru, R.R.; Osani, M.C.; Vaysbrot, E.E.; Arden, N.K.; Bennell, K.; Bierma-Zeinstra, S.M.A.; Kraus, V.B.; Lohmander, L.S.; Abbott, J.H.; Bhandari, M.; et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2019, 27, 1578–1589. [CrossRef] [PubMed]
3. Maheu, E.; Bannuru, R.R.; Herrero-Beaumont, G.; Allali, F.; Bard, H.; Migliore, A. Why we should definitely include intra-articular hyaluronic acid as a therapeutic option in the management of knee osteoarthritis: Results of an extensive critical literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 2019, 48, 563–572. [CrossRef] [PubMed]
4. Bannuru, R.R.; Natov, N.S.; Dasi, U.R.; Schmid, C.H.; McAlindon, T.E. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthr. Cartil.* 2011, 19, 611–619. [CrossRef] [PubMed]
5. Honvo, G.; Reginster, J.Y.; Rannou, F.; Rygaert, X.; Geerinck, A.; Rabenda, V.; McAlindon, T.; Charles, A.; Fuggle, N.; Cooper, C.; et al. Safety of Intra-articular Hyaluronic Acid Injections in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging* 2019, 36, 101–127. [CrossRef] [PubMed]
6. Bannuru, R.R.; Osani, M.; Vaysbrot, E.E.; McAlindon, T.E. Comparative safety profile of hyaluronic acid products for knee osteoarthritis: A systematic review and network meta-analysis. *Osteoarthr. Cartil.* 2016, 24, 2022–2041. [CrossRef]
7. Altman, R.D.; Bedi, A.; Karlsson, J.; Sancheti, P.; Schemitsch, E. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. *Am. J. Sports Med.* 2016, 44, 2158–2165. [CrossRef]
8. Cortet, B.; Lombion, S.; Naissant, B.; Vidovic, E.; Bruyere, O. Non-Inferiority of a Single Injection of Sodium Hyaluronate Plus Sorbitol to Hylan G-F20: A 6-Month Randomized Controlled Trial. *Adv. Ther.* 2021, 38, 2271–2283. [CrossRef] [PubMed]
9. Pham, T.; van der Heijde, D.; Altman, R.D.; Anderson, J.J.; Bellamy, N.; Hochberg, M.; Simon, L.; Strand, V.; Woodworth, T.; Dougados, M. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthr. Cartil.* 2004, 12, 389–399. [CrossRef] [PubMed]

10. Bruyere, O.; Dardenne, N.; Donneau, A.F.; Reginster, J.Y. Responder Profile to Pharmaceutical-Grade Chondroitin Sulfate: An Analysis of the CONCEPT Trial. *Adv. Ther.* 2020, 37, 4641–4648. [CrossRef] [PubMed]
11. Collantes-Estevez, E.; Fernandez-Perez, C. Improved control of osteoarthritis pain and self-reported health status in nonresponders to celecoxib switched to rofecoxib: Results of PAVIA, an open-label post-marketing survey in Spain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003, 19, 402–410. [CrossRef] [PubMed]
12. Zhang, W.; Robertson, J.; Jones, A.C.; Dieppe, P.A.; Doherty, M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: Meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67, 1716–1723. [CrossRef] [PubMed]
13. Migliore, A.; Massafra, U.; Bizzi, E.; Tormenta, S.; Cassol, M.; Granata, M. Duration of symptom relief after intra-articular injection of hyaluronic acid combined with sorbitol (anti-ox-vs) in symptomatic hip osteoarthritis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2014, 27, 245–252. [CrossRef] [PubMed]
14. Conrozier, T. Is the Addition of a Polyol to Hyaluronic Acid a Significant Advance in the Treatment of Osteoarthritis? *Curr. Rheumatol. Rev.* 2018, 14, 226–230. [CrossRef] [PubMed]
15. Mongkhon, J.M.; Thach, M.; Shi, Q.; Fernandes, J.C.; Fahmi, H.; Benderdour, M. Sorbitol-modified hyaluronic acid reduces oxidative stress, apoptosis and mediators of inflammation and catabolism in human osteoarthritic chondrocytes. *Inflamm. Res.* 2014, 63, 691–701. [CrossRef] [PubMed]
16. Webner, D.; Huang, Y.; Hummer, C.D., 3rd. Intraarticular Hyaluronic Acid Preparations for Knee Osteoarthritis: Are Some Better Than Others? *Cartilage* 2021. [CrossRef] [PubMed]
17. Costello, C.A.; Hu, T.; Liu, M.; Zhang, W.; Furey, A.; Fan, Z.; Rahman, P.; Randell, E.W.; Zhai, G. Differential correlation network analysis identified novel metabolomics signatures for non-responders to total joint replacement in primary osteoarthritis patients. *Metabolomics* 2020, 16, 61. [CrossRef] [PubMed]
18. Hulme, C.H.; Wilson, E.L.; Peffers, M.J.; Roberts, S.; Simpson, D.M.; Richardson, J.B.; Gallacher, P.; Wright, K.T. Autologous chondrocyte implantation-derived synovial fluids display distinct responder and non-responder proteomic profiles. *Arthritis Res. Ther.* 2017, 19, 150. [CrossRef] [PubMed]
19. Zhai, G.; Pelletier, J.P.; Liu, M.; Randell, E.W.; Rahman, P.; Martel-Pelletier, J. Serum lysophosphatidylcholines to phosphatidylcholines ratio is associated with symptomatic responders to symptomatic drugs in knee osteoarthritis patients. *Arthritis Res. Ther.* 2019, 21, 224. [CrossRef] [PubMed]